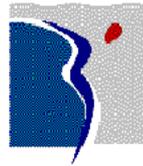




ÉCOLE NATIONALE DU GÉNIE RURAL, DES EAUX ET DES FORÊTS  
**ENGREF**



*Office  
International  
de l'Eau*

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

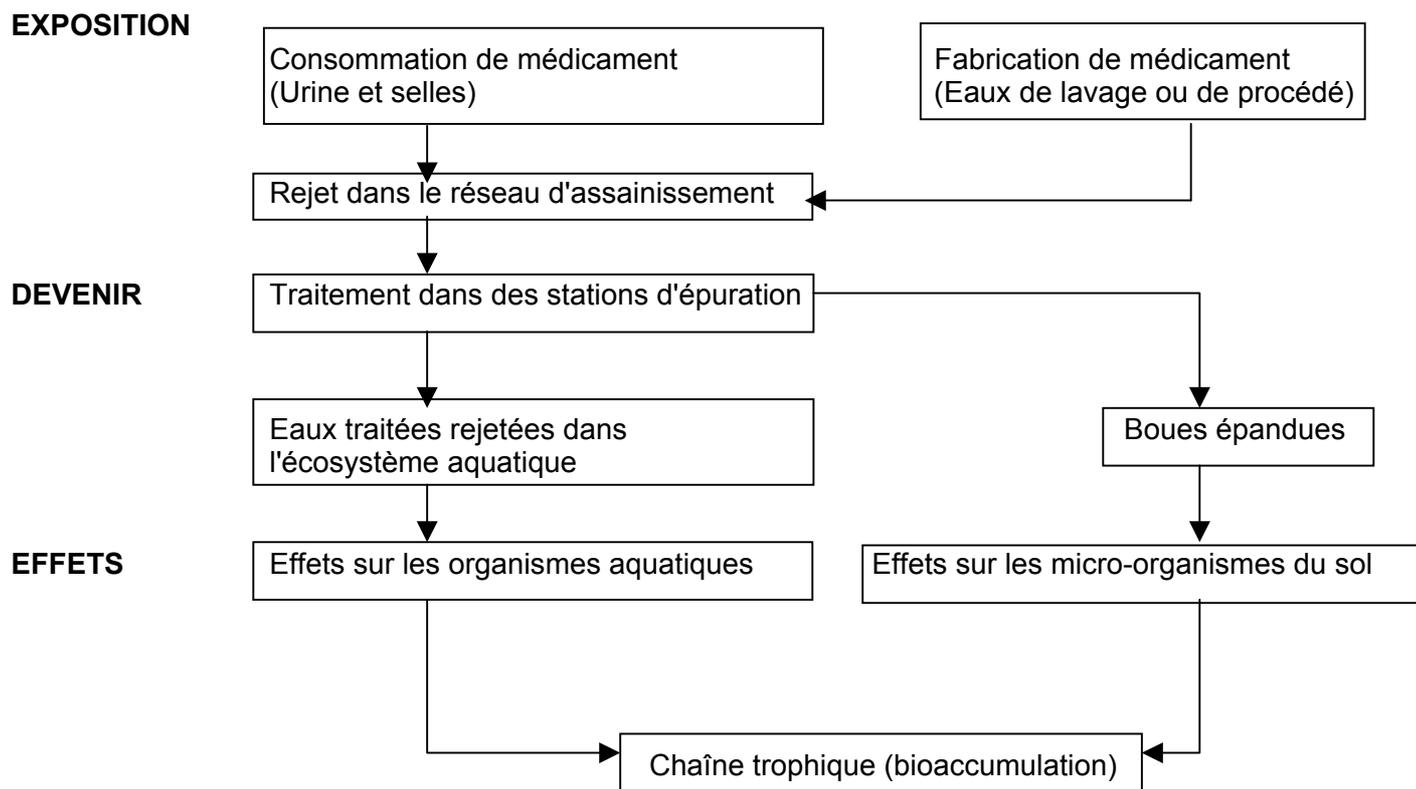
**LES SUBSTANCES MEDICAMENTEUSES REJETEES  
DANS LES EAUX USEES URBAINES**

**CORVAISIER NOLWENN**

FEVRIER 2000

**ENGREF CENTRE DE MONTPELLIER**  
B.P.5093 - 34033 MONTPELLIER CEDEX 01  
TEL : (33) 04 67 04 71 00 FAX : (33) 04 67 04 71 01

