





Document public

# Composés perturbateurs endocriniens et autres molécules organiques émergentes dans les eaux souterraines : état des lieux

Rapport final

**BRGM/RP-54484-FR**  
Janvier 2006

Étude réalisée dans le cadre des projets  
de Service public du BRGM 2005 EAUA05.  
convention 2005 MEDD(DE)-BRGM n°CV03000080-année 3

L. AMALRIC

Avec la collaboration de  
**S. BRISTEAU**

## Vérificateur :

Nom : JEANNOT Roger  
Date : 19/01/06  
Original signé par : Roger JEANNOT

## Approbateur :

Nom : FOUILLAC Anne-Marie  
Date : 03/02/06  
Original signé par : Anne-Marie  
FOUILLAC

Le système de management de la qualité du BRGM est certifié AFAQ ISO 9001:2000.

**Mots clés** : Polluants émergents, Substances pharmaceutiques, Stéroïdes, MTBE, Surfactants non ioniques, Eaux, PBDE, Oestrogènes

En bibliographie, ce rapport sera cité de la façon suivante :

Amalric L. avec la collaboration de Bristeau S. (2006) – Composés perturbateurs endocriniens et autres molécules organiques émergentes dans les eaux souterraines : état des lieux. BRGM/RP-54484-FR, 69 p., 14 ill., 2 ann.

## Synthèse

Les prochaines échéances imposées par le calendrier de la Directive Cadre sur l'Eau et de la Directive fille sur les eaux souterraines (définition du bon état, évaluation des tendances, mise en place des programmes de mesures) nécessitent que de nombreux travaux soient menés sur le thème de la qualité des eaux souterraines.

Les substances émergentes issues de la chimie, principalement des substances organiques –les perturbateurs endocriniens en sont un exemple- posent une série de problèmes nouveaux. Les méthodes de détection, les cinétiques de dégradation ou de durabilité dans les milieux naturels, les effets écologiques sont autant de domaines nouveaux qu'il faut aborder en vue d'adopter des positions argumentées sur ces substances. Le Ministère de l'Environnement et du Développement Durable a sollicité le BRGM pour la rédaction d'un rapport sur l'état des connaissances qui porte sur la nature des polluants émergents (substances pharmaceutiques, vétérinaires, substances organiques à effet perturbateur endocrinien) potentiellement présents dans l'environnement, leur origine et leur mode de transfert depuis les sols jusqu'aux eaux souterraines, sur les limites des traitements des stations d'épuration entraînant le rejet de ces substances dans les eaux, et sur l'état des connaissances européennes sur la présence et la persistance de ces substances dans les eaux.

Au-delà des substances surveillées classiquement dans les eaux (métaux, organochlorés, pesticides, hydrocarbures) on retrouve de nombreuses autres substances chimiques utilisées pour les usages domestiques ou comme produits pharmaceutiques ou cosmétiques. Ce sont des polluants émergents appartenant aux familles des stéroïdes, des médicaments, des produits de dégradation de détergents non ioniques, des sous-produits de désinfection, des retardateurs de flamme bromés, des additifs d'essence. Certains d'entre eux sont connus ou suspectés pour avoir des effets sur les fonctions endocriniennes, tels que les stéroïdes, les alkylphénolpolyéthohylés (détergents non ioniques) et les oestrogènes naturels.

Ce rapport présente l'étude bibliographique réalisée sur la présence de ces polluants émergents, substances pharmaceutiques, stéroïdes et stérols, alkylphénoléthoxylates, retardateurs de flamme et additifs d'essence, dans les eaux de surface.

En Europe, les unités de traitements des eaux usées n'éliminent pas efficacement les **substances pharmaceutiques**. 80% au moins des composés pharmaceutiques entrant sont susceptibles d'être relargués dans les eaux de surface. Les concentrations des substances pharmaceutiques rencontrées dans les eaux de surface sont du domaine des traces : du ng/l au µg/l. Les composés retrouvés sont des bêtabloquants (bisopropanol, et métopropolol détectés à 2 µg/l environ), des hypolipidémiants (bézafibrate entre 270 et 1100 ng/l), des analgésiques/anti-inflammatoires (diclofénac, ibuprofen entre 68 et 266 ng/l), des antibiotiques (sulfaméthoxazole, érythromycine), et des antiépileptiques (carbamazépine 460 ng/l en moyenne).

Le nombre d'études sur la présence des composés pharmaceutiques dans les eaux souterraines est plus réduit. Il semble que l'on trouve une variété de substances pharmaceutiques plus faible que dans les eaux de surface, et à des concentrations variant de 25 ng/l à 1 µg/l.

Dans les effluents traités et les eaux de surface, les concentrations en **oestrogènes** sont généralement faibles car ces substances se dégradent relativement rapidement et s'adsorbent sur les particules de boues. D'après l'excrétion journalière d'oestrogènes par l'homme et les facteurs de dilution, les concentrations attendues dans les eaux sont de l'ordre du ng/l pour les stéroïdes et de l'ordre du µg/l pour les stérols. Dans la rivière Tibre, les oestrogènes 17bêta-estradiol, estrone, estriol et le stérol 17α-éthynylestradiol sont présents à des concentrations de 1 à 8 ng/l, en moyenne. La présence des oestrogènes est due soit à leur élimination incomplète dans la chaîne de traitement des eaux usées, soit à leur formation à partir des dérivés conjugués inactifs de l'acide glucuronique et de l'acide sulfurique sécrétés par l'homme.

L'élimination des **alkylphénolpolyéthoxylates** lors du traitement d'épuration peut atteindre des taux de 45 à 95% suivant les composés. Ils sont biodégradés lors des traitements mais produisent des alkylphénols et des alkylphénolpolyéthoxylates homologues plus courts qui sont plus toxiques et plus rémanents, et qui présentent une activité estrogénique à des concentrations de quelques microgrammes par litre. Les concentrations retrouvées dans les eaux de surface en 4n-nonylphénol varient de quelques ng/l à quelques µg/l.

Le **MTBE** (méthyl-tertbutyl éther), additif des essences est particulièrement soluble dans l'eau ; il est présent dans les eaux de surface et souterraines à des concentrations pouvant atteindre quelques dizaines de µg/l. Il provient des zones urbaines et il est difficilement dégradable par les voies biologiques et abiotiques.

Les retardateurs de flamme (**PBDE**) sont des molécules stables et, du fait de leur caractère hydrophobe, persistantes dans les sédiments et les tissus lipophiles des organismes vivants. On ne les retrouvera donc pas en solution dans les eaux de surface et souterraines.

Malgré les faibles concentrations retrouvées dans les échantillons environnementaux aqueux, ces composés, substances pharmaceutiques, stéroïdes, stérols, alkylphénoléthoxylates, retardateurs de flamme et additifs d'essence sont susceptibles d'engendrer des effets néfastes sur les organismes peuplant ce milieu et sur l'homme. De plus, la fraction adsorbée sur les sédiments peut être une autre voie d'exposition, susceptible d'entraîner une toxicité chronique pour les organismes qui y demeurent.

# Sommaire

<b>1. Introduction</b> .....	<b>9</b>
<b>2. Les produits pharmaceutiques</b> .....	<b>13</b>
2.1. LES FAMILLES DE COMPOSES PHARMACEUTIQUES.....	13
2.1.1. Les analgésiques et anti-inflammatoires .....	14
2.1.2. Les psychotropes .....	15
2.1.3. Les bêtabloquants .....	15
2.1.4. Les hypolipémiants .....	15
2.1.5. Les antiépileptiques .....	15
2.2. ORIGINE DE LA POLLUTION .....	16
2.3. DEVENIR DANS LES STATIONS D'EPURATION.....	16
2.4. PRESENCE DANS LES EAUX DE SURFACE .....	19
2.5. PRESENCE DANS LES EAUX SOUTERRAINES .....	25
2.6. PRESENCE DANS LES EAUX POTABLES.....	27
2.7. TOXICITE POUR LES ORGANISMES VIVANTS .....	28
2.8. CAS DES PRODUITS VETERINAIRES .....	30
<b>3. Les stérols et les stéroïdes</b> .....	<b>31</b>
3.1. LES COMPOSES .....	31
3.2. ORIGINE DE LA POLLUTION .....	31
3.3. DEVENIR DANS LES STATIONS D'EPURATION.....	32
3.4. PRESENCE DANS LES EAUX DE RESSOURCES .....	33
3.5. TOXICITE .....	34
<b>4. Les surfactants non ioniques : alkylphénoléthoxylates</b> .....	<b>35</b>
4.1. LES COMPOSES .....	35
4.2. ORIGINE DE LA CONTAMINATION .....	35

4.3. PRESENCE DANS LES EAUX DE RESSOURCES .....	36
4.4. TOXICITE .....	37
<b>5. Les retardateurs de flamme bromés (PBDE) .....</b>	<b>39</b>
5.1. LES COMPOSES .....	39
5.2. ORIGINE DE LA POLLUTION .....	40
5.3. TOXICITE .....	41
<b>6. Les additifs d'essence : MTBE.....</b>	<b>43</b>
6.1. PRESENCE DANS L'ENVIRONNEMENT .....	43
6.2. TOXICITE .....	45
<b>7. Conclusion.....</b>	<b>47</b>
<b>Les stéroïdes :</b> .....	<b>65</b>
Les oestrogènes : .....	65
Les progestogènes : .....	66
<b>Les surfactants :</b> .....	<b>67</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>53</b>

## Liste des illustrations

Illustration 1 : Source, type et exemples de substances dont on a mentionné qu'elles pouvaient perturber les systèmes endocriniens [4].	11
Illustration 2 : Données sur les quantités de médicaments vendues sur prescription en France en 2002 [6 et 9].	14
Illustration 3 : Rendement d'élimination de certains composés pharmaceutiques dans les stations d'épuration.	17
Illustration 4 : Concentrations maximales des composés pharmaceutiques analysés dans les rivières Po et Lombrò en 1997 et 2001 [26].	20
Illustration 5 : Stabilité de certains composés pharmaceutiques dans l'eau [27-29] ( $t_{50}$ : temps de demi-vie, STEP : station d'épuration).	21
Illustration 6 : Concentrations des substances pharmaceutiques retrouvées dans les rivières allemandes [30].	22
Illustration 7 : Nombre d'échantillons d'eaux de surface positifs pour les différentes gammes de concentrations, en composés pharmaceutiques [33].	23
Illustration 8 : Concentrations des substances pharmaceutiques identifiées dans les effluents lyonnais [14].	24
Illustration 9 : Nombre d'échantillons d'eaux souterraines contenant les différents composés pharmaceutiques [33].	26
Illustration 10 : Nombre de puits positifs et concentrations pour les composés pharmaceutiques détectés dans au moins 3 puits sur 105 [36].	27
Illustration 11 : Excrétion journalière moyenne d'oestrogènes chez l'homme et la femme ( $\mu\text{g}/24\text{h}$ ) [47 et 48].	32
Illustration 12 : Concentrations en stéroïdes attendues dans les eaux de surface, en ng/l (nd : non détecté).	33
Illustration 13 : Concentrations en oestrogènes dans le fleuve Tiber, en ng/l [50].	34
Illustration 14 : Concentrations en alkylphénols dans les eaux de surface, en ng/l.	36

## Liste des annexes

Annexe 1 : Formule de certains composés pharmaceutiques	57
Annexe 2 : Formule des stéroïdes, stérols et surfactants	63



# 1. Introduction

Les prochaines échéances imposées par le calendrier de la Directive Cadre sur l'Eau et de la Directive fille sur les eaux souterraines (définition du bon état, évaluation des tendances, mise en place des programmes de mesures) nécessitent que de nombreux travaux soient menés sur le thème de la qualité des eaux souterraines.

Les polluants émergents sont des substances nouvellement commercialisées et qui présentent un certain degré de nocivité pour l'environnement ou, au contraire, des substances anciennes dont la dangerosité pour l'environnement aquatique a été sous-estimée.

Au-delà des substances surveillées classiquement (métaux, organochlorés, pesticides, hydrocarbures), une préoccupation de plus en plus sensible se fait jour sur les éventuels effets de nombreuses autres substances chimiques que l'on retrouve pour les usages domestiques ou comme produits cosmétiques ou pharmaceutiques (antibiotiques, hormones, stéroïdes). Ces substances peuvent être qualifiées comme contaminants émergents compte tenu du peu de données dans les milieux aquatiques les concernant, du fait des difficultés analytiques pour mesurer leur présence à de faibles concentrations. Par ailleurs, de nombreuses substances ne sont pas détruites par le traitement des stations d'épuration et persistent dans les milieux aquatiques et les effets potentiels sur les écosystèmes aquatiques sont très peu connus.

Parmi ces polluants émergents sont notamment concernés certains stéroïdes, des médicaments soumis ou non à des prescriptions médicales (antibiotiques, hormones), les produits de dégradation de détergents non ioniques (composés du nonyl- et octyl-phénol), des désinfectants, des phtalates, des retardateurs de flamme, des antioxydants. La plupart de ces substances identifiées sont connues ou suspectées pour avoir des effets sur les fonctions endocriniennes.

C'est dans ce cadre que le Ministère de l'Ecologie et du Développement Durable a confié au BRGM une étude bibliographique sur ces nouvelles substances. Cette étude s'inscrit dans la convention d'application 2005 MEDD/BRGM n°CV030080, année 3.

Le développement de nouvelles méthodes d'analyse plus sensibles, à la fois pour détecter les composés chimiques et pour évaluer leurs effets biologiques, a permis à la communauté scientifique de détecter de très petites quantités de nouveaux contaminants chimiques non légiférés, qui n'étaient auparavant pas détectés ou dont le risque n'était pas considéré. Ces composés sont communément regroupés sous le terme de substances ou **polluants émergents**. Le professeur LEFEUVRE (Muséum national d'Histoire Naturelle) utilise la définition suivante : "Les polluants émergents sont des substances nouvellement commercialisés et qui présentent un certain degré de nocivité pour l'environnement ou, au contraire, des substances anciennes dont la dangerosité pour l'environnement aquatique a été sous-estimée" [1].

