

Les substances pharmaceutiques dans les milieux aquatiques. Niveaux d'exposition et effet biologique : que savons nous? Pharmaceuticals in aquatic ecosystems. Levels of exposure and biological effects : a review

J. Garric and B. Ferrari

Volume 18, Number 3, 2005

URI: <https://id.erudit.org/iderudit/705561ar>

DOI: <https://doi.org/10.7202/705561ar>

[See table of contents](#)

Publisher(s)

Université du Québec - INRS-Eau, Terre et Environnement (INRS-ETE)

ISSN

0992-7158 (print)

1718-8598 (digital)

[Explore this journal](#)

Cite this article

Garric, J. & Ferrari, B. (2005). Les substances pharmaceutiques dans les milieux aquatiques. Niveaux d'exposition et effet biologique : que savons nous? *Revue des sciences de l'eau / Journal of Water Science*, 18(3), 307–330.
<https://doi.org/10.7202/705561ar>

Article abstract

This paper reviews the recent data available on the exposure, fate and effects of human pharmaceuticals in aquatic ecosystems. Since the 1980s, pharmaceuticals have been detected in urban wastewater and receiving waters. More recently, some events have stressed the issue of the continuous presence of such compounds in the aquatic environment. Indeed, it is now well established that veterinary and human pharmaceuticals are widely measured in effluents, surface and ground water, and more rarely, in tap water. Measured concentrations normally vary in the $\mu\text{g/L}$ to ng/L range. Some of these pharmaceuticals, such as steroidal hormones used as oral contraceptives, can be toxic at very low concentrations (ng/L) in several organisms (such as fish, amphibians or molluscs). Recent European regulations dealing with pharmaceutical environmental risk assessment, as well as the Water Framework Directive, have stimulated research on the issue of the pharmaceuticals in the environment.

Most available data deal with the occurrence of pharmaceuticals in various aquatic settings, but fewer data are available on the fate of these compounds, in particular in aquatic ecosystems, sediments and biota, or their toxic effects. Much of the latter information concerns acute lethal toxicity, as determined from acute testing on algae, invertebrates and fish in laboratory studies. These results tend to show that effects are most often detected at concentrations above 1 mg/L , i.e., higher than environmental exposure concentrations. Nevertheless, for some pharmaceuticals, recent ecotoxicological findings have shown a range of acute to chronic ratios (i.e., acute toxicant concentration divided by the no-effect concentration) covering several orders of magnitude. Indeed, recent results on sublethal toxic effects, such as the modification of reproduction or growth rates, or perturbations of fish metabolism, indicate that these effects can occur at much lower concentrations. Therefore, due to the continuous release of a mixture of numerous pharmaceuticals into aquatic ecosystems, and considering that these are biologically active compounds, possible long-term environmental effects cannot be excluded, even at low concentrations of exposure. Moreover, few data are currently available concerning the fate of pharmaceuticals, such as their ability to accumulate in sediment or to bioaccumulate in aquatic organisms.

A cumulative frequency distribution of surface water concentrations of carbamazepine, diclofenac, clofibric acid, propranolol and sulfamethoxazole shows that 90% of the available data exceed 10 ng/L , the threshold concentration above which an environmental risk assessment is required for human and veterinary pharmaceuticals. As an example, we present here a probabilistic risk assessment carried out for the widely detected β -blocker propranolol. This assessment is based on the comparison between the exposure concentrations in surface water and the toxic effect concentrations, gathered from a literature survey. The results indicate that chronic toxic effects are likely to arise in aquatic species. They also highlight the need to improve the knowledge base, both for the behaviour and the fate of pharmaceuticals in wastewater treatment plants and the receiving aquatic ecosystems (e.g., sorption on particles, accumulation in sediment, biotic and abiotic degradation), and for toxic effects at low levels of exposure, using several levels of biological organisation, to improve the environmental risk assessment of pharmaceuticals.

Les substances pharmaceutiques dans les milieux aquatiques. Niveaux d'exposition et effet biologique : que savons-nous ?

Pharmaceuticals in aquatic ecosystems.
Levels of exposure and biological effects: a review

J. GARRIC^{1*}, B. FERRARI²

Reçu le 2 septembre 2004, accepté le 13 mai 2005**.

SUMMARY

This paper reviews the recent data available on the exposure, fate and effects of human pharmaceuticals in aquatic ecosystems. Since the 1980s, pharmaceuticals have been detected in urban wastewater and receiving waters. More recently, some events have stressed the issue of the continuous presence of such compounds in the aquatic environment. Indeed, it is now well established that veterinary and human pharmaceuticals are widely measured in effluents, surface and ground water, and more rarely, in tap water. Measured concentrations normally vary in the $\mu\text{g/l}$ to ng/l range. Some of these pharmaceuticals, such as steroidal hormones used as oral contraceptives, can be toxic at very low concentrations (ng/l) in several organisms (such as fish, amphibians or molluscs). Recent European regulations dealing with pharmaceutical environmental risk assessment, as well as the Water Framework Directive, have stimulated research on the issue of the pharmaceuticals in the environment.

Most available data deal with the occurrence of pharmaceuticals in various aquatic settings, but fewer data are available on the fate of these compounds, in particular in aquatic ecosystems, sediments and biota, or their toxic effects. Much of the latter information concerns acute lethal toxicity, as determined from acute testing on algae, invertebrates and fish in laboratory studies. These results tend to show that effects are most often detected at concentrations above 1 mg/l , i.e., higher than environmental exposure concentrations. Nevertheless, for some pharmaceuticals, recent ecotoxicological findings have shown a range of acute to chronic ratios (i.e., acute toxicant concentration divided by the no-effect concentration) covering several orders

1. Laboratoire d'écotoxicologie, Cemagref, 3 bis, quai Chauveau, CP 220, 69336 Lyon Cedex 09, France. Tél. : 33 (0) 4 72 20 87 39, télécopie : 33 (0) 4 78 47 78 75.

2. Institut F.-A. Forel, Université de Genève, 10, route de Suisse, CH-1290 Versoix, Tél. : 41 (0) 22 950 92 12, télécopie : 41 (0) 22 755 13 82.

* Correspondance : garric@lyon.cemagref.fr - benoit.ferrari@terre.unige.ch

** Les commentaires seront reçus jusqu'au 30 juin 2006.

of magnitude. Indeed, recent results on sublethal toxic effects, such as the modification of reproduction or growth rates, or perturbations of fish metabolism, indicate that these effects can occur at much lower concentrations. Therefore, due to the continuous release of a mixture of numerous pharmaceuticals into aquatic ecosystems, and considering that these are biologically active compounds, possible long-term environmental effects cannot be excluded, even at low concentrations of exposure. Moreover, few data are currently available concerning the fate of pharmaceuticals, such as their ability to accumulate in sediment or to bioaccumulate in aquatic organisms.

A cumulative frequency distribution of surface water concentrations of carbamazepine, diclofenac, clofibrac acid, propranolol and sulfamethoxazole shows that 90% of the available data exceed 10 ng/l, the threshold concentration above which an environmental risk assessment is required for human and veterinary pharmaceuticals. As an example, we present here a probabilistic risk assessment carried out for the widely detected β -blocker propranolol. This assessment is based on the comparison between the exposure concentrations in surface water and the toxic effect concentrations, gathered from a literature survey. The results indicate that chronic toxic effects are likely to arise in aquatic species. They also highlight the need to improve the knowledge base, both for the behaviour and the fate of pharmaceuticals in wastewater treatment plants and the receiving aquatic ecosystems (e.g., sorption on particles, accumulation in sediment, biotic and abiotic degradation), and for toxic effects at low levels of exposure, using several levels of biological organisation, to improve the environmental risk assessment of pharmaceuticals.

Key words: *human and veterinary pharmaceuticals, exposure, fate, ecotoxicological effects, aquatic ecosystem, risk assessment.*

RÉSUMÉ

Nous présentons ici une revue synthétique des récents résultats disponibles sur la présence, le devenir et les effets des principales familles thérapeutiques de médicaments à usage principalement humain, détectées dans les milieux aquatiques. Un exemple d'illustration du risque d'effet biologique, lié à la présence d'un β -bloquant, le propranolol est présenté.

Mots clés : *médicaments humains et vétérinaires, exposition, comportement, effet écotoxicologique, milieu aquatique, évaluation du risque.*

1 - INTRODUCTION

La présence de molécules pharmaceutiques dans les effluents et les milieux aquatiques a été détectée dès les années 80, mais un certain nombre d'événements récents ont concouru à mettre en lumière la question de leur présence dans notre environnement. L'intérêt pour le développement des recherches sur le comportement et les impacts sur l'environnement et la santé humaine de ces molécules s'est ainsi récemment accru (CHRISTENSEN, 1998 ; SCHULMAN *et al.*, 2002). Il est désormais avéré que des molécules pharmaceutiques de classes thérapeutiques variées, sont présentes dans les milieux terrestres et aquatiques, en même temps que d'autres substances chimiques (adjuvants de pré-

paration pharmaceutique, produits d'hygiène personnelle, produits phytosanitaires, plastifiants, retardateurs de flammes, etc.), partout dans le monde (DAUGHTON et TERNES, 1999 ; HALLING-SORENSEN *et al.*, 1998 ; TERNES, 1998 ; BUSER *et al.*, 1998 ; STUMPF *et al.*, 1999 ; ZUCCATO *et al.*, 2000 ; JONES *et al.*, 2001 ; SACHER *et al.*, 2001 ; HEBERER *et al.*, 2002 ; KOLPIN *et al.*, 2002 ; BOYD, 2003 ; GOLET *et al.*, 2003).

De plus, il est également démontré que la présence dans les effluents d'épuration et les milieux aquatiques de composés actifs sur le système endocrinien humain et animal, dont des œstrogènes puissants comme l'éthinylestradiol, peut être associée à des effets biologiques sur des organismes non cibles (PURDOM *et al.*, 1994 ; JOBLING *et al.*, 1996 ; DESBROW *et al.*, 1998 ; MATHIESSEN et GIBBS 1998 ; SONNENSCHNEIN et SOTO, 1998 ; TYLER *et al.*, 1998 ; PETROVIC *et al.*, 2002).

Par ailleurs, des travaux sont actuellement en cours au niveau européen en vue de définir des procédures adéquates d'évaluation du risque des nouvelles molécules de médicaments à usage humain (EMEA/CPMP, 2005) et vétérinaire (CVMP/VICH, 2000, 2004), cohérentes avec les procédures d'évaluation du risque des substances chimiques en général, incluant le risque pour l'environnement. Enfin la mise en œuvre au niveau européen de la Directive Cadre sur l'Eau, bien que n'imposant pas actuellement d'objectifs ou de normes de qualité pour ce type de molécules, hormones comprises, conduit néanmoins les gestionnaires et les utilisateurs de l'eau (industriels, traiteurs d'eau ...) à s'interroger *a priori* sur les conséquences de cette contamination, en terme de contribution à la dégradation des écosystèmes aquatiques, voire sur la santé humaine.