**OFFICE INTERNATIONAL DE L'EAU**  
**SERVICE NATIONAL D'INFORMATION ET DE DOCUMENTATION SUR L'EAU**  
(SNIDE)  
15 RUE EDOUARD CHAMBERLAND  
87065 LIMOGES CEDEX  
TEL.: 05 55 11 47 47 FAX: 05 55 11 47 48  
E-MAIL: [SNIDE@OIEAU.FR](mailto:SNIDE@OIEAU.FR) WEB: [HTTP://WWW.OIEAU.ORG](http://www.oieau.org)



## **INTRODUCTION**

Depuis quelques années, les scientifiques commencent à s'intéresser aux rejets de substances médicamenteuses dans le milieu naturel. Jusqu'à présent, ce problème était occulté par les rejets hospitaliers solides, tels que les seringues, les organes... On considérait même que les rejets dans les égouts permettaient de se débarrasser des déchets indésirables. En outre, la complexité et le nombre de molécules qui entrent en jeu ont longtemps empêché des études approfondies. Mais, aujourd'hui, avec la forte augmentation de la consommation de médicaments et surtout depuis la découverte en 1992, dans les eaux résiduaires de station d'épuration, d'acide clofibrrique, principal métabolite d'un médicament baissant le taux de cholestérol, on se préoccupe du destin et de l'occurrence de résidus pharmaceutiques dans les eaux. Notamment, certains d'entre eux, comme l'acide clofibrrique, ont une structure proche de celle des pesticides et les scientifiques s'interrogent sur les effets qu'ils peuvent avoir à long terme sur la santé de l'homme et l'environnement. C'est dans ce contexte que se place cette synthèse bibliographique portant sur les substances médicamenteuses rejetées dans les eaux usées urbaines. On se limitera aux produits destinés à l'homme car très peu de produits vétérinaires passent par les réseaux d'eaux usées urbaines.

Il est important de noter le peu d'informations disponibles du fait de la nouveauté de cette préoccupation. Par ailleurs, les récentes connaissances relèvent essentiellement de la recherche et portent avant tout sur les effets de ces substances sur l'environnement. Peu d'études ont été réalisées sur la production, la consommation ou le rejet de médicaments et la réglementation sur les rejets est quasi inexistante. Ceci s'explique par une forte présomption de la part de certaines personnes sur l'absence de véritables risques en matière d'impact sur l'environnement, due aux faibles concentrations mises en jeu. La difficulté à détecter et à mesurer les traces de médicaments ainsi que la complexité des substances et des bioréactions intervenant dans le processus d'élimination artificielle ou naturelle de ces déchets sont aussi des facteurs explicatifs notables.

Cette synthèse présentera le parcours du médicament, avec dans la première partie, les origines des substances médicamenteuses dans les eaux usées urbaines, provenant de la fabrication des médicaments et de leur consommation. On expliquera que cette consommation implique des rejets dans l'environnement via les excréments. La deuxième partie présentera les traitements d'épuration de ces rejets, ainsi que la réglementation. Enfin, on verra les effets sur l'environnement de ces produits.

## **ORIGINE DES SUBSTANCES MEDICAMENTEUSES DANS LES EAUX USEES**

Les substances médicamenteuses ne se résument pas au simple médicament sous forme pharmaceutique que nous connaissons. On retrouve aussi sous ce terme les déchets de fabrication ainsi que les métabolites, identifiables ou non, produits au cours de la digestion dans notre organisme. C'est pourquoi les substances médicamenteuses ont des origines très diverses que nous allons présenter successivement.

### **o REJET DES ENTREPRISES PHARMACEUTIQUES**

Les entreprises pharmaceutiques constituent le premier maillon du circuit du médicament. Dès cette étape, il existe des rejets de substances médicamenteuses dans les eaux usées urbaines.

Cette industrie se divise en deux secteurs qui sont souvent isolés géographiquement l'un par rapport à l'autre :

- L'industrie de phase primaire, chargée de l'obtention des principes actifs qui composent le médicament.
- L'industrie de phase secondaire ou façonnage, chargée plus spécifiquement de la mise en forme du médicament.

La nature et l'origine de la pollution sont différentes selon l'activité de l'entreprise. Pour une industrie de phase primaire, la charge polluante en substances médicamenteuses est essentiellement issue des eaux de procédés. Elles sont constituées des eaux provenant des opérations d'extraction de l'antibiotique des milieux de culture. Le rejet est quasi continu du fait des nombreux réacteurs utilisés.

Pour une industrie de façonnage, la pollution provient des eaux de lavage des cuves de mélange. Les premières eaux de lavage peuvent être très concentrées. Les rejets sont variables au cours de l'année en fonction de la demande [1].

Concernant les autres rejets comme les médicaments ne répondant pas aux cahiers des charges de fabrication, ils ne finissent pas dans les eaux usées car les laboratoires ont l'obligation d'incinérer ou de faire traiter les polluants chimiques.