L'objectif de l'étude est d'établir l'état des connaissances sur la nature des polluants émergents (substances pharmaceutiques, vétérinaires, substances organiques à effet perturbateur endocrinien) potentiellement présents dans l'environnement, leur origine et leur mode de transfert depuis les sols jusqu'aux eaux souterraines, sur les limites des traitements des stations d'épuration entraînant le rejet de ces substances dans les eaux, et sur l'état des connaissances européennes sur la présence et la persistance de ces substances dans les eaux.

Au-delà des substances surveillées classiquement dans les eaux (métaux, organochlorés, pesticides, hydrocarbures) on retrouve de nombreuses autres substances chimiques utilisées pour les usages domestiques ou comme produits pharmaceutiques ou cosmétiques (antibiotiques, hormones, stéroïdes). Par ailleurs, de nombreuses substances ne sont pas détruites par le traitement des stations d'épuration et persistent dans les milieux aquatiques. De plus et les effets potentiels de ces substances sur les écosystèmes aquatiques sont très peu connus.

Parmi ces polluants émergents on trouve des **stéroïdes**, des **médicaments** soumis ou non à des prescriptions médicales (antibiotiques, hormones), des produits de dégradation de **détergents** non ioniques (alkylphénolpolyéthoxylés), des **sous-produits de désinfection**, des **retardateurs de flamme bromés**, des **additifs d'essence**, des **phtalates** et des **organoétains** [2].

Certaines de ces substances sont connues ou suspectées pour avoir des effets sur les fonctions endocriniennes. Les **perturbateurs endocriniens** ont une influence sur la synthèse, la sécrétion, le transport, l'action et l'élimination des hormones des organismes vivants. Certaines substances peuvent interagir avec les systèmes endocriniens et perturber de plusieurs façons les fonctions normales :

- elles peuvent agir comme une hormone naturelle et se lier à un récepteur, ce qui donne une réponse similaire,
- elles peuvent se lier à un récepteur et empêcher une réponse normale,
- elles peuvent gêner le mécanisme par lequel les hormones naturelles et les récepteurs sont synthétisés et contrôlés.

Compte tenu de la complexité des systèmes endocriniens, il n'est pas surprenant que l'éventail des substances qui le perturbe soit large et varié et qu'il comprenne des produits chimiques à la fois naturels et synthétiques. Il s'agit des **stéroïdes**, **pesticides** ( $\alpha$ -endosulfan,  $\beta$ -endosulfan, endosulfan-sulfate, endosulfan-éther, endosulfan-lactone [3], triazines, trifluraline, perméthrine, dieldrine, lindane, DDT [4]), **phtalates**, **tensioactifs** (alkylphénolpolyéthoxylés), **dioxines**, polychlorobiphényles (**PCB**), **organoétains** et **oestrogènes** naturels. L'illustration 1 donne des exemples de sources de pollution pour les différents composés dont on a mentionné qu'ils pouvaient perturber les systèmes endocriniens.

Un intérêt récent concerne les produits **pharmaceutiques**. Ils sont supposés avoir des effets estrogéniques sur la faune et sur l'homme et être responsables de la résistance bactérienne.

Exemples de source	Catégories (utilisation)	Exemple de substances
Incinération et mise en décharge	Composés polychlorés (production industrielle)	Dioxines polychlorés, biphényles polychlorés
Ruissellement agricole et transport atmosphérique	Pesticides organochlorés (insecticides dont bon nombre sont maintenant éliminés)	DDT, dieldrine, lindane
Ruissellement agricole	Pesticides actuellement utilisés	Triazines, trifluraline, perméthrine
Ports	Organoétains (agents antisalissures des coques de bateaux)	Tributyl étain
Effluents industriels et municipaux	Alkylphénols (surfactants)	Nonylphénol
Effluents industriels	Phtalates (agents plastifiants)	Phtalate de dibutyle, phtalate de benzyle et de butyle
Effluents municipaux et ruissellement agricole	Hormones naturelles (produites par les animaux), stéroïdes synthétiques (contraceptifs)	17B-estradiol, estrone, éthinil estradiol, testostérone
Effluents des fabriques de papier	Phytoestrogènes (retrouvés dans les plantes)	Isoflavones, ligans, coumestans

*Illustration 1 : Source, type et exemples de substances dont on a mentionné qu'elles pouvaient perturber les systèmes endocriniens [4].*

Ce rapport traite des polluants émergents qui ont été considérés récemment et qui sont particulièrement pertinents et susceptibles de se retrouver dans les eaux naturelles : les composés **pharmaceutiques**, les **oestrogènes**, les **stéroïdes**, les **retardateurs de flamme bromés**, les **alkylphénolpolyéthoxylés** et les **additifs d'essence**.



## 2. Les produits pharmaceutiques

La découverte, la production et l'utilisation thérapeutique des produits pharmaceutiques ont été des étapes essentielles dans le développement de notre civilisation. Cependant, ces progrès ont eu une conséquence inattendue bien que prévisible : la pollution des eaux de ces composés et leurs métabolites. En effet, la présence de produits pharmaceutiques dans l'environnement a été mise en évidence pour la première fois dans les années 80 et de nombreuses études réalisées en Europe et aux Etats-Unis depuis 1998 confirment cette présence. La contamination de l'eau du robinet par des substances pharmaceutiques a été montrée récemment aux Etats-Unis et en Allemagne. Ainsi certains produits pharmaceutiques sont actuellement considérés comme futurs contaminants possibles de l'eau de boisson pour la liste CLL (Contaminants Candidate List) de l'Agence Américaine de l'Environnement (EPA), liste des polluants non légiférés à ce jour mais qui devront être considérés dans la future réglementation [5].

### 2.1. LES FAMILLES DE COMPOSES PHARMACEUTIQUES

D'après les données de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie de 2002 [6], confirmées par celles de 2003, les quatre premiers médicaments les plus prescrits en quantité en France sont des antalgiques à base de paracétamol seul (Efferalgan<sup>®</sup>, Doliprane<sup>®</sup>, Dafalgan<sup>®</sup>) ou associé (Di-Antalvic<sup>®</sup>). Certains de ces médicaments sont également vendus sans prescription, ce qui augmente encore les quantités consommées et par conséquent excrétées.

Après les antalgiques, ce sont les psychotropes qui sont le plus prescrits : l'hypnotique Stilnox<sup>®</sup> est au cinquième rang. Avec près de deux millions et demi de Français qui consomment des médicaments psychoactifs (80 millions de boîtes vendues par an), la France est le premier consommateur mondial de médicaments psychotropes [7]. Les benzodiazépines comme le Xanax<sup>®</sup>, le Lexomil<sup>®</sup>, le Temesta<sup>®</sup>, et le Seresta<sup>®</sup> sont parmi les 75 spécialités les plus prescrites. Si certains de ces médicaments psychoactifs semblent être moins prescrits (notamment le Prozac<sup>®</sup> et le Valium<sup>®</sup>), c'est parce qu'ils ont à présent des génériques. Par conséquent, leur principe actif est toujours autant consommé. Une étude de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé [8] montre d'ailleurs qu'entre 1991 et 2001, "les ventes des médicaments du système nerveux ont augmenté à un rythme supérieur à celui de l'ensemble des spécialités pharmaceutiques" et plus particulièrement les analgésiques, les antiépileptiques et les psycholeptiques.

L'illustration 2 regroupe les substances pharmaceutiques les plus commercialisées en France. L'annexe 1 présente les formules chimiques des composés pharmaceutiques.

		Rang	Unités (10 <sup>6</sup> /an)	Quantités (T/an)
Alprazolam	Psychotrope	29	11	159
Bézafibrate	Hypolipidémiant			
Bromazépam	Psychotrope	33	10	2
Diazépam	Psychotrope			
Diclofénac	Anti inflammatoire	25	11	16
Fénofibrate	Hypolipidémiant	31	11	64
Fluoxétine	Psychotrope	39	9	5
Ibuprofène	Anti inflammatoire	5	17	136
Kétoprofène	Anti inflammatoire	20	12	37
Lorazépam	Psychotrope	43	8	0,6
Oxazépam	Psychotrope	89	5	5
Paracétamol	Antalgique	1	270	2160
Zolpidem	Psychotrope	10	20	3

*Illustration 2 : Données sur les quantités de médicaments vendues sur prescription en France en 2002 [6 et 9].*

### 2.1.1. Les analgésiques et anti-inflammatoires

Le paracétamol est un analgésique : médicament qui diminue ou supprime la douleur [9]. C'est la molécule la plus prescrite en France en volume : 270 millions de boîtes vendues en 2002, soit plus de 2000 tonnes de principe actif par an [6].

L'ibuprofène, le kétoprofène, le naproxène et le diclofénac sont des anti-inflammatoires non stéroïdiens : ils soulagent l'inflammation, la douleur et la raideur associées à diverses affections en inhibant la production de prostaglandines. Ils ont également un effet analgésique [9]. L'ibuprofène, le diclofénac et le kétoprofène font partie des 25 molécules les plus prescrites en France [6].

### **2.1.2. Les psychotropes**

Le zolpidem est un hypnotique de type benzodiazépine prescrit pour provoquer et/ou maintenir le sommeil [9]. Le Stilnox<sup>®</sup> est le cinquième médicament le plus prescrit en France (le premier psychotrope) et le zolpidem est la dixième molécule la plus vendue [6].

La fluoxétine est un antidépresseur de type inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) [9]. Bien que les ventes du Prozac<sup>®</sup> soient en baisse depuis quelques années, l'existence de génériques fait que cela reste une des molécules les plus consommées [6].

L'alprazolam, le bromazépan, le diazépam, le lorazépam et l'oxazépam sont des anxiolytiques de type benzodiazépine prescrits pour les traitements longue durée des manifestations d'anxiété et d'angoisse [9]. Ces cinq molécules font partie des 100 molécules les plus prescrites en France [6], à l'exception du diazépam pour lequel il n'y a pas de données de consommation, mais qui fait partie des molécules les plus étudiées par les auteurs européens [10 et 11].

### **2.1.3. Les bêtabloquants**

Le métoprolol et le propranolol réduisent ainsi le rythme cardiaque [9]. Il n'existe pas de données de consommation de ces molécules en France, mais parmi les différents bêtabloquants recherchés dans l'environnement, ce sont les deux qui sont le plus fréquemment détectés et en plus grandes quantités [10, 12-14].

### **2.1.4. Les hypolipidémiants**

Le fénofibrate et le bézafibrate réduisent le taux de lipides sanguins en empêchant l'absorption des sels biliaires dans l'intestin ou en modifiant la métabolisation dans le foie des acides gras sanguins en divers types de lipides [9]. Le fénofibrate se trouve au 31<sup>ème</sup> rang des molécules les plus prescrites, notamment pour sa spécialité Lipanthyl<sup>®</sup>, qui est au rang 48 des médicaments les plus prescrits [15]. Par ailleurs, ces deux composés ont été retrouvés à plusieurs reprises dans l'environnement [10, 11 et 14].

### **2.1.5. Les antiépileptiques**

La carbamazépine est un anti-convulsivant qui permet de prévenir, réduire ou faire cesser les crises convulsives (en général causées par l'épilepsie), en inhibant l'activité électrique des cellules du cerveau [9]. C'est une molécule particulièrement étudiée actuellement, en raison de sa forte persistance dans l'environnement [10 et 14].

## 2.2. ORIGINE DE LA POLLUTION

En général, les médicaments ingérés par les patients sont excrétés principalement sous leur forme inactivée (métabolites). Cependant, pour certaines molécules les produits excrétés peuvent présenter une activité biologique une fois dans l'environnement pour deux raisons:

- si la métabolisation n'est pas complète et que la forme active prédomine comme c'est le cas par exemple pour le bézafibrate
- ou si les métabolites sont eux-mêmes actifs.

Ces produits se retrouvent alors dans le réseau d'eaux usées, et sont traités variablement dans les stations d'épuration [16].

Il existe une autre voie de contamination du milieu naturel : les médicaments jetés avec les déchets ménagers peuvent polluer les sols et les eaux souterraines en cas d'enfouissement en décharge [17].

Par ailleurs, les hôpitaux sont une source de rejets de certains médicaments, d'anesthésiques, de désinfectants et de produits d'aide au diagnostic (produits de contraste pour l'imagerie par rayons X par exemple). Toutes ces substances peuvent se retrouver dans les eaux usées [18].

## 2.3. DEVENIR DANS LES STATIONS D'EPURATION

Les résidus de produits pharmaceutiques présents dans les réseaux d'eaux usées domestiques sont traités dans les stations d'épuration. Ils y sont éliminés partiellement et les métabolites conjugués peuvent même être hydrolysés lors d'un traitement biologique pour donner à nouveau le composé parent [16].

Le rendement d'élimination des molécules pharmaceutiques dans les stations d'épuration est fonction des caractéristiques des stations (procédés, taille, nature des influents), mais également des propriétés physico-chimiques des molécules et de leurs métabolites [10] (illustration 3).

Composé	Taux d'élimination	Pays
Bézafibrate	27%-50%	Brésil [19]
	83%	Allemagne [10]
Carbamazépine	7%	Allemagne [10]
Diclofénac	9%-75%	Brésil [19]
	69%	Allemagne [10]
Ibuprofène	22%-75%	Brésil [19]
	90%	Allemagne [10]
	63%	Espagne [20]
Kétoprofène	48%-69%	Brésil [19]
Métoprolol	83%	Allemagne [10]
Naproxène	15%-78%	Brésil [19]
	66%	Allemagne [10]
	43%	Espagne [20]
Propranolol	96%	Allemagne [10]

*Illustration 3 : Rendement d'élimination de certains composés pharmaceutiques dans les stations d'épuration.*

Le devenir des molécules (principes actifs ou métabolites) selon leurs propriétés physico-chimiques peut se résumer ainsi [17] :

- les composés biodégradables comme l'aspirine sont minéralisés en CO<sub>2</sub> et en eau,
- les composés lipophiles comme le bézafibrate vont s'adsorber dans les boues,
- les composés hydrophiles tels que le paracétamol se retrouveront directement dans les effluents puis dans les eaux de surface.