Ainsi, depuis les années 90, le nombre de publications sur ce sujet, et plus particulièrement sur la présence et le devenir de ces molécules dans les écosystèmes aquatiques et terrestres a largement augmenté (voir la revue de AYS-COUGH *et al.*, 2000), tout en restant encore modeste comparativement aux publications relatives à d'autres molécules plus communément étudiées (pesticides, HAPs...).

Nous présentons ici une synthèse des informations disponibles dans la littérature sur la présence et les effets de quelques familles thérapeutiques dont la présence dans les milieux récepteurs est désormais avérée. Ces données permettent d'illustrer les niveaux d'exposition de quelques molécules et de proposer un exemple d'évaluation du risque pour un β -bloquant, dont les effets biologiques vis-à-vis des organismes aquatiques sont plus particulièrement documentés.

2 – EXPOSITION

La grande majorité des travaux et des publications réalisés sur les médicaments et l'environnement concerne la caractérisation et la mesure des médicaments humains ou vétérinaires dans les milieux : effluents de station

d'épuration, effluents hospitaliers, eaux de surface et souterraines, eaux de boisson. La mise au point de méthodes analytiques de plus en plus performantes et sophistiquées a en effet été nécessaire pour détecter ces molécules, voire leurs métabolites dans des matrices complexes. On dispose désormais de méthodes analytiques, en phase soluble (TERNES *et al.*, 1998 a,b ; TERNES, 2001a ; OLLERS *et al.*, 2001 ; BRUCHET *et al.*, 2002) et particulaire (voir la revue de DIAZ-CRUZ *et al.*, 2003), mais qui toutes nécessitent des technologies puissantes, pour permettre une détection fiable de ces composés aux plus faibles concentrations environnementales (de l'ordre du ppb) (chromatographie liquide haute performance/electrospray ionisation/spectrométrie de masse-spectrométrie de masse (HPLC/ESI/MS-MS) ou chromatographie gaz – spectrométrie de masse (GC-MS)). Des méthodes immunochimiques ont également été proposées (DENG *et al.*, 2003) plus récemment pour quelques molécules. La mise au point de ces techniques a permis de caractériser les sources de contamination et le comportement des médicaments dans les stations d'épuration (STEP) et dans les écosystèmes récepteurs, sol et milieu aquatique.

2.1 Les médicaments à usage humain

Après administration, les médicaments à usage humain sont excrétés en grande partie sous forme initiale ou métabolisés (conjugués à des molécules polaires). Des phénomènes de dé-conjugaison se produisent facilement lors du traitement biologique en station et l'on retrouvera les molécules parentes dans les effluents de STEP. D'une manière générale les traitements physiques et chimiques dégradent de manière très inégale les médicaments, que l'on retrouve ensuite dans les milieux.

De nombreuses études ont mis en évidence la présence de médicaments à usage humain dans les eaux de surface principalement *via* les effluents urbains (HALLING-SORENSEN *et al.*, 1998 ; HUN, 1998 ; TERNES, 1998 ; ANDREOZZI *et al.*, 2003 ; HUGGETT *et al.*, 2003 ; KANDA *et al.*, 2003 ; METCALFE *et al.*, 2003) et les effluents hospitaliers (KUMMERER *et al.*, 1997 ; HARTMANN *et al.*, 1998 ; KUMMERER *et al.*, 1998 ; KUMMERER, 2001) ou encore *via* les boues et les lixiviats de décharges (DAUGHTON et TERNES, 1999 ; AYSCOUGH *et al.*, 2000). Ils ont aussi été détectés dans les eaux souterraines, voire certaines eaux de boisson (HEBERER et STAN, 1997 ; HEBERER *et al.*, 1997 ; HEBERER *et al.*, 1998 ; HEBERER *et al.*, 2001 ; HIRSCH *et al.*, 1999 ; SACHER *et al.*, 2001 ; TERNES, 2001b ; DREWES *et al.*, 2003). Ils peuvent également atteindre les sols du fait de l'utilisation des eaux usées pour l'irrigation.

D'après HEBERER (2002), plus de 80 substances pharmaceutiques ont été mesurées dans les eaux surfaces ou souterraines, et les eaux usées, lors de campagnes d'analyses réalisées, tant en Europe que sur les continents nord et sud-américains. À l'échelle du territoire nord-américain KOLPIN *et al.* (2002) ont détecté la présence de plus de quatre-vingts contaminants organiques dans les eaux de surface, parmi lesquels plusieurs classes de substances pharmaceutiques avec une fréquence significative (antibiotiques, hormones sexuelles).

Parmi le grand nombre de molécules autorisées (environ 3 000 en Allemagne et Angleterre par exemple), les données disponibles concernent plusieurs familles thérapeutiques, parmi lesquelles on retrouve soit des substances vendues en grande quantité comme des analgésiques et anti-

inflammatoires, paracétamol, acide acétylsalicylique (AAS), ou encore le diclofénac et l'ibuprofène, soit des substances pour lesquelles les risques pour l'environnement sont avérés, antibiotiques, cytostatique, hormones (tableau 1) et tout un cortège de substances peu ou non dégradées dans les STEP comme la carbamazépine (antiépileptique), des β -bloquants, des broncho-dilatateurs, des hypolipémiants, en particulier l'acide clofibrigue, et des produits de contraste.

Il faut également remarquer que les concentrations détectées dans les effluents, voire dans les milieux naturels dépendent non seulement des caractéristiques et des performances de traitement des stations d'épuration, mais également des habitudes de consommation selon les pays. Par exemple l'acide clofibrigue n'est pas détecté en France ; il s'agit du principal métabolite du clofibrate qui a été remplacé par le fénofibrate, le bézafibrate ou le gemfibrozil.

Les concentrations détectées dans les effluents d'hôpitaux, soit d'antibiotiques, soit de produits dont l'usage est plus particulièrement affecté aux traitements hospitaliers (cytotoxiques, désinfectants et produits de contraste) peuvent être supérieures de plusieurs ordres de grandeur aux concentrations mesurées dans les effluents, voire influents de STEP. D'après KUMMERER (2001), les effluents hospitaliers représentent le principal vecteur de contamination de l'environnement aquatique par ces produits qui, pour la plupart d'entre eux, ne présentent en général qu'une faible biodégradabilité.

À partir des données publiées, il est possible de construire une distribution des probabilités cumulées des concentrations mesurées dans les eaux de surface pour la carbamazépine, le diclofénac, l'acide clofibrigue, le propranolol et la sulphaméthoxazole, qui sont bien documentés. La figure 1 illustre cette distribution sous la forme d'une courbe log-logistique ajustée à l'ensemble des données recueillies pour les 5 molécules choisies ($n = 125$) et transformées selon la méthode décrite par FERRARI *et al.* (2004). Une telle distribution permet de mettre ainsi en évidence que plus de 90 % des concentrations actuellement mesurées dépassent la valeur de 10 ng/l, valeur seuil au-delà de laquelle une évaluation du risque environnemental pour ces molécules est impérative (EMEA/CPMP, 2005).

On dispose de données sur le comportement des antibiotiques, principalement à usage vétérinaire, vis-à-vis des sols (BOXHALL *et al.*, 2004) qui montrent que leurs capacités d'adsorption aux particules sont très variables, et par conséquent leur mobilité. Les coefficients de partage eau-particules (normalisés par leur fraction organique) varient de 40 à $1,63 \times 10^7$ L/kg.

Peu de travaux en revanche se sont encore intéressés à la présence des médicaments humains dans les particules, matières en suspension ou sédiment. Les données les plus nombreuses concernent les substances œstrogéniques, retrouvées dans les boues de station d'épuration et les sédiments. Des coefficients de sorption significatifs (K_d), sur les sédiments ont pu être mesurés en rivière, 4 L/kg pour l'estrone et 74 L/kg pour le 17β -œstradiol selon HOLTAUS *et al.* (2002). De plus des travaux ont montré que les niveaux d'activité œstrogénique mesurés dans les sédiments pouvaient être jusqu'à 748 fois supérieurs à ceux mesurés dans les eaux de surface du même site, confirmant la capacité d'accumulation de ces molécules dans les sédiments (PECK *et al.*, 2004).

Tableau 1 Gamme des concentrations de substances pharmaceutiques détectées dans les rejets et les eaux de surface.**Table 1** Range of pharmaceutical concentrations measured in effluents and surface waters.

Concentration (µg/l)	Influent	Effluent	Effluent hospitalier	Eau de surface	Vente annuelle (tonne)	Références
AAS		0,5-1,5		< LD-0,5	> 500 (DE) ^a 770 (UK) ^b	AYSCOUGH <i>et al.</i> (2000) ^b ; HALLING-SORENSEN <i>et al.</i> (1998); SACHER <i>et al.</i> , (2001); STUMPF <i>et al.</i> (1999); TERNES (2001b) ^a ; TERNES <i>et al.</i> (1998b)
Diclofénac	0,8-3,02	0,05-2,5		0,001-1,2	75 (DE) ^a 16 (F)	ANDREOZZI <i>et al.</i> (2003); BUSER <i>et al.</i> (1998); FARRE <i>et al.</i> (2001); HALLING-SORENSEN <i>et al.</i> (1998); HEBERER <i>et al.</i> (2001); HEBERER <i>et al.</i> (1998); OLLERS <i>et al.</i> (2001); STUMPF <i>et al.</i> (1999); TERNES (2001b); TERNES <i>et al.</i> (1998a); TIXIER <i>et al.</i> (2003)
Ibuprofène	0,35	0,009-12		0,001-2,7	180 (DE) ^a 33 (DK) ^b	ANDREOZZI <i>et al.</i> (2003); BUSER <i>et al.</i> (1999); HALLING-SORENSEN <i>et al.</i> (1998); HEBERER <i>et al.</i> (1998); HEBERER <i>et al.</i> (1997); OLLERS <i>et al.</i> (2001); SACHER <i>et al.</i> (2001); STUMPF <i>et al.</i> (1999); TERNES (2001a); TERNES (2001b); TERNES <i>et al.</i> (1998a); TIXIER <i>et al.</i> (2003)
Ciprofloxacine	0,255	0,036	3-87	< 0,019	4,8 (CH) ^c	ANDREOZZI <i>et al.</i> (2003); GIGER <i>et al.</i> (2003) ^c ; GOLET <i>et al.</i> (2002); HARTMANN <i>et al.</i> (1998)
Norfloxacine	0,568	0,05-0,12		< 0,019		ANDREOZZI <i>et al.</i> (2003); HIRSCH <i>et al.</i> (1999); OLLERS <i>et al.</i> (2001)
Ofloxacine		0,12-0,58			4,6 (F)	ANDREOZZI <i>et al.</i> (2003)
Sulfa-méthoxazole		0,01-2		0,03-1	10,2 (F) 66 (DE) ^d	ANDREOZZI <i>et al.</i> (2003); HALLING-SORENSEN <i>et al.</i> (1998); HIRSCH <i>et al.</i> (1999); HUGGETT <i>et al.</i> (2002) ^d ; STAN et HEBERER (1997); TERNES (2001a)
Carbamazépine		0,1-6,3		0,03-2	40 (F) 80 (DE) ^a	ANDREOZZI <i>et al.</i> (2003); OLLERS <i>et al.</i> (2001); TERNES <i>et al.</i> (1998a); TIXIER <i>et al.</i> (2003); ZUCCATO <i>et al.</i> (2000)
Propranolol		0,01-1,99		0,01-0,6	35 (F) 11 (UK) ^b 5 (DE) ^e	ANDREOZZI <i>et al.</i> (2003); HUGGETT <i>et al.</i> (2003); TERNES (1998) ^e ; TERNES <i>et al.</i> (1998a)
Acide clofibrigue		0,001-7	0,05-1,6	0,001-1,8	15000-21000 (DE) ^e	ANDREOZZI <i>et al.</i> (2003); BOYD <i>et al.</i> (2003); BUSER <i>et al.</i> (1998a); HALLING-SORENSEN <i>et al.</i> (1998); HEBERER <i>et al.</i> (2001); HEBERER <i>et al.</i> (1998); OLLERS <i>et al.</i> (2001); STUMPF <i>et al.</i> (1999); TERNES (2001a); TERNES (2001b); TERNES <i>et al.</i> (1998b); ZUCCATO <i>et al.</i> (2000)
17α-éthynylœstradiol	0,003	0,001-0,009m 0,042max		< LD-0,004	0,050 (DE) ^a 0,029b	DAUGHTON et TERNES (1999), HALLING-SORENSEN <i>et al.</i> (1998); TERNES (2001b); TERNES <i>et al.</i> (1999a); TERNES <i>et al.</i> (1999b)
Ifosfamide	0,006-0,009	0,006-0,009	0,109			HALLING-SORENSEN <i>et al.</i> (1998); KUMMERER <i>et al.</i> (1997); STAN et HEBERER (1997); TERNES (1998)