Globalement, dans une entreprise pharmaceutique, les rejets de substances médicamenteuses dans les eaux usées sont très faibles du fait du coût très élevé du principe actif (en moyenne, 1,5 milliard de francs rien qu'en coût de recherche [2]). Une attention toute particulière est alors accordée pour utiliser au maximum ces molécules et ne pas les gaspiller. Une étude américaine estime que 1 à 5% du produit fini est rejeté par l'industrie pharmaceutique pendant le processus de fabrication [3], ce qui pourrait tout de même avoir un impact non négligeable, compte tenu du tonnage produit et rejeté en un endroit réduit.

#### o **LA CONSOMMATION DE MEDICAMENTS**

Au Danemark, les médicaments les plus utilisés en médecine humaine sont essentiellement des antibiotiques (37,7 tonnes/an) et des analgésiques (28,3 tonnes/an). On trouve aussi une forte proportion de produits oestrogéniques [4]. Nous verrons en troisième partie leurs effets particuliers sur l'environnement. Après avoir décrit les réactions intervenant dans l'organisme, nous étudierons tour à tour les différentes sources de pollution par la consommation domestique.

#### **Les biotransformations**

Une fois ingérés, la plupart des médicaments subissent des modifications chimiques, les bioréactions, qui donnent naissance aux métabolites. Ceux-ci peuvent être plus ou moins actifs, plus ou moins toxiques que le médicament initial. Ils peuvent même avoir des propriétés différentes, voire antagonistes. D'une manière générale, on distingue deux types de biotransformations classées en phase I et phase II :

- Phase I : Le mécanisme réactionnel implique une oxydation [5]. Les produits sont souvent plus réactifs et parfois plus toxiques que le produit initial [4].
- Phase II : La phase II comporte les réactions de conjugaison. D'une manière générale, elle conduit à des produits moins actifs que le médicament initial [5].

Ces réactions sont essentiellement effectuées grâce aux enzymes à des conditions de pH particulières.

Certains médicaments ne subissent pas de biotransformations dans l'organisme et sont éliminés tels quels. Selon Peter Montague, 50 à 90% d'un médicament absorbé est excrété et inchangé [4].

Les médicaments s'éliminent ensuite, essentiellement dans l'urine et dans les fèces selon les processus physiologiques classiques.

### **Les rejets d'hôpitaux**

Ces établissements sont très intéressants du fait de la concentration de malades, d'où l'utilisation massive de médicaments. Ils constituent un pôle d'étude très instructif où les médicaments utilisés sont très variés. On distingue en particulier les anticancéreux radioactifs, seuls considérés comme déchets à risque et dont l'impact sur l'environnement pourrait être notable si aucune précaution n'était prise. Parmi ces anticancéreux, nous pouvons citer notamment le radio-isotope 131 de l'iode ( $I^{131}$ ), très utilisé en thérapie pour l'hyperthyroïdie, la carcinomie thyroïdienne et la tumeur surrénalienne maligne.

Les autres médicaments comme les antibiotiques, les analgésiques, les hormones ou les médicaments cardio-vasculaires ne sont, pour le moment, pas considérés comme des déchets à risque. Nous verrons qu'il en résulte une absence de réglementation pour les médicaments non radioactifs alors que la législation est plus stricte pour les substances radioactives. En outre, la détection et l'évaluation des résidus en sortie d'établissement sont très complexes et ne sont généralement pas réalisées.

Par conséquent, alors que les centres de lutte contre le cancer traitent une partie de leurs effluents radioactifs, les hôpitaux "classiques" n'ont recours à aucune épuration [7].

### **Les laboratoires d'analyses médicales**

Les laboratoires d'analyses médicales sont concernés du fait de leur activité d'analyse d'urine et de selles. Selon une étude réalisée auprès de 63 laboratoires de Gironde, seuls 18 traitent ces excréments [8]. Ils constituent cependant une source de pollution faible comparée à la population et aux hôpitaux.

### **La population**

La pollution de l'eau par les médicaments liée à leur utilisation en "ville" concerne la grande part des médicaments utilisés. Mais cette part est très difficile à évaluer. En effet, à l'échelon national, aucune donnée statistique concernant les ventes de médicaments par molécule ou par spécialité n'est disponible.

Cette pollution est très diffuse et discontinue au cours du temps. Les concentrations dans le réseau d'eaux usées sont généralement faibles, sauf lors d'épidémies (de grippe par exemple).

