

Le directeur général

## **Extrait de l'AVIS du 17 mars 2015 de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail**

**relatif à « Évaluation des risques sanitaires liés à la présence de kétoprofène ou  
d'ibuprofène dans les eaux destinées à la consommation humaine »**

---

*L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.*

*L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.*

*Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.*

*Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).*

*Ses avis sont rendus publics.*

---

L'Anses s'est autosaisie le 7 mai 2013 pour la réalisation de l'expertise suivante : Évaluation des risques sanitaires liés à la présence de kétoprofène ou d'ibuprofène dans les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH).

Le présent document est un extrait de l'avis du 17 mars 2015 après suppression des parties confidentielles, non publiables.

### **1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE**

Le laboratoire d'hydrologie de Nancy (LHN) sur la base du rapport « Hiérarchisation des résidus de médicaments d'intérêt pour l'analyse des ressources et des eaux traitées » (Afssa, 2008) a réalisé une campagne nationale d'analyse des résidus de médicaments humains et vétérinaires dans les ressources utilisées pour la production d'eaux destinées à la consommation humaine (EDCH) et dans les eaux traitées et distribuées correspondantes (Anses, 2011 - convention DGS « médicaments et eaux »). Les résultats de cette campagne d'analyse, publiés début 2011, fournissent une image instantanée de la présence de résidus de médicaments dans les EDCH en France. Le kétoprofène et le 2-hydroxyibuprofène ont été quantifiés et l'ibuprofène a été détecté à une concentration non quantifiable dans des EDCH.

En 2009, la Direction générale de la santé (DGS) a saisi conjointement l'Anses et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) d'une demande d'avis relatif à l'évaluation des risques sanitaires (ERS) liés à la présence de résidus de médicaments dans les EDCH (saisine 2009-SA-0210). En février 2013, l'Anses a répondu par un avis et un rapport du groupe de travail (GT) « Résidus de médicaments dans les EDCH : méthodologie générale d'évaluation des risques sanitaires appliquée à l'exemple de la carbamazépine - 2 » auquel ont participé un représentant de l'Ansm et un représentant de l'Agence nationale du médicament vétérinaire (Anmv).

Une méthode générale pour réaliser une ERS liée à la présence de résidus de médicaments dans l'EDCH, reprenant le volet publié en 2010 (Afssa, 2010), a été définie puis appliquée à une molécule utilisée en médecine humaine (la carbamazépine) et à une molécule utilisée en médecine vétérinaire (la danofloxacin) quantifiées dans des EDCH lors de la campagne nationale d'analyses de 2011 réalisée par le LHN (Anses, 2013).

Suite à ces travaux, l'Anses s'est autosaisie afin d'évaluer les risques sanitaires liés à la présence de kétoprofène ou d'ibuprofène dans les EDCH.

## 2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé (CES) « Eaux ». L'Anses a confié l'expertise à deux rapporteurs et au groupe de travail « Évaluation des risques sanitaires associés aux paramètres chimiques des EDCH » (GT « ERS EDCH ») qui s'est réuni le 12 novembre 2013 et le 19 novembre 2014. Un représentant de l'Anmv a été associé aux travaux tout au long de l'expertise. La liste des intervenants sur cette saisine est présentée dans l'annexe II. Les travaux ont été présentés au CES « Eaux » le 5 novembre 2013, le 3 décembre 2013 et le 7 octobre 2014. Ils ont été adoptés par le CES « Eaux » réuni le 20 janvier 2015 à l'unanimité moins l'abstention d'un expert.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques via le site internet de l'Anses ([www.anses.fr](http://www.anses.fr)).

L'expertise a été réalisée suivant la méthode d'évaluation des risques sanitaires liés aux résidus de médicaments dans les EDCH établie par le GT « Résidus de médicaments dans les EDCH : méthodologie générale d'évaluation des risques sanitaires appliquée à l'exemple de la carbamazépine - 2 » et validée par le CES Eaux en 2013 (Anses, 2013).

Dans un premier temps, l'expertise a été réalisée sur la base :

- de la littérature scientifique ;
- des travaux des organismes internationaux ;
- des résumés de dossiers de limites maximales de résidus (LMR) de l'Agence européenne du médicament (EMA).

À la demande des experts, l'Ansm et des industries du médicament, via le Leem<sup>1</sup>, ont été sollicitées en janvier 2014 afin d'obtenir les données toxicologiques disponibles dans les dossiers d'autorisation de mise sur le marché (AMM) de spécialités à base d'ibuprofène et de kétoprofène.

L'expertise a ainsi été complétée à partir :

- des parties III de plusieurs dossiers d'AMM de spécialités contenant du kétoprofène consultées à l'Ansm (Étude du dossier d'AMM Profenid 50 mg gélule - Profenid 100 mg suppositoire, 1975, 1977, 1978, 1985a, 1985b et 1985c) ;
- des parties III de plusieurs dossiers d'AMM de spécialités contenant de l'ibuprofène consultées à l'Ansm (Bough *et al.*, 1968a; Bough *et al.*, 1968b; Bough et Sutton, 1968b; Bough et Sutton, 1968c; Bough et Sutton, 1968a; Boissier, 1974; Sutton, 1974; Palmer *et al.*, 1980; Sortwell *et al.*, 1981) ;
- des sections 8 (« pregnancy ») et 17 (« non clinical safety data ») de la version actuelle de la « Company Core Data Sheet (CCDS) » du kétoprofène, transmises par la société Sanofi ;
- de la conclusion de l'expertise toxico-pharmacologique du dossier d'AMM de la spécialité « Advil 200 mg comprimé enrobé (1987) », transmis par la société Pfizer.

<sup>1</sup> Le Leem (Les entreprises du médicament) groupe des entreprises du secteur de l'industrie pharmaceutique en France.

Tous les dossiers d'AMM de spécialités à base d'ibuprofène ou de kétoprofène n'ont toutefois pas pu être consultés, les données obtenues peuvent ne pas être exhaustives.

### 3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES ET DU GT

Depuis une dizaine d'années, des travaux scientifiques portent sur les risques sanitaires entraînés par la présence de résidus de médicaments dans les EDCH. Ils s'intéressent généralement à un ensemble de molécules dans le but soit de hiérarchiser les risques sanitaires associés à leur présence dans les eaux, soit d'évaluer ces risques sanitaires. Parmi ces travaux, certains ont inclus le kétoprofène et/ou l'ibuprofène (Webb *et al.*, 2003; Schwab *et al.*, 2005; DWI, 2007; Versteegh J. *et al.*, 2007; NRMMC *et al.*, 2008; Bull *et al.*, 2011; Houtman *et al.*, 2014). Le résumé des résultats de ces publications portant sur l'évaluation des risques sanitaires liés à ces deux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) est présenté dans l'annexe III.

L'exposition est évaluée soit à partir de concentrations mesurées (Webb *et al.*, 2003; Schwab *et al.*, 2005; NRMMC *et al.*, 2008; Bull *et al.*, 2011), soit à partir de modélisation (Schwab *et al.*, 2005; DWI, 2007; NRMMC *et al.*, 2008). Les concentrations d'exposition retenues pour ces ERS sont inférieures à 0,38 µg.L<sup>-1</sup> pour le kétoprofène et à 63 µg.L<sup>-1</sup> pour l'ibuprofène. Les points de départ utilisés pour caractériser le danger associé à ces deux molécules, reposent sur les posologies utilisées en médecine humaine, à l'exception des travaux du NRMMC *et al.* (2008)<sup>2</sup> sur le kétoprofène qui utilisent une dose journalière admissible (DJA) basée sur des données toxicologiques. Aucune des études présentées ne met en évidence de risques sanitaires associés à la présence de kétoprofène ou d'ibuprofène, aux concentrations ayant pu être observées dans des EDCH.

En complément de la hiérarchisation des risques sanitaires liés aux molécules étudiées individuellement, le DWI (2007)<sup>3</sup> a hiérarchisé les risques sanitaires liés à la classe pharmacologique des AINS. Il a comparé la posologie minimale journalière la plus faible parmi celles des 19 AINS étudiés avec la somme des concentrations modélisées des 19 molécules recherchées. Cet organisme conclut que, même dans cette situation de pire cas, il n'existerait pas de risque significatif pour la santé lié à la consommation d'EDCH contenant des principes actifs de médicaments.

Le présent avis portant spécifiquement sur le kétoprofène et l'ibuprofène, les molécules sont étudiées en détail ainsi que, le cas échéant, leurs métabolites et produits de transformation pertinents.

#### 3.1. Module A : Caractéristiques des molécules

Le kétoprofène et l'ibuprofène font partie des dérivés de l'acide 2-arylpropionique, une famille d'AINS. Les spécialités pharmaceutiques contiennent un mélange d'énantiomères R-kétoprofène et S-kétoprofène.

Chez l'Homme, ils sont utilisés pour leurs propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires :

- le kétoprofène pour le traitement de rhumatismes inflammatoires chroniques, de l'arthrose, de lombalgies, de radiculalgies, de la crise de migraine et en traumatologie ;
- l'ibuprofène pour le traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

L'ibuprofène est l'AINS le plus utilisé en France en médecine humaine : sa consommation était de 240 tonnes en 2004 (Besse et Garric, 2007). La consommation du kétoprofène en médecine

<sup>2</sup> Natural Resource Management Ministerial Council, Australie

<sup>3</sup> Drinking Water Inspectorate, Royaume-Uni

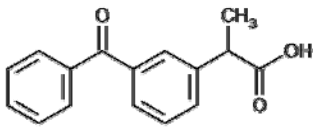
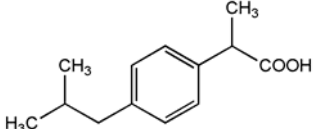
humaine en France était de 22 tonnes en 2004 et 49 tonnes en 2009 (Besse et Garric, 2007; Afssaps, 2010).

L'ibuprofène est majoritairement prescrit par voie orale. En fonction du conditionnement, les spécialités pharmaceutiques contenant cette molécule sont disponibles en vente libre ou inscrites sur la liste des médicaments dangereux (liste II). Il a été utilisé en médecine vétérinaire chez le chien et le chat jusqu'en mars 2012. Cependant, lors de la réévaluation du rapport bénéfice/risque, les AMM des deux spécialités vétérinaires contenant de l'ibuprofène ont été supprimées.