m : médiane, max : maximum mesuré. X : références bibliographiques. Pour la France (1999) les données sont issues de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

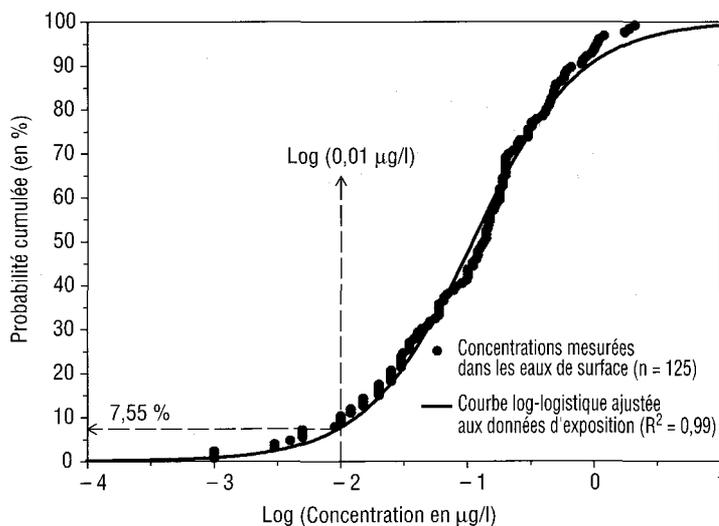


Figure 1 Distribution des fréquences cumulées des concentrations de carbamazépine, diclofénac, acide clofibrique, propranolol et sulphaméthoxazole dans les eaux de surface.

Cumulative frequency distribution of surface water concentrations of carbamazepine, diclofenac, clofibric acid, propranolol et sulfamethoxazole.

Les travaux disponibles concernent essentiellement le développement et l'évaluation de techniques analytiques (DIAZ-CRUZ *et al.*, 2003 ; HIMMELSBACH *et al.*, 2003 ; LOFFLER et TERNES, 2003). D'une manière générale les K_d modélisés sur la base du coefficient de partage octanol-eau (K_{ow}) montrent que les substances pharmaceutiques (sauf rares exceptions) ne sont pas susceptibles de s'adsorber sur les boues de STEP notamment (JONES *et al.*, 2002). Néanmoins, les travaux de LOKE *et al.* (2002) soulignent que les K_d , calculés pour plusieurs agents antibactériens retrouvés dans des lisiers, ne peuvent pas être estimés de manière fiable à partir du K_{ow} et de la fraction organique.

De rares exemples de présence dans des sédiments sont disponibles, qui concernent quelques antibiotiques macrolides dont l'érythromycine et la spiramycine dans les rivières Po et Lambro (I), à des concentrations variant de 400-630 ng/kg et 380-2900 ng/kg respectivement, un anti-inflammatoire, l'ibuprofène, de nd¹ à 220 ng/kg, et un hypolipémiant le bézafibrate, de nd¹ à 130 ng/kg (ZUCCATO *et al.*, 2000).

Enfin, il n'existe que très peu d'informations en ce qui concerne la présence de médicaments en milieu marin. La carbamazépine (2 ng/l), le propylphénazone (0,6 ng/l) et l'acide clofibrique 7,8 ng/l ont été mesurés en mer du Nord (WEIGEL *et al.*, 2001 ; BUSER *et al.*, 1998a).

2.2 Les médicaments à usage vétérinaire

Pour ce qui concerne les médicaments vétérinaires, ceux-ci sont dispersés soit directement dans les écosystèmes aquatiques et terrestres suite à leur utilisation en aquaculture (LUNESTADT, 1992 ; LALUMERA *et al.*, 2004) ou *via* les animaux traités en champ, soit indirectement du fait de l'épandage des lisiers sur les sols agricoles. Une fois dans le milieu ces molécules sont susceptibles d'être dégradées et/ou transportées dans différents compartiments (HAMSCHER *et al.*, 2002 ; BOXHALL *et al.*, 2002, 2004). Ces médicaments sont essentiellement des antibiotiques ou des anti-parasitaires, utilisés de manière préventive ("*growth promoter*") ou curative pour le bétail en élevage intensif ou extensif, pour les volailles ainsi qu'en aquaculture, sous forme d'additifs à la nourriture (HALLING-SORENSEN *et al.*, 1998). BOXHALL *et al.* (2004) rapportent que la majorité des antibiotiques administrés en aquaculture atteint le milieu *via* la nourriture non consommée et les fèces, qui sédimentent et s'accumulent rapidement sous les systèmes de stockage des animaux.

LALUMERA *et al.* (2004) mesurent des concentrations d'antibiotiques jusqu'à 246,3 µg/kg et 578,8 µg/kg d'oxytétracycline et fluméquine dans des sédiments de fermes aquacoles italiennes. Des traces de ces composés (< 1 µg/kg) sont encore mesurées plusieurs mois après les traitements, et leur présence aux environs des sites semble dépendre des systèmes d'élevage et d'alimentation en eau (bassins cimentés ou mares artificielles), avec comme principal risque établi le développement de bactéries résistantes (NYGAARD *et al.*, 1992).

Plusieurs auteurs rapportent la présence de résidus de produits de traitement antibactérien et antiparasitaire (oxytétracycline, fluméquine, acide oxolinique) dans des poissons ou invertébrés sauvages prélevés sur les sites de fermes aquacoles, immédiatement, voire plusieurs jours après les traitements (BJORKLUN *et al.*, 1990 ; CAPONE *et al.*, 1996 ; ERVIK *et al.*, 1994 ; SAMUELSEN *et al.*, 1992).

En revanche, HIRSCH *et al.* (1999) ne trouvent aucun composé de type tétracycline dans les eaux de rivière, ce qui signifie que les impacts d'antibiotiques en aquaculture, comme pour le bétail en général, restent probablement limités dans l'espace.

Le lecteur intéressé pourra lire avec profit la revue de BOXHALL *et al.* (2004) traitant des produits vétérinaires dans l'environnement.

3 – DEVENIR DANS LES SYSTÈMES AQUATIQUES

La stabilité des médicaments mesurée en conditions de laboratoire est variable. CASTIGLIONI *et al.* (2004) rapportent des valeurs variant de quelques heures à plusieurs mois selon les substances et les conditions expérimentales. BUSER *et al.* (1998, 1999) et ANDREOZZI *et al.* (2003) indiquent quelques durées de demi-vie pour la carbamazépine et l'acide clofibrique à plus de 100 jours, et variables de quelques heures à une vingtaine de jours pour le diclofénac, le sulfaméthoxazole, l'ofloxacine, le propranolol, ou l'ibuprofène, après biodégrada-

tion ou photodégradation en conditions expérimentales, en eau de surface naturelle ou reconstituée.

Les durées de demi-vies des médicaments en conditions naturelles, disponibles dans la littérature sont peu abondantes. TIXIER *et al.* (2003) calculent, à partir de mesures *in situ*, des temps de demi-vie de 8 jours pour le diclofénac, 63 jours pour la carbamazépine et 32 jours pour l'ibuprofène. Toutefois, le fait que ces molécules soient déversées continuellement dans les milieux aquatiques leur confère une apparente persistance (DAUGHTON et TERNES, 1999).

Les données sur les processus de dégradation dans les eaux de surface continentales sont très limitées, voire inexistantes pour ce qui concerne les milieux côtiers et estuariens, et l'adsorption sur les particules en suspension et les sédiments. D'autant plus que si le comportement de sorption des molécules non ioniques peut en grande partie être expliqué par des phénomènes de liaisons hydrophobes, d'autres facteurs doivent être considérés pour évaluer le comportement des médicaments hydrophiles et ionisables (GOLET *et al.*, 2003 ; TOLLS, 2001). L'influence de facteurs comme la température, le pH, la salinité et le carbone organique dissous, la densité microbienne n'a pas fait l'objet de travaux approfondis. D'après la revue d'HEBERER (2002), complétée de données plus récemment publiées, il est possible de décrire le comportement et le devenir de quelques-uns des médicaments les plus étudiés parmi les différentes classes thérapeutiques.

3.1 Les anti-inflammatoires

L'acide acétylsalicylique est rapidement dégradé en métabolites, en particulier dans sa forme active l'acide salicylique, détecté dans des influents de stations d'épuration (STEP) jusqu'à 54 µg/L (TERNES *et al.*, 1998b). Ce composé est bien dégradé en STEP et n'est détecté qu'en très faibles concentrations dans les effluents et les eaux de surface. De la même façon, le paracétamol est rarement détecté dans les effluents de STEP. Sur 142 échantillons, KOLPIN *et al.* (2000) ne le retrouvent que dans 17 % des échantillons (concentration maximale 10 µg/l). Inversement le diclofénac est plus faiblement éliminé dans les STEP (entre 17 % et 70 % d'élimination selon les auteurs) et est fréquemment détecté à des concentrations supérieures au µg/l dans les effluents et les eaux de surface où il peut être photodégradé (BUSER *et al.*, 1998 ; TIXIER *et al.*, 2003). L'ibuprofène est également significativement détecté dans les effluents et les eaux de surface, en général à des concentrations plus faibles que le diclofénac. Néanmoins, FARRE *et al.* (2001) détectent jusqu'à 85 µg/l et 2,7 µg/l dans des effluents de STEP et rivières espagnoles. L'ibuprofène ainsi que ses métabolites semblent significativement éliminés par les STEP jusqu'à 99 % (BUSER *et al.*, 1999). Lors d'une étude *in situ* en lac, TIXIER *et al.* (2003) ont de plus montré que l'ibuprofène, peu photodégradable, était susceptible d'être significativement éliminé par sédimentation du fait d'un coefficient de sorption élevé, et compte tenu des conditions locales (carbone organique et vitesse de sédimentation).