Au niveau de la population totale, il faut rajouter les médicaments non utilisés (MNU) comme source potentielle de pollution. Une étude réalisée en 1976 par la DDASS d'Aquitaine montre que le rejet de ces MNU dans les eaux usées est important. Les modes de rejet se répartissaient ainsi :

Poubelle	36.6%
Evier	<b>23.5%</b>
WC	<b>15%</b>
Brûlés	14%
Gardés dans des sacs	5%
Enterrés	3%
Donnés aux œuvres	3%

Répartition des modes de rejets des MNU par le particulier [1]

Ceci montre une forte proportion de MNU rejetés dans les eaux usées. Cependant, il est nécessaire de réactualiser ces données. On constate, de nos jours, que le retour vers les pharmacies est beaucoup plus développé qu'en 1976. Ils sont ensuite [9] soit :

- repris par le fournisseur,
- collectés par des organismes comme Pharmacie Sans Frontière,
- envoyés avec les déchets hospitaliers ou spéciaux pour être incinérés.

Cependant, l'impact des médicaments et de leurs métabolites rejetés dans les eaux usées est généralement considéré comme négligeable du fait de la forte dilution dans le réseau [1]. Nous pouvons tout de même nous interroger sur l'effet de la stabilité de certaines substances actives, notamment les antibiotiques.

Nous allons maintenant voir les possibilités de traitement qui existent.

## **LES TRAITEMENTS ET LA REGLEMENTATION**

### o **LA REGLEMENTATION**

#### **Réglementation générale**

Aucune réglementation propre aux rejets contenant des produits pharmaceutiques n'existe à proprement parler. La loi du 3 janvier 1992, dite "deuxième loi sur l'eau", fixe les conditions dans lesquelles doivent s'effectuer les rejets dans le milieu naturel, sans préciser le cas des substances médicamenteuses. La loi du 19 juillet 1976 relative aux Installations Classées pour la Protection de l'Environnement (ICPE) ainsi que les textes pris pour son application n'envisagent pas non plus le cas particulier de ces substances, même pour les industries pharmaceutiques.

De même, l'arrêté du 2 novembre 1994 du code de la santé publique, relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale donne les règles auxquelles doivent se conformer les laboratoires. Mais, rien n'est prévu pour les résidus pharmaceutiques.

#### **Cas des produits anticancéreux**

La législation est cependant plus stricte pour les produits anticancéreux radioactifs. D'une façon générale, le rejet des produits radioactifs dans les ouvrages publics, directement ou par l'intermédiaire de canalisations d'immeubles est interdit (article 29.2 du règlement sanitaire départemental du Rhône par exemple ; mais c'est généralisable aux autres départements). La réglementation impose alors pour les produits dont la période de décroissance radioactive est très courte (inférieure à 6 jours) et courte (entre 6 et 71 jours) des cuves de stockage permettant d'atteindre un abaissement suffisant de radioactivité avant rejet dans le réseau d'assainissement (activité inférieure à 74 kilobecquerels par kilogramme ou 2 microcuries par kilogramme) (Avis aux utilisateurs de radioéléments soumis au régime

d'autorisation prévu par le code de la santé publique et relatif à l'élimination des déchets radioactifs du Journal Officiel du 6 juin 1970).

L'OPRI (Office de Prévention des Radioactions Ionisantes) est chargé de l'application de cette réglementation.

En outre, en application de l'arrêté du 30 octobre 1981 relatif aux conditions d'emploi des radioéléments artificiels utilisés en sources non scellées à des fins médicales, les effluents radioactifs liquides ne peuvent être évacués sans un contrôle préalable.

#### o **LES TRAITEMENTS D'EPURATION**

Comme la législation n'impose rien pour les médicaments et qu'il est difficile d'estimer les résidus en sortie d'établissement, les traitements spécifiques aux substances pharmaceutiques sont très peu nombreux, voire même inexistantes pour ces médicaments [7]. Ainsi, exception faite des anticancéreux, le seul traitement à intervenir a lieu dans les stations d'épuration, mais il n'est pas spécifique.

#### **Les installations classées**

Les entreprises pharmaceutiques et quelques centres hospitaliers sont des installations classées soumises à autorisation. Conformément à l'arrêté du 2 février 1998 relatif aux prélèvements et à la consommation d'eau ainsi qu'aux émissions de toute nature des installations classées pour la protection de l'environnement soumises à autorisation (JO du 3 mars 1998), les paramètres globaux (tels que la DCO (Demande Chimique en Oxygène), le pH et la température) doivent être mesurés quotidiennement [9]. Par ailleurs, un laboratoire extérieur à l'organisme prélève et analyse des paramètres tels que l'azote libre ou les phénols [2]. Les effluents ne sont pas rejetés dans les eaux usées mais sont traités par une filière spécialisée de destruction par incinération. Le suivi du devenir de ces substances est très strict.