L'élimination de l'ibuprofène peut varier considérablement selon les procédés mis en place dans différentes stations d'épuration du Royaume-Uni : pour une grande station avec procédé de traitement des boues activées ou bassin d'oxydation, le taux de dégradation est de 80 à 100%, alors que pour une petite station avec filtre biologique ou lits tubulaires ce taux n'est que de 14 à 44% [21]. Cela avait déjà été montré en 1999 dans des stations d'épuration brésiliennes pour neuf anti-inflammatoires et hypolipémiants, dont l'ibuprofène [19].

L'influence des traitements oxydants et particulièrement de l'ozonation sur les produits pharmaceutiques et leurs métabolites a été étudiée à plusieurs reprises et il a été observé que le diclofénac, l'ibuprofène et l'acide clofibrique étaient mieux dégradés par un mélange ozone/eau oxygénée que par l'ozone seul grâce à la formation de radicaux libres réactifs : plus de 98% des molécules étaient ainsi éliminées avec une concentration de 5 mg/l en ozone et 1,8 mg/l en H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> pendant 10 minutes [22]. A des concentrations suffisamment élevées (10-15 mg/l) pendant 18 minutes, l'ozone seul était suffisant pour éliminer plusieurs classes de composés : bêtabloquants, analgésiques, métabolites d'hypolipémiants, antiépileptiques, oestrogènes et parfums musqués. Le diclofenac et la carbamazépine sont réduits de plus de 90% avec un traitement à l'ozone, le bézafibrate de 50% tandis que l'acide clofibrique reste intact, même à des concentrations élevées en ozone [23]. L'acide clofibrique n'est pas non plus retenu par les granulés de charbon actifs. Les produits de contraste pour l'imagerie par rayons X ne sont pas dégradés non plus [23].

Les conditions atmosphériques peuvent également avoir un impact sur l'efficacité des stations d'épuration : les rendements d'élimination de certains composés pharmaceutiques comme les anti-inflammatoires sont considérablement diminués en période de pluies intenses, en raison de l'augmentation des débits et de la dilution, qui ont modifié les conditions de floculation et d'adsorption [10].

Cependant, il ne faut pas oublier que l'élimination des produits pharmaceutiques ne signifie pas leur destruction complète : ils peuvent être dégradés en produits également actifs. La présence de métabolites dans les effluents est rarement mesurée car peu d'entre eux sont disponibles comme standards chimiques et il peut y avoir de nombreux métabolites possibles pour chaque molécule [17]. Il faut remarquer que les métabolites sont en général plus polaires que les composés parents et sont donc persistants dans l'environnement [16 et 17].

Outre les phénomènes de dégradation "contrôlée" dans les stations d'épuration, il existe également des phénomènes spontanés de bio- et photo dégradation ayant lieu dans le milieu naturel. Il a ainsi été observé que le diclofénac est naturellement photodégradé, notamment à la surface des lacs.

La photo dégradation divise environ par 5 le temps de demi-vie de certains composés pharmaceutiques en milieu aqueux : ainsi la carbamazépine a un t<sub>1/2</sub> de 100 jours en été contre 500 en hiver et le diclofénac de 0,25 et 1,5 respectivement [14]. Par ailleurs, la présence de nitrates augmente en général le taux de photo dégradation par la formation de radicaux libres HO<sup>•</sup> qui réagissent avec le substrat. La présence d'acides humiques peut également augmenter la photo dégradation par formation d'espèces

réactives de l'oxygène (cas du propranolol), ou au contraire la diminuer en absorbant les radiations UV et agissant ainsi comme un filtre (cas de la carbamazépine).

**En résumé, en Europe, les unités de traitements des eaux usées n'éliminent pas efficacement les substances pharmaceutiques. 80% au moins des composés pharmaceutiques entrant sont susceptibles d'être relargués dans les eaux de surface [24 et 25].**

Les composés se trouvant dans les effluents après traitement sont distribués directement dans les eaux superficielles. Ceux contenus dans les boues sont susceptibles de contaminer les sols et de là les eaux souterraines et les eaux de surface, notamment en raison de l'épandage.

## **2.4. PRESENCE DANS LES EAUX DE SURFACE**

Du fait de leur élimination incomplète dans les stations de traitement des eaux usées, certains produits pharmaceutiques se retrouvent dans les rivières, où ils sont présents en quantités détectables malgré la dilution, et dans les eaux souterraines même si le sol fait office de filtre naturel. Certains composés présents dans les effluents vont également s'adsorber aux sédiments.

Une étude sur la présence de produits pharmaceutiques dans l'environnement a été réalisée en Allemagne en 1998 [10]. Elle montre la présence de metoprolol, propranolol, carbamazépine et phénazone dans les effluents de stations d'épuration. La concentration maximale observée est de 6,3 µg/l en carbamazépine.

En Italie, en 1997 neuf médicaments à usage humain ont été mesurés entre 0,1 et 250 ng/l dans les eaux de la rivière Po qui collecte les effluents d'une vaste zone industrialisée au nord de l'Italie et de la rivière Lambro qui collecte les eaux usées de Milan [11] (illustration 4). Les eaux de ces rivières ont été analysées en 2001 avec des méthodes modifiées et une liste de substances pharmaceutiques plus étendue [26]. 13 médicaments à usage humain ont alors été mesurés (illustration 4) à des concentrations pouvant atteindre 250 ng/L pour le lincomycine (antibactérien).

	Campagne de 1997 concentration maximale ng/l	Campagne de 2001 concentration maximale ng/l
Amoxicilin (antibactérien)	non analysé	non détecté
Aténolol ( $\beta$ -bloquant)	84,3	41,7
Bézafibrate	22,4	2,75
Ceftriaxone (antibactérien)	non détecté	non détecté
Ciprofloxacine (antibactérien)	non analysé	26,1
Clarithromycine (antibactérien)	non analysé	20,3
Enalapril antihypertenseur)	non analysé	0,54
Erythromycine (antibactérien)	0,9	15,9
Furosémide (diurétique)	88	67,2
Hydrochlorothiazide (diurétique)	non analysé	24,4
Ibuprofène	4,0	9,8
Lincomycine (antibactérien)	4,6	249
Oméprazole (ulcère)	non analysé	non détecté
Ranitidine (ulcère)	9,4	4,0
Salbutamol (broncho-dilatateur)	4,6	2,5
Spiramycine (antibactérien)	68,3	43,8

*Illustration 4 : Concentrations maximales des composés pharmaceutiques analysés dans les rivières Po et Lombrone en 1997 et 2001 [26].*

Ces travaux ont ainsi permis d'identifier une liste de polluants prioritaires : ofloxacine, furosémide, aténolol, hydrochlorothiazide, carbamazépine, ibuprofène, spiramycine, bézafibrate, érythromycine, lincomycine et clarithromycine. Ces résultats sont attendus pour une partie des molécules compte tenu de leur stabilité dans l'eau (illustration 5) et de leur charge prévisible dans l'environnement (obtenue en corrigeant la quantité annuelle prescrite par leur rendement d'excrétion par l'homme). En revanche certaines molécules sont inattendues, comme l'ibuprofène et le bézafibrate compte tenu de leur

temps de demi-vie court et de leur dégradation rapide dans les stations d'épuration [27].

Composés	Stabilité dans l'eau	Commentaires
Amoxicilin	$t_{90} < 2$ j	Stabilité faible
Aténolol	Stable pendant 40 j (5-25°C) $t_{50} = 45,2$ h pH 7,4	Stabilité modérée
Bézafibrate	83% dégradé en 6 j dans les STEP	Stabilité faible
Carbamazépine	$t_{50} = 100$ j	Stabilité prolongée
Ceftriaxone	$t_{90} = 250$ h (pH 6, 20°C)	Stabilité faible
Ciprofloxacine	Stabilité > 40 j en bouteille fermée $t_{50} = 1,6 - 2,5$ j dans les STEP	Stabilité modérée
Clarithromycine	$t_{50} = 1,3$ h pH 2, 37°C $t_{50} = 17$ min pH 1,39	Stabilité modérée
Enalapril	Stable 56 j (25°C) - Stable 91 j (4°C)	Stabilité prolongée
Erythromycine	$t_{50} > 1$ an - 11,5 j à 20°C	Stabilité prolongée
Furosémide	Stable 90 j pH 5,2 Stable à 96% 240 j pH 5,2	Stabilité prolongée
Ibuprofène	$t_{50} < 1$ j 90% dégradé en 6 j dans les STEP	Stabilité faible
Ofloxacin	$t_{50} = 10,6$ j	Stabilité modérée
Oméprazole	Stable à 70% 1-2 j pH 5,9-7 Stable à 26% 14 j pH 7,8 Stable à 94% > 100 j pH 11 Stable à 73% 6 j pH 7	Stabilité faible
Ranitidine	Stable 160 h pH 6,18, 65°C	Stabilité prolongée
Sulphaméthoxazole	$t_{50} = 2,4$ j	Stabilité faible

Illustration 5 : Stabilité de certains composés pharmaceutiques dans l'eau [27-29] ( $t_{50}$  : temps de demi-vie, STEP : station d'épuration).

En Allemagne [10] le metoprolol, propranolol, carbamazépine et phénazone ont été observés dans les rivières. La concentration maximale observée est de 2,3 µg/l en metoprolol.

Une autre étude [30] sur 11 cours d'eaux a montré la présence de caféine dans tous les échantillons, de propyphénazone (9 cours d'eaux), de 4-aminoantipyrène (1 cours d'eaux), de diazépam (2 cours d'eaux) et de glibenclamide (1 cours d'eaux). Les concentrations (illustration 6) varient de 13 à 880 ng/l. Ce sont les effluents des stations d'épuration qui sont vraisemblablement à l'origine de la contamination en caféine et propyphénazone. La présence du 4-aminoantipyrène et du glibenclamide dans une seule rivière (Main) est due à l'usine de fabrication de produits pharmaceutiques située à proximité.

Composés	Concentration maximale µg/l
caféine	0,88
propyphénazone	0,10
4-aminoantipyrène	0,63
diazépam	0,033
glibenclamide	0,013

*Illustration 6 : Concentrations des substances pharmaceutiques retrouvées dans les rivières allemandes [30].*

Ashton [12] a détecté 10 médicaments et antibiotiques dans des effluents de stations d'épuration et 8 dans des rivières anglaises. Par ailleurs, il a remarqué la présence de certains de ces composés (surtout l'ibuprofène) non seulement en aval des stations d'épuration, mais également en amont, ce qui dénoterait la grande persistance dans l'environnement de ces molécules et également la possibilité d'autres voies de contamination des rivières (ruissellement).

Une étude sur la rivière Tyne (Royaume Uni) montre des concentrations en substances pharmaceutiques dans les 18 points analysés, qui varient de 4 à 2370 ng/l. Les composés détectés dans 100% des échantillons sont le clotrimazole (6 à 34 ng/l), propranolol (35 à 107 ng/l), taxomifène (27 à 212 ng/l), ibuprofène (144 à 2370 ng/l) et triméthoprim (4 à 19 ng/l) ; puis le dextropropoxyphène (9 à 98 ng/l) pour 44% des points, et l'érythromycine (5 à 70 ng/l) pour 50% des points [31]. L'entrée de ces substances est due à une station d'épuration et sa localisation géographique démontre la possibilité d'un transport à grande échelle et des effets de dilution.

Une étude spécifique sur les antibiotiques en Allemagne [32] a permis la détection de certains de ces antibiotiques à la concentration maximale de 6 µg/L dans des effluents, 1,7 µg/L dans des eaux de surface et 0,47 µg/L dans des eaux souterraines. Il a été

remarqué que ni les tétracyclines ni les pénicillines n'ont été détectées, probablement parce qu'elles s'adsorbent sur les boues et/ou parce qu'elles subissent une biodégradation.

En suisse le triclosan et le méthyl triclosan (produit de dégradation du triclosan) ont été détectés jusqu'à des concentrations de 74 et 2 ng/l dans des lacs et une rivière, respectivement [13]. Ces deux composés ne sont pas photodégradés et persistent donc.

Une étude aux Pays-Bas [33] a analysé 19 eaux de surface, 15 eaux souterraines et 22 eaux potables pour rechercher 13 composés pharmaceutiques : acide acétylsalicylique, bézafibrate, bisoprolol carbamazépine, chloramphénicol, acide clofibrique, diclofenac, érythromycine, fénofibrate, ibuprofène, métoprolol, paracétamol et sulfaméthoxazole. Les eaux de surface sont les plus contaminées des 3 types d'eaux ; elles contiennent de 2 à 8 composés. Le composé détecté aux concentrations les plus importantes est la carbamazépine qui dépasse 100 ng/l (illustration 7).

Composé	Nombre d'échantillons positifs pour les gammes de concentrations		
	< 25 ng/l	25-100 ng/l	> 100 ng/l
Acide acétylsalicylique	-	13	-
Bézafibrate	2	2	-
Bisoprolol	5	-	-
Carbamazépine	4	10	2
acide clofibrique	1	-	-
Déhydroérythromycine	5	2	-
Diclofénac	7	-	-
Métoprolol	2	5	-
Sulfaméthoxazole	2	12	-

*Illustration 7 : Nombre d'échantillons d'eaux de surface positifs pour les différentes gammes de concentrations, en composés pharmaceutiques [33].*

Les seules données actuellement publiées sur la présence de produits pharmaceutiques dans l'environnement en France proviennent du projet européen Rempharmawater « Evaluation écotoxicologique et technologies d'élimination des produits pharmaceutiques dans les eaux usées ». Sur 26 principes actifs recherchés dans deux effluents de stations proches de Lyon, 22 ont été retrouvés au moins une

fois, dont l'ibuprofène, le naproxène, le kétoprofène et la carbamazépine à des concentrations supérieures à 1 µg/L [14]. Le diclofénac, le métoprolol et le propranolol ont été également quantifiés à des concentrations plus faibles (illustration 8).