L'ensemble des spécialités pharmaceutiques contenant du kétoprofène est inscrit sur la liste des médicaments dangereux (liste II) et soumis à prescription médicale. Différentes formes galéniques sont utilisées, les plus communes étant les formes pour ingestion par voie orale et pour applications cutanées. Le kétoprofène est également utilisé en médecine vétérinaire, chez le cheval, le chien, le chat, le porc et les bovins pour traiter les douleurs articulaires et postopératoires.

Les principales caractéristiques des deux molécules sont présentées dans le Tableau I.

**Tableau I. Caractéristiques du kétoprofène et de l'ibuprofène (HSDB, 2005; SRC, 2013b; SRC, 2013a).**

| Paramètre  | Kétoprofène  | Ibuprofène  |
|--|--|---|
| Numéro CAS   | 22071-15-4 (racémique)<br>56105-81-8 (R-kétoprofène)<br>22161-86-0 (S-kétoprofène)   | 15687-27-1 (racémique)<br>51146-56-6 (S-ibuprofène)<br>51146-57-7 (R-ibuprofène)                  |
| Formule  | C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub>   | C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub>  |
| Formule développée   |   |              |
| Classe chimique  | Acides 2-arylpropioniques  | Acides 2-arylpropioniques   |
| Usage  | Médecine humaine et vétérinaire :<br>anti-inflammatoire  | Médecine humaine : anti-inflammatoire   |
| Masse molaire  | 254 g.mol <sup>-1</sup>  | 206 g.mol <sup>-1</sup>   |
| Constante de Henry   | 2,12.10 <sup>-11</sup> atm.m <sup>3</sup> .mol <sup>-1</sup> à 25 °C   | 1,5.10 <sup>-7</sup> atm.m <sup>3</sup> .mol <sup>-1</sup> à 25 °C                                |
| Tension de vapeur  | 3,72.10 <sup>-7</sup> mm Hg à 25 °C  | 1,86.10 <sup>-4</sup> mm Hg à 25 °C (SRC, 2013a)<br>4.10 <sup>-5</sup> mm Hg à 25 °C (HSDB, 2005) |
| Point de fusion  | 94 °C  | 76 °C   |
| Solubilité dans l'eau  | 51 mg.L <sup>-1</sup> à 22 °C  | 21 mg.L <sup>-1</sup> à 25 °C   |
| pKa  | 4,45   | 4,91  |
| Log Dow (forme hydrosoluble à pH 7)                            | - 1,51 (Zhu <i>et al.</i> , 2002)  | 0,68 (Zhu <i>et al.</i> , 2002)   |
| Log K <sub>ow</sub>  | 3,12 (forme neutre)  | 3,97 (forme neutre)   |
| K <sub>oc</sub>  | 229 à 341 L.kg <sup>-1</sup> (Xu <i>et al.</i> , 2009)   | 18 à 120 L.kg <sup>-1</sup> (Yamamoto <i>et al.</i> , 2009)                                       |
| K <sub>d</sub>   | 1,26 à 8,24 L.kg <sup>-1</sup> (Xu <i>et al.</i> , 2009)   | 0,093 à 0,91 L.kg <sup>-1</sup> (Yamamoto <i>et al.</i> , 2009)                                   |
| Temps de ½-vie de dégradation abiotique (hydrolyse, photolyse) | Non hydrolysable (Tixier <i>et al.</i> , 2003)<br>150 min (à 254 nm) élimination de 78 % si dose appliquée de 1 500 MJ.cm <sup>-2</sup> (Salgado <i>et al.</i> , 2013) | Non hydrolysable (INERIS, 2011)<br>Non photolysable (Yamamoto <i>et al.</i> , 2009)               |
| Temps de ½-vie de biodégradation                               | 15 jours (à partir d'une solution à 20 mg.L <sup>-1</sup> ) (Quintana <i>et al.</i> , 2005)  | 450 heures (18,75 jours) (Yamamoto <i>et al.</i> , 2009)  |

## 3.2. Module B : Pharmacocinétique et identification des métabolites pertinents

### 3.2.1. Kétoprofène

#### Chez l'Homme (Jamali et Brocks, 1990; Ansm, 2011)

Par voie orale, l'absorption du kétoprofène est rapide et totale, avec un taux sérique maximal obtenu entre 60 et 90 minutes après l'ingestion et une biodisponibilité supérieure à 92 %. Par voie cutanée, le passage systémique du kétoprofène est de l'ordre de 5 %.

Il se lie aux protéines plasmatiques à plus de 95 % et est très majoritairement retrouvé dans le compartiment plasmatique avec un volume de distribution de 0,1 à 0,2 L.kg<sup>-1</sup>.

Lorsque le mélange racémique est ingéré, 10 % de l'énantiomère R, inactif, est converti en énantiomère S, responsable de l'activité pharmacologique. Le kétoprofène est quasiment entièrement métabolisé au niveau du foie en composés glucuronoconjugués.

Son excrétion et celle de ses métabolites est rapide et essentiellement urinaire, sa demi-vie d'élimination est comprise entre 1,5 et 4 h. 1 % de la dose administrée est excrétée sous forme inchangée dans les urines et 80 % sous forme glucuronoconjuguée. L'excrétion biliaire représente 4 % de la dose administrée. Son excrétion urinaire et celle de ses métabolites est légèrement stéréosélective en faveur du composé S avec un ratio S/R de 1,2.

#### Chez l'animal

L'inversion chirale est également présente chez l'animal (espèces cibles et rongeurs) à des taux variant de 6 % à 49 % selon les espèces étudiées (Foster et Jamali, 1988; Lees *et al.*, 2004).

La biodisponibilité orale est de l'ordre de 100 % pour la plupart des espèces étudiées à l'exception du cheval où elle est comprise entre 5 et 50 % (Lees *et al.*, 2004). La liaison aux protéines plasmatique est proche de 100 % et le volume de distribution est de l'ordre de 0,2 L.kg<sup>-1</sup> (Landoni *et al.*, 1995).

Chez l'ensemble des espèces animales susceptibles d'être traitées, le kétoprofène est métabolisé par réduction de sa fonction carbonyle (EMEA, 1995). L'importance de cette transformation varie en fonction des espèces : chez les bovins, l'excrétion du métabolite ainsi formé représente entre 90 % et 93 % de la dose administrée alors que chez le cheval sa concentration urinaire est plus faible que celle du kétoprofène. Ce métabolite, non observé chez l'Homme, est excrété sous forme libre ou conjuguée principalement par voie urinaire.

### 3.2.2. Ibuprofène

#### Pharmacocinétique (Davies, 1998; Vidal<sup>®</sup>, 2012)

Par voie orale, l'ibuprofène est rapidement et totalement absorbé avec une concentration sérique maximale atteinte en 90 minutes environ et une biodisponibilité proche de 100 %.

Il se lie fortement aux protéines plasmatiques, à un taux supérieur à 98 % et est essentiellement retrouvé dans le compartiment plasmatique avec un volume de distribution compris entre 0,1 et 0,2 L.kg<sup>-1</sup>.

Après administration chez l'Homme, l'énantiomère R, inactif, est converti en énantiomère S, à hauteur de 50 à 70 % de la dose initiale de R-ibuprofène. L'ibuprofène est métabolisé par le foie à hauteur de 90 % en métabolites inactifs. Il est essentiellement excrété par voie urinaire sans accumulation dans l'organisme, sa demi-vie étant d'environ 2 heures.

#### Métabolites formés

Les principaux métabolites excrétés dans l'urine après 24 heures sont le carboxyibuprofène (2-[3-(2-carboxypropyl)phenyl]) représentant 45 % de la dose initiale, le 2-hydroxyibuprofène (2-[4-(2-hydroxy-2-méthylpropyl)phenyl]) à hauteur de 25 % de la dose initiale et l'ibuprofène

glucuroconjugué à hauteur de 12 %. La molécule mère est retrouvée à moins de 1 % (Kepp *et al.*, 1997). Le 1-hydroxyibuprofène et le 3-hydroxyibuprofène sont également retrouvés dans les urines, mais en quantités très faibles. L'excrétion biliaire de l'ibuprofène et de ses métabolites est inférieure à 1 %.

### 3.3. Module C : Devenir dans l'environnement et dans les stations de traitement de l'eau - Identification des produits de transformation pertinents

Les termes « produits de transformation » désignent les substances formées dans l'environnement ou au niveau des procédés de traitement des eaux que le processus soit biotique ou abiotique.

#### 3.3.1. Kétoprofène

Deux voies de dégradation principales du kétoprofène dans l'environnement ont été identifiées dans la littérature scientifique : la photodégradation et la biodégradation (Tixier *et al.*, 2003).

Il est très facilement dégradé par photolyse directe sous rayonnement UV (Kim et Tanaka, 2009; Szabó *et al.*, 2011; Salgado *et al.*, 2013) et sous irradiation solaire (Lin *et al.*, 2005; Matamoros *et al.*, 2009; Araujo *et al.*, 2014). Les rendements quantiques de la phototransformation ont été déterminés entre  $0,2 \pm 0,1$  (Szabó *et al.*, 2011) et 0,76 (Salgado *et al.*, 2013) et le coefficient d'absorption molaire à 254 nm est élevé ( $14\ 100\ \text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$  selon Szabó *et al.*, 2011). Lors de l'irradiation de solutions aqueuses de kétoprofène par une lampe au Xénon (longueur d'onde : 250 - 1000 nm), Jakimska *et al.* (2014) ont identifié divers sous-produits de dégradation issus de réactions de décarboxylation et d'hydroxylation, avec des vitesses de réaction élevées.

Peu d'études concernant sa biodégradation ont été réalisées. Cette voie de dégradation a été étudiée expérimentalement, par ajout de 10 mg de boues de station de traitement des eaux usées à un litre d'eau désionisée (Quintana *et al.*, 2005). 28 jours ont été nécessaires à la dégradation totale des 20 mg de kétoprofène présents dans l'eau, sans autre source de carbone apportée et a conduit à la formation de 3 produits de dégradation. Une voie de biodégradation, similaire à une voie de photodégradation identifiée précédemment (Salgado *et al.*, 2013), a également été proposée. Dans les sols, la biodégradation est sa principale voie d'élimination, sa demi-vie passant de 8 à 42 jours en cas de stérilisation de l'échantillon de sol (Xu *et al.*, 2009).