Les différentes analyses réalisées ne concernent donc pas directement la nature des substances qui sont rejetées. En effet, il n'existe pas de norme limitant les concentrations de telle ou telle substance pharmaceutique.

#### **Les stations d'épuration**

Pour les autres sources de rejets de substances médicamenteuses dans les eaux usées, il n'y a aucun traitement avant l'arrivée à la station d'épuration. A ce niveau, la pollution causée par les substances médicamenteuses est acide [1]. Cependant, une enquête menée auprès de stations d'épuration révèle que, même au niveau de ces stations, rien de spécifique n'est mis en place pour traiter ce type de rejets [10].

Une étude a été réalisée sur différentes stations d'épuration (STEP) pour voir les capacités comparatives de chacune d'elles : les STEP à boue activée en aération prolongée sont les plus nombreuses et semblent les mieux adaptées [1]. Une autre étude menée au Brésil prouve que les concentrations en résidus polaires sont plus faibles dans les effluents de STEP à boue activée que dans les effluents des STEP à filtre à sable. La charge en résidus polaires diminuerait ainsi de 34 à 83 % pour les STEP à boue activée [11].

Cependant, il y aurait une action inhibitrice des antibiotiques sur la croissance des micro-organismes jouant un rôle épuratoire dans les STEP [1]. Ainsi, une concentration de streptomycine de 5 mg/l inhiberait fortement le développement des micro-organismes tels certains protozoaires et bactéries, ce qui affecterait le rendement de l'épuration. De même, une étude sur l'impact des effluents du CHU de Limoges sur la voie biologique de la STEP municipale montre que ces effluents peuvent induire une inhibition de l'activité des boues du bassin d'aération, pouvant atteindre 7 à 8 % en fonction de l'heure du rejet, en inhibant

l'activité des micro-organismes chargés du traitement des eaux usées [12]. Mais, cette inhibition pourrait être corrigée par une augmentation du temps d'aération [1].

Il faut néanmoins préciser que les antibiotiques ne sont pas les facteurs qui affectent le plus les STEP, mais plutôt les solvants industriels, les métaux lourds et les antiseptiques [1].

Une étude non publiée de Rhône Poulenc montrerait que l'influence des antibiotiques est très variable selon leur nature et leur concentration. Aucune généralisation n'est donc possible.

Il est à noter que certains médicaments peu hydrophiles risquent de se retrouver dans les boues de station d'épuration. Si ces boues sont épanchées, des effets inhibiteurs peuvent se manifester au niveau des micro-organismes du sol [4].

### **Le cas des produits anticancéreux**

La réglementation concernant les anticancéreux est beaucoup plus stricte. En effet, ils possèdent de fortes propriétés mutagènes et carcinogènes, qui pourraient avoir un impact très négatif sur l'animal et l'environnement [13].

#### **Cas de l'iode 131**

Les patients atteints de cancer surrénalien ou thyroïdien sont soumis à des traitements à l'iode 131 ( $I^{131}$ ). Ils sont alors gardés 8 jours en chambre protégée. Les toilettes sont à deux compartiments : une première partie recueille les fèces, peu contaminées et les envoie à l'égout. Un détecteur au niveau du réseau d'eaux usées contrôle l'activité volumique. Elle doit être inférieure à 1000 becquerels par litre en sortie d'établissement. Un dispositif est mis en place pour limiter l'impact sur l'environnement d'une radioactivité excessive. On peut citer le cas du centre de traitement des cancéreux Eugène MARQUIS à Rennes. Ainsi, si la limite de 1000 becquerels par litre est dépassée, l'hôpital prévient la station d'épuration où il existe un système de mesure de la radioactivité des eaux usées à l'entrée des stations d'épuration. L'excès de radioactivité se retrouve ensuite dans les boues de la station. L'usine d'incinération est prévenue et stocke ces boues en attendant la décroissance de la radioactivité [14].

Le deuxième compartiment récupère l'urine. Celui-ci est spécialement relié à des cuves de décantation (généralement 6) de plusieurs milliers de litres, remplies et fermées deux à deux. La demi-vie de l'iode 131 est de 8 jours, ce qui signifie que l'iode radioactif perd la moitié de sa radioactivité par cycle de 8 jours. Lorsque les deux dernières sont pleines, les deux premières sont alors vidées dans les égouts, après une dernière vérification montrant un dosage inférieur à 7 becquerels par litre, comme l'exige l'arrêté du 30 d'octobre 1981 cité plus haut. Le temps de séjour moyen dans les cuves est de 10 périodes soit 80 jours [12] et [15].

En 1998, ce type d'installation coûtait autour de 90 000F pour 6 cuves 3000 litres [14].