3.2 Les antibiotiques

La présence et le comportement des différentes familles d'antibiotiques et leurs métabolites ont été particulièrement étudiés dans les effluents et les eaux

naturelles en Suisse (GOLET *et al.*, 2002, 2003 ; MC ARDELL, 2003). On dispose de mesures ailleurs en Europe (ANDREOZZI *et al.*, 2003 ; CASTIGLIONI *et al.*, 2004 ; HIRSCH *et al.*, 1999), et aux États-Unis (KOLPIN *et al.*, 2002). Les macrolides (clarithromycine, érythromycine), sulfonamides (sulfaméthoxazole), pénicillines, céphalosporines, tétracyclines et fluoroquinolones (ciprofloxacine, norfloxacine) sont détectés avec des concentrations jusqu'au µg/l. Certaines de ces substances (quinolones, nitroimidazoles ou sulfonamides) sont pour la plupart faiblement biodégradables (AL-AHMAD *et al.*, 1999 ; KUMMERER *et al.*, 2000 ; INGERSLEV et HALLING-SORENSEN, 2000).

GOLET *et al.* (2002, 2003), à partir du suivi des quantités de ciprofloxacine et norfloxacine transitant dans les différents compartiments d'une STEP et de mesures en différents points du milieu récepteur, mettent en évidence d'une part l'élimination de 90 % environ des fluoroquinolones en STEP, principalement *via* une adsorption sur les boues, et d'autre part la disparition des fluoroquinolones dans l'eau, jusqu'à des concentrations très faibles, inférieures à 20 ng/l. Néanmoins, du fait de leur propriété d'adsorption importante sur les particules, le devenir dans les boues et la contamination des sédiments restent à évaluer. Inversement GIGER *et al.* (2003), sur la base de travaux similaires, estiment que les antibiotiques macrolides ne sont pas totalement éliminés dans les STEP, ni dans les eaux de surface où ils subsistent. HIRSCH *et al.* (1999) mesurent également des concentrations relativement élevées d'érythromycine et d'un produit de dégradation (roxithromicine) dans les effluents et les eaux de surface (jusqu'à 1,7 µg/l), alors qu'ils ne détectent ni pénicillines, qui s'hydrolysent rapidement, ni tétracyclines, qui précipitent avec les cations et s'accumulent dans les boues et sédiments, au-delà de 20 et 50 ng/l respectivement. Le sulfaméthoxazole et le triméthoprime sont également détectés en effluents et eaux de surface avec des concentrations maximales de 2 et 0,66 µg/l, et 0,48 et 0,20 µg/l respectivement. Certains de ces antibiotiques sont détectés dans les eaux souterraines.

3.3 Les anti-épileptiques

Les études disponibles concernent surtout la carbamazépine et la primidone, fréquemment détectées dans les effluents et les eaux de surface. La carbamazépine n'est pas significativement éliminée par les traitements en STEP (moins de 10 % d'après TERNES, 1998), et a été mesurée jusqu'à des concentrations de 1 µg/L dans des effluents de STEP (ANDREOZZI *et al.*, 2003) mais également des eaux de surface à Berlin (HEBERER *et al.*, 2002). La carbamazépine n'est pas retenue par des massifs filtrants et est retrouvée, avec la primidone, dans les eaux souterraines, jusqu'à 1,21 µg/l, et les eaux de boisson, 30 ng/l (TERNES, 2001b).

3.4 Les β-bloquants

Ces molécules inhibent les récepteurs bêta-adrénergiques (β1 et β2) en particulier au niveau du cœur, et sont des antagonistes des catécholamines endogènes (adrénaline, noradrénaline). Ils sont prescrits dans diverses affections en particulier du système cardio-vasculaire (hypertension, arythmie).

Selon la molécule, le composé sera plus ou moins métabolisé, jusqu'à 90 % pour le propranolol, ou excrété sous sa forme initiale (aténolol) (HUGGETT *et al.*,

2003). La plupart des β -bloquants prescrits sont retrouvés dans tous les effluents de STEP en Europe (TERNES, 1998 ; ANDREOZZI *et al.*, 2003) et aux États-Unis (HUGGETT *et al.*, 2003). Comme pour les antibiotiques, l'occurrence de détection varie suivant l'origine des effluents et les habitudes locales de prescription. Certains de ces médicaments sont également mesurés dans les eaux de surface (TERNES, 1998).

Le tableau 2 illustre quelques concentrations de β -bloquants sélectifs et non sélectifs des récepteurs β -adrénergiques identifiés chez l'homme et le poisson en particulier (LAURENT *et al.*, 1983), mesurées simultanément dans des effluents en Europe et aux États-Unis.

Tableau 2 Teneurs en β -bloquants ($\mu\text{g/l}$) dans des effluents de stations d'épuration.

Table 2 Concentrations β -blockers ($\mu\text{g/l}$) in the effluents of urban wastewaters treatment plants.

	France ^a		Grèce ^a		Italie ^a			Allemagne ^b 29 STEP	USA ^c 6 STEP
Acébutolol	0,08	0,13	0,01	0,04	0,02	0,11	< 0,01	nm	nm
Bétaxolol	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	0,057 ^m - 0,19 ^{max}	nm
Métoprolol	0,08	0,08	0,1	0,01	0,01	0,1	0,39	0,73 ^m - 2,2 ^{max}	0,074 ^m - 1,2 ^{max}
Oxprenolol	0,02	0,05	0,01	0,01	<0,01	0,03	nd	nm	nm
Propranolol	0,04	0,01	0,01	0,01	0,01	0,09	0,01	0,17 ^m - 0,29 ^{max}	0,12 ^m - 1,9 ^{max}
Timolol	nm	nm	nm	nm	nm	nm	nm	nd-0,07 ^{max}	nm
Bisoprolol	nm	nm	nm	nm	nm	nm	nm	0,057 ^m - 0,37 ^{max}	nm
Nadolol	nm	nm	nm	nm	nm	nm	nm	0,025 ^m - 0,06 ^{max}	0,052 ^m - 0,36 ^{max}

nd : non détecté, nm : non mesuré.

m : médiane, max : maximum

^a : ANDREOZZI *et al.*, 2003, ^b : TERNES, 1998, ^c : HUGGETT *et al.*, 2003.

3.5 Les hypolipémiants

L'acide clofibrique, métabolite actif du clofibrate a été mesuré dans des effluents de STEP dès les années 1970. Dans sa revue, HEBERER (2002) indique que sa présence apparaît systématiquement dans tous les effluents étudiés, et qu'il est également détecté dans des eaux de surface, des eaux souterraines et des eaux de boisson, et ne présente pas d'adsorption sur les particules. BUSER *et al.* (1998a), le détectent jusqu'en mer du Nord (1-2 ng/l). Par ailleurs, les études de biodégradation en pilote ont montré que cette molécule n'était pas biodégradée quelles que soient les conditions (anoxiques ou oxiques) (ZWIENER *et al.*, 2000). D'autres molécules de cette classe (bézafibrate, gemfibrozil, acide fénofibrique) sont également retrouvées à des concentrations de l'ordre du $\mu\text{g/L}$ dans les effluents de STEP ou les eaux souterraines (ANDREOZZI *et al.*, 2003 ; STUMPF *et al.*, 1999 ; TERNES, 1998).

3.6 Les cytostatiques

Ces molécules très actives, telles que l'ifosfamide ou le cyclophosphamide, sont retrouvées essentiellement dans les effluents hospitaliers. Elles sont généralement mesurées à des concentrations de l'ordre de la dizaine de ng/l dans les effluents de STEP, où elles ne semblent pas être éliminées durant le traitement (KUMMERER *et al.*, 1997). Elles ne sont pas jusqu'ici détectées dans les eaux de surface. Les cytostatiques, s'ils ne représentent pas des quantités importantes, sont néanmoins particulièrement dangereux du fait de leurs caractéristiques toxicologiques, avec des propriétés cancérogènes, mutagènes, tératogènes et fœtotoxiques bien démontrées (SKOV *et al.*, 1990).

3.7 Les contraceptifs oraux

Comme les antibiotiques et les cytostatiques, les hormones stéroïdiennes présentent une activité biologique à très faibles concentrations, même sur des organismes non cibles, comme l'ont désormais mis en évidence de très nombreux travaux. Lors d'une étude des influents et des effluents de plusieurs STEP (Allemagne, Brésil, Canada), TERNES *et al.* (1999a) confirment la présence, avec les œstrogènes naturels (œstrone, 17β -œstradiol, 16α -hydroxy œstrone), d'hormones stéroïdiennes synthétiques utilisées comme contraceptifs oraux, le 17α -éthynylœstradiol (EE2), plus rarement le mestranol, à des concentrations inférieures à la dizaine de ng/l dans les effluents de STEP. Aucune de ces hormones synthétiques n'a été mesurée dans le milieu récepteur lors de cette même étude, alors que l'œstrone était détectée jusqu'à 1,6 ng/l dans 3 des 15 sites échantillonnés. L'EE2 n'est que rarement détecté dans les eaux de surface (concentration maximale 4,3 ng/l, cité par HEBERER, 2002), du fait de leurs propriétés d'adsorption les œstrogènes stéroïdiens peuvent être efficacement éliminés à plus de 80 % lors du traitement en STEP par boues activées (par ordre décroissant, 17β -œstradiol, 16α -hydroxyœstrone, EE2, œstrone) (TERNES *et al.*, 1999a). Cependant, pour l'EE2, certains travaux montrent que le taux moyen d'élimination n'excède pas 40 % (CARGOUET *et al.*, 2004). Ils sont également susceptibles de se fixer sur les sédiments, et ne sont de ce fait que peu attendus dans les eaux souterraines.

Bien que les résultats ne soient pas toujours concordants, les études réalisées sur le comportement des œstrogènes lors des traitements d'épuration (TERNES *et al.*, 1999a ; BARONTI *et al.*, 2000) s'accordent sur les transformations de certaines de ces molécules au cours du traitement aérobie, dont des phénomènes de déconjugaison et d'oxydation des métabolites, susceptibles d'expliquer la présence significative d'œstrogènes libres dans les effluents de STEP.

3.8 Les produits de contraste

Une dernière catégorie de substances pour laquelle on dispose de données quant à leur présence dans les milieux concerne les produits de contraste utilisés à des fins de diagnostic en radiologie. Des concentrations jusqu'à 130 $\mu\text{g/L}$ d'iode organique ont été mesurées dans des effluents municipaux (OLESKI-FRENZEL *et al.*, 2000) ; les produits de contraste iodés pouvant représenter une proportion importante des composés iodés mesurés dans les effluents (PUTSCHEW *et al.*, 2001).

Les produits de contraste (diatrizoate, iohexol, iopamidol, iopromide et iomeprol) sont détectés à des concentrations de l'ordre du $\mu\text{g/L}$ dans les effluents et les eaux de surface (TERNES et HIRSCH, 2000). Ces produits apparaissent très persistants dans l'environnement et peuvent contaminer les eaux souterraines, voire les eaux de boisson. Le gadolinium, une terre rare utilisée en IRM, est également détecté dans des effluents de STEP et hospitaliers jusqu'à $100 \mu\text{g/L}$. Il est également mesuré, au-delà des teneurs naturelles, dans les eaux de surface contaminées par ces effluents (KUMMERER et HELMERS, 2000 ; ELBAZ-POULICHET *et al.*, 2002).