	Concentrations (µg/L)
Bézafibrate	1,07
Carbamazépine	0,98 – 1,2
Diclofénac	0,25 – 0,41
Fénofibrate	0,02 – 0,12
Ibuprofène	0,02 – 1,82
Kétoprofène	1,62
Métoprolol	0,08
Naproxène	0,51 – 1,73
Propranolol	0,01 – 0,04

*Illustration 8 : Concentrations des substances pharmaceutiques identifiées dans les effluents lyonnais [14].*

Une recherche assez exhaustive a recensé la présence de 95 composés organiques (pharmaceutiques, plastifiants, surfactants, hormones, phtalates) dans 139 cours d'eaux répartis sur 30 états des Etats-Unis en 1999-2000 [34]. 82 composés dont des produits pharmaceutiques et des hormones (18 composés) ont été retrouvés au moins une fois dans 80% des points. Ces cours d'eaux sont en aval de sites d'urbanisation intense ou d'élevage de bétails. Les composés retrouvés le plus fréquemment sont le coprostanol (stéroïde), le cholestérol (stéroïde), le N, N-diéthyltoluamide (éloigne les insectes), caféine (stimulant), triclosan (désinfectant antimicrobien), tri(2-chloroéthyl)phosphate (retardateur de flamme) et 4-nonylphenol (produit de dégradation de détergent non ionique). Les composés pharmaceutiques retrouvés (34 composés sur 53) présentent des concentrations médianes de 0,012 à 0,42 µg/l avec un maximum de 1,9 µg/l pour le sulfaméthoxazole (antibiotique), 1,7 µg/l pour la dehydroérythromycine (métabolite de l'érythromycine) et 1,0 pour la codéine (analgésique).

La grande persistance de certains composés permet leur acheminement jusqu'au milieu marin : la présence de neuf médicaments a été mise en évidence dans les estuaires anglais, notamment l'ibuprofène à une concentration maximale de 930 ng/L [35].

**En résumé, de nombreux composés pharmaceutiques sont présents dans les eaux de surface ; ils proviennent des effluents de stations d'épuration. Les concentrations sont du domaine du ng/l au µg/l. Les composés rencontrés sont des bêtabloquants (bisopropanol, et métopropolol détectés à 2 µg/l environ), des hypolipémiants entre 270 et 1100 ng/l (bézafibrate), des analgésiques/anti-inflammatoires entre 68 et 266 ng/l (diclofénac, ibuprofène), des antibiotiques (sulfaméthoxazole, érythromycine), et la carbamazépine (460 ng/l en moyenne).**

## **2.5. PRESENCE DANS LES EAUX SOUTERRAINES**

Des études menées sur les eaux souterraines montrent que les substances pharmaceutiques contaminent également ce compartiment.

Les 15 échantillons d'eaux souterraines analysés aux Pays-Bas [33] sont contaminés par au moins un composé pharmaceutique, le plus souvent par 2 ou 3 molécules (illustration 9). L'acide acétylsalicylique, la carbamazépine et l'acide clofibrique sont les plus fréquemment retrouvés. Les concentrations en composés pharmaceutiques ne dépassent pas 100 ng/l. Si on ne prend pas en compte l'acide acétylsalicylique, seulement 25% des échantillons dépassent une concentration de 25 ng/l.

	Nombre d'échantillons positifs	
	< 25 ng/l	25-100 ng/l
Acide acétylsalicylique	-	11
Bézafibrate	-	-
Bisoprolol	-	-
Carbamazépine	8	2
acide clofibrigue	2	3
Dehydroérythromycine	1	-
Diclofénac	4	-
Métoprolol	-	-
Sulfaméthoxazole	3	-

*Illustration 9 : Nombre d'échantillons d'eaux souterraines contenant les différents composés pharmaceutiques [33].*

Cent cinq puits d'eaux souterraines ont été analysés en Allemagne (Baden-Württemberg) en 2000 [36]. Soixante composés pharmaceutiques et métabolites ont été recherchés. Ils ont été détectés au dessus de 10 ng/l (limite de détection) dans plus d'un tiers des puits (39 puits). 24 des 39 puits positifs ne contiennent qu'une seule molécule pharmaceutique ; les autres puits contiennent de 4 à 10 composés. Huit molécules y ont été détectées au moins trois fois (illustration 9), notamment le diclofénac présent dans 4 échantillons avec une concentration maximale de 590 ng/L, et la carbamazépine présente dans 13 échantillons avec une concentration maximale de 900 ng/L. Les produits de contraste pour l'imagerie par rayons X sont fortement présents (1100 ng/l) ; cela confirme leur absence de dégradation par les procédés utilisés dans les stations d'épuration. Le traçage au bore, et la présence de nonylphénols et bisphénol dans les puits ont permis de montrer que la présence des composés pharmaceutiques est due à l'impact direct ou indirect des eaux usées municipales ou industrielles.

	Nombre de puits positifs (105 au total)	Concentration maximale au ng/l
Sotalol (bêtabloquant)	3	260
Phénazone (analgésique)	5	25
Diclofénac	4	590
Iopamidol (produit de contraste imagerie rayonX)	5	300
Acide amidotrizoïque (produit de contraste imagerie rayonX)	21	1100
Carbamazépine	13	900
Anhydro-érythromycine (macrolide, antibiotique)	10	49
Sulfaméthoaxazole (sulfonamide, antibiotique)	11	410

*Illustration 10 : Nombre de puits positifs et concentrations pour les composés pharmaceutiques détectés dans au moins 3 puits sur 105 [36]*

**En résumé, le nombre d'études sur la présence des composés pharmaceutiques dans les eaux souterraines est plus réduit. Il semble que l'on trouve une variété de substances pharmaceutiques plus faible que dans les eaux de surface, et à des concentrations variant de 25 ng/l à 1 µg/l.**

## 2.6. PRESENCE DANS LES EAUX POTABLES

Les eaux superficielles et souterraines constituant la ressource pour la production d'eau destinée à la consommation humaine, l'homme est le dernier maillon de la chaîne qui provoque la pollution par les médicaments : par sa consommation, il risque en effet de polluer sa propre eau de boisson.

En Italie, 3 composés ont été retrouvés dans un réseau d'eau potable, dont le diazépam à des concentrations comprises entre 20 et 24 ng/L [11]. Certains médicaments et certains métabolites de produits pharmaceutiques sont très persistants dans l'environnement aqueux [37]. Ainsi, l'acide clofibrigue, métabolite du clofibrate (hypolipidémiant), ainsi que le diclofénac, ont été retrouvés à l'état de traces dans le réseau d'eau potable de Berlin (de l'ordre de 10 ng/L).

Au Canada, des concentrations en anti-inflammatoires, antidépresseurs de 0,7 à 4,1 ng/l ont été observées dans l'eau potable. Les procédés conventionnels de traitement de l'eau, coagulation, floculation, sédimentation et charbon actif ne permettent pas de supprimer le naproxen de la rivière Mississippi [38]. En revanche la chloration suivi de l'ozonation et de la filtration ont permis de diminuer le naproxen à une concentration inférieure à la limite de détection.

Aux Pays-Bas [33], 5 des 22 eaux potables analysées étaient positives et contenaient un seul des 13 composés pharmaceutiques recherchés ; les niveaux de concentrations sont de 5 à 100 ng/l. Les composés rencontrés sont l'acide acétylsalicylique (2 échantillons entre 25 et 100 ng/l), la carbamazépine (1 échantillon < 25 ng/l), acide clofibrigue (2 échantillons entre 25 et 100 ng/l) et sulfaméthoxazole (2 échantillons < 25 ng/l).

Il y aurait au moins un facteur 1000 entre la dose ingérée par le biais d'une eau potable contaminée et la dose thérapeutique [39]. En général, ce facteur est même de 150000. Ainsi, même sur une vie complète d'exposition à une eau contaminée, la dose thérapeutique journalière n'est pas atteinte. Néanmoins, on ne peut négliger la nécessité d'évaluer les risques à long terme d'une exposition prolongée à des traces de produits pharmaceutiques et de produits de dégradation, notamment pour certaines populations à risques comme les enfants, les fœtus et les personnes souffrant de déficiences enzymatiques.

Une réflexion sur une modification des procédés de traitement de potabilisation devrait être conduite afin d'éliminer toute trace de ces composés. Le comportement de la carbamazépine dans les stations de potabilisation a été particulièrement étudié en raison de sa faible biodégradabilité et donc de sa forte présence dans les eaux de ressources. Il a été montré que la carbamazépine était entièrement éliminée dans des conditions normales de traitement de potabilisation (10 minutes à 1 mg/l d'ozone).

## 2.7. TOXICITE POUR LES ORGANISMES VIVANTS

Des molécules actives pharmaceutiques peuvent contaminer les sols et les eaux superficielles. La flore et la faune locales sont donc susceptibles d'en subir des effets indésirables.

A ce jour, les principales études écotoxicologiques sur les composés pharmaceutiques portent sur la toxicité aiguë de certaines molécules sur les organismes aquatiques. En général, la toxicité aiguë ( $EC_{50}$ ) pour ces organismes est de l'ordre de 1-100 mg/L [16 et 17], soit des valeurs bien supérieures aux concentrations détectées dans l'environnement.

Par exemple, l'étude de la toxicité aiguë de quatre bêtabloquants et quatre hypolipémiants [40] par un test sur la mobilité des daphnies pendant 48h d'exposition a déclaré ces composés non nocifs pour les animaux aquatiques ( $EC_{50} > 100$  mg/L), sauf le fénofibrate dont la  $EC_{50}$  atteignait 50 mg/L. Cependant, des effets synergiques ont été mis en évidence : des échantillons d'une eau usée non nocive ont été chacun dopés à 2 µg/L de chaque composé ; tous les échantillons provoquaient alors au moins 58% d'inhibition.

Les toxicités combinées de plusieurs médicaments présents dans des mélanges ont été étudiées [41 et 42]. Même si les résidus de produits pharmaceutiques sont en général présents dans les eaux de rivières à des concentrations inférieures à leur concentration sans effet observé (NOEC), on ne peut écarter totalement le risque toxique, puisque certains mélanges sont modélisables par "l'addition concentration". Ainsi le diclofénac et l'ibuprofène présentent un effet toxique pour les daphnies et les algues s'ils sont présents simultanément dans une eau, même chacun en concentration inférieure à sa NOEC respective. Ils auraient donc une action similaire sur ces organismes. En revanche, certains composés sont modélisables en mélange par "l'action indépendante" : par exemple, la carbamazépine et l'acide clofibrigue ont des modes d'action et des cibles différentes et ainsi ne présentent aucun danger réel tant qu'ils sont présents à des concentrations inférieures à leur NOEC.

En ce qui concerne la toxicité chronique, Ferrari [43] a montré que la carbamazépine était plus toxique que le diclofénac, alors qu'en toxicité aiguë ce serait plutôt le contraire. En effet, les concentrations induisant le plus faible effet observé (LOEC) sont toujours de l'ordre de 10 à 100 mg/L selon les tests, mais sont plus faibles pour le diclofénac. En revanche, les LOEC sont de l'ordre de 0,7 à 100 mg/l pour la carbamazépine et varient de 2 à 25 pour le diclofénac. On peut remarquer que les tests effectués n'ont pas tous la même sensibilité.

Par ailleurs, on ne peut négliger le risque que certains composés pharmaceutiques puissent avoir un effet de perturbateur endocrinien. Les médicaments hormonaux (œstrogènes, stéroïdes) tout d'abord, mais également d'autres substances pourraient réagir différemment et à plus faibles doses sur des organismes « non-cibles » que sur l'organisme humain. Par exemple, la fluoxétine est soupçonnée d'avoir un impact important sur les mollusques chez qui la sérotonine contrôle de nombreuses fonctions physiologiques, notamment reproductives.

Par conséquent, à l'heure actuelle on ne peut accuser les résidus de produits pharmaceutiques d'avoir des effets nocifs sur les écosystèmes. Cependant, il n'a pas non plus été prouvé qu'ils soient sans danger et d'avantages d'études écotoxicologiques sont nécessaires pour déterminer leurs toxicités chroniques, leurs effets combinés et leurs effets potentiels de perturbateurs endocriniens.

## 2.8. CAS DES PRODUITS VETERINAIRES

Les animaux constituent une source de pollution de l'environnement par des produits vétérinaires (notamment les antiparasitaires et les antibiotiques), soit par le biais de leurs excréments (épandage du lisier, contamination des sols de prairies), soit par les produits qui leur ont été administrés en usage externe. Ces produits et leurs métabolites se retrouvent alors sur les sols, puis sont susceptibles d'atteindre les eaux superficielles par ruissellement et les eaux souterraines par lixiviation. Il faut également tenir compte des cas d'aquaculture où les produits administrés se retrouvent directement dans les eaux superficielles et s'adsorbent aux sédiments [16].

Une étude allemande estime qu'il existe environ 2700 produits vétérinaires pour 600 principes actifs sur le marché allemand [44]. Certains produits sont utilisés en large quantité jusqu'à 50 tonnes/an. 90% des médicaments vétérinaires sont des antibiotiques et des antiparasitaires.

Il n'existe presque aucun principe actif d'usage strictement vétérinaire. Les principes actifs d'usage vétérinaire sont issus de la pharmacopée humaine ou du domaine phytosanitaire ; il s'agit d'anti-parasitaires, d'antibiotiques et d'antifongiques. Les sources de contamination sont principalement les élevages de production intensive. Par conséquent la pollution liée aux médicaments vétérinaires devrait être plus ponctuelle et aigue, voire accidentelle, par rapport à celle des médicaments pour l'homme.

## 3. Les stérols et les stéroïdes

### 3.1. LES COMPOSES

Ces composés sont des lipides présents de façon abondante dans les végétaux et les animaux.

Les stérols sont des alcools dérivés du noyau phénanthrène, auquel s'ajoute une chaîne latérale plus ou moins longue. Ils jouent un rôle fondamental dans l'organisme comme constituants essentiels des hormones génitales et surrénales. Le cholestérol, stérol présent dans chacune de nos cellules, est le précurseur de tous les stéroïdes synthétisés par l'organisme. Ces derniers sont construits autour d'un noyau commun, le cycle stérane [45].

On distingue les stéroïdes naturels (hormones naturelles) des stéroïdes synthétiques fabriqués pour les formulations pharmaceutiques.