#### Effets des traitements de l'eau

Azzouz et Ballesteros (2013) ont suivi l'évolution de la concentration en kétoprofène à la sortie des différentes étapes d'une unité de production d'EDCH espagnole (préoxydation au  $\text{KMnO}_4$  - clarification - chloramination - stockage - postchloration) alimentée par une eau de surface pouvant contenir des concentrations très élevées (jusqu'à  $250\ \text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$  en hiver). Les résultats obtenus sur 3 campagnes de mesures effectuées entre juillet 2011 et janvier 2012 ont montré que la concentration en kétoprofène dans l'eau produite a toujours été inférieure à  $1,3\ \text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$  (valeur maximale mesurée). Les campagnes de mesures réalisées par Wang *et al.* (2011) sur des échantillons d'eau prélevée à l'entrée et à la sortie de 31 unités de production d'EDCH aux USA ont montré une élimination partielle (entre 20 et 50 %) lorsque cette molécule est présente dans les eaux brutes (7/31 usines).

#### *Clarification*

Lors d'une étude sur un pilote de production d'EDCH à partir d'une eau de surface (carbone organique total (COT) :  $8,6$  à  $15,3\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ) contenant du kétoprofène ( $8$  à  $28\ \text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ ), Vieno *et al.* (2007) montrent que les traitements de clarification (coagulation au sulfate ferrique, décantation et filtration sur sable) ne diminuent pas d'une manière significative sa concentration (rendement d'élimination moyen : 13 %).

Les résultats des 3 campagnes de mesures effectuées par Azzouz et Ballesteros (2013) ont montré que la préoxydation chimique au permanganate de potassium ( $\text{KMnO}_4$ ) couplée à une

coagulation-floculation-décantation élimine à elle seule environ 85 % de la concentration en kétoprofène.

Ces résultats contradictoires peuvent être liés au pH auquel la coagulation est effectuée car les logarithmes des coefficients de partage octanol-eau ( $\log K_{ow}$ ) sont assez élevés pour affirmer que le kétoprofène peut être adsorbé sur les colloïdes. Néanmoins, son pKa est de 4,45, ce qui implique que, en fonction du pH de coagulation, une partie de la quantité de molécule se trouve sous forme ionisée et donc peu éliminée par le traitement de coagulation-floculation-décantation-filtration rapide

### Ozonation

Real *et al.* (2009) ont déterminé les constantes de vitesse de réaction du kétoprofène avec l'ozone moléculaire ( $0,40 \pm 0,07 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ ) et avec les radicaux hydroxyles (réactif de fenton) ( $8,4 \pm 0,3 \cdot 10^9 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ ). Cette molécule est particulièrement réactive avec les radicaux hydroxyles. Ces auteurs montrent également la bonne élimination du kétoprofène lors du traitement d'eau minérale, souterraine ou de surface provenant de retenue, par l'ozone (rendement d'élimination compris entre 50 et 100 % pour des doses d'ozone appliqué de 2 à 4  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ , avec des eaux ayant une concentration en COT de 1,2 à 6,7  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  et une alcalinité de 0,47 à 5,2 mM de  $\text{HCO}_3^-$ ). Ces résultats sont confirmés par l'étude de Vieno *et al.* (2007) qui ne détectent plus de kétoprofène après l'étape d'ozonation. L'identification des produits d'oxydation n'a pas été décrite dans la littérature.

### Adsorption sur charbon actif

L'étude de Simazaki *et al.* (2008), réalisée dans de l'eau purifiée, a montré que le kétoprofène peut être partiellement éliminé par adsorption sur charbon actif en poudre avec peu de phénomènes de compétition avec d'autres molécules. Toutefois, l'extrapolation de ces résultats dans une configuration réelle de production d'EDCH est difficile. Dans l'étude sur un pilote de traitement, Vieno *et al.* (2007) n'ont pas pu conclure car le kétoprofène avait été complètement éliminé par l'étape d'ozonation.

### Chlore - dioxyde de chlore

Aucune étude ne décrit le comportement du kétoprofène en présence de chlore. Il ne réagit pas efficacement avec le dioxyde de chlore : la constante cinétique absolue de réaction est inférieure à  $1 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$  (Huber *et al.*, 2005).

## 3.3.2. Ibuprofène

La principale voie de dégradation de l'ibuprofène dans l'environnement est la biodégradation (Buser *et al.*, 1999; Tixier *et al.*, 2003; Yamamoto *et al.*, 2009; INERIS, 2011). Elle a été étudiée essentiellement avec des boues de stations de traitement des eaux usées. Trois produits de transformation, correspondant aux principaux métabolites formés chez l'Homme, ont été identifiés lors de ces expériences (Quintana *et al.*, 2005; Farré *et al.*, 2008) :

- le 1-hydroxyibuprofène, très faiblement détecté ;
- le 2-hydroxyibuprofène, retrouvé jusqu'à 40 % de la concentration initiale en ibuprofène ;
- le carboxyibuprofène, retrouvé à 20 % de la concentration initiale en ibuprofène.

Ces produits de transformation peuvent à leur tour être biodégradés selon des cinétiques variables (Ferrando-Climent *et al.*, 2012).

L'ibuprofène absorbe peu la lumière à longueur d'onde supérieure à 240 nm. La vitesse de photolyse directe sous lampe UV basse pression à 254 nm est très faible (Yuan *et al.*, 2009) avec un coefficient d'absorption molaire de  $415 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$  (Szabó *et al.*, 2011). Le rendement quantique de phototransformation a été déterminé à  $0,2 \pm 0,1$  (Szabó *et al.*, 2011; Ruggeri *et al.*, 2013; Shu *et al.*, 2013). Certains produits de transformation, résultant du raccourcissement de la chaîne de

l'acide propanoïque, ont été identifiés expérimentalement (Szabó *et al.*, 2011; Vione *et al.*, 2011). Divers sous-produits hydroxylés de l'ibuprofène ont été identifiés par Jakimska *et al.* (2014) lors de l'irradiation d'eaux par une lampe au Xénon (longueur d'onde : 250 - 1 000 nm). La formation d'isobutylacétophénone a également été mise en évidence dans des eaux superficielles (Ruggeri *et al.*, 2013).

### Effets des traitements de l'eau

Azzouz et Ballesteros (2013) ont suivi l'évolution de la concentration en ibuprofène à la sortie des différentes étapes d'une unité de production d'EDCH espagnole (préoxydation au  $\text{KMnO}_4$  - clarification - monochloramination - postchloration) alimentée par une eau de surface pouvant contenir des concentrations très élevées en ibuprofène (jusqu'à  $380 \text{ ng.L}^{-1}$  en hiver). Les résultats obtenus sur 3 campagnes de mesures effectuées entre juillet 2011 et janvier 2012 ont montré que la concentration dans l'eau produite a toujours été inférieure à  $5,6 \text{ ng.L}^{-1}$  (valeur maximale mesurée).

#### *Clarification*

Lors d'une étude sur un pilote de production d'EDCH à partir d'une eau de surface (COT :  $8,6$  à  $15,3 \text{ mg.L}^{-1}$ ) contenant de l'ibuprofène ( $12$  à  $69 \text{ ng.L}^{-1}$ ), Vieno *et al.* (2007) montrent que les traitements de clarification (coagulation au sulfate ferrique, décantation et filtration sur sable) ne diminuent pas d'une manière significative sa concentration (rendement d'élimination moyen :  $12 \%$ ).

À l'inverse, Azzouz et Ballesteros (2013) indiquent que la préoxydation chimique au  $\text{KMnO}_4$  couplée à une coagulation-floculation-décantation élimine à elle seule environ  $75 \%$  de la concentration en ibuprofène.

Comme pour le kétoprofène, ces résultats contradictoires peuvent être liés au pH auquel la coagulation est effectuée car les  $\log K_{ow}$  sont assez élevés pour affirmer que l'ibuprofène est adsorbé sur les colloïdes. Néanmoins, son  $pK_a$  est de  $4,91$ , ce qui implique que, en fonction du pH de coagulation, une partie de la masse d'ibuprofène se trouve sous forme ionique et donc peu éliminée par le traitement de coagulation-floculation-décantation-filtration rapide.

#### *Ozonation*

Les constantes cinétiques de réaction de l'ozone moléculaire et des radicaux hydroxyles sur l'ibuprofène à pH 7 (ibuprofène sous forme ionisée) sont respectivement égales à  $9,6 \text{ M}^{-1}.\text{s}^{-1}$  et  $7,4.10^9 \text{ M}^{-1}.\text{s}^{-1}$  (Huber *et al.*, 2003). Vallejo-Rodríguez *et al.* (2014) ont obtenu une valeur de  $10,8 \text{ M}^{-1}.\text{s}^{-1}$  pour la constante cinétique absolue de réaction de l'ozone moléculaire sur l'ibuprofène à pH 6. Il est donc mal éliminé par les traitements d'ozonation tels que pratiqués pour le traitement de l'EDCH (maximum d'élimination  $50 \%$  selon Ternes *et al.*, 2003).

En revanche, il est très rapidement oxydé par les radicaux  $\text{OH}\cdot$  produits lors de la décomposition de l'ozone (pH  $> 8$ , faible concentration en titre alcalimétrique complet ou avec des procédés d'oxydation radicalaire ( $\text{O}_3/\text{H}_2\text{O}_2$ ). Ceci est confirmé par l'étude de Ternes *et al.* (2003) et celle plus récente de Quero-Pastor *et al.* (2014) qui montre des rendements d'élimination entre  $60$  et  $100 \%$  en fonction du temps de séjour de l'eau dans une unité pilote ( $[\text{ibuprofène}]_0 = 1 \text{ mg.L}^{-1}$ , pH =  $9$ ,  $[\text{O}_3]_0 = 12 \pm 2 \text{ gN m}^{-3}$ ).