4 - LES PRODUITS DE TRANSFORMATION

Un problème connexe concerne les métabolites formés au cours du cycle des médicaments dans l'organisme, pour lesquels les informations disponibles sont encore moins nombreuses. Suite à leur absorption, les médicaments sont en partie ou en totalité métabolisés, et c'est un mélange de composés parents et de métabolites (esters ou dérivés glucuronés) qui sera rejeté dans le milieu. C'est également ce mélange qui subira les processus de transformations biotiques et abiotiques dans l'environnement. Le devenir et les effets de ces métabolites et produits de dégradation peuvent différer de ceux des composés parents. Les connaissances sur ces processus concernent essentiellement les médicaments vétérinaires et leur impact sur les sols (HALLING-SORENSEN *et al.*, 2002 ; BOXHALL *et al.*, 2004). Ces processus sont loin d'être en totalité élucidés. Dans certains cas au moins, les dérivés conjugués peuvent apparemment être hydrolysés dans les stations d'épuration, ce qui permet d'expliquer la présence de dérivés hormonaux actifs dans les milieux récepteurs (DESBROW, 1996 ; TERNES *et al.*, 1999). De la même manière, on peut retrouver des antibiotiques actifs dans l'environnement après hydrolyse des dérivés conjugués (BERGER, 1986, cité par HALLING-SORENSEN *et al.*, 1998).

5 - LES EFFETS SUR LES ORGANISMES AQUATIQUES

La majorité des médicaments n'est pas censée exercer des effets toxiques aigus, du moins chez les mammifères. Mais ces substances sont néanmoins conçues pour agir sur des processus métaboliques, dont certains peuvent avoir des conséquences à terme sur l'homéostasie et les fonctions physiologiques des organismes. Aussi, on peut s'attendre à ce que les effets des médicaments ne s'exercent qu'à long terme, avec des effets sublétaux, plutôt que létaux.

Concernant les effets sur les organismes aquatiques, une importante compilation a été réalisée par WEBB (2001). Ce document est une revue détaillée

représentant plus de 360 données de toxicité aiguë, réparties sur 107 substances identifiées. Des données de toxicité chronique (48 au total) sont également disponibles sur une vingtaine de ces 107 substances. L'ensemble de ces données a été obtenu à partir de documents disponibles dans la littérature scientifique classique, complétés par des études privées industrielles ou provenant de l'administration. Cette étude montre que sur l'ensemble des concentrations induisant un effet toxique aigu, 100 % sont supérieures à 1 µg/l et 90 % sont supérieures à 1 mg/l. La classification européenne des substances chimiques (annexe VI de la directive 67/548EEC) définit comme devant être étiquetés « très toxique pour l'environnement » les produits dont les concentrations d'effet aigu (CE50) sont inférieures à 1 mg/l, ce qui correspond à 10 % des médicaments testés. Cependant, au regard des concentrations généralement détectées dans les écosystèmes aquatiques (< 1 µg/l), les substances pharmaceutiques présentent un risque de toxicité aiguë relativement négligeable.

Plus récemment FERRARI *et al.* (2004) ont compilé des informations sur les effets toxiques létaux et sublétaux, obtenus à partir d'expérience de laboratoire sur algues, invertébrés et poissons. À partir de ces données, ils mettent en évidence que les rapports (Acute Chronic Ratio, ACR) entre les concentrations induisant des effets toxiques létaux (CL50 aiguës obtenues lors des essais d'écotoxicité à court terme), et les concentrations provoquant des effets sublétaux (No Effect Concentration, mesurées lors d'essais de toxicité à long terme) peuvent varier de plusieurs ordres de grandeur, selon le composé et l'espèce considérée. Les ACR considérés correspondent respectivement à 23 et 3 000 pour le microcrustacé *Ceriodaphnia dubia* exposé au diclofénac et à la carbamazépine, et peuvent aller jusqu'à 48 000 pour le médaka (*Oryzias latipes*) exposé au propranolol, un β-bloquant non sélectif et actif sur les récepteurs adrénergiques (HUGGETT *et al.*, 2002). De la même façon, les médicaments agissant comme agonistes des récepteurs des androgènes ou œstrogènes, conduisent à des ACR variant de 1 000 à plus de 300 000 (OECD, 2000 ; ANKLEY *et al.*, 2003) lorsque l'on mesure les effets sur la reproduction du poisson.

Ces résultats illustrent l'importance d'étendre l'évaluation des dangers des effets biologiques des médicaments rejetés dans l'environnement vis-à-vis des organismes non cibles, aux effets sublétaux à long terme.

Il ne peut ainsi être exclu, sur la base des connaissances actuelles, qu'à long terme la présence continue de molécules pharmaceutiques dans les écosystèmes aquatiques et terrestres ne soit source de danger. Néanmoins, dans le milieu aquatique, sauf pour les hormones stéroïdiennes, aucune étude *in situ* permettant d'évaluer objectivement le rôle de la présence des médicaments sur des perturbations d'organismes ou de communautés n'est actuellement disponible.

Cependant, concernant les médicaments « biocides », des études ont montré des effets des antibiotiques sur la croissance bactérienne, la réduction des sulfates dans les sols et le développement de résistance (HALLING-SORENSEN *et al.*, 2002) ou encore l'effet d'antiparasitaires sur la croissance, la mue et la reproduction d'invertébrés coprophages (EDWARDS *et al.*, 2001).

5.1 Le problème des mélanges

On retrouve dans les effluents et le milieu des mélanges de composés de la même famille thérapeutique et de mode d'action semblable, des substances

de modes d'action très différents, mais tous susceptibles d'interaction. Par ailleurs certains médicaments, à l'origine, sont des mélanges de substances actives.

Différents médicaments de la famille des β -bloquants par exemple sont régulièrement mesurés dans les effluents de STEP (tableau 2). Ces molécules présentent des modes d'action similaires bien décrits, du moins chez l'homme. Ainsi, une fois dans l'environnement, ils peuvent avoir un effet conjoint (additif, voire synergique sur les organismes aquatiques, et notamment les poissons) qu'il sera nécessaire de mesurer pour réaliser une évaluation de risque pertinente, compte tenu des faibles concentrations auxquelles ce type de produit peut agir : le propranolol induit des effets chez le poisson à des concentrations de l'ordre du $\mu\text{g/l}$ (HUGGETT *et al.*, 2002). Un modèle additif a ainsi été récemment proposé pour évaluer les dangers toxiques de mélanges de β -bloquants (CLEUVERS, 2005 ; FRAYSSE et GARRIC, 2005).

Une autre famille de molécules pour laquelle ce type de questions doit être traité, concerne les perturbateurs endocriniens, dont les hormones stéroïdiennes (17 β -œstradiol, œstrone, éthinylœstradiol) détectées simultanément dans les effluents et les milieux récepteurs. Ces molécules sont susceptibles de contribuer chacune à des effets œstrogénique (THORPE *et al.*, 2003) chez le poisson, et de s'ajouter aux effets d'autres molécules « xéno-œstrogènes » même lorsqu'elles sont présentes en deçà de concentrations dites sans effet (NOEC) (RAJAPAKSE *et al.*, 2002).

Enfin d'autres mélanges de médicaments ont fait l'objet d'étude de toxicité conjointe en laboratoire (CLEUVERS, 2003), dont des anti-inflammatoires non stéroïdiens, également largement retrouvés dans les milieux (diclofénac, ibuprofène, acide acétyle salicylique, naproxène) et qui laissent suspecter un effet additif de ces médicaments sur les organismes non cibles (CLEUVERS, 2004).

5.2 Bioconcentration - Bioaccumulation

Un dernier aspect des effets possibles des médicaments concerne leur bioaccumulation dans les organismes. Peu d'informations, à notre connaissance sont actuellement disponibles sur ce point. Même si la plupart de ces molécules sont métabolisées au moins en partie chez les mammifères, on ne dispose pas d'information pour les organismes non cibles, les invertébrés en particulier, chez lesquels les activités de détoxification sont moins efficaces que chez les vertébrés (mollusques par exemple, LIVINGSTONE, 1998). Une étude récente (GOMES *et al.*, 2004) mesure un facteur de bioconcentration de 228 pour l'œstrone chez *Daphnia magna* après 16 h d'exposition. Même si ce facteur reste modeste comparativement à celui d'autres xéno-estrogènes (nonylphénols), compte tenu de l'activité œstrogénique puissante des hormones, il apparaît nécessaire dans l'évaluation du danger de ces molécules, de tenir compte de la bioconcentration, voire de la bioaccumulation, susceptible de conduire à des effets toxiques.

6 – L'ÉVALUATION DU RISQUE

La prise en compte du risque environnemental, dans le cadre des autorisations de mise sur le marché de ces molécules est assez récente. Des procédures européennes d'évaluation du risque ont été élaborées pour les substances à usage vétérinaire (CVMP/VICH, 2000, 2004) et sont en cours de discussion pour les médicaments à usage humain (EMEA/CPMP, 2005). D'une manière générale, comme pour les substances chimiques conventionnelles (TGD, 2003), le calcul du risque environnemental pour de telles substances est basé sur une approche simplifiée qui est traduite par le rapport entre la concentration prévisible (ou mesurée lorsque cela est possible) dans les eaux de surface, ou PEC (Predicted Environmental Concentration), et la concentration prévisible sans effet, ou PNEC (Predicted No Effect Concentration).

Plus particulièrement, pour les médicaments humains la PEC est calculée en intégrant d'une part les données de consommation, d'autre part le taux d'élimination par les STEP et éventuellement la dégradation dans les eaux de surface. Sa détermination correspond à la première étape de l'évaluation du risque pour ce type de substances (EMEA/CPMP, 2005). Lorsque la PEC dépasse une concentration seuil arbitraire de 10 ng/l (cf. figure 1), alors la poursuite de la procédure d'évaluation du risque pour ces molécules est impérative. Quant à la PNEC, elle est estimée de façon empirique à partir de résultats d'essais d'écotoxicité (aiguë ou chronique) pondérés par un facteur d'incertitude, dont la valeur (10, 100 ou 1 000) dépend du nombre et de la qualité des données utilisées. La détermination de la PNEC fait partie de la deuxième étape de l'évaluation du risque, au cours de laquelle d'autres informations sont prises en compte, telles que les propriétés physico-chimiques, comportementales ou pharmacologiques des substances visées. Sur la base du ratio PEC/PNEC, FERRARI *et al.* (2004) calculent ainsi un risque environnemental pour le propranolol et la carbamazépine en France et en Allemagne, et pour la sulfaméthoxazole en Allemagne.