Les hormones stéroïdiennes sont sécrétées par certaines glandes endocrines telles que les ovaires et les testicules ainsi que par le placenta. Ces hormones régulent le développement et le maintien des caractères sexuels secondaires ainsi que la physiologie de la reproduction. Les plus abondantes dans le corps humain sont les suivantes :

- Stéroïdes naturels : des oestrogènes ( $\beta$ -estradiol, estrone, estriol, hydrocortisone), des androgènes (testostérone, méthyltestostérone), des progestogènes (progestérone) ainsi que le coprostane, coprostane-3-one issus de la réduction du cholestérol,
- Stérols : cholestérol et coprostane-3-ol.

Les molécules synthétiques les plus répandue dans les formulations pharmaceutiques sont : 17 alpha éthinylestradiol (estrogène) et norethindrone (progestogène) utilisés dans la formulation de pilules contraceptives [46].

### 3.2. ORIGINE DE LA POLLUTION

Les oestrogènes naturels et anthropogéniques peuvent atteindre l'environnement aquatique. Les hormones stéroïdiennes excrétées par les hommes et les animaux entrent dans l'environnement par le déversement d'effluents d'eaux usées domestiques ainsi que par les rejets d'excréments animaux.

Les oestrogènes sont synthétisés naturellement par l'homme et autres vertébrés. Ces molécules sont excrétées sous forme de conjugués inactifs de l'acide glucuronique et de l'acide sulfurique dans les urines et constituent la source principale d'oestrogènes

dans les eaux usées. La production et l'excrétion de ces composés varient entre les deux sexes et au cours de la vie. Chez la femme mature, l'excrétion des oestrogènes varie durant le cycle menstruel, la grossesse ainsi qu'à la ménopause (Illustration 11) et peut atteindre plusieurs mg/jour [47].

Composé	Femme			Homme
	Menstruation	Grossesse	Post ménopause	
Estriol	4,8	6000	1	1,5
Estrone	8	600	4	3,9
Estradiol	3,5	260	2,3	1,6

*Illustration 11 : Excrétion journalière moyenne d'oestrogènes chez l'homme et la femme ( $\mu\text{g}/24\text{h}$ ) [47 et 48]*

Les oestrogènes administrés lors de thérapies de substitution hormonale (chez des femmes ménopausées ou ayant subi une ablation des ovaires ou de l'utérus), ainsi que ceux contenus dans les contraceptifs (éthynylestradiol) ou encore présents dans les traitements contre certains cancers (prostate, sein), représentent également une source de contamination environnementale [49]. D'après la quantité d'éthynylestradiol présent dans les pilules contraceptives, il a été estimé que son excrétion journalière était de 35  $\mu\text{g}/\text{jour}/\text{femme}$  [48].

Les oestrogènes rejetés de façon relativement importante par l'homme vont se retrouver dans les eaux usées et suivant l'efficacité du traitement des stations d'épuration, peuvent aboutir dans les cours d'eau.

### 3.3. DEVENIR DANS LES STATIONS D'ÉPURATION

L'efficacité d'élimination de ces composés lors du traitement d'épuration ne dépend pas seulement de leurs propriétés intrinsèques (propriétés physico-chimiques et dégradation), mais également de la chaîne de traitements réalisés et des conditions d'opération. Suivant celle-ci, une quantité plus ou moins importante de contaminants va être rejetée dans le milieu aquatique [47].

L'élimination de ces composés de la phase aqueuse, grâce aux processus de biodégradation (plus efficace en condition d'aérobie) et d'adsorption sur les boues activées (du fait de leur caractère hydrophobe), peut atteindre des taux de 45 à 95% suivant les composés [47].

### 3.4. PRESENCE DANS LES EAUX DE RESSOURCES

Dans les effluents traités et les eaux de surface, les concentrations en oestrogènes sont généralement faibles car ces substances se dégradent relativement rapidement et s'adsorbent sur les particules de boues. D'après l'excrétion journalière d'oestrogènes par l'homme et les facteurs de dilution, les concentrations attendues dans les eaux sont de l'ordre du ng/l pour les stéroïdes et de l'ordre du µg/l pour les stérols (illustration 12).

Composés	Ordre de grandeur ng/l	moyenne	maximum	Pays
Béta estradiol	< 0,05 - 15	< 5		[47]
		160	200	USA [34]
	2-6	4	6	Italie [50]
Estrone	< 0,1 - 17			[47]
	0,2-17			Royaume-Uni [51]
		27	112	USA [34]
	5-12	8	12	Italie [50]
Estriol	< 0,1 - 3,4			[47]
		19	51	USA [34]
	2-5	1	5	Italie [50]
17alpha-éthynylestradiol	0,053 - 30,8	< 1		[47]
	0,1-5,1	0,4		Allemagne [48]
		73	831	USA [34]
	nd - 1	3	1	Italie [50]
Cholestérol		1000	60000	USA [34]
Coprostanol		88	150000	USA [34]
Testostérone		116	214	USA [34]

*Illustration 12 : Concentrations en stéroïdes attendues dans les eaux de surface, en ng/l (nd : non détecté).*

Une étude italienne de 2002 [50] a montré que les oestrogènes (17bêta-estradiol, estrone, estriol et 17alpha-éthynylestradiol) et les zéranols ( $\alpha$ -zéralanol et  $\beta$ -zéralanol) sont présents dans des effluents à des concentrations inférieures à 30 ng/l. Dans la rivière Tibre, ces composés sont présents à des concentrations de quelques ng/l (illustration 13). La présence des oestrogènes est due soit à leur élimination incomplète dans la chaîne de traitement des eaux usées, soit à leur formation à partir des dérivés conjugués inactifs de l'acide glucuronique et de l'acide sulfurique sécrétés par l'homme.

Composés	Ordre de grandeur ng/l	moyenne
Béta estradiol	2-6	4
Estrone	5-12	8
Estriol	2-5	1
17 $\alpha$ -éthynylestradiol	nd - 1	3

*Illustration 13 : Concentrations en oestrogènes dans le fleuve Tiber, en ng/l [50].*

### 3.5. TOXICITE

Les demi-vies des oestrogènes sont estimées à 2-6 jours dans l'eau et les sédiments [48].

Les stéroïdes conjugués excrétés ne possèdent pas d'activité biologique directe ; cependant ils constituent un réservoir de précurseurs hormonaux capables d'être convertis en stéroïdes libres par les bactéries présentes dans l'environnement et les boues activées des stations d'épurations. Même si les concentrations rencontrées dans les eaux sont faibles, cela peut être préoccupant compte tenu de l'activité endocrine de ces composés.

## **4. Les surfactants non ioniques : alkylphénoléthoxylates**

Les surfactants ou agents tensioactifs facilitent la formation de mousses, la mise en émulsion d'un liquide dans un autre, ou encore le mouillage d'un solide par un liquide. Ces propriétés découlent de leur caractère amphiphile ; en effet, ils possèdent une partie hydrophile (polaire, ionique ou non) et une partie hydrophobe composée d'une chaîne hydrocarbonée insoluble dans l'eau.

Ces agents tensioactifs entrent dans la composition de tous les produits nettoyants et sont également employés dans l'industrie du textile, du papier, du cuir ainsi que dans la fabrication de cosmétiques, d'extincteurs, de produits phytosanitaires, de détergents, d'émulsifiants, d'agents de mouillage ainsi que d'agents dispersants [46 et 52].

### **4.1. LES COMPOSES**

Les composés utilisés en tant que surfactants sont des d'alkylphénolpolyéthoxylates qui sont fabriqués à partir des alkylphénols.

Les nonylphénols et les octylphénols sont les plus répandus des alkylphénols. Les nonylphénoléthoxylates constituent 85% de la famille des alkylphénolpolyéthoxylates commercialisés et les octylphénoléthoxylates les 15 % restant.

La production française de nonylphénoléthoxylates en 2002 était de 15000 tonnes [53].

### **4.2. ORIGINE DE LA CONTAMINATION**

Les alkylphénolpolyéthoxylates et les alkylphénols sont relargués dans l'environnement à partir de la formulation et l'utilisation des produits dont ils sont les constituants, via les rejets aqueux. L'élimination de ces composés de la phase aqueuse, grâce aux processus de biodégradation (plus efficace en condition d'aérobie) et d'adsorption sur les boues activées (du fait de leur caractère hydrophobe), peut atteindre des taux de 45 à 95% suivant les composés [47]. L'efficacité d'élimination de ces composés lors du traitement d'épuration ne dépend pas seulement de leurs propriétés intrinsèques (propriétés physico-chimiques et dégradabilité), mais également de la chaîne de traitements réalisés et des conditions d'opération. Suivant celle-ci, une quantité plus ou moins importante de contaminants va être rejetée dans le milieu aquatique [47]. En effet, les alkylphénolpolyéthoxylates sont biodégradés lors des traitements mais produisent des alkylphénols et des alkylphénolpolyéthoxylates homologues plus courts

[54]. A titre d'exemple, les rejets de nonylphénols dans eaux usées du Danemark s'étendent de 37 à 996 tonnes/an [47].

### 4.3. PRESENCE DANS LES EAUX DE RESSOURCES

Lorsque l'effluent est rejeté au niveau des eaux de surface, la concentration en ces composés peut être réduite par dilution, dégradation (bactérienne ou photolyse) ou adsorption des composés sur les particules en suspension ou les sédiments [47]. Les demi-vies du 4-nonylphénol sont estimées à 7-28 jours dans l'eau et les sédiments [48]. Ces composés s'accumulent dans les sédiments à des concentrations de 10 à 280 µg/kg pour les nonylphénoléthoxylates et de 22 à 645 µg/kg pour le 4-nonylphénol [55].

Dans les eaux de surface, ces composés sont fréquemment détectés à des concentrations inférieures au microgramme par litre avec des pics pouvant atteindre 644 µg/l [54].

En Italie [50], le 4-nonylphénol a été détecté dans des effluents à des concentrations de 13 à 36 ng/l. Dans le fleuve Tibre, ce composé est présent à une concentration de 1,2 µg/l.

D'autres concentrations ont été relevées selon les pays et sont présentées dans l'illustration 14 pour les eaux de surface.

Composés	Ordre de grandeur	Moyenne	Maximum	Pays
4n nonylphénol	6-340			Allemagne [56]
	<10-920			Canada [56]
	7-3300			Main River [56]
		800	40000	USA [34]
	1289-1466	1364	1466	Italie [50]
Octylphénol	5-84			Canada [56]

Illustration 14 : Concentrations en alkylphénols dans les eaux de surface, en ng/l.

Il n'a pas été trouvé de données pour les eaux souterraines.

#### **4.4. TOXICITE**

Ces composés sont toxiques et présentent une activité estrogénique à des concentrations de quelques microgrammes par litre [57 et 58].

Les alkylphénols, produits de dégradation des alkylphénolpolyéthoxylates, sont des métabolites plus toxiques et plus rémanents que les composés parents [46].

Malgré les faibles concentrations attendues dans les échantillons environnementaux aqueux, ces composés sont susceptibles d'engendrer des effets néfastes sur les organismes peuplant ce milieu. De plus, la fraction adsorbée sur les sédiments peut être une autre voie d'exposition, susceptible d'entraîner une toxicité chronique pour les organismes qui y demeurent.



## 5. Les retardateurs de flamme bromés (PBDE)

Les polybromodiphényléthers (PBDE) ont des propriétés ignifugeantes et ils sont employés depuis plusieurs années comme retardateurs de flamme dans une grande variété de produits tels que le mobilier (coussins de mousse des chaises et fauteuils par exemple), les plastiques, les textiles, les peintures, les appareils électroniques, et les cartes électroniques. 175 types de retardateurs de flamme dominent le marché en raison de leur bas coût et de leur rendement élevé [59].

### 5.1. LES COMPOSES

Les PBDE sont une catégorie de substances qui regroupent 209 congénères possibles dont le nombre d'atome de brome peut varier de un à dix. Seulement 7 de ces composés sont mis en avant en raison de leur forte utilisation :

- Ether tétrabromodiphényl (tétraBDE)
- Oxyde de diphényle, dérivé pentabromé (pentaBDE)
- Oxyde de diphényle, dérivé hexabromé (hexaBDE)
- Oxyde de diphényle, dérivé heptabromé (heptaBDE)
- Oxyde de diphényle, dérivé octabromé (octaBDE)
- Pentabromo(tétrabromophénoxy) (nonaBDE)
- Oxyde de bis(pentabromophényle) (décaBDE)

Ces PBDE se retrouvent dans trois mélanges commerciaux que l'on désigne généralement comme le **pentabromodiphényléther** (PeBDE), l'**octabromodiphényléther** (OBDE) et le **décabromodiphényléther** (DBDE).

Le PeBDE est surtout un mélange des congénères pentaBDE, tétraBDE et hexaBDE, mais on y trouve aussi des traces d'heptaBDE et de tribromodiphényléther. Au moins 90 % environ du PeBDE produit dans le monde est utilisé dans des mousses de polyuréthane que l'on retrouve dans les meubles de bureau et de résidence, les rembourrages automobiles, les produits d'insonorisation et les produits d'imitation du bois [60].

L'OBDE est un mélange contenant surtout de l'heptaBDE, de l'octaBDE et de l'hexaBDE, mais on peut aussi y trouver de petites quantités de nonaBDE et de décaBDE. La plus grande partie de l'OBDE produit dans le monde est ajoutée à des polymères (surtout de l'acrylonitrile-butadiène-styrène) qui servent ensuite à la fabrication de boîtiers d'ordinateurs et de meubles de bureau, de tuyaux et de raccords, de pièces automobiles et d'appareils électroménagers [61].

Les formulations actuelles de DBDE ne contiennent pratiquement que du décaBDE bien que l'on y trouve une très petite quantité de nonaBDE. Le DBDE est un agent ignifuge largement utilisé dans le polystyrène et d'autres polymères résistant aux chocs d'utilisation généralisée pour les boîtiers d'ordinateurs et de téléviseurs, les composants électriques et électroniques, les câbles et les revêtements textiles d'envers [62].

Les PBDE servent surtout d'ignifuges additifs dans les résines de polymères et les plastiques et, dans une moindre mesure, dans des adhésifs, des scellants et des revêtements. Les ignifuges additifs sont physiquement intégrés aux matériaux traités, au contraire des ignifuges réactifs qui y sont liés chimiquement. Par conséquent, les premiers sont, dans une certaine mesure, plus susceptibles de se déplacer dans la matrice de polymère et d'en être expulsés.