Vieno *et al.* (2007) ont observé un abattement de  $92 \%$  de la concentration en ibuprofène par ozonation lors d'une étude pilote sur une eau de surface clarifiée (pH ajusté à  $7,3$ ;  $[\text{ibuprofène}] = 32 \text{ ng.L}^{-1}$ ) à un taux de traitement de  $0,3$  à  $0,4 \text{ mg d'ozone.mg COT}^{-1}$ .

#### *Adsorption sur charbon actif*

L'étude de Westerhoff *et al.* (2005) décrit des données concernant l'adsorption de l'ibuprofène sur charbon actif en poudre dans des conditions de production d'EDCH. Les auteurs ont utilisé le charbon AC800 à la dose de  $5 \text{ mg.L}^{-1}$ . Un pourcentage maximal d'élimination de  $21 \%$  a été



obtenu. Une autre étude montre que son adsorption sur charbon actif en poudre est fortement diminuée par la présence d'autres résidus de médicaments (Simazaki *et al.*, 2008).

#### Chlore - dioxyde de chlore

Les résultats des études concernant l'action du chlore sur l'ibuprofène sont contradictoires. En chlorant des eaux de rivières dopées en micropolluants (pH ajusté à 5,5 ; [Chlore]<sub>0</sub> = 3,5 à 3,8 mg.L<sup>-1</sup> ; [Chlore]<sub>24h</sub> = environ 1 mg.L<sup>-1</sup>), Westerhoff *et al.* (2005) obtiennent des rendements d'élimination compris entre 30 et 75 % après 24 h de réaction.

Lee et von Gunten (2010) montrent que le chlore ne réagit pas avec l'ibuprofène à pH 8 ( $k < 0,1 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ ). Wu *et al.* (2012) ont montré que sa chloration ([Chlore]<sub>0</sub> = 1 mg.L<sup>-1</sup>) ([Ibuprofène]<sub>0</sub> = 5 µg.L<sup>-1</sup>) dans de l'eau purifiée tamponnée à pH 6,6 et à pH 8,6 et dans une eau de rivière (eau du Mississippi, pH 8,6) conduit respectivement à des rendements d'élimination de l'ordre de 5, 12,1 et 3,4 % après 5 heures de réaction. Dans la même étude, les auteurs obtiennent des rendements d'élimination du même ordre de grandeur en remplaçant le chlore par le KMnO<sub>4</sub> (1 mg.L<sup>-1</sup>).

Le dioxyde de chlore n'élimine pas l'ibuprofène car la constante cinétique absolue de réaction avec le ClO<sub>2</sub> est inférieure à 0,01 M<sup>-1</sup>.s<sup>-1</sup> à pH 7 (Huber *et al.*, 2005) ou inférieure à 0,1 M<sup>-1</sup>.s<sup>-1</sup> à pH 8 (Lee et von Gunten, 2010).

Pour le kétoprofène, aucun métabolite ou produit de transformation n'est présenté dans la littérature comme étant fortement produit, seul le principe actif sera étudié pour la suite de l'ERS.

Pour l'ibuprofène, ses deux métabolites principaux sont observés également dans l'environnement.

La suite de l'ERS portera donc sur l'ibuprofène ainsi que sur le 2-hydroxyibuprofène et le carboxyibuprofène.

### 3.3.3. Module D : Évaluation de l'exposition de l'Homme via l'EDCH

Dans les EDCH quelques études menées en Finlande et en France décrivent des concentrations maximales en kétoprofène variant de 3 à 8 ng.L<sup>-1</sup> (Vieno *et al.*, 2005; Togola et Budzinski, 2008).

Des études issues de la littérature scientifique décrivent des concentrations maximales en ibuprofène dans les EDCH jusqu'à une centaine de ng.L<sup>-1</sup> (Jones *et al.*, 2005; Vieno *et al.*, 2005; Mompelat *et al.*, 2009; Kleywegt *et al.*, 2011; Wang *et al.*, 2011). En France, l'ibuprofène a été recherché dans six échantillons d'EDCH provenant du bassin versant de l'Hérault, la concentration maximale mesurée étant de 0,6 ng.L<sup>-1</sup> (Togola et Budzinski, 2008). Il n'est pas détecté, dans des eaux minérales embouteillées commercialisées en France et en Espagne (González Alonso *et al.*, 2012; Dévier *et al.*, 2013).

Le LHN a recherché ces molécules dans 277 échantillons d'EDCH prélevés sur l'ensemble du territoire français en 2011 et le 2-hydroxyibuprofène dans 171 échantillons (Anses, 2011). Une méthode multi-résidus par extraction sur phase solide et analyse par chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (HPLC-MS-MS) a été utilisée. La quantification du kétoprofène est considérée comme robuste par le laboratoire et la quantification de l'ibuprofène et du 2-hydroxyibuprofène est considérée comme indicative. La limite de quantification (LoQ) est de 10 ng.L<sup>-1</sup> pour le kétoprofène et pour l'ibuprofène, et de 50 ng.L<sup>-1</sup> pour le 2-hydroxyibuprofène. Le carboxyibuprofène n'a pas pu être analysé avec la méthode multi-résidus retenue.

Le kétoprofène a été quantifié une fois à la concentration de 36 ng.L et l'ibuprofène a été détecté dans 4 échantillons d'EDCH à des concentrations inférieures à la LoQ (Tableau II). Le 2-hydroxyibuprofène a été quantifié dans 4 échantillons avec une concentration maximale de 85 ng.L<sup>-1</sup> et détecté mais non quantifié dans 6 échantillons (Tableau II).

**Tableau II. Résultats de dosages du kétoprofène, de l'ibuprofène et du 2-hydroxyibuprofène dans des EDCH en France (Anses, 2011) (LoD = limite de détection).**

| Molécules           | n   | Limite de détection (ng.L <sup>-1</sup> ) | Limite de quantification (ng.L <sup>-1</sup> ) | Fréquence de détection (> LoD en %) | Fréquence de quantification (> LoQ en %) | Concentration maximale (ng.L <sup>-1</sup> ) |
|---------------------|-----|---|--|-------------------------------------|--|--|
| Kétoprofène         | 277 | 3   | 10   | 0,4                                 | 0,4                                      | 36   |
| Ibuprofène          | 277 | 3   | 10   | 1,4                                 | 0  | traces                                       |
| 2-hydroxyibuprofène | 171 | 15  | 50   | 5,8                                 | 2,3                                      | 85   |

Ces résultats donnent une image ponctuelle de la contamination des EDCH par ces molécules en France. Afin de se placer dans la situation la plus défavorable, un scénario « pire-cas » est utilisé en considérant une exposition journalière égale à :

- la concentration maximale mesurée pour le kétoprofène :  $C_{\max} = 36 \text{ ng.L}^{-1}$  ;
- la limite de quantification pour l'ibuprofène :  $C_{\max} = 10 \text{ ng.L}^{-1}$  ;
- la concentration maximale mesurée pour le 2-hydroxyibuprofène :  $C_{\max} = 85 \text{ ng.L}^{-1}$ .

En l'absence de concentration mesurée dans les EDCH, l'exposition journalière au carboxyibuprofène n'a pu être estimée.

### 3.4. Module E : Effets biologiques

#### 3.4.1. Mécanisme d'action pharmacologique

Chez l'Homme et l'animal, le kétoprofène et l'ibuprofène sont des inhibiteurs non sélectifs des cyclo-oxygénases (COX) 1 et 2, enzymes responsables de la synthèse des prostaglandines. Par voie orale, les posologies minimales sont pour :

- le kétoprofène de  $75 \text{ mg.j}^{-1}$  pour le début de traitement de la crise de migraine chez l'adulte (Ansm, 2011) ;
- l'ibuprofène de  $200 \text{ mg.j}^{-1}$  pour le traitement symptomatique des affections douloureuses et/ou fébriles chez l'adulte (Ansm, 2012).

Le carboxyibuprofène et le 2-hydroxyibuprofène ne sont pas connus pour présenter d'activité pharmacologique (Davies, 1998; Vidal<sup>®</sup>, 2012).

#### 3.4.2. Effets indésirables chez l'Homme aux doses thérapeutiques

Parmi les principaux effets indésirables mentionnés par le Vidal<sup>®</sup> (2012), l'Ansm (2011) et l'Ansm (2012), pour ces molécules après ingestion apparaissent des effets gastro-intestinaux (dont gastralgies, ulcérations digestives, hémorragies occultes), rénaux (dont oligurie, insuffisance rénale), hématologiques (dont thrombopénie, anémie, leucopénie, agranulocytose), hépatiques (dont élévation des transaminases) et cardiaques (dont hypertension, aggravation d'insuffisance cardiaque).

Le kétoprofène et l'ibuprofène sont contre-indiqués chez les patients présentant une insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale sévère (Ansm, 2011; Ansm, 2012; Vidal<sup>®</sup>, 2012). Pendant la grossesse, ils sont formellement contre-indiqués à partir de la 24<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée et à éviter avant (CRAT, 2013a; CRAT, 2013b).

De nombreuses études épidémiologiques d'observation et d'essais cliniques ont évalué le risque cardiovasculaire associé à la consommation d'AINS. Plusieurs ont décrit des résultats concernant les risques associés à la consommation d'ibuprofène. Une revue portant sur 30 études cas-témoins et 21 études de cohorte (McGettigan et Henry, 2011) a évalué le risque associé à la

consommation chronique d'AINS. Sur 21 études cas-témoins et 17 études de cohorte ayant étudié les effets secondaires associés à la consommation d'ibuprofène, le risque de survenue d'évènement coronarien majeur, tel que l'infarctus du myocarde était plus fréquent chez les sujets traités mais pour une dose ingérée supérieure à  $1\ 200\ \text{mg}\cdot\text{j}^{-1}$  : RR = 1,78 (IC95 % : 1,35 - 2,34)<sup>4</sup>.

Lors d'une méta-analyse incluant 280 essais cliniques randomisés portant sur les AINS, des données spécifiques sur l'ibuprofène ont été identifiées dans 22 essais cliniques (soit 22 225 sujets ou 11 668 personnes-années - CNT collaboration, 2013). Un lien entre l'administration d'ibuprofène à forte dose ( $2\ 400\ \text{mg}\cdot\text{j}^{-1}$ ) et des évènements coronariens majeurs tels que l'infarctus du myocarde a été établi. Dans la même méta-analyse, une association est observée avec des complications gastro-intestinales hautes (saignements et perforations) (CNT collaboration, 2013). La consommation à long terme d'AINS, pourrait également être liée à une augmentation de l'incidence de maladies rénales chroniques chez certaines populations à risque (Sandler *et al.*, 1991), cependant une revue systématique publiée est très critique sur les études publiées sur le sujet, compte-tenu de leur méthodologie très limitée (McLaughlin *et al.*, 1998).