Pour illustrer le risque environnemental lié à la présence de ces substances dans les milieux récepteurs, nous avons repris l'exemple du propranolol présenté par FERRARI *et al.* (2004). Dans ce cas, nous avons choisi de confronter la distribution des données de concentrations réelles trouvées dans les eaux de surface en Europe à la distribution des données de toxicité chronique obtenues sur différentes espèces de différents niveaux trophiques (algues, invertébrés et poissons). La figure 2 décrit les distributions des données d'exposition et d'effet, ajustées à un modèle log-logistique. Il est alors possible de définir le risque pour le propranolol comme étant la probabilité que le percentile 5 % de la fonction de distribution des sensibilités des espèces (HC_5), c'est-à-dire le niveau acceptable auquel 95 % des espèces sont protégées (ROMAN *et al.*, 1999), soit dépassé dans les eaux de surface. Cette méthode, inspirée de celle de ALDENBERG et SLOB (1993) et de celle de SOLOMON *et al.* (2000), permet de mettre ainsi en évidence que plus de 44 % des concentrations actuellement mesurées dépassent la HC_5 calculée 0,19 $\mu\text{g/l}$, et confirme les résultats de FERRARI *et al.* (2004).

Cependant, la validité de ces évaluations est limitée par la qualité et le nombre des informations disponibles, et des efforts sont encore nécessaires

pour disposer de données suffisantes, à la fois sur le comportement des médicaments dans les systèmes de traitement et les milieux récepteur, et sur leurs effets biologiques, pour permettre de raffiner les scénarios et les modèles d'exposition, préciser les facteurs de sécurité, et ainsi limiter les possibilités de sur ou de sous-évaluation du risque.

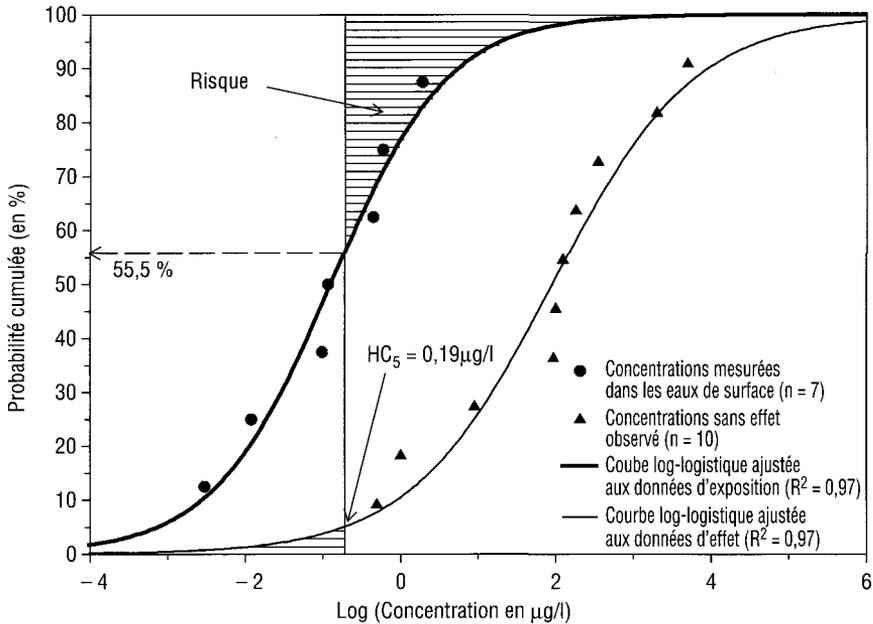


Figure 2 Estimation du risque toxique pour le propranolol.
Probabilistic risk estimation for propranolol.

7 - CONCLUSION

Durant ces dernières années, l'augmentation des recherches par le biais de programmes de recherche nationaux et européens a permis d'acquérir des connaissances et des données sur l'exposition, le devenir et les effets de ces molécules dans les systèmes de traitement d'épuration et les milieux récepteurs. Cependant, il demeure de nombreuses incertitudes, qui, si elles ne sont pas toutes spécifiques à ce type de substances, n'en limitent pas moins notre capacité à réaliser une évaluation la plus complète possible du risque associé à leur présence dans l'environnement.

Les caractéristiques physico-chimiques de ces molécules, pour beaucoup hydrophiles et ionisables limitent par exemple la validité des modèles de comportement dans les milieux, basés sur des propriétés d'hydrophobie ; et l'on dispose de peu voire aucune donnée sur les concentrations dans les boues de STEP, les sédiments et le biota, animal et végétal.

De la même manière, si les médicaments pour la plupart, présentent une très faible toxicité aiguë, ils sont néanmoins susceptibles de provoquer des effets subtils sur le métabolisme à de faibles doses, variables selon les cibles biologiques (hormones, antibiotiques, pour les plus connus) ; ce qui conduit à s'interroger sur la validité des facteurs de sécurité, actuellement préconisés pour la prédiction des concentrations sans effet.

Enfin, peu de données sont disponibles sur les concentrations des métabolites dans les milieux, non plus que sur leurs effets, alors que ces métabolites sont également présents en même temps que les molécules parentes. D'une manière générale, l'étude des effets chroniques de la présence simultanée d'un grand nombre de résidus médicamenteux dans les rejets et les systèmes aquatiques est peu abordée.

L'éclairage mis sur ces « nouvelles » pollutions, ne doit pas conduire à un alarmisme hors de propos. Il doit néanmoins amener l'ensemble des acteurs intéressés à, d'une part acquérir les connaissances nécessaires à une évaluation pertinente du risque, d'autre part, développer les outils et méthodes nécessaires pour limiter les rejets de résidus médicamenteux dans l'environnement, à toutes les étapes du cycle de vie des produits pharmaceutiques.

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé dans le cadre du programme PNETOX_ENIMED, contrat n° 04/2001) du ministère de l'Écologie et du Développement Durable, France.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- AL-AHMAD A., DASCHNER F.D., KÜMMERER K., 1999. Biodegradability of Cefotiam, Ciprofloxacin, Meropenem, Penicillin G, and Sulfamethoxazole and inhibition of waste water bacteria. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 37, 158-163.
- ALDENBERG T., SLOB W., 1993., Confidence limits for hazardous concentrations based on logistically distributed NOEC toxicity data. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 25, 48-63.
- ANDERSON P., D'ACO V.J., SHANAHAN P., CHAPRA S.C., BUZBY M/E., CUNNINGHAM V.L., DUPLESSIE B.M., HAYES E.P., MASTROCCO F.J., PARKE N.J., RADER J.C., SAMUELIAN J.H., SCHWAB B.W., 2004. Screening analysis of human pharmaceutical compounds in US Surface Waters. *Environ. Sci. Technol.*, 38, 838-849.
- ANDREOZZI R., MAROTTA R, PINTO G, AND POLLIO A., 2002. Carbamazepine in water: Persistence in the environment, ozonation treatment and preliminary assessment on algal toxicity. *Wat., Res.*, 36, 2869-2877..
- ANDREOZZI, R., MAROTTA R. ET PAXEUS N., 2003. Pharmaceuticals in STP effluents and their solar photodegradation in aquatic environment. *Chemosphere*, 50, 319-1330.
- ANKLEY GT, JENSEN KM, MAKYNEN E.A., KAHL M.D., KORTE J.J., HORNUNG

- MW, HENRY TR, DENNY J.S., LEINO R.L., WILSON V.S., CARDON M.C., HARTIG P.C., GRAY L.E., 2003. Effects of the androgenic growth promoter 17-trenbolone on fecundity and reproductive endocrinology of the fathead minnow (*Pimephales promelas*). *Environ. Toxicol. Chem.*, 22, 1350-1360.
- AYSCOUGH N.J., FAWELL J., FRANKLIN G. AND YOUNG W., 2000. Review of human pharmaceuticals in the environment. R&D. Technical report P390. Water Research Centre, Environment Agency, R&D Dissemination Centre, WRC Franklin Road Swindon UK.
- BARONTI C., CURINI R., D'ASCENZO G., DICORCIA A., GENTILI A., SAMPERI R., 2000. Monitoring natural and synthetic estrogens at activated sludge sewage treatment plants and in a receiving river water. *Environ. Sci. Technol.*, 34, 5059-5066.
- BJÖRKLUND H.V., RABERGH C.M.I., BYLUND G., 1990. Residues of oxytetracyclines in wild fish and sediments from fish farms. *Aquaculture*, 86, 359-367.
- BOXHALL A.B.A., FOGG L.A., BLACKWELL P.A., KAY P., PEMBERTON E.J., AND CROXFORD A., 2004. Veterinary medicines in the Environment. *Rev. Environ. Contam. Toxicol.*, 180, 1-91.
- BOXHALL A.B.A., BLACKWELL P.A., CAVALLO R., KAY P., TOLLS J., 2002. Prioritisation of veterinary medicines in UK environment. *Toxicol. Lett.*, 131, 19-28.
- BOYD, G. R., REEMTSMA, H., GRIMM, D. A., S. MITRA., 2003. Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in surface and treated waters of Louisiana, USA and Ontario, Canada. *Sci. Tot. Environ.*, 311, 135-149.
- BROOKS BW, FORAN CM, RICHARDS SM, WESTON J, TURNER PK, STANLEY JK, SOLOMON KR, SLATERY M, LA POINT TW., 2003. Aquatic ecotoxicology of fluoxetine. *Toxicol. Lett.*, 142, 169-183.
- BRUCHET A., PROMPSY C., FILIPPI G., SOUALI A., 2002. A broad spectrum analytical scheme for the screening of endocrine disruptors (EDs), pharmaceuticals and personal care products in wastewaters and natural waters. *Wat. Sci. Technol.*, 46, 97-104.
- BUSER H.R., POIGER T, MÜLLER MD., 1999. Occurrence and environmental behavior of chiral pharmaceutical drug ibuprofen in surface Waters and in wastewater. *Environ. Sci. Technol.*, 33, 2529-2535.
- BUSER H.R., POIGER T. AND MÜLLER M.D., 1998. Occurrence and fate of the pharmaceutical drug diclofenac in surface waters: Rapid photodegradation in a lake. *Environ. Sci. Technol.*, 32,3449-3456.
- BUSER H.R., MÜLLER M.D., THEOBALD N., 1998A., Occurrence of the pharmaceutical drug clofibrac acid and the herbicide mecoprop in various Swiss lakes and in the North Sea. *Environ. Sci. Technol.*, 32,188-192.
- CAPONE D.G., WESTON D.P., MILLER V., SHOEMAKER C., 1996. Antibacterial residues in marine sediment and invertebrates following chemotherapy in aquaculture. *Aquaculture*, 145, 55-75.
- CARGOUËT M., PERDIZ D., MOUATASSIM-SOUALI A., TAMISIER-KAROLAK S., LEVY Y., 2004. Assessment of river contamination by estrogenic compounds in Paris area (France). *Sci. Tot. Environ.*, 324, 55-66.
- CASTIGLIONI S., FANELLI R., CALAMARI D., BAGNATI R. ET ZUCCATO E., 2004. Methodological approaches for studying pharmaceuticals in the environment by comparing predicted and measured concentrations in river Po, Italy. *Reg. Toxicol. Pharmacol.*, 39, 25-32.
- CHRISTENSEN FM., 1998. Pharmaceuticals in the environment-A human risk? *Reg. Toxicol. Pharmacol.*, 28, 212-221.
- CLEUVERS M., 2005. Initial risk assessment for three β -blockers found in the aquatic environment. *Chemosphere*, 59, 199-205.
- CLEUVERS M., 2004. Mixture toxicity of the anti-inflammatory drugs diclofenac, ibuprofen, naproxen, and acetylsalicylic acid. *Ecotox. Environ. Saf.*, 59, 309-315.
- CLEUVERS M., 2003. Aquatic Ecotoxicity of pharmaceutical including the assessment of combination effects. *Toxicol. Lett.*, 142,185-194.
- DAUGHTON CG, TERNES TA., 1999. Pharmaceuticals and personal care products in the environment: Agents of subtle