#### **Autres anticancéreux**

Les médicaments anticancéreux non radioactifs sont, en grande partie, détruits par incinération. Les laboratoires recommandent un traitement particulier des liquides biologiques souillés, avec incinération à une température comprise entre 1 000 et 1 200°C [1].

Cependant, une série de plusieurs études de l'ADEME (Agence De l'Environnement et de la Maîtrise de l'Energie) tendent à montrer que les recommandations de l'OMS (Organisation

Mondiale de la Santé) quant à cette fourchette de température pour l'incinération, n'ont pas de base scientifique sérieuse. Les résultats de ces études montrent que pour que le principe actif soit totalement détruit et que les résidus de dégradation soient à la limite de détection, voire inexistant, une température de 850 à 950°C suffit, mais surtout, il faut que le débit d'air total soit compris entre 6 l/min et 7,36 l/min [16].

Ainsi, les traitements spécifiques aux substances médicamenteuses sont rares. Mais, celles-ci sont diluées depuis le rejet dans le réseau d'assainissement jusqu'aux effluents finaux des stations d'épuration. Il s'agit maintenant de voir l'impact de ces substances sur l'environnement.

## **IMPACTS SUR L'ENVIRONNEMENT DU REJET DE PRODUITS PHARMACEUTIQUES**

### **o LA NATURE DU DANGER**

Le danger éventuel des substances médicamenteuses sur l'environnement réside dans le fait que nombreuses d'entre elles ont le même comportement physico-chimique que des substances sécrétées par l'organisme hôte. Ainsi, 30% des médicaments produits entre 1992 et 1995 sont lipidiques et persistants [6]. Ces propriétés leur permettent respectivement de passer les membranes cellulaires et de garder leur efficacité durant un intervalle de temps relativement long.

Ils peuvent avoir différentes actions au sein de l'organisme hôte. Ainsi, ils peuvent se substituer à des molécules, comme les enzymes, sur des récepteurs spécifiques. Ils ne permettent pas la réaction normalement induite par le complexe récepteur-molécule. Le site est alors caché pour la molécule active. Nous pouvons citer le cas de la quinolone (antibiotique), qui cache les sites des topoisomérases sur les branches de l'ADN, empêchant la copie de l'ADN, nécessaire à la multiplication des cellules [17].

En outre, ces substances risquent de se bioaccumuler et d'influer sur le bon fonctionnement des écosystèmes aquatiques et terrestres.

De plus, les connaissances sur la nature chimique des médicaments et de leurs métabolites sont très insuffisantes pour pouvoir connaître l'étendue réelle de la présence de ces substances dans l'environnement. En effet, il existe une grande diversité de médicaments : 3000 principes actifs utilisés en allothérapie. En France, il existe 4200 spécialités médicamenteuses et 850 présentations [1]. La situation est d'autant plus complexe que les principes actifs subissent de nombreuses biotransformations donnant des métabolites, parfois encore inconnus.

### **o DEVENIR DANS LES STEP ET BIODEGRADABILITE**

Les destinées des substances médicamenteuses lors des traitements en station d'épuration sont de trois ordres :

- La substance est totalement minéralisée en dioxyde de carbone et en eau (cas de l'aspirine).
- La substance est lipophile et n'est pas dégradable, une partie sera donc retenue dans les boues. Si celles-ci sont épandues, les micro-organismes du sol risquent d'être affectés, notamment par les antibiotiques qui réduisent l'activité bénéfique de ces bactéries du sol.

- La substance est métabolisée en une forme plus hydrophile, mais reste persistante et pourra traverser la station. Le produit est rendu plus soluble et pourra affecter l'environnement aquatique si les métabolites sont encore biologiquement actifs [4].

Richardson et Bowron ont examiné la biodégradabilité d'une cinquantaine de substances pharmaceutiques pendant le traitement des eaux usées. Il s'avère que, sur les 46 composés étudiés, seuls 10 sont rapidement biodégradables, alors que 22 ne le sont pas du tout et 13 le sont avec des demi-vies parfois très élevées [4]. On peut citer l'exemple de l'acide clofibrigue (le plus grand métabolite de trois régulateurs lipidiques : l'étofibrate, l'étofyllinclofibrate et le clofibrate) qui n'est pas biodégradable. Ce composé a été le premier élément pharmaceutique détecté dans les eaux usées. On le retrouve actuellement partout dans le milieu aquatique, que ce soit dans les eaux résiduaires traitées, dans les eaux souterraines, dans les eaux de surface voire même dans l'eau potable (station de pompage près de Berlin), à des concentrations non négligeables puisque des valeurs de 0,27 µg/l ont été atteintes dans l'eau exploitée à Berlin [11].