## 5.2. ORIGINE DE LA POLLUTION

Des PBDE peuvent être rejetés dans l'environnement pendant la fabrication et le traitement des polymères tout au long de la durée d'utilisation des articles en contenant et, ensuite, lorsque ces articles sont éliminés.

Étant donné leur faible pression de vapeur, leur très faible solubilité dans l'eau et leur coefficient de partage octanol/eau élevé, on prévoit que les PBDE qui pénètrent dans l'environnement auront tendance à se lier à la fraction organique de la matière particulaire. Ainsi, si des quantités égales de pentaBDE étaient rejetées dans l'air, l'eau et le sol, une modélisation de la fugacité montre que la plus grande partie de la substance se retrouverait dans les sédiments (59 % environ) ; viennent ensuite le sol (40 % environ), l'eau (1,2 %) et l'air (0,2 %).

Les PBDE moins bromés (tétra- à hepta-PBDE) sont légèrement plus solubles dans l'eau et sont davantage sujets à la volatilisation et au transport atmosphérique que les PBDE les plus bromés. Dans l'atmosphère, ces homologues auraient également tendance à s'agréger à des particules. Les PBDE davantage bromés tendent plus à demeurer sous forme solide. S'il se produisait un transport de ces substances, ce serait probablement sous forme de particules.

Le tétraBDE montre le plus grand potentiel de transport atmosphérique, le déca-BDE montrant le plus faible potentiel [63]. On estime entre 1113 et 2483 Km la distance caractéristique de transport (DCT) du tétraBDE, entre 608 et 1349 Km celle des pentaBDE, et entre 480 et 735 Km celle du décaBDE. La DCT est la distance qu'une parcelle d'air a franchie au moment où 63 % de la substance a été éliminée par décomposition ou par dépôt [64].

Plusieurs travaux réalisés en Europe et en Amérique du Nord montrent que les PBDE se sont répandus dans tous les niveaux trophiques et dans les différentes composantes physiques et biologiques de l'environnement. Plus d'une trentaine de ces congénères sont régulièrement détectés dans l'atmosphère, les sédiments, les eaux de surface, les sols, les boues d'épuration, les poissons, les oiseaux, les oeufs, les mammifères marins et les tissus humains [65].

Dans le cas du compartiment eau qui nous intéresse, les PBDE ont été retrouvés dans les sédiments de rivières et les sédiments côtiers. Les congénères principalement retrouvés sont les tétraBDE 47, pentaBDE 99, pentaBDE 100, hexaBDE 153 et décaBDE 209 [66]. Les concentrations dans les sédiments varient en fonction des

lieux. Au Portugal, les concentrations observées croissent de 0,5 ng/g de masse sèche dans les sédiments côtiers à 20 ng/g de masse sèche dans les sédiments de rivières, où 17 congénères ont été retrouvés [67]. En suède [68] les concentrations observées dans des sédiments de rivière proches d'industries textiles atteignent 360 ng/g en BDE-209, et 9,6 ng/g en BDE-47,-99 et -100 ; en aval d'industrie plastique les concentrations sont de 490 ng/g en BDE-47, 750 ng/g en BDE-99 et 170 ng/g en BDE-100. Des sédiments de la mer baltique montre une concentration maximale de 1,1 ng/g [69].

**En résumé, les PBDE sont des molécules stables et, du fait de leur caractère hydrophobe, persistantes dans les sédiments et les tissus lipophiles des organismes vivants. On ne les retrouvera donc pas en solution dans les eaux de surface et souterraines.**

### 5.3. TOXICITE

Le potentiel de l'effet toxicologique des 3 retardateurs commerciaux (PBDE, OBDE et DBPE) varient en fonction de leur degré de bromation. C'est-à-dire, que plus la molécule est substituée en brome sur le phényle éther, moins la molécule de PBDE est toxique. Le DBPE est le moins toxique puisqu'il a ces 2 cycles aromatiques entièrement substitués en brome.

En raison de cette variation de la toxicologie liée au degré de bromation, le bilan général concernant les effets environnementaux de cette famille de retardateurs de flamme est assez complexe.

Ces accumulations de PBDE ne sont pas sans soulever des inquiétudes pour la santé. Les PBDE sont déjà reconnus toxiques pour les organismes aquatiques (Directive 65/548). Un nombre limité mais grandissant d'études réalisées sur des souris et des rats de laboratoire révèle la toxicité des PBDE, même à de faibles concentrations. Les résultats démontrent que les effets sont plus néfastes lors d'une exposition très tôt au cours du développement (lors du développement du fœtus ou peu de temps après la naissance). Cette période correspond à une période critique et vulnérable du développement du système nerveux. Les chercheurs ont effectivement noté des dommages nerveux permanents chez les animaux de laboratoire, comme une diminution de la capacité d'apprentissage (qui peut s'aggraver avec le temps) et des réponses motrices. Il semble aussi que les PBDE peuvent interférer dans la production d'hormones de la glande thyroïde. Ces hormones jouent un rôle primordial dans le développement du cerveau. Chez les humains, les conséquences liées à un mauvais fonctionnement de la glande thyroïde sont multiples : fatigue, dépression, anxiété, gain de poids inexplicable, perte des cheveux et faible libido et conséquences sur le développement du fœtus (comme un retard mental). Chez les rats, un retard du développement sexuel a été remarqué : puberté retardée et diminution du poids des organes sexuels chez le mâle. Une étude menée il y a une quinzaine d'années sur des souris a aussi démontré que l'exposition aux PBDE pouvait provoquer la formation de

tumeurs cancéreuses. Dans cette étude, des tumeurs au foie, à la glande thyroïde et au pancréas ont été relevées [70].

## 6. Les additifs d'essence : MTBE

Le méthyl-tertbutyl éther (MTBE), aussi appelé 2-méthoxy-2-méthylpropane, est une substance liquide incolore, volatile et inflammable synthétisée pour usages commerciaux. Le MTBE s'utilise le plus communément en mélange avec l'essence afin d'augmenter l'indice d'octane et de réduire les émissions de monoxyde de carbone. L'éthanol, l'éther tert-butyle éthylique (ETBE), l'éther tert-amyle, l'éther diisopropylique, et l'alcool tert-butyle sont également parfois employés.

En Europe, l'usage du MTBE a augmenté de 23% entre les années 1995 et 1999 [71]. En France et en Espagne, l'ETBE est également employé dans le même but et son comportement dans l'environnement a été moins étudié du fait de son utilisation plus restreinte en termes de répartition géographique ; ses caractéristiques physico-chimiques ne sont néanmoins pas très différentes de celles du MTBE et les conséquences de son utilisation devraient être du même ordre.

Le MTBE a un goût fort qui rappelle l'odeur de la térébenthine; il peut rendre l'eau imbuvable même à très petites doses (0,015 milligramme par litre d'eau).

### 6.1. PRESENCE DANS L'ENVIRONNEMENT

Le MTBE pénètre dans l'environnement à partir de réservoirs souterrains non étanches, lors de déversements qui surviennent pendant sa fabrication et son transport, et à partir des résidus laissés par l'utilisation des véhicules et des embarcations à moteur.

À cause de sa grande volatilité, le MTBE libéré dans l'environnement se retrouve sous forme de gaz dans l'atmosphère.

Il est également hautement soluble dans l'eau, beaucoup plus que d'autres composés de l'essence, tels le benzène et le toluène, et peut donc conduire à une contamination importante des réserves d'eaux potables. De plus, il s'absorbe peu sur le matériel géologique lui conférant une grande mobilité dans les sols et les eaux souterraines. Sa mobilité est également due au fait que le MTBE est difficilement dégradable dans l'environnement par voie biologique et abiotique.

Contrairement à d'autres polluants de l'environnement, le MTBE ne se lie pas facilement aux lipides (matières grasses). Il ne s'associe pas non plus aux particules fines de matière organique. Ainsi, on ne s'attend pas à en observer une accumulation importante dans les chaînes alimentaires aquatiques.

Afin de déterminer l'ampleur de la contamination par le MTBE dans les eaux souterraines, une vaste étude a été réalisée par le USGS (U.S. Geological Survey) en

1993-1994. En tout, 210 puits et sources ont été échantillonnés dans 8 régions urbaines et 549 puits en région agricole. Le nombre de puits contaminés et la concentration en MTBE étaient significativement plus élevés en région urbaine qu'agricole, soit une proportion de 27% et 1,3% respectivement. Les sources de contamination des nappes phréatiques peuvent être diffuses, telles les eaux d'orage, ou ponctuelles, un réservoir souterrain fuyant, un site d'enfouissement, une industrie, un pipeline. Sur 60 composés analysés, le MTBE a été le deuxième en importance en région urbaine. Jusqu'à présent, les chercheurs n'ont pas identifié clairement la voie d'entrée et le transport du MTBE dans l'eau souterraine limitant ainsi la mise en place de spécifications pour la protection [72].

En Espagne, 21 eaux souterraines situées près d'un site de production de gasoil ont été analysées. Toutes contenaient du MTBE entre 0,3 et 70 µg/l. Sept avaient des concentrations égales ou supérieures au niveau fixé par l'EPA : 20-40 µg/l, et pouvant atteindre 670 µg/l. Les eaux les plus contaminées contenaient également du terbutyl alcool à des concentrations entre 0,1 et 60 µg/l [73].

Des échantillons d'eau potable en Allemagne ont été analysés [71]. Le MTBE a été détecté dans 38 des 83 échantillons analysés (46%). La concentration s'étend de 17 à 712 ng/L, la concentration moyenne est 38 ng/L. Ces valeurs sont bien en dessous des seuils de goût et d'odeur ou des niveaux toxicologiques. Une autre étude sur les fleuves Main et Rhin a montré des concentrations en MTBE de 250 et 200 ng/l, respectivement [74].

La photo oxydation et la biodégradation peuvent décomposer le MTBE, mais le taux de décomposition varie en fonction des conditions particulières du milieu. La durée nécessaire à la décomposition de la moitié d'une quantité donnée de MTBE (sa demi-vie) peut varier de quelques jours dans l'air à plus de 10 ans dans l'eau souterraine.

La dégradation du MTBE par voie biologique, en conditions optimisées, semble être une solution de remédiation des eaux souterraines. Une équipe de recherche a isolé des cultures pures de bactéries à partir d'un réacteur de boues activées (usine de traitement de l'eau) dégradant 40% de 200mg/L MTBE en 1-2 semaines à 22-25°C. Une autre étude [72] a montré que des conditions particulièrement favorables à la dégradation aérobie (en présence d'oxygène) permettaient une biodégradation du MTBE présent dans l'eau de puits. Aussi, les chercheurs ont mis en évidence une relation d'inhibition de la biodégradation du MTBE en présence d'autres produits de l'essence (benzène, toluène, éthylbenzène et xylènes).

Le MTBE est considéré comme un bon indicateur de contamination d'essence due à sa stabilité dans les eaux souterraines [75].

**En résumé, le MTBE, additif des essences, de par sa grande solubilité dans l'eau, est présent dans les eaux de surface et souterraine à des concentrations pouvant atteindre quelques dizaines de µg/l. Il provient des zones urbaines. Ce composé est difficilement dégradable par les voies biologiques et abiotiques.**

## **6.2. TOXICITE**

Le MTBE figure actuellement sur la liste des polluants de l'air potentiellement dangereux (Hazardous Air Pollutants List, U.S.A) avec 189 autres composés chimiques. Plusieurs craignent les effets du MTBE sur la santé humaine depuis que des citoyens de différentes villes américaines ont rapporté une série de symptômes tels des maux de tête, une irritation des yeux, un brûlement du nez et de la gorge, une toux, des nausées ainsi que des étourdissements.

Les effets de l'exposition directe au MTBE sur la santé ne sont pas bien connus, bien que les essais en laboratoire indiquent que c'est un cancérigène.



## 7. Conclusion

Ce rapport bibliographique réalisé à la demande du Ministère de l'Ecologie et du développement Durable avait pour objectif l'état des connaissances sur la nature des polluants émergents (substances pharmaceutiques, vétérinaires, substances organiques à effet perturbateur endocrinien) potentiellement présents dans l'environnement, leur origine et leur mode de transfert depuis les sols jusqu'aux eaux souterraines, sur les limites des traitements des stations d'épuration entraînant le rejet de ces substances dans les eaux, et sur l'état des connaissances européennes sur la présence et la persistance de ces substances dans les eaux.

La détection des polluants émergents étudiés dans ce rapport, composés pharmaceutiques, stéroïdes, résidus de tensioactifs, retardateurs de flamme (PBDE) et additifs d'essence, dans les effluents, eaux de surface, eaux souterraines et eaux potables montre la capacité de ces composés généralement stables et solubles dans l'eau à atteindre et contaminer l'environnement.

Les composés pharmaceutiques, les stéroïdes, et les résidus de tensioactifs ne sont pas entièrement éliminés par les stations d'épuration des eaux usées et sont présents en aval. Les effluents sont suspectés de présenter un risque important pour l'environnement, à cause de la présence des substances pharmaceutiques suivantes : antibiotiques (érythromycine), anti-inflammatoires (ibuprofène, naproxène, diclofenac, kétoprofène), hypolipémiants (acide clofibrique), bêtabloquants (propranolol, métoprolol) et antiépileptiques (carbamazépine). En revanche, le risque dû à la présence des stéroïdes dans les effluents est faible.

La particularité des composés pharmaceutiques, des stéroïdes et stéroïdes est qu'ils n'ont pas besoin de persister dans l'environnement pour provoquer des effets négatifs car leurs vitesses de transformation/élimination peuvent être compensées par leur introduction continue dans l'environnement.

Les composés non éliminés par le traitement des eaux usées se retrouvent dans les eaux de surface. Le compartiment eau est contaminé par la présence des médicaments anti-inflammatoires et antiépileptiques. Le compartiment sédiment contient des antibiotiques, des bêtabloquants (propranolol), des PBDE et des produits de dégradation des alkylphénolpolyéthoxylates (surfactants non ioniques).