- change? *Environ. Health Persp.*, 107 Supplement, 6, 907-938.
- DENG A., HIMMELSBACH M., ZHU Q-Z., FREY S., SENGL M., BUCHEBERGER W., NIESSNER R. AND D. KNOPP, 2003. Residue analysis of the pharmaceutical diclofenac in different water types using ELISA and GC-MS. *Environ. Sci. Technol.*, 37, 3422-3429.
- DESBROW C., ROUTLEDGE E.J., BRIGHTY G.C., SUMPTER J.P. AND WALDOCK M., 1998. Identification of estrogenic chemicals in STW effluent. 1. Chemical fractionation and in vitro biological screening. *Environ. Sci. Technol.*, 32, 1549-1558.
- DIAZ-CRUZ M.S., LOPEZ DE ALDA M.J., BARCELO D., 2003. Environmental behavior and analysis of veterinary and human drugs in soils, sediments and sludge. *Trends Anal. Chem.*, 22, 340-351.
- DREWES, J. E., HEBERER, T., RAUCH, T. ET REDDERSEN, K., 2003. Fate of pharmaceuticals during ground water recharge. *Ground Water Monitoring and Remediation*, 23, 64-72.
- ELBAZ-POULICHET F., SEIDEL J-L., OTHONIEL C., 2002). Occurrence of an anthropogenic gadolinium anomaly in river and coastal waters of Southern France. *Wat. Res.*, 36, 1102-1105.
- ERVIK A., THORSEN B., ERIKSEN V., LUNESTAD B.T., SAMUELSEN O.B., 1994. Impact of administering antibacterial agents on wild fish and blue mussels *Mytilus edulis* in the vicinity of fish farms. *Dis. Aquat. Org.*, 18, 45-51.
- EMEA/CPMP (2005). Note for guidance on environmental risk assessment on medicinal products for human use. CHMP/SWP/4447/00 Draft Report. Committee for proprietary medicinal products. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, London, UK.
<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/swp/444700en.pdf>
- EDWARDS C.A., ATIYEH R.M., RÖMBKE J., 2001. Environmental impact of avermectins. *Rev. Environ. Contam. Toxicol.*, 171, 111-137.
- FARRÉ M, FERRER I, GINEBRED A, FIGUERAS M, OLIVELLA L, TIRAPU L, VILANOVA M, BARCELO D., 2001. Determination of drugs in surface water and wastewater samples by liquid chromatography-mass spectrometry: methods and preliminary results including toxicity studies with *Vibrio fischeri*. *J. Chrom. A*, 938, 187-197.
- FERRARI B., MONS R., VOLLAT B., FRAYSSE B., PAXEUS N., LO GIUDICE R., POLLIO A., GARRIC J., 2004. Environmental risk assessment of 6 human pharmaceuticals: Are the current ERA procedures sufficient for the protection of the aquatic environment? *Environ. Toxicol. Chem.*, 23, 1344-1354.
- FRAYSSE B., GARRIC J., 2005. Prediction and Experimental Validation of Acute Toxicity of β -Blockers in *Ceriodaphnia dubia*. *Environ. Toxicol. Chem.*, 24, 2470-2476.
- GIGER W., ALDER A.C., GOLET E.M., KOHLER H-P., MC ARDELL C.S.N, MOLNAR E., SIEGRIST H. AND SUTER M. J-F., 2003. Occurrence and fate of antibiotics as trace contaminants in wastewaters, sewage sludges and surface waters. *Chimia*, 57, 485-491.
- GOLET E.M., XIFRA I., SIEGRIEST H, ALDER A. AND GIGER W. 2003. Environmental exposure assessment of fluoroquinolone antibacterial agents from sewage to soil. *Environ. Sci. Technol.*, 37, 3243-3249.
- GOLET E. M, ALDER A.C., GIGER W., 2002. Environmental exposure and risk assessment of fluoroquinolone antibacterial agents in wastewater and river water of the Glatt valley Watershed, Switzerland. *Environ. Sci. Technol.*, 36, 3645-3651.
- GOMES R. L., DEACON H. E., LAI K. M., BIRKETT, J. W., SCRIMSHAW, M. D., LESTER, J. N., 2004. An assessment of the bioaccumulation of estrone in *Daphnia magna*. *Environ. Toxicol. Chem.*, 23, 105-108.
- HALLING-SORENSEN B., SENGELOV G. AND TORNELUND J., 2002. Toxicity of tetracycline and tetracycline degradation products to environmentally relevant bacteria, including selected tetracycline-resistant bacteria. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 42, 263-271.
- HALLING-SORENSEN B., NIELSEN S.N., LANZKY P.F., INGERSLEV F., HOLTEN LÜTZHOFT H.C. AND JORGENSEN

- S.E., 1998. Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment – A review. *Chemosphere*, 36, 357-393.
- HAMSCHER G., SCZESNY S., HOPER H., NAU., 2002. Determination of persistent tetracyclines residues in soil fertilized with liquid manure by high performance liquid chromatography with electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Anal. Chem.*, 74, 1509-1518.
- HARTMANN A., ALDER A.C., KOLLER T., WIDMER R.M., 1998. Identification of fluoroquinolone antibiotics as the main source of umuC genotoxicity in native hospital wastewater. *Environ. Toxicol. Chem.*, 17, 377-382.
- HEBERER T., 2002. Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data. *Toxicol. Lett.*, 131, 5-17.
- HEBERER T., FURHMANN B., SCHMIDT-BÄUMLER K., TSIPI D., KOUTSOUBA V., HISKIA A., 2001. Occurrence of pharmaceutical residues in sewage, river, ground and drinking water in Greece and Germany. In: Daughton, C.G., Jones-Lepp, T. (Eds), *Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: Scientific and Regulatory Issues*. Symposium Series 791, American Society, Washington DC, pp. 70-83.
- HEBERER T., SCHMIDT-BAUMLER, K. & STAN, H.-J., 1998. Occurrence and distribution of organic contaminants in the aquatic system in Berlin. Part I: Drug residues and other polar contaminants in Berlin surface and groundwater. *Acta Hydrochimica Hydrobiologica*, 26, 273-278.
- HEBERER TH, DUNNBIER U., REILICH CH., STAN H.J., 1997. Detection of drugs and drug metabolites in groundwater samples of a drinking water treatment plant. *Fresenius Environ. Bull.*, 6, 438-443.
- HEBERER TH AND STAN H.J., 1997. Determination of clofibrilic acid and N-(phenylsulfonyl)-sarcosine in sewage water and drinking water. *Int. J. Environ. Anal. Chem.*, 67, 113-124.
- HIMMELSBACH, M., BUCHBERGER, W. ET MIESBAUER, H., 2003. Determination of pharmaceutical drug residues on suspended particulate material in surface water. *Internat. J. Environ. Anal. Chem.*, 83, 481-486.
- HIRSCH R., TERNES T., HABERER K. AND KRATZ K-L., 1999. Occurrence of antibiotics in the aquatic environment. *Sci. Tot. Environ.*, 225, 109-118.
- HOLTHAUS K.I.E., JOHNSON A.C., JURGENS M.D., WILLIAMS R.J., SMITH J.J.L., CARTER J.E., 2002. The potential for estradiol and ethinylestradiol to sorb to suspended and bed sediments in some English rivers. *Environ. Toxicol. Chem.*, 21, 2526-2535.
- HUGGETT D.B., BROOKS B.W., PETERSON B., FORAN C.M., SCHLENK D., 2002. Toxicity of select beta adrenergic receptor-blocking pharmaceuticals (β -blockers) on aquatic organisms. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 43, 229-235.
- HUGGETT, D. B., KHAN, I. A., FORAN, C. M. ET SCHLENK, D., 2003. Determination of beta-adrenergic receptor blocking pharmaceuticals in united states wastewater effluent. *Environ. Pollut.*, 121, 199-205.
- HUN T., 1998. Studies indicate drugs in water may come from effluent discharges. *Wat. Environ. Technol.*, 10, 20-22.
- INGERSLEV F., HALLING-SORENSEN B., 2001. Biodegradability of metronidazole, olaquinox and tylosin and formation of tylosin degradation products in aerobic soil/manure slurries. *Chemosphere*, 48, 311-320.
- JOBLING S., SHEAHAN D., OSBORNE J., MATHIESSEN P., SUMPTER J.P., 1996. Inhibition of testicular growth in rainbow trout (*Onchorynchus mykiss*) exposed to estrogenic alkylphenolic chemicals. *Environ. Toxicol. Chem.*, 15, 194-202.
- JONES O.A.H., VOULVOULIS N. AND LESTER J.N., 2001. Human pharmaceuticals in the aquatic environment: a review. *Environ. Technol.*, 22, 1383-1394.
- JONES O.A.H, VOULVOULIS N. AND LESTER J.N., 2002. Aquatic environmental assessment of the top 25 English prescription pharmaceuticals. *Wat. Res.*, 36, 5013-5022.
- KANDA, R., GRIFFIN, P., JAMES, H. A., FOTHERGILL J., 2003. Pharmaceutical and personal care products in sewage treatment works. *J. Environ. Monitoring*, 5, 823-830.