Nderitu *et al.* (2013) ont publié une revue se limitant aux études les plus solides sur le plan méthodologique portant sur l'évolution de la fonction rénale après traitement. Ils concluent que la consommation d'AINS à forte dose peut accélérer la progression de l'insuffisance rénale chronique. Cependant, cette affirmation se base sur deux études et les résultats présentés ne permettent pas une estimation du risque par composé spécifique (analyse globale des AINS non sélectifs).

### 3.4.3. Toxicité à doses répétées chez l'animal

Les études de toxicité à doses répétées par ingestion menées chez l'animal mettent en évidence des effets gastro-intestinaux et rénaux pour les 2 AINS. Toutefois, les doses d'effets du kétoprofène sont inférieures à celles de l'ibuprofène.

#### Kétoprofène

Le kétoprofène entrant dans la composition de médicaments destinés aux espèces animales productrices de denrées destinées à la consommation humaine, une dose journalière admissible (DJA) a été fixée dans le dossier de limites maximales de résidus (LMR) par l'EMA (EMEA, 1995). Neuf études de toxicité à doses répétées sont citées mais ne sont pas précisément décrites (EMEA, 1995; EMEA, 1996) et quatre valeurs de dose sans effet nocif observé (DSENO) sont mentionnées ( $6\ \text{mg}\cdot\text{kg}_{\text{pc}}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$  chez le rat après exposition par ingestion pendant 1 mois ;  $2\ \text{mg}\cdot\text{kg}_{\text{pc}}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$  chez le rat après exposition par ingestion pendant 1 mois ;  $2\ \text{mg}\cdot\text{kg}_{\text{pc}}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$  chez le chien après exposition par ingestion pendant 1 mois mais seulement 2 individus ont été exposés ;  $4,5\ \text{mg}\cdot\text{kg}_{\text{pc}}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$  chez le babouin après exposition par ingestion pendant 6 mois).

La section portant sur les données de toxicité non cliniques (section 17) du CCDS<sup>5</sup> du kétoprofène indique que des études toxicologiques ont été réalisées chez la souris, le rat, le chien et le primate non humain sur des périodes allant jusqu'à 18 mois. Des effets gastro-intestinaux ont été observés (érosions, ulcérations et ulcères menant à des perforations) à partir de  $4,5\ \text{mg}\cdot\text{kg}_{\text{pc}}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$  chez le rat, de  $3\ \text{mg}\cdot\text{kg}_{\text{pc}}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$  chez le chien et de  $9\ \text{mg}\cdot\text{kg}_{\text{pc}}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$  chez le primate non humain. Ces effets sont plus marqués et plus fréquents aux doses plus élevées. Chez le rat, des modifications tubulaires avec nécrose papillaire rénale ont été observées à la dose maximale de  $24\ \text{mg}\cdot\text{kg}_{\text{pc}}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$  (Sanofi, 2014b).

Les études de cancérogénicité par voie orale menées sur rongeurs ont mis en évidence des effets de toxicité chronique sur les reins (nécrose papillaire rénale et/ou raccourcissement papillaire) et l'intestin (ulcération focale de l'intestin grêle) à partir de  $3\ \text{mg}\cdot\text{kg}_{\text{pc}}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$  chez le rat (Étude du dossier

<sup>4</sup> 8 études sur 11 rapportant l'évaluation de l'effet de la dose ont utilisé cette catégorisation pour présenter leurs résultats. Une étude utilisait plutôt la dichotomisation à  $1\ 600\ \text{mg}\cdot\text{j}^{-1}$  et deux autres à  $1\ 800\ \text{mg}\cdot\text{j}^{-1}$  (McGettigan et Henry, 2011).

<sup>5</sup> Company Core Data Sheet

d'AMM Profenid 50 mg gélule - Profenid 100 mg suppositoire, 1978) et sur les reins (nécrose de la papille rénale) chez les souris exposées à  $32 \text{ mg.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$  (Étude du dossier d'AMM Profenid 50 mg gélule - Profenid 100 mg suppositoire, 1975). Les détails de ces études sont décrits dans le Tableau IV.

### Ibuprofène

Les études de toxicité chronique par ingestion citées dans les dossiers d'AMM, sont décrites dans le Tableau III, et mettent en évidence :

- des atteintes corticales ponctiformes rénales chez les babouins exposés dès  $40 \text{ mg.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$  (Sortwell *et al.*, 1981) ;
- des ulcères intestinaux chez des rats exposés à  $180 \text{ mg.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$  et des lésions ulcéraives du tube digestif chez des chiens exposés à  $16 \text{ mg.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$  (Bough *et al.*, 1968a; Bough *et al.*, 1968b; Adams *et al.*, 1969).

Tableau III. Études de toxicité chronique de l'ibuprofène par ingestion, issues des dossiers d'AMM.

| Références  | Espèce                   | Durée                      | Doses évaluées<br><i>Effectif</i>   | Mode<br>d'exposition | Effet toxique   |
|---|--------------------------|----------------------------|---|----------------------|---|
| Bough <i>et al.</i><br>(1968b)<br>Adams <i>et al.</i><br>(1969) | Rats<br>Boots-<br>Wistar | 6 mois<br>(26<br>semaines) | 0 ; 7,5 ; 20 ; 60 ;<br>$180 \text{ mg.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$<br>$n = 10/\text{sexe}/\text{dose}$ | Gavage               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\searrow</math> de la prise de poids chez les <math>\sigma</math> à <math>180 \text{ mg.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}</math></li> <li>• Anémie pour les rats exposés à <math>180 \text{ mg.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}</math>.</li> <li>• Modification de la masse des organes à partir de <math>20 \text{ mg.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}</math>.</li> <li>• Ulcères intestinaux chez 1 <math>\sigma</math> et 3 <math>\text{f}</math> exposés à <math>180 \text{ mg.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}</math>.</li> <li>• DSENO = <math>7,5 \text{ mg.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}</math></li> </ul> |
| Bough <i>et al.</i><br>(1968a)<br>Adams <i>et al.</i><br>(1969) | Chiens<br>beagles        | 6 mois<br>(26<br>semaines) | 0 ; 2 ; 4 ; 16<br>$\text{mg.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$<br>$n = 2/\text{sexe}/\text{dose}$            | Capsules             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lésions ulcéraives du tube digestif chez les chiens exposés à <math>16 \text{ mg.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}</math>.</li> <li>• DSENO = <math>4 \text{ mg.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}</math></li> </ul>  |
| Sortwell <i>et al.</i><br>(1981)                                | Babouins                 | 1 an                       | 0 ; 16 ; 40 ; 100<br>$\text{mg.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$<br>$n = 5/\text{sexe}/\text{dose}$         | Gélules              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Effets rénaux chez les babouins exposés à <math>100 \text{ mg.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}</math> :</li> <li>• atteintes corticales ponctiformes sur les reins de 9/10 animaux ;</li> <li>• <math>\nearrow</math> masse des reins ;</li> <li>• <math>\nearrow</math> incidence des cicatrices corticales rénales ;</li> <li>• changements papillaires focaux mineurs.</li> <li>• Atteintes corticales ponctiformes sur les reins de 2/10 animaux exposés à <math>40 \text{ mg.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}</math>.</li> </ul>  |

Les études, par ingestion, de cancérogénicité (Tableau V) et de reprotoxicité (Tableau VI) mettent en évidence des effets chroniques dont des atteintes :

- rénales :
  - lésions médullaires rénales chez des rats dès  $60 \text{ mg.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$  (Burnett *et al.*, 1977) ;
- gastro-intestinales :
  - lésions gastro-intestinales chez les souris exposées à  $100 \text{ mg.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$  (Lessel et Williams, 1976) ;

- lésions gastro-intestinales chez les rats à partir de 20 mg.kg<sub>pc</sub><sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> (Bough et Sutton, 1968c; Adams *et al.*, 1969) ;
- ulcères de l'estomac chez des lapins à partir de 7,5 mg.kg<sub>pc</sub><sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> (Bough et Sutton, 1968b; Adams *et al.*, 1969) ;
- et hépatiques :
  - chez des rats exposés entre 20 et 120 mg.kg<sub>pc</sub><sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>, augmentation dose-dépendante des niveaux d'enzymes hépatiques circulantes et atteintes hépatiques jugées comme résultat indirect de l'exposition (Burnett *et al.*, 1977).
  - foyers inflammatoires du foie chez les lapins à partir de 20 mg.kg<sub>pc</sub><sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> (Bough et Sutton, 1968b; Adams *et al.*, 1969).

### 3.4.4. Mutagénicité et cancérogénicité

#### Kétoprofène

Les essais réalisés *in vitro* et *in vivo*, n'ont pas mis en évidence d'activité mutagène ou génotoxique pour le kétoprofène (EMEA, 1995; EMEA, 1996; Sanofi, 2014b) :

- Test d'Ames (TA 98, TA 100, TA 1 535, TA 1 537, TA 1 538) : pas d'action mutagène dans les essais par incorporation et par « spot test » aux doses de 5 à 5 000 µg par boîte sans et avec homogénat de foie (Étude du dossier d'AMM Profenid 50 mg gélule - Profenid 100 mg suppositoire, 1979) ;
- Test d'Ames (TA 98, TA 100, TA 1 535, TA 1 537, TA 1 538) : pas d'action mutagène aux doses de 660 à 10 650 µg par boîte sans et avec S9 de souris, de rat et de hamster (Étude du dossier d'AMM Profenid 50 mg gélule - Profenid 100 mg suppositoire, 1977) ;
- Test de mutation génique *in vitro* sur cellules CHO/HGPRT : pas d'augmentation des mutations aux concentrations de 125 à 2 000 µg.mL<sup>-1</sup> sans ou avec S9 (cytotoxicité observée à 5 000 µg.mL<sup>-1</sup>) (Étude du dossier d'AMM Profenid 50 mg gélule - Profenid 100 mg suppositoire, 1985a) ;
- Test d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO) : pas d'activité clastogène aux doses de 150 à 650 µg.mL<sup>-1</sup> avec ou sans S9 (Étude du dossier d'AMM Profenid 50 mg gélule - Profenid 100 mg suppositoire, 1985b) ;
- Test des micronoyaux *in vivo* sur moelle osseuse de souris : test négatif pour une exposition par ingestion à des doses de 200 à 600 mg.kg<sub>pc</sub><sup>-1</sup> (Étude du dossier d'AMM Profenid 50 mg gélule - Profenid 100 mg suppositoire, 1985c).