Dans les eaux souterraines les composés pharmaceutiques et le MTBE sont présents. Les composés pharmaceutiques sont retrouvés à des concentrations inférieures au µg/l, à cause de leur élimination incomplète par les stations d'épurations. La voie d'entrée du MTBE n'est pas clairement identifiée et semble due à une pollution accidentelle ou diffuse des zones urbaines.

Le risque pour l'homme et l'environnement dû à la présence de ces composés est plus ou moins défini à ce jour. La présence des PBDE et des produits de dégradation des

alkylphénolpolyéthoxylates dans le compartiment sédiment est très préoccupante puisqu'ils sont toxiques pour le milieu aquatique. En revanche pour les composés pharmaceutiques, les stérols et les stéroïdes, les conclusions diffèrent. Certaines études montrent que le risque supposé est très important pour le compartiment eau à cause de la présence des médicaments anti-inflammatoires et antiépileptiques tandis qu'il est moyen dans les sédiments à cause de la présence des antibiotiques et des bêtabloquants. D'autres études sont plus modérées et indiquent que le risque est probablement faible. Quoiqu'il en soit le seul fait de détecter ces composés dans les eaux potables alerte la communauté scientifique et les pouvoirs publics. En effet, on ne peut négliger la nécessité d'évaluer les risques à long terme d'une exposition prolongée à des traces de produits, notamment pour certaines populations à risques comme les enfants, les fœtus, et les personnes souffrant de déficiences enzymatiques.

## Bibliographie

[1] **Robinet P.**, Etude du Muséum National d'Histoire Naturelle, La prise en compte par la France des polluants chimiques et d'origine microbiologique présents dans les eaux, dans le cadre de la mise en œuvre de la Directive Cadre sur l'eau ; mai 2005

[2] **Richardson S.D.** (2002) - Environmental Mass Spectrometry : emerging contaminant and current issues ; *Anal. Chem.* 76 (12), p. 3337-3364

[3] **Vidal J. L. M., Frias M.M., Frencih A. G., Olea-Serrano F. & Olea N.** (2002) – Determination of endocrine-disrupting pesticides and polychlorinated biphenyls in human serum by GC-ECD and GC-MS/MS and evaluation of the contributions to the uncertainty of the results; *Anal. Bioanal. Chem.* 372 (7-8), p. 766-775.

[4] Substances perturbatrices de systèmes endocriniens présentes dans l'environnement, Ministère des travaux publics et services gouvernementaux Canada 1999

[5] <http://www.epa.gov/OGWDW/ccl/ccfs.h-tml>

[6] CNAMTS (2003) MEDIC'Assurance Maladie : Les médicaments remboursés en 2001 et 2002 par le régime général d'Assurance Maladie.

[7] **Lecadet J. , Vidal P., Baris B., Vallier N., Fender P. & Allemand H.**, et le groupe Medipath. (2003) Médicaments psychotropes : consommation et pratiques de prescription en France métropolitaine - Données nationales 2000. *Rev. Med. Ass. Mal.* 34, p. 75-84.

[8] AFSSAPS (août 2003) Tableau de bord : Analyse des ventes de médicaments aux hôpitaux et aux officines en France 1991-2001.

[9] <http://www.biam2.org/www1/lsub.html>

[10] **Ternes T. A.** (1998) Occurrence of drugs in German sewage treatment plants ad rivers . *Wat. Res.* 32 (11), p. 3245-3260.

[11] **Zuccato E., Calamari D., Natangelo M. & Fanelli R.** (2000) - Presence of therapeutic drugs in the environment. *Lancet* 355, p. 1789-1790.

[12] **Ashton D., Hilton M. & Thomas K. V.** (2004) - Investigating the environmental transport of human pharmaceuticals to streams in the United Kingdom. *Sci. Total Environ.* 333 (1-3), p. 167-184

[13] **Hilton M. & Thomas K.** (2003) Determination of selected human pharmaceutical compounds in effluent and surface water samples by high-performance liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1015, 129-141.

[14] **Andreozzi R., Marotta R. & Paxeus N.** (2003) Pharmaceuticals in STP effluents and their solar photodegradation in aquatic environment. *Chemosphere* 50, p. 1319-1330.

[15] **Ahrer W., Scherwenk E. & Buchberger W.** (2001) Determination of drug residues in water by the combination of liquid chromatography or capillary electrophoresis with electrospray mass spectrometry. *J. Chromatogr. A.* 910, 69-78.

[16] **Halling-Sorensen B., Nors Nielsen S., Lanzky P. F., Ingerslev F., Holten Lützhof H.C. & Jorgensen S.E.** (1998) Occurrence, fate and effects of Pharmaceutical substances in the environment - a review. *Chemosphere* 36, p. 357-393.

[17] **Daughton C. G. & Ternes T. A.** (1999) Pharmaceuticals and Personal Care Products in the environment: agents of subtle change? *Environ. Health Perspect.* 107, p. 907-938.

[18] **Kümmerer K.** (2001) Drugs in the environment: emission of drugs, diagnostic aids and disinfectants into wastewater by hospitals in relation to other sources - a review. *Chemosphere* 45, 957-969.

[19] **Stumpf M., Ternes T. A., Wilken R-D., Rodrigues S. V. and Baumann W.** (1999) Polar drug residues in sewage and natural waters in the state of Rio de Janeiro, Brazil. *Sci. Total Environ.* 225, p. 135-141.

**[20] Rodriguez K, Quitana J.B., Carpinteiro J., Carro A.M., Lorenzo R.A. & Cela R.** (2003)-Determination of acidic drugs in sewage water by gas chromatography-mass spectrometry as tertbutyldimethylsilyl derivatives, *J. Chromatogr. A*985, p. 265-274.

**[21] Kanda R., Griffin P., James H. A. & Fothergill J.** (2003) Pharmaceutical and personal care products in sewage treatment works. *J. Environ. Monit.* 5, p. 823-830.

**[22] Zwiener C. & Frimmel F. H.** (2000) - Oxidative treatment of pharmaceutical in water ; *Wat. Res.* 34, p. 1881-1885

**[23] Ternes T. A** (2002) - Removal of Pharmaceuticals During Drinking Water Treatment; *Environ. Sci. Technol.* 36, p. 3855-3863.

**[24] Ternes T. A., Stumpf M., Mueller J., Haberer K. R., Wilken D. & Servos M.** (1999) - Behavior and occurrence of estrogens in municipal sewage treatment plants-I. Investigations in Germany, Canada, and Brazil ; *Sci. Total Environ.* 225, p. 81-90.

**[25] Ternes T. A., Kreckel P., Mueller J.** (1999) - Behaviour and occurrence of estrogens in municipal sewage treatment plants—II. Aerobic batch experiments with activated sludge; *Sci. Total Environ.* 225, p. 91-99.

**[26] Castiglioni S., Fanelli R., Calamari D., Bagnati R. & Zuccato E.** (2004) - Methodological approaches for studying pharmaceuticals in the environment by comparing predicted and measured concentrations in River Po, Italy ; *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 39, p. 25-32

**[27] Zuccato E., Castiglioni S. & Fanelli R.** (2005) - Identification of the pharmaceuticals for human use contaminating the Italian aquatic environment; *J. Hazardous Materials* 122, p. 205-209

**[28] Calamari D., Zuccato E., Castiglioni S., Bagnati R. & Fanelli R.** (2003) - Strategic survey of therapeutic drugs in the rivers Po and Lambro in northern Italy ; *Environ. Sci. Technol.* 37, p. 1241-1248.

[29] **Zuccato E., Castiglioni S., Fanelli R., Bagnati R. & Reitano G., Calamari D.** (2004) - Risk related to the discharged of pharmaceuticals in the environment: further research is needed, in: K. Kummered (Ed), *Pharmaceuticals in th Environment*, second ed., Springer-Verlag, Berlin

[30] **Ternes T., Bonerz M. & Schmidt T.** (2001) - Determination of neutral pharmaceuticals in wastewater an drivers by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A*, 938, p. 175-185.

[31] **Roberts P.H. & Thomas K. V.** (2005) - The occurrence of selected pharmaceuticals in wastewater effluent and surface waters of the lower Tyne catchment; *Science Tota Environ.*, In Press.

[32] **Hirsh R., Ternes T., Heberer K. & Kratz K.-L.** (1999) - Occurrence of antibiotics in the aquatic environment; *Sci. Total. Environ.* 225, p. 109-118.

[33] **Stolker A. A. M., Niesing W., Hogendoorn E. A., Versteegh J. F. M., Fuchs R. & Brinkman. U. A. T.** (2004) - Liquid chromatography with triple-quadrupole or quadrupole time of flight mass spectrometry for screening and confirmation of residues of pharmaceuticals on water ; *Anal. Bioanal. Chem.* 378, p. 955-963

[34] **Kolpin D. W., Furlong E. T., Meyer M. T., Thurman M. T., Zaugg S. D., Barber L. B. & Buxton H. T.** (2002) Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater compounds in U.S. streams, 1999-2000: a national reconnaissance. *Environ. Sci. Technol.* 36, p. 1202-1211.

[35] **Thomas K. & Hilton M.** (2004) The occurrence of selected human pharmaceutical compounds in UK estuaries. *Mar. Poll. Bul.* 49, p. 436-444.

[36] **Sacher F., Lange F. T., Brauch H.J. & Blankenhorn I.** (2001) Pharmaceuticals in groundwaters Analytical methods and results of a monitoring program in Baden-Württemberg, Germany. *J. Chromatogr. A.* 938, p. 199-210.

[37] **Herberer T.** (2002- - Tracking persistent pharmaceutical residues from municipal sewage to drinking water ; *J. Hydrol.* 226, p. 175-189

[38] **Boyd G. R., Reemtsma X., Grimm D. & Mitra S.** (2003) – Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in surface and treated waters of Louisiana, USA and Ontario, Canada *Sci. Total Environ.* 311 (1-3), p. 135-149

[39] **Webb S., Ternes T., Gibert M. & Olejniczak K.** (2003) - Indirect human exposure to pharmaceuticals via drinking water. *Toxicol. Lett.* 142, p. 157-167.

[40] **Hernando M. D., Petrovic M., Fernandez-Alba A. R. & Barcelo D.** (2004) Analysis by liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry and acute toxicity evaluation for  $\beta$ -blockers and lipid-regulating agents in wastewater samples. *J. Chromatogr. A* 1046, 133-140.

[41] **Cleuvers M.** (2003) Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects. *Toxicol. Lett.* 142, 185-194.

[42] **Cleuvers M.** (2004) Mixture toxicity of the anti-inflammatory drugs diclofenac, ibuprofen, naproxen, and acetylsalicylic acid. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 59 (3), p. 309-315.

[43] **Ferrari B., Paxeus N., Lo Giudice R., Pollio A. & Garric J.** (2003) - Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: study of carbamazepine, clofibric acid, and diclofenac. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 55, 359-370.

[44] **Koschorreck J., Koch C. & Rönnefahrt I.** (2002) – Environmental risk assessment of veterinary medicinal products in the EU—a regulatory perspective; *Toxicology letters* 131, p. 117-124

[45] <http://www.naturosante.com/rubriques/chroniques/abs31/cholesterol.html>; 12/08/03

[46] <http://www.ec.gc.ca/substances/ese/fre/pesip/final/npe.cfm>; 13/08/03

[47] <http://www.mst.dk/udgiv/publications/2002/87-7972-305-5/html>; 22/08/03

[48] **Yong G-G., Kookana R.S. & Ru Y-J.** (2002) - Occurrence and fate of hormone steroids in the environment. *Env. International* 28, 545-551

[49] **de Alda M.J.L. & Barcelo D.** (2000) - Determination of sex hormones and related synthetic compounds considered as endocrine disrupters in water by liquid chromatography-diode array detection-mass spectrometry; *J. Chromatogr. A* 892, p. 391-406

[50] **Lagana A., Bacaloni A., De Leva I., Faberi A., Fago G. & Marino A.** (2004) - Analytical methodologies for determining the occurrence of endocrine disrupting chemicals in sewage treatment plants and natural waters ; *Anal. Chimica Acta* 501, p. 79-88

[51] **Xiao X.-Y., McCalley D.V. & McEvoy J.** (2001) - Analysis of estrogens in river water and effluents using solid-phase extraction and gas chromatography-negative chemical ionisation mass spectrometry of the pentafluorobenzoyl derivatives, *J. Chromatogr. A* 923, p. 195-204

[52] **Hachette** Encyclopédie multimédia 2003

[53] **Brignon J.-M., Malherbe L., Soleille S.** (2004) - INERIS DRC/MECO — 48088/ rapport\_substances\_projet Les substances dangereuses prioritaires de la directive cadre sur l'eau Fiches de données technico-économiques

[54] **Wenzel A., Böhmer W., Müller J., Rüdell H. & Schröter-Kermani C.** (2004) - Retrospective monitoring of alkylphenols and alkylphenol monoethoxylates in aquatic biota from 1985 to 2001 : Results from the German environmental specimen bank; *Environ. Sci. Technol.* 38 (6), p. 1654-1661

[55] **Petrovic M., Sole M., de Alda M. J. L. & Barcelo D.** (2002) -**Endocrine Disruptors in Sewage Treatment Plants, Receiving River Waters, and Sediments**; *Environ. Toxicol. Chem.* 21 (10), p. 2146-2156

[56] **Heemken O.P., Reincke H., Stachel B. & Theobald N.** (2001) - he occurrence of xenoestrogens in the Elbe river and the NorthSea, *Chemosphere* 45, p. 245-259

[57] **de Alda M.J.L., Diaz-Cruz S., Petrovic M. & Barcelo D.** (2003) - Liquid chromatography-(tandem) mass spectrometry of selected emerging pollutants (steroid sex hormones, drugs, and alkylphenolic surfactants) in aquatic environment. *J.Chromatogr. A* 1000, p.503-526.

**[58] Norme internationale ISO 6341**, Qualité de l'eau – Détermination de l'inhibition de la mobilité de *Daphnia magna* Straus (*Cladocera, crustacea*)

**[59] Birnbaum L. S. & Stakal D. F.** (2004) – Brominated Flame Retardants: Cause for Concern? *Environ Health Perspect*, 112 (1), p. 9-17.