#### o RECENSEMENT DES IMPACTS ENVIRONNEMENTAUX

Des études ont été réalisées pour rechercher les effets possibles de ces produits sur l'environnement. Mais, cela ne relève encore que de la recherche. Il n'existe encore aucune certitude.

La présence des médicaments dans les eaux peut présenter des dangers de **toxicité** pour les animaux et les hommes. Ainsi, une étude réalisée sur les effluents du CHU de Limoges montre que les effluents hospitaliers ont une forte **génotoxicité**, toxicité altérant les gènes. Le test MICROTOX révèle une toxicité globale 5 à 15 fois supérieure à celle d'un effluent urbain classique. Parmi ces échantillons à fort pouvoir toxique, environ 20% sont capables de générer une activité génotoxique en particulier pour les rejets du matin, plus concentrés [18].

Cependant, cette notion de toxicité potentielle des médicaments est très controversée. En effet, les médicaments et leurs métabolites sont, la plupart du temps, à de très faibles concentrations, très inférieures à celles rencontrées en thérapeutique [1]. Des chercheurs anglais ont mené une étude sur une liste de médicaments considérés comme en excès dans les eaux. Ils ont calculé, pour une personne, la quantité de médicaments ingérés lors de la consommation d'eau du réseau d'eau potable pendant toute une vie (70 ans). Les résultats indiquent que les doses ingérées prévues sont si minimes que cette quantité absorbée pendant toute une vie serait inférieure à une dose thérapeutique d'une journée [3].

On peut aussi citer le développement de la **résistance des bactéries** aux antibiotiques, rendue possible par :

- la mutation sur des gènes communs, qui étendrait le spectre de résistance,
- le transfert de gènes de résistance entre divers micro-organismes,
- la croissance de la pression sélective qui entraîne le développement d'organismes résistants [4].

Il pourrait aussi se produire une **bioaccumulation**, dans le cas où les substances persisteraient dans le sol, les sédiments ou l'eau. On pourrait assister à des phénomènes de concentration chez différents organismes, qui accentuerait l'effet de toxicité [1].

Enfin, les **médicaments hormonaux** auraient une influence significative sur le système reproducteur des animaux et notamment des poissons. Ainsi, selon le docteur JEGOU, les résidus de pilules contraceptives seraient responsables de la féminisation des poissons. L'éthinylœstradiol, principe actif de la pilule est peu biodégradable. Il serait la cause de la transformation des testicules de flétans mâles en ovaires en baie de Seine [19] ! De même, selon Janet RALOFF, des poissons mâles sont capables de produire de la vitellogelline,

protéine intervenant dans la formation de l'œuf [20] ! En outre, une étude a montré que le faible écoulement du lac Utah et la forte consommation de VIAGRA a entraîné une concentration supérieure à la normale de cette substance dans les eaux du lac. Le frai annuel des carpes, qui a normalement lieu en mai, s'est alors prolongé jusqu'à mi-juillet. De plus, les poissons mâles sont devenus agressifs après la période de ponte [21].

Cependant, les études sur les impacts ne sont encore qu'au stade de la recherche. Les résultats précédemment cités ne sont pas des vérités absolues. Quatre études sont menées actuellement par Rhône Poulenc pour vérifier et préciser, s'il y a lieu, l'impact des substances hormonales qui modifieraient le système reproducteur des poissons, voire des autres animaux et des hommes [22]. En l'absence de certitudes, de nombreuses controverses existent. Comme nous l'avons précédemment cité, Mc Kay considère que la toxicité des substances médicamenteuses est négligeable [3]. De même, la (non)biodégradabilité des substances est sujette à polémique. En effet, selon David JACK, la majorité des composés pharmaceutiques sont très rapidement métabolisés par l'homme en composés inactifs. En outre, leur capacité à se combiner aux métaux lourds tels que le fer, neutraliserait leur action [23].