Les 2 études de cancérogénicité menées chez la souris pendant 2 ans et le rat pendant 91 semaines suivies d'une période d'observation de 13 semaines n'ont montré aucun effet lié au kétoprofène sur l'incidence ou la distribution de tumeurs (Tableau IV).

Tableau IV. Études de cancérogénicité du kétoprofène par ingestion, issues des dossiers d'AMM.

| Références   | Espèce               | Durée                                      | Doses évaluées<br><i>Effectif</i>  | Mode<br>d'exposition | Effet toxique  |
|--|----------------------|--|--|----------------------|--|
| Étude du dossier d'AMM Profenid 50 mg gélule - Profenid 100 mg suppositoire (1978) | Rats Sprague-Dawley  | 91 semaines puis 13 semaines d'observation | 0 ; 3 ; 4,5 ; 7 mg.kg <sub>pc</sub> <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup><br>n = 60/sexe/dose     | Alimentation         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas d'augmentation de l'incidence de tumeurs</li> <li>• ↑ de la mortalité en particulier chez les ♂ aux 3 doses</li> <li>• Nécrose papillaire glomérulaire rénale et/ou raccourcissement papillaire aux 3 doses</li> <li>• Ulcération de l'intestin grêle aux 3 doses</li> <li>• Nodules lymphoïdes mésentériques et/ou rénaux chez les ♀ aux 3 doses et chez les ♂ à 7,0 mg.kg<sub>pc</sub><sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup></li> </ul> |
| Étude du dossier d'AMM Profenid 50 mg gélule - Profenid 100 mg suppositoire (1975) | Souris C57B1/Rho-Ico | 2 ans                                      | 0 ; 4 ; 8 ; 16 ; 32 mg.kg <sub>pc</sub> <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup><br>n = 50/sexe/dose | Eau de boisson       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas d'augmentation de l'incidence de tumeurs</li> <li>• Nécrose papillaire rénale à la dose de 32 mg.kg<sub>pc</sub><sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>.</li> </ul>  |

### Ibuprofène

Les essais réalisés *in vitro* et *in vivo*, n'ont pas mis en évidence d'activité mutagène ou génotoxique pour l'ibuprofène :

- Test d'Ames direct et après activation métabolique (TA 98, TA 100, TA 1 535, TA 1 537, TA 1 538) : pas d'action mutagène aux doses de 1 à 1000 µg par boîte. Au-delà de 500 µg apparaît un effet toxique sur certaines souches ;
- Test d'aberrations chromosomiques *in vivo* sur lymphocytes humains (21 patients) : aucune augmentation de la fréquence des aberrations chromosomiques ;
- Test d'échange de chromatides sœurs *in vivo* sur lymphocytes humains (7 patients) : aucun effet génétique n'est constaté sur la vitesse d'échanges des chromatides sœur pour une dose de 1 200 mg.j<sup>-1</sup> pendant 2 semaines.

Les études de cancérogénicité menées chez le rat pendant 2 ans et chez la souris pendant 80 semaines concluent à l'absence de cancérogénicité de l'ibuprofène (Tableau V).

Tableau V. Étude de cancérogénicité de l'ibuprofène par ingestion, issues des dossiers d'AMM.

| Références                      | Espèce           | Durée       | Doses évaluées<br><i>Effectif</i>   | Mode<br>d'exposition | Effet toxique   |
|---------------------------------|------------------|-------------|---|----------------------|---|
| Burnett <i>et al.</i><br>(1977) | Rats Ash-Wistar  | 2 ans       | 0 ; 20 ; 60 ;<br>120 mg.kg <sub>pc</sub> <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup><br><i>n = 40/sexe/dose</i>  | Alimentation         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas d'augmentation de l'incidence de tumeurs</li> <li>• ↑ incidence des lésions médullaires rénales dès 60 mg.kg<sub>pc</sub><sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>.</li> <li>• Lésions gastro-intestinales principalement chez les rats exposés à 120 mg.kg<sub>pc</sub><sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>.</li> <li>• ↑ dose-dépendante des niveaux d'enzymes hépatiques circulantes (GPT, GOT et alcaline phosphatase)</li> <li>• Variation de la masse relative de certains organes à 20 mg.kg<sub>pc</sub><sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup></li> </ul> |
| Lessel et Williams<br>(1971)    | Rats Wistar      | 2 ans       | 0 ; 180<br>mg.kg <sub>pc</sub> <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup><br>jusqu'à la<br>semaine 43 puis<br>60 mg.kg <sub>pc</sub> <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup><br><i>n = 30/sexe/dose</i>  | Alimentation         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas d'augmentation de l'incidence de tumeurs</li> <li>• Incidence élevée des ulcérations intestinales à 180 mg.kg<sub>pc</sub><sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> (plus marquée chez les ♀) ayant entraîné une diminution de la dose d'exposition.</li> <li>• ↑ de l'incidence de lésions gastro-intestinales principalement chez les ♀ à 60 mg.kg<sub>pc</sub><sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>.</li> </ul>   |
| Lessel et Williams<br>(1976)    | Souris Schofield | 80 semaines | 0 ; 300<br>mg.kg <sub>pc</sub> <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup><br>jusqu'à la<br>semaine 43 puis<br>100 mg.kg <sub>pc</sub> <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup><br><i>n = 50/sexe/dose</i> | Alimentation         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas d'augmentation de l'incidence de tumeurs</li> <li>• À 300 mg.kg<sub>pc</sub><sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> : toxicité élevée (lésions gastro-intestinales plus marquée chez les ♂, effets sur la croissance, ↑ mortalité chez les ♂) ayant entraîné une diminution de la dose d'exposition.</li> <li>• ↑ de l'incidence de lésions gastro-intestinales principalement chez les ♀ à 100 mg.kg<sub>pc</sub><sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>.</li> </ul>  |

### 3.4.5. Toxicité sur la reproduction et le développement

Chez la femme enceinte, une augmentation de la fréquence des fausses couches a été attribuée à l'exposition aux AINS en début de grossesse (CRAT, 2013a). Le risque semble accru si l'utilisation initiale d'AINS survient dans les semaines qui précèdent la fausse couche (Nielsen *et al.*, 2001) ou autour de la conception (Li *et al.*, 2003). Cependant, jusqu'à maintenant, les études ayant évalué ce risque donnent peu de détails sur la dose et le type d'AINS considéré. Elles peuvent également être sujettes à des biais de confusion persistants. L'étude de Nakhai-Pour *et al.* (2011), qui a essayé de corriger ces lacunes, est présentée dans la section sur l'ibuprofène.

Par ailleurs, chez la femme enceinte, la toxicité foétale induite par la prise maternelle d'AINS, en particulier à partir de 24 semaines d'aménorrhée, consiste essentiellement en une atteinte fonctionnelle cardio-pulmonaire et rénale (Afssaps, 2009). Il est constaté :

- Une constriction du canal artériel *in utero* pouvant provoquer :
  - une mort foétale *in utero* liée à la constriction complète et brutale du canal artériel, même lors de prises très brèves, voire en prise unique, à posologie usuelle. Le risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme. En effet, le canal artériel

est maintenu ouvert pendant toute la vie fœtale grâce à une prostaglandine vasodilatatrice dont la sécrétion augmente en fin de grossesse. Ces effets ont été particulièrement décrits suite à la prise d'indométacine (Moise, 1993; Suarez *et al.*, 2002).

- une insuffisance cardiaque droite fœtale avec hypertension artérielle pulmonaire liée à la constriction partielle du canal artériel dont l'évolution peut être mortelle chez le nouveau-né.
- Une toxicité rénale parfois irréversible se traduisant par une diminution du liquide amniotique chez le fœtus et une insuffisance rénale chez le nouveau-né.

Certaines études épidémiologiques plus limitées qui ont étudié particulièrement le kétoprofène et l'ibuprofène sont présentées ci-après avec un résumé des études effectuées chez l'animal.

Cook *et al.* (2003), qui ont analysé les études de la littérature sur les AINS menées sur des animaux de laboratoire, ont montré un lien possible entre l'exposition aux AINS et des anomalies du développement. Les anomalies observées sont similaires pour l'aspirine et les autres AINS (hernie diaphragmatique, défaut de fermeture du septum inter-ventriculaire et défaut de fermeture de la ligne médiane) mais les effets surviennent avec une incidence plus faible pour les AINS non-Aspirine qu'avec l'Aspirine. Cependant, les études évaluées présentant des limites méthodologiques importantes, les auteurs n'ont pas pu conclure définitivement sur les associations faibles observées. Afin d'approfondir ces conclusions, Cappon *et al.*, 2003 ont étudié, chez le rongeur, le lien entre l'administration de médicaments inhibant des COX 1 et/ou 2 pendant la gestation et l'induction d'anomalies du développement chez l'animal. Ils concluent que l'incidence des anomalies du développement est augmentée par les molécules qui inhibent sélectivement la COX-1 ou qui ont un rapport entre inhibition de COX-1 sur inhibition de la COX-2 élevé comme l'ibuprofène.

### Kétoprofène

Chez l'Homme, des atteintes rénales et des complications cardio-pulmonaires, parfois létales, ont été décrites chez des nouveau-nés suite à l'administration de kétoprofène à la mère pendant la grossesse (Gouyon *et al.*, 1991; Llanas *et al.*, 1996). Dans l'étude de Llanas *et al.* (1996), les atteintes rénales (insuffisance rénale aiguë avec dialyse ou insuffisances rénales transitoires) surviennent après administration à des posologies usuelles de 200 à 300 mg.j<sup>-1</sup> entre la 24<sup>e</sup> et 32<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée (durée exacte des traitements non détaillée); les atteintes cardiovasculaires sont décrites après administration de 100 à 200 mg.j<sup>-1</sup> entre les 31<sup>e</sup> et 36<sup>e</sup> semaines d'aménorrhée.