**[60]** Communauté économique européenne/EEC (European Economic Community). 2000. European Union risk assessment report. CAS No.: 32534-81-9. EINECS No.: 251-084-2. Diphenyl ether, pentabromo deriv. EUR 19730 EN, Joint Research Centre. 288 p.

**[61]** Communauté économique européenne/EEC (European Economic Community). 2002. European Union risk assessment report. Diphenyl ether, octabromo derivative (octabromodiphenyl ether). CAS No.: 32536-52-0, EINECS No.: 251-087-9. Rapport final, 2002. France et Royaume-Uni au nom de la CCE.

**[62]** Communauté économique européenne/EEC (European Economic Community). 2002. European Union risk assessment report. Bis(pentabromophenyl) ether. CAS No.: 1163-19-5, EINECS No.: 214-604-9. Rapport final, 2002. France et Royaume-Uni au nom de la CCE.

**[63] Wania F. & Dugani C.B.** (2003) - Assessing the long range transport potential of polybrominated diphenylethers: a comparison of four multimedia models; *Environ. Toxicol. and Chem.* 22, p.1252–1261.

**[64] Gouin T., Thomas G.O., Cousins I., Barber J., Mackay D. & Jones K.C.** (2002) - Air-surface exchange of polybrominated diphenyl ethers and polychlorinated biphenyls. *Environ. Sci. Technol.* 36(7), p.1426–1434.

**[65] Alaei M.** (2003) – Recommendations for monitoring of polybrominated diphenyl ethers in the Canadian environment; *Environ. Monit. Assess* 88 (1-3), p. 327-341.

**[66] Eljarrat E. & Barcelo D.** (2003) - priority lists for persistent organic pollutants and emerging contaminants based on their relative toxic potency in environmental samples -, *Trends in Analytical Chemistry*, 22 (10), p. 655-665

[67] **Lacorte S., Guillamon M., Martinez E., Viana P. & Barcelo D.** (2003) – Occurrence and Specific Congener Profile of 40 Polybrominated Diphenyl Ethers in River and Coastal Sediments from Portugal; *Environ. Sci. Technol.*, 37 (5), p. 892-898

[68] **Sellström U., Kierkegaard A., de Wit C. & Jansson B.** (1998) - Polybrominated diphenyl ethers and hexabromocyclododecane in sediment and fish from a Swedish river; *Environ. Toxicol. Chem.* 17 (6), p. 1065 -1072

[69] **Jonsson B. & Kankaanpää H.**, in : M. Perttilä (editor), Contaminants in Baltic Sea Sediments, Results from the 1993 ICES/HELCOM Sediment Baseline Study, 1999

[70] <http://www.baleinesendirect.net/FSC.html?sct=2&pag=2-1-24-1.html>

[71] **Kolb A. & Puttmann W.** (2005) - Methyl tert-butyl ether (MTBE) in finished drinking water in Germany - *Environ. Pollution* 140 (2), p. 294-303.

[72] <http://www.infrastructures.com/0399/ross.htm>

[73] **Rosell M., Lacorte S., Ginebreda A. & Barcelo D.** (2003) - Simultaneous determination of methyl tert.-butyl ether and its degradation products, other gasoline oxygenates and benzene, toluene, ethylbenzene and xylenes in Catalonian groundwater by purge-and-trap-gas chromatography–mass spectrometry; *J. Chromatogr. A*, 995 (1-2) 171-184).

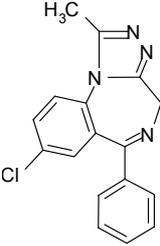
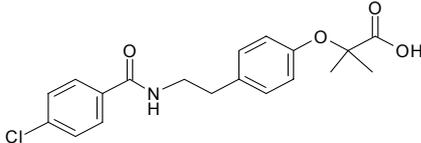
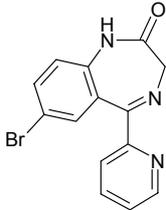
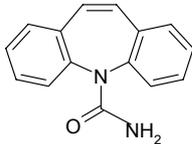
[74] **Achten C., Kolb A., Puttmann W., Seel P. & Gühr R.**, *Environ. Sci. Technol.*, 2002, 36 (17), 3652-3661

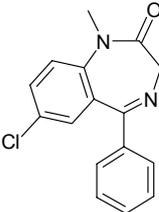
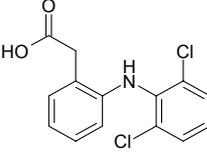
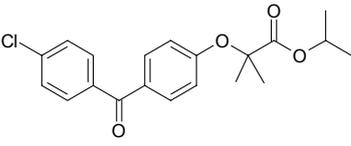
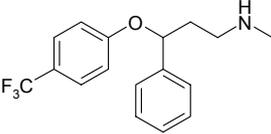
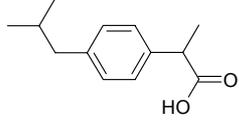
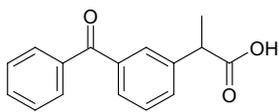
[75] **Rosell M.** (2003) - Simultaneous determination of methyl tert .-butyl ether and its degradation products, other gasoline oxygenates and benzene, toluene, ethylbenzene and xylenes in Catalonian groundwater by purge-and-trap-gas chromatography–mass spectrometry - *J. Chromatogr. A* 995, p. 171–184

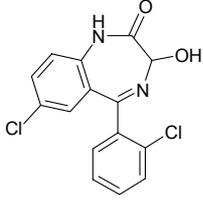
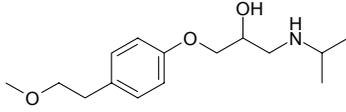
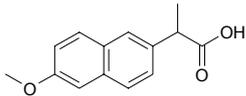
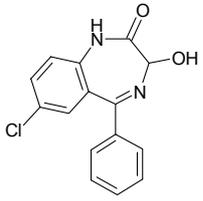
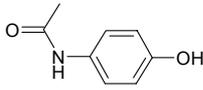
# **Annexe 1**

## **Formule de certains composés pharmaceutiques**

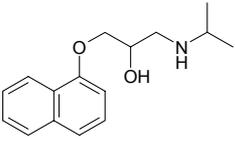


Molécule	Structure	Exemple de spécialité
N° CAS	Formule	Usage
MM		
Alprazolam		Xanax®
28981-87-7		Psychotrope
308,76		Anxiolytique (Benzodiazépine)
	$C_{17}H_{13}ClN_4$	
Bézafibrate		Béfizal®
41859-67-0		Hypolipédiant
361,82		Hypocholestérolémiant
	$C_{19}H_{20}ClNO_4$	
Bromazépam		Lexomil®
1812-30-2		Psychotrope
316,15		Anxiolytique (Benzodiazépine)
	$C_{14}H_{10}BrN_3O$	
Carbamazépine		Tégrétol®
298-46-4		Antiépileptique
236,27		
	$C_{15}H_{12}N_2O_2$	

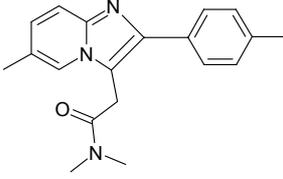
Diazépam		Valium®
439-14-5		Psychotrope
284,74		Anxiolytique (Benzodiazépine)
	$C_{16}H_{13}ClN_2O$	
Diclofénac		Voltarene®
15307-86-5		Analgésique
295,02		Antiinflammatoire non stéroïdien
	$C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$	
Fénofibrate		Lipanthyl®
49562-28-9		Hypolipidémiant
360,84		Hypocholestérolémiant
	$C_{20}H_{21}ClO_4$	
Fluoxétine		Prozac®
54910-89-3		Psychotrope
309,33		Antidépresseur (ISRS)
	$C_{17}H_{18}F_3NO$	
Ibuprofène		Nurofen®, Advil®, Nureflex®
15687-27-1		Analgésique
206,28		Antiinflammatoire non stéroïdien
	$C_{13}H_{18}O_2$	
Kétoprofène		Ketum®, Profenid®
22071-15-4		Analgésique
254,28		Antiinflammatoire non stéroïdien
	$C_{16}H_{14}O_3$	

Lorazépam		Témesta®
846-49-1		Psychotrope
321,16	$C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$	Anxiolytique (Benzodiazépine)
Métoprolol		Lopressor®
37350-58-6		Béta-bloquant
267,37	$C_{15}H_{25}NO_3$	Anti-hypertenseur
Naproxène		Naprosyne®, Apranax®
22204-53-1		Analgésique
230,26	$C_{14}H_{14}O_3$	Anti-inflammatoire non stéroïdien
Oxazépam		Séresta®
604-75-1		Psychotrope
286,71	$C_{15}H_{11}ClN_2O_2$	Anxiolytique (Benzodiazépine)
Paracétamol		Doliprane®, Dafalgan® Efferalgan®, Analgésique
103-90-2		
151,17	$C_8H_9NO_2$	

---

<b>Propranolol</b>		<b>Avlocardyl®</b>
525-66-6		Béta-bloquant
259,35	$C_{16}H_{21}NO_2$	Anti-hypertenseur

---

<b>Zolpidem</b>		<b>Stilnox®</b>
82626-48-0		Psychotrope
307,39	$C_{19}H_{21}N_3O$	Hypnotique

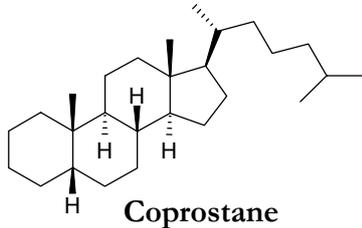
---

## **Annexe 2**

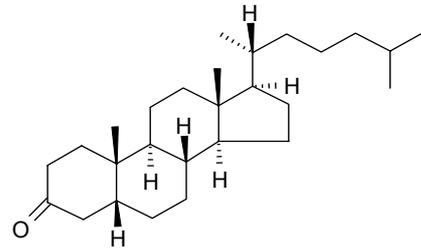
### **Formule des stéroïdes, stérols et surfactants**



**Les stéroïdes :**

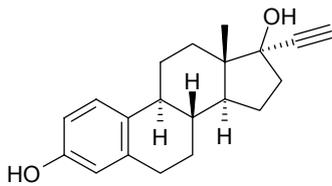


$C_{27}H_{48}$  MM : 372,7

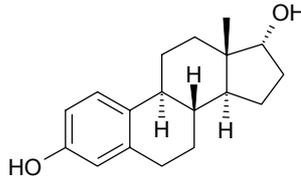


$C_{27}H_{46}O$  MM : 386,7

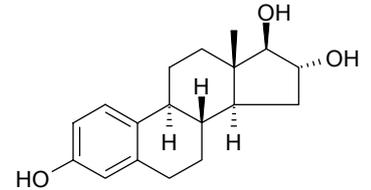
**Les oestrogènes :**



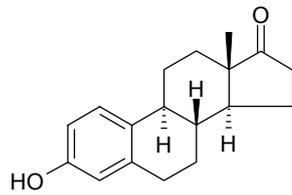
$C_{20}H_{24}O_2$  MM : 296,4



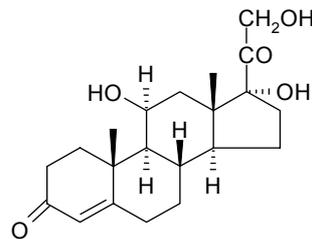
$C_{18}H_{24}O_2$  MM : 272,4



$C_{18}H_{24}O_3$  MM : 288,4

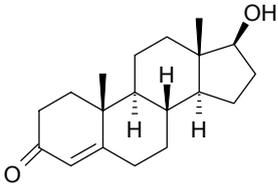


$C_{18}H_{22}O_2$  MM : 270,4



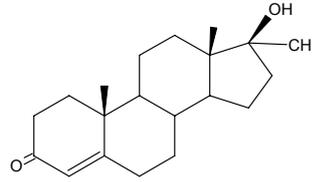
$C_{21}H_{30}O_5$  MM : 362,5

### Les androgènes



### Testostérone

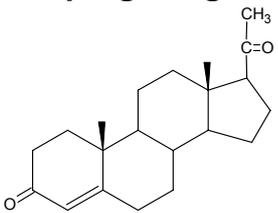
$C_{19}H_{28}O_2$  MM : 288,4



### Méthyltestostérone

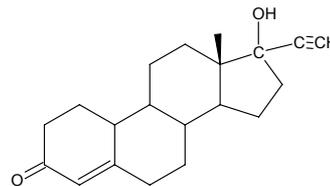
$C_{20}H_{30}O_2$  MM : 302,5

### Les progestogènes :



### Progestérone

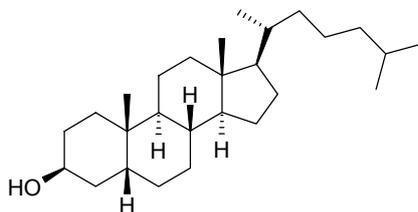
$C_{21}H_{30}O_2$  MM : 314,5



### Norethindrone

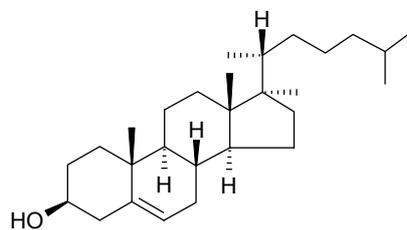
$C_{19}H_{24}O_3$  MM : 300,4

### Les stérols



### Coprostane-3-ol

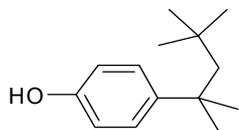
$C_{27}H_{48}O$  MM : 388,7



### Cholestérol

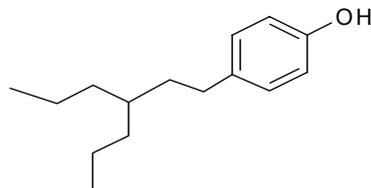
$C_{27}H_{46}O$  MM : 386,7

**Les surfactants :**



**4 tert Octylphénol**

$C_{14}H_{20}O$  MM : 206,3



**4-n-Nonylphénol**

$C_{15}H_{24}O$  MM : 220,4







**Centre scientifique et technique**  
**Service Métrologie, Monitoring et Analyse**  
3, avenue Claude-Guillemin  
BP 6009 – 45060 Orléans Cedex 2 – France – Tél. : 02 38 64 34 34