Pour conclure, à ce jour, les connaissances sur l'impact des substances médicamenteuses sur l'environnement sont encore très faibles. Existents-ils des effets réels de ces substances aux faibles concentrations dans lesquelles elles se trouvent ? Persistent-elles dans la nature ou les micro-organismes sont-ils capables de les minéraliser ? Les scientifiques sont encore dans l'incapacité de répondre à ces questions. Une des voies de recherche actuelle est menée sur l'influence des médicaments vétérinaires, plus directement étudiables car ils sont directement déposés dans l'environnement par le fumier et le lisier. On peut ainsi observer leur dégradation et voir l'action de ces médicaments sur l'environnement localisé autour de l'exploitation. Une généralisation aux médicaments humains serait envisagée par la suite [24]. En outre, les médicaments vétérinaires permettent d'ébaucher l'étude de la pollution diffuse des médicaments humains en zone urbaine, notamment en analysant les additifs à l'alimentation animale, qui sont distribués à faible dose durant une grande partie de la vie de l'animal.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] **THEBAULT L.** La pollution de l'eau par les médicaments, 53 p. Mémoire de fin d'études : Rennes, Ecole Nationale de la Santé publique : 1992.
- [2] **NOYER.** Responsable Environnement du laboratoire pharmaceutique Sanofi. Montpellier. Entretien du 24 novembre 1999.
- [3] **McKAY G.** Pharmaceuticals residues in the environment. International Pharmacy Journal. 1987, vol. 1, n° 2, 60-64.
- [4] **HALLING-SERANSEN B., NORS NIELSEN S., LANZKY P.F., INGERSLEV F., holten LUTZHEFT h.c., JERGENSEN S.E.** Occurrence, fate and effects of pharmaceuticals substances in the environment – a review. Chemosphere. 1998, vol. 36, n° 2, 357-393.
- [5] **ALLAIN P.** Les médicaments. Pharmacologie. Editions Estem, 1996. 39-45.
- [6] **MONTAGUE P.** Drugs in the water. Environmental Research Foundation. 1998. 5p. Disponible sur internet : < URL:<http://www.sdearthtimes.com/et1098/et1098s5.html>>
- [7] Enquête auprès des responsables traitement des eaux du CHU de Montpellier, de 3 hôpitaux rennais et de 6 hôpitaux parisiens. Semaine du 8 au 12 novembre 1999.
- [8] **CAILLAUD M.** Devenir des déchets des laboratoires privés d'analyses de biologie médicale en Gironde. Mémoire de DESS de biotoxicologie appliquée aux nuisances industrielles : Lille : Université du droit et de la santé de Lille, faculté de pharmacie ; DRASS d'Aquitaine : 1986.
- [9] **AGENCE DE L'EAU ADOUR GARONNE.** Etude des rejets et des déchets toxiques des établissements hospitaliers de Midi-Pyrénées. 1996. 158 p.
- [10] Enquête auprès de 4 stations d'épuration de la région montpelliéraine dans la période du 22 novembre au 3 décembre 1999.
- [11] **STUMPF M., TERNES T.A., WILKEN R.D.** Polar drug residues in sewage and natural waters in the state of Rio de Janeiro, Brazil. Science Total Environment. 1999, vol. 225, n° 1-2, 135-141.
- [12] **CETRE J.C., LABADIE J.C.** Bilan et recommandations sur les conditions de rejet des effluents liquides des établissements de santé. Techniques hospitalières. Mars 1999, n° 634, 58-61.
- [13] **LEFEUVRE B.** Traitement des déchets hospitaliers. 124 p. Thèse de doctorat en pharmacie : Rennes ; Faculté de médecine : 1992.
- [14] **LAUGLE S.** Responsable environnement du centre régional de lutte contre le cancer Eugène Marquis. Rennes. Entretien du 12 novembre 1999.
- [15] **BUSSIÈRE H.J.** Radioactivité de la Garonne : les hôpitaux de Toulouse plaident non coupables. Le quotidien du Médecin. 10 septembre 1991, n° 4803, p. 26.
- [16] **GABARDA M.** L'élimination par incinération des déchets liés à l'utilisation de médicaments anticancéreux. Techniques Hospitalières. Janvier-février 1999, n° 633, 32-33.

[17] **MIDTVEDT T.** Quinolones in the environment. The Lancet. 28 octobre 1989, p 1490.

[18] **LEPRAT P.** Caractéristiques et impacts des rejets liquides hospitaliers. Techniques Hospitalières. Mars 1999, n° 634, 56-57.

[19] **JEGOU B.** Docteur et directeur du groupe d'étude de la reproduction chez le mâle (Inserm). Rennes. Entretien du 1<sup>er</sup> décembre 1999.

[20] **RALOFF J.** Drugged waters. Science News on Line. Mars 1998.  
<URL:[http://www.sciencenews.org/sn\\_arc98/3\\_21\\_98/bob1a.htm](http://www.sciencenews.org/sn_arc98/3_21_98/bob1a.htm)>.

[21] Viagra contamination in Utah Lake Carp.  
<URL:<http://www.utahdiving.com/News/viagra.htm>>.

[22] **Rhone Poulenc Agro, France.** Rhône Poulenc et les perturbateurs endocriniens. IN Hygiène Sécurité Environnement, Rhône Poulenc, 1998, p. 20.

[23] **JACK D.** Quinolones in the environment. The Lancet. 2 décembre 1989, p. 1339.

[24] **Pr RAMBAULT.** Docteur en pharmacie. Montpellier. Entretien en novembre 1999.