Chez l'animal, des résumés d'études japonaises portant sur la reprotoxicité et la toxicité sur le développement du kétoprofène rapportent :

- des variations de masse corporelle chez des fœtus ou des petits vivants de rats et souris exposés par ingestion et injection intramusculaire pendant la gestation (Esaki *et al.*, 1975a; Esaki *et al.*, 1975b) ;
- des malformations squelettiques chez des fœtus de rats exposés par ingestion et de souris exposés par voie intramusculaire pendant la gestation ; il est précisé que ces malformations ne peuvent pas être attribuées à l'administration du médicament (Esaki *et al.*, 1976; Esaki *et al.*, 1977a) ;
- une augmentation de la mortalité embryonnaire ainsi qu'un retard dans l'ossification des vertèbres caudales suite à une exposition de rats par voie intramusculaire avant et pendant l'accouplement (Esaki *et al.*, 1977b) ;
- des saignements et des décollements du placenta chez les mères exposées au cours de la gestation par ingestion ou injection intramusculaire chez le singe (Tanioka *et al.*, 1975; Tanioka et Koizumi, 1977).

Chez le rat, des études de reprotoxicité ont mis en évidence des effets chez les mâles et les femelles avec une DSENO de 3 mg.kg<sub>pc</sub><sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> (études non décrites - EMEA, 1995).



Aucun effet embryotoxique ou tératogène n'a été observé chez les rats et les souris après ingestion, toutefois, chez le rat, le kétoprofène est maternotoxique à  $9 \text{ mg.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$ . Chez le lapin, il est maternotoxique à des doses supérieures à  $2 \text{ mg.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$  et la DSENO pour l'embryotoxicité est de  $2 \text{ mg.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$ .

La section portant sur la grossesse (section 8) du CCDS du kétoprofène indique que chez les souris et les rats, il n'existe aucune preuve d'effet tératogène ou embryotoxique. Chez le lapin, une légère embryotoxicité, probablement liée à la toxicité maternelle, a été rapportée (Sanofi, 2014a). Tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines, y compris le kétoprofène, peuvent induire une toxicité cardio-pulmonaire et rénale chez le fœtus. À la fin de la grossesse, un temps de saignement prolongé chez la mère et l'enfant peut se produire (Sanofi, 2014a).

### Ibuprofène

Chez des femmes enceintes, des études épidémiologiques de type cohorte et cas-témoins ont montré que la prise d'AINS, dont l'ibuprofène, au cours du premier trimestre de la grossesse pouvait être associée à des défauts de fermeture du septum inter-ventriculaire ; le lien de causalité est possible même si on ne peut écarter l'effet de facteurs de confusion non contrôlés (Ericson et Källén, 2001; Ofori *et al.*, 2006).

Des cas de fentes labio-palatines ont également été décrits. Dans la population générale, la fréquence des fentes labio-palatines est comprise entre 1/2000 et 1/5000 naissance (Orpha.net, 2011). Ericson et Källén (2001) estiment le risque de fentes labio-palatines associés à la prise d'ibuprofène à 1/100 000 naissances.

Lors d'une étude cas-témoins nichée dans une cohorte, réalisée à partir du registre québécois des grossesses, il a été observé que la prise d'un AINS peut significativement majorer le risque d'avortement spontané. Ainsi, suite à la prise d'ibuprofène, le risque de fausse-couche est doublé (OR = 2,19, IC95 % = [1,61 ; 2,96] (Nakhai-Pour *et al.*, 2011)). Aucune relation entre la dose ingérée et l'effet n'a été observée. À noter cependant que l'étude de la relation dose-réponse n'est présentée que globalement dans cette étude et non par composé spécifique (Nakhai-Pour *et al.*, 2011).

Les études de reprotoxicité chez l'animal des dossiers d'AMM, décrites dans le Tableau VI, ne montrent pas d'effet de l'ibuprofène sur la reproduction ou sur le développement. En revanche, des effets maternotoxiques ont été mis en évidence :

- diminution de la masse corporelle chez des rats à partir  $20 \text{ mg.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$  ;
- complications lors de la parturition, dont des hémorragies, pouvant entraîner la mort de la mère et de la descendance chez des rats exposés à partir de  $20 \text{ mg.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$ .

Tableau VI. Études de reprotoxicité de l'ibuprofène par ingestion, issues des dossiers d'AMM.

| Références              | Espèce              | Durée   | Doses évaluées<br><i>Effectif</i>  | Mode d'exposition | Effet toxique  |
|-------------------------|---------------------|---|--|-------------------|--|
| Sutton (1974)           | Rats Boots-Wistar   | ♂ : 63 j avant accouplement → accouplement<br>♀ : 14 j avant l'accouplement → J14 ou J21 de gestation   | 0 ; 20 ; 120 mg.kg <sub>pc</sub> <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup><br>n=10 à 12 ♀/dose              | Gavage            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas d'effet embryotoxique, fœtotoxique, ni sur la lactation ou l'activité maternelle</li> <li>• Pas de modification du nombre d'implantation</li> <li>• Maternotoxicité à 120 mg.kg<sub>pc</sub><sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ↓ de la masse corporelle ;</li> <li>○ Lors de l'accouchement : hémorragie, faiblesse, accouchement prolongé ou incomplet, mort de la mère et de la descendance in utero ;</li> <li>○ ↓ de la taille des portées sans effet sur la viabilité et la masse corporelle</li> </ul> </li> </ul> |
| Bough et Sutton (1968a) | Rats albinos Wistar | exposition ♀ et ♂ pendant 60 j<br>regroupement des rats pendant 14 jours avec exposition<br>arrêt de l'exposition et observation → 21 <sup>e</sup> j des petits | 0 ; 20 mg.kg <sub>pc</sub> <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup><br>n=10 ♂/dose<br>n=20 ♀/dose          | Alimentation      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Légère perte de poids chez les ♀ traitées</li> <li>• Fécondation de 15/20 animaux traités et 16/18 animaux témoins</li> <li>• Hémorragies vaginales peu avant l'accouchement chez 2 ♀ traitées.</li> <li>• Nombre moyen de fœtus vivants équivalent entre traités et témoins.</li> <li>• Mortalité postnatale élevée surtout chez les rats exposés mais le lien avec l'exposition est à clarifier.</li> </ul>   |
| Boissier (1974)         | Rats                | J6 après la conception → J19<br>ou<br>J6 après la conception → parturition  | 0 ; 5 ; 20 ; 100 mg.kg <sub>pc</sub> <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup><br>n=40 ♀<br>gestantes/dose  | Voie orale        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dans les conditions expérimentales, aucune activité tératogène.</li> <li>• Aucune malformation ou anomalie constitutionnelle n'a été observé chez les jeunes ou les fœtus.</li> </ul>   |
|                         | Souris              | J6 après la conception → J17<br>ou<br>J6 après la conception → parturition  | 0 ; 5 ; 20 ; 100 mg.kg <sub>pc</sub> <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup><br>n= 50 ♀<br>gestantes/dose |                   |  |
|                         | Lapins              | J6 après la conception → J29<br>ou<br>J6 après la conception → parturition  | 0 ; 5 ; 20 ; 100 mg.kg <sub>pc</sub> <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup><br>n=30 ♀<br>gestantes/dose  |                   |  |

|   |                           |  |  |        |  |
|---|---------------------------|--|--|--------|--|
| Bough et Sutton (1968c)<br>Adams <i>et al.</i> (1969) | Rats albinos Boots-Wistar | J1 → J20 de gestation<br>ou<br>J1 de gestation → parturition (observation 21 j après la naissance) | 0 ; 7,5 ; 20 ; 60 ; 180 mg.kg <sub>pc</sub> <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup><br><br>n= 4 à 15 ♀/dose | Gavage | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lésions gastro-intestinales chez les ♀ à partir de 20 mg.kg<sub>pc</sub><sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>.</li> <li>• Pas d'effets observés sur la reproduction ou le développement.</li> </ul>  |
| Bough et Sutton (1968b)<br>Adams <i>et al.</i> (1969) | Lapins blancs New Zealand | J1 → J29 de gestation  | 0 ; 7,5 ; 20 ; 60 mg.kg <sub>pc</sub> <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup><br><br>n=11 à 14 ♀/dose       | Gavage | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aucun effet tératogène observé.</li> <li>• Ulcères d'estomac, pneumonies et foyers inflammatoires du foie observés chez les ♀ traitées à partir de 20 mg.kg<sub>pc</sub><sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>.</li> <li>• Quelques ulcères chez des ♀ traitées à 7,5 mg.kg<sub>pc</sub><sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>.</li> <li>• Dans le groupe exposé à 60 mg.kg<sub>pc</sub><sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ \ du nombre de fœtus vivants sans ≠ significative sur le nombre de fœtus morts et de résorptions ;</li> <li>○ \ du nombre d'implantations.</li> </ul> </li> <li>• Le nombre de fœtus vivants n'est pas diminué aux doses de 20 et de 7,5 mg.kg<sub>pc</sub><sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>.</li> </ul> |
| Palmer <i>et al.</i> (1980)                           | Lapins blancs New Zealand | J1 → J29 de gestation  | 0 ; 7,5 ; 20 ; 60 mg.kg <sub>pc</sub> <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup><br><br>n=21♀/dose             | Gavage | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aux doses testées, l'administration orale pendant la grossesse ne provoque pas d'effet néfaste sur le développement du lapin.</li> <li>• Pas de toxicité observée sur <ul style="list-style-type: none"> <li>○ les parents</li> <li>○ les portées</li> <li>○ le développement embryonnaire ou fœtal.</li> </ul> </li> </ul>   |

Des publications décrites dans le Tableau VII, décrivent chez l'animal, des effets sur le développement et maternotoxiques. Cappon *et al.* (2003) observent une augmentation de l'incidence des défauts de fermeture du septum inter-ventriculaire chez des fœtus de rats exposés à 300 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> les 9<sup>e</sup> et 10<sup>e</sup> jours de gestation et une légère augmentation de l'incidence des défauts de fermeture du septum inter-ventriculaire et de la ligne médiane chez des fœtus de lapins exposés à la dose de 500 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> entre le 9<sup>e</sup> et le 11<sup>e</sup> jour de gestation.