- KHAN S.J., ONGERTH J.E., 2004. Modeling of pharmaceutical residues in Australian sewage by quantities of use and fugacity calculations. *Chemosphere*, 54, 355-367.
- KOLPIN DW, FURLONG E.T., MEYER MT, THURMAN EM, ZAUGG SD, BARBER LB AND BUXTON H.T., 2002. Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. Streams, 199-2000: a national reconnaissance. *Environ. Sci. Technol.*, 36,1202-1211.
- KUMMERER 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.
- KÜMMERER K., AL-AHMAD A., BERTRAM B., WIESSLER M., 2000. Biodegradability of antineoplastic compounds in screening test : influence of glucosidation and of stereochemistry. *Chemosphere*, 40,767-773.
- KUMMERER K., HELLMERS E., 2000. Hospital as a source of Gadolinium in the aquatic environment. *Environ. Sci. Technol.*, 34, 573-577.
- KUMMERER K., ERBE T., GARTISER S. ET BRINKER L., 1998. AOX-emissions from hospitals into municipal waste water. *Chemosphere*, 36, 2437-2445.
- KUMMERER K., STEGER-HARTMANN T., MEYER M., 1997. Biodegradability of the anti-tumour agent ifosfamide and its occurrence in hospital effluents and communal sewage. *Wat. Res.*, 31, 2705-2710.
- LALUMERA G.M., CALAMARI D., GALLI P., CASTIGLIONI S., CROSA G. AND R. FANELLI., 2004. Preliminary investigation on the environmental occurrence and effects of antibiotics used in aquaculture in Italy. *Chemosphere*, 54, 661-668.
- LAURENT P, HOLMGREN S, NILSSON S., 1983. Nervous and humoral control of the fish heart: Structure and function. *Comp. Biochem. Physiol.- A Physiol.*, 76, 525-542.
- LOFFLER, D. ET TERNES, T. A., 2003. Determination of acidic pharmaceuticals, antibiotics and ivermectin in river sediment using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Chrom. A*, 1021, 133-144.
- LOKE M-L., TJORNELUND J., HALLING-SORENSEN B., 2002. Determination of the distribution coefficient (log Kd) of oxytétracycline, tylosin A, olaquinox and metronidazole in manure. *Chemosphere*, 48, 351-361.
- LUNESTAD B.T., 1992. Fate and effects of antibacterial agents in the aquatic environments. In: Chemotherapy in aquaculture: from theory to reality.(Michel C. & Alderman D.J. eds, pp. 151-161. OIE, Paris, France.
- NYGAARD K., LUNESTAD B.T., HEKTOEN H., BERGE J.A., HORMAZABAL V., 1992. Resistance to oxytetracycline, oxolinic acid and furazolidone in bacteria from marine sediments. *Aquaculture*, 104, 31-36.
- MATHIESSEN P., GIBBS P., 1998. Critical appraisal of the evidence for the tributyltin-mediated endocrine disruption in mollusks. *Environ. Toxicol. Chem.*, 17, 37-43.
- METCALFE, C. D., KOENIG B.G., BENNIE D.T., SERVOS M. HIRSCH R., 2003. Occurrence of neutral and acidic drugs in the effluents of Canadian sewage treatment plants. *Environ. Toxicol.Chem.*, 22, 2872-2880.
- MC ARDELL C., MOLNAR E., SUTER M.J-F., GIGER W., 2003. Occurrence and Fate of macrolides antibiotics in wastewater treatment plant and in the Glatt valley watershed, Switzerland. *Environ. Sci. Technol.*, 37, 5479-5486
- MONTFORTS M.H.M ET TARAZONA J.V., 2003. Environmental risk assessment for veterinary medicinal products. Part 4: Exposure assessment scenarios. RIVM Report n° 601450017/2003, Bilthoven, The Netherlands.
- OLESKI-FRENZEL J., WISCHNACK S., JEKEL M., 2000. Application of ion-chromatography for the determination of the organic group parameters AOCl, AOBr and AOI in water. *Fresenius J. Anal. Chem.*, 366, 89-94.
- OLLERS S., SINGER H.P., FASSLER P., MULLER S.R., 2001. Simultaneous quantification of neutral and acidic pharmaceuticals and pesticides at the low ng/l level in surface and waste water. *J. Chrom. A*, 911, 225-234.
- PECK M., GIBSON R.W., KORTENKAMP A., HILL M.E., 2004. Sediments are major

- sinks of steroidal estrogens in two United Kingdom rivers. *Environ. Toxicol. Chem.*, 23, 945-952.
- PETROVIC M., SOLÉ M., LOPEZ DE ALDA M.J., BARCELO D., 2002. Endocrine disruptors in sewage treatment plants, receiving water and sediments, integration of chemical analysis and biological effects on feral carp. *Environ. Toxicol. Chem.*, 21, 2146-2156.
- PURDOM C.E., HARDIMAN P.A., BYE V.J., ENO N.C., TYLER C.R., SUMPTER J.P. (1994). Estrogenic effects of effluents from sewage treatment works. *Chem. Ecol.* 8: 275-285.
- PUTSCHEW A., SCHITTKO S., JEKEL, M., 2001. Quantification of triiodinated benzene derivatives and X-ray contrast media in water samples by liquid-chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *J. Chrom. A*, 930, 127-134.
- RAJAPAKSE N., SILVA E. KORTENKAMP., 2002. Combining xenoestrogens at level below individual No-Observed - Effect Concentration dramatically enhances steroid hormone action. *Environ. Health Perspective* 110, 917-922. <http://www.mindfully.org/Pesticide/2002/Xenoestrogens-NOEC-EHPSep02.htm>
- RICHARDSON M.L., BOWRON J.M., 1985. The fate of pharmaceutical chemicals in the aquatic environment. *J. Pharmacy Pharmacol.*, 37, 1-12
- ROMAN G., ISNARD P., JOUANY J.-M., 1999., Critical analysis of methods for assessment of predicted no-effect concentration. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 43, 117-125.
- SACHER F., LANGE F.T., BRAUCH H.J. AND BLANKENHORN I., 2001. Pharmaceuticals in groundwaters: Analytical methods and results of a monitoring program in Baden-Württemberg, Germany. *J. Chrom. A*, 938, 199-210.
- SAMUELSEN O.B., LUNESTAD B.T., HUSEVAG B., HOLLELAND T., ERVIK A., 1992., Residues of oxolinic acid in wild fauna following medication in fish farms. *Dis. Aquat. Org.*, 12, 111-119.
- SCHULMAN L.J., SARGENT E.V., NAUMANN B.D., FARIA E.C., DOLAN D.G., WARGO J. P., 2002. A Human Health Risk Assessment of Pharmaceuticals in the Aquatic Environment. *Hum. Ecol. Risk Assess.*, 8, 657-680.
- SOLOMON K., GIESY J., JONES P., 2000. Probabilistic risk assessment of agrochemicals in the environment. *Crop Protection*, 19, 649-655.
- SONNENSCHIN C. ET SOTO A.M., 1998. An updated review of environmental estrogen and androgen mimics and antagonists. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 65, 143-150.
- SKOV T., LYNGE E., MAARUP B., OLSEN J., ROTH M., WITHEREIK H., 1997. Risks for physicians handling antineoplastic drugs. *Lancet*, 336, 1446.
- SPAEPEN K.R.I., LEEMPUT L.J.J. WISLOCKI P.G. ET VERSCHUREN C., 1997. A uniform procedure to estimate the predicted environmental concentration of the residues of veterinary medicines in soil. *Environ. Toxicol. Chem.*, 16, 1977-1982.
- STAN H.J., HEBERER H.S., 1997 Pharmaceuticals in the aquatic environment. *Analysis*, 25, 7, 20-23.
- STUMPF, M., TERNES, T. A., WILKEN, R.-D., SILVANA VIANNA RODRIGUES ET BAUMANN, W., 1999. Polar drug residues in sewage and natural waters in the state of Rio de Janeiro, Brazil. *Sci. Tot. Environ.*, 225, 135-141.
- TGD Technical Guidance Document. 2003. Technical Guidance Document in support of Council Directive 93/67/EEC on risk assessment for new notified substances and Commission Regulation (EC) 1488/94 on risk assessment for existing substances. Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg.
- TERNES T.A., 2001. Pharmaceuticals and metabolites as contaminants of the aquatic environment. In: Daughton, C.G., Jones-Lepp, T. (Eds), Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: Scientific and Regulatory Issues. Symposium Series 791, American Society, Washington DC, pp.39-54.
- TERNES T.A., 2001A. Analytical methods for the determination of pharmaceuticals in aqueous environmental samples. *Trends Ana. Chem.*, 20, 419-434.
- TERNES T.A. HIRSCH R., 2000. Occurrence and behavior of X-ray contrast media in sewage facilities and the aquatic environment. *Environ. Sci. Technol.*, 34, 2741-2748.

- TERNES T.A., STUMPF M., MUELLER J., HABERER K., WILKEN R-D., SERVOS M., 1999a. Behavior and occurrence of estrogens in municipal sewage treatment plants – I. Investigations in Germany, Canada and Brazil. *Sci. Tot. Environ.*, 225, 81-90.
- TERNES T.A., KRECKEL P., MUELLER J., 1999b. Behaviour and occurrence of estrogens in municipal sewage treatment plants – II. Aerobic batch experiments with activated sludges. *Sci. Tot. Environ.*, 225, 81-90.
- TERNES T.A., 1998. Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. *Wat. Res.*, 32, 3245-3260.
- TERNES T., HIRSCH R, MUELLER J, HABERER K., 1998A. Methods for the determination of neutral drugs as well as betablockers and β 2-sympathomimetics in aqueous matrices using GC/MS and LC/MS/MS. *Fresenius J. Anal Chem.*, 362, 329-340.
- TERNES, T. A., STUMPF, M., SCHUPPERT B., HABERER K., 1998B. Simultaneous determination of antiseptic and acidic drugs in sewage and river water. *Von Wasser*, 90, 295-309.
- TIXIER C., SINGER H.P., OELLERS S. ET MULLER S.R., 2003. Occurrence and fate of carbamazepine, clofibrac acid, diclofenac, ibuprofen, ketoprofen, and naproxen in surface waters. *Environ. Sci. Technol.*, 37, 1061-1068.
- THORPE K.L., CUMMING R.I., HUTCHINSON T., SCHOLZE M., BRIGHTY G., SUMPTER J.P., TYLER C.R., 2003. Relative potencies and combination effects of steroidal estrogens in fish. *Environ. Sci. Technol.*, 37, 1142-1149.
- TOLLS J., 2001. Sorption of veterinary medicines : a review . *Environ. Sci. Technol.*, 35, 3397-3406.
- TYLER C.R., JOBLING S., SUMPTER J.P., 1998. Endocrine disruption in wildlife, a critical review of the evidence. *Crit. Rev. Toxicol.*, 28, 319-361.
- CVMP/VICH (2000). VICH Topic GL6 (Ecotoxicity Phase I) Step 7. Guideline on environmental impact assessment (EIAS) for veterinary medicinal products – phase I (CVMP/VICH/592/98). <http://www.emea.eu.int/pdfs/vet/vich/059298en.pdf>
- CVMP/VICH (2004). VICH Topic GL 38. Environmental impact assessments (EIAs) for veterinary medicinal products (VMs) – phase II CVMP/VICH/790/03-Final).
- WEBB S.F. (2001). A data-based perspective on the environmental risk assessment of human pharmaceuticals I – Collation of available ecotoxicity data. In *Pharmaceuticals in the environment – Sources, fate, effects and risks* (Kümmerer, K., Ed.), pp. 175-201. Springer-Verlag, Berlin.
- WEBB S, TERNES T, GIBERT M, OLEJNICK ZAK K., 2003. Indirect human exposure to pharmaceuticals via drinking water. *Toxicol. Lett.*, 142,157-167.
- WEIGEL S., BESTER K., HÜHNERFUSS H., 2001. New method for rapid solid-phase extraction of large-volume water samples and its application to non-target screening of North Sea water for organic contaminants by gas chromatography-mass spectrometry. *J. Chrom. A*, 912, 151-161.
- ZUCCATO E., CALAMARI D., NATANGELO M. ET FANELLI R., 2000. Presence of therapeutic drugs in the environment. *Lancet*, 355, 1789-1790.
- ZWIENER C., GLAUNER T., FRIMMEL F.H., 2000. Biodegradation of pharmaceuticals residues investigated by SPE-GC/ITD-MS and on-line derivatization. *HRC-J. High Res. Chromatogr.*, 23, 474-478.