L'équipe de Burdan a administré à des rats Wistar des doses de 25,5, 255 et 600 mg.kg<sub>pc</sub><sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> par voie orale du 8<sup>e</sup> au 21<sup>e</sup> jour de gestation. À la dose la plus élevée, des retards de croissance (Burdan, 2004), des anomalies du développement osseux (défauts de minéralisation - Burdan *et al.*, 2005; Burdan *et al.*, 2011) et des effets maternotoxiques (élévation des enzymes hépatiques et de l'urée sanguine - Burdan *et al.*, 2009) ont été rapportés. Des défauts de fermeture du septum inter-ventriculaire ont également été constatés chez le rat à la dose de 255 mg.kg<sub>pc</sub><sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> (Burdan, 2004; Burdan *et al.*, 2006). La dose la plus faible testée par l'équipe de Burdan, 25,5 mg.kg<sub>pc</sub><sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>, peut être considérée comme une DSENO.

Tableau VII. Études de reprotoxicité de l'ibuprofène par ingestion, issues de la littérature scientifique.

| Références                     | Espèce                    | Durée                                      | Doses évaluées<br><i>Effectif</i>   | Mode<br>d'exposition | Effet toxique  |
|--------------------------------|---------------------------|--|---|----------------------|--|
| Cappon <i>et al.</i><br>(2003) | Rats                      | J9 → J10<br>de<br>gestation                | 0 ; 300<br>mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup><br><i>n=20♀/dose</i>                            | Gavage               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mort d'une des femelles exposées</li> <li>• ↓ de la masse corporelle moyenne des fœtus exposés</li> <li>• ↑ de l'incidence des défauts de fermeture du septum inter-ventriculaire chez les fœtus exposés</li> </ul>   |
|                                | Lapins                    | J9 → J11<br>de<br>gestation                | 0 ; 500<br>mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup><br><i>n=20♀/dose</i>                            | Gavage               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mort d'une des femelles exposée suite à la perforation de la muqueuse stomacale</li> <li>• ↓ de la masse corporelle moyenne des fœtus exposés</li> <li>• Légère ↑ de l'incidence des défauts de fermeture du septum inter-ventriculaire et de la ligne médiane chez les fœtus exposés</li> </ul>                  |
| Burdan<br>(2004)               | Rats<br>albinos<br>Wistar | J8 → J21<br>de<br>gestation                | 0 ; 25,5 ; 255 ;<br>600 mg.kg <sub>pc</sub> <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup><br><i>n=20♀/dose</i> | Gavage               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ de la mortalité maternelle aux 2 plus fortes doses</li> <li>• ↑ de l'incidence des retards de croissance utérine à la plus forte dose</li> <li>• ↑ de l'incidence des défauts de fermeture du septum inter-ventriculaire chez les fœtus exposés à 255 mg.kg<sub>pc</sub><sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup></li> </ul> |
| Burdan <i>et al.</i><br>(2005) | Rats<br>albinos<br>Wistar | J7 → J21<br>de<br>gestation                | 0 ; 25,5 ; 255 ;<br>600 mg.kg <sub>pc</sub> <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup><br><i>n=20♀/dose</i> | Gavage               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ de la mortalité maternelle aux 2 plus fortes doses</li> <li>• ↑ de l'incidence des anomalies du développement osseux à la plus forte dose</li> </ul>  |
| Burdan <i>et al.</i><br>(2009) | Rats<br>albinos<br>Wistar | J8 → J21<br>de<br>gestation                | 0 ; 25,5 ; 255 ;<br>600 mg.kg <sub>pc</sub> <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup><br><i>n=20♀/dose</i> | Gavage               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ des enzymes hépatiques et de l'urée sanguine chez les mères exposées à la plus fortes doses</li> </ul>  |
| Burdan <i>et al.</i><br>(2011) | Rats<br>albinos<br>Wistar | J8 de<br>gestation<br>→ J7 de<br>lactation | 0 ; 25,5 ; 255 ;<br>600 mg.kg <sub>pc</sub> <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup><br><i>n=10♀/dose</i> | Gavage               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ de la mortalité maternelle à la plus forte dose</li> <li>• ↑ de l'incidence des retards de croissance à la plus forte dose</li> <li>• ↑ de l'incidence des défauts de minéralisation à la plus forte dose</li> </ul>  |

### 3.4.6. Cas de l'hydroxyibuprofène et du carboxyibuprofène

Aucune publication portant spécifiquement sur la toxicité de ces deux molécules n'a été recensée. Elles représentent les produits de métabolisation les plus importants de l'ibuprofène (plus de 60 %). Ni les essais de mutation ponctuelle en présence d'activation métabolique, ni les essais d'aberrations chromosomiques *in vivo*, après exposition à l'ibuprofène, n'ont montré d'atteintes mutagènes ou génotoxiques.

### 3.5. Module F : Détermination des valeurs toxicologiques de référence (VTR)

Les VTR qui ne reposaient pas sur un examen détaillé des effets des molécules étudiées, comme celles reposant uniquement sur des posologies, n'ont pas été retenues comme des VTR robustes pour la molécule concernée.

#### 3.5.1. Kétoprofène

Les VTR existantes pour le kétoprofène sont présentées dans le Tableau VIII.

##### VTR établies par l'EMEA (1995)

Le kétoprofène étant utilisé chez des espèces animales productrices de denrées destinées à la consommation humaine, la nécessité d'établir des LMR a été évaluée (EMEA, 1995; EMEA, 1996). Dans le dossier de LMR, deux DJA ont été établies.

**Une DJA toxicologique de  $20 \mu\text{g.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$**  a été établie à partir de la DSENO de  $2 \text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  obtenue dans l'étude de toxicité sur le développement chez le lapin, à laquelle un facteur de sécurité de 100 a été appliqué.

L'EMEA (1995) rapporte une étude clinique à faible dose mettant en évidence un léger effet antalgique du kétoprofène après administration par voie orale de 6,25 mg à des hommes adultes. À partir de cette étude, l'EMEA (1995) a extrapolé une dose sans effet pharmacologique observé de  $3 \text{mg.j}^{-1}$ . **Une DJA pharmacologique de  $5 \mu\text{g.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$**  a été établie à partir de cette dose sans effet pharmacologique rapportée à une masse corporelle de 60 kg et à laquelle un facteur de sécurité de 10 a été appliqué.

Considérant que le kétoprofène est utilisé chez un faible nombre d'animaux, de manière non régulière et peu fréquente, qu'il est peu probable qu'il soit administré avant l'abattage et qu'il est rapidement et largement éliminé, l'EMEA (1995) a choisi de ne pas établir de LMR pour cette molécule. Par conséquent, l'EMA n'a sélectionné aucune des deux DJA établies.

##### VTR établie par le Commonwealth of Australia (2005)

Une DJA de  $1 \mu\text{g.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$ , établie en appliquant un facteur de sécurité de 100 à une DSENO de  $0,1 \text{mg.kg}_{\text{pc}}^{-1}$ , est proposée par le gouvernement australien (Commonwealth of Australia, 2005). Cependant, aucune information concernant l'étude toxicologique dont cette DSENO est issue n'est disponible.

**Tableau VIII. Valeurs toxicologiques de référence par ingestion pour le kétoprofène.**

| Source                             | VTR                    | Valeur   | Population       | Méthode          | Effets critiques |
|------------------------------------|------------------------|--|------------------|------------------|------------------|
| EMEA, 1995;<br>EMEA, 1996          | DJA<br>toxicologique   | $20 \mu\text{g.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$ | Lapin            | DSENO + FI (100) | Embryotoxicité   |
|                                    | DJA<br>pharmacologique | $5 \mu\text{g.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$  | Homme            | DSEP + FI (10)   | Effet antalgique |
| Commonwealth of<br>Australia, 2005 | DJA                    | $1 \mu\text{g.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$  | Non<br>renseigné | DSENO + FI (100) | Non renseigné    |

##### Sélection de la VTR

Considérant la toxicité sur le développement des AINS chez l'Homme, la DSENO de  $2 \text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  observée chez le lapin pour des effets embryotoxiques est utilisée comme point de départ pour établir une DJT pour le kétoprofène. À cette DSENO, un facteur d'incertitude de 1 000 est appliqué :

- 10 pour la variabilité interspécifique ;
- 10 pour la variabilité intraspécifique ;
- 10 pour le nombre limité de données de toxicité.

À partir des données toxicologiques disponibles, une **DJT de 2  $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$**  est donc retenue pour la suite de l'ERS pour le kétoprofène.

### 3.5.2. Ibuprofène

Aucune VTR validée n'a été identifiée pour l'ibuprofène ou ses métabolites.

À partir des études récentes et en considérant la toxicité sur le développement des AINS chez l'Homme, notamment les défauts de fermeture du septum inter-ventriculaire (Ofori *et al.*, 2006), la DSENO de 25  $\text{mg.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$  observée chez le rat pour des effets embryotoxiques, obtenues à partir des études de Burdan *et al.*, est utilisée comme point de départ pour établir une DJT pour l'ibuprofène. À cette DSENO, un facteur d'incertitude de 1 000 est appliqué :

- 10 pour la variabilité interspécifique ;
- 10 pour la variabilité intraspécifique ;
- 10 pour le nombre limité de données de toxicité.

À partir des données toxicologiques disponibles, une **DJT de 25  $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$**  est donc retenue pour la suite de l'ERS pour l'ibuprofène.

### 3.5.3. Carboxyibuprofène et 2-hydroxyibuprofène

En l'absence de donnée toxicologique et de posologie recensée pour ces deux molécules, il n'est pas possible de construire de VTR spécifiques.

En dernier recours, et conformément à la méthode proposée par l'Anses (2013), le seuil le plus faible de l'approche du seuil de préoccupation toxicologiques (TTC) établi pour les substances cancérigènes de **0,15  $\mu\text{g.personne}^{-1}.\text{j}^{-1}$**  (0,0025  $\mu\text{g.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$ ) peut être utilisé. Ce seuil serait protecteur pour chacune des molécules prises indépendamment. Le TTC est basé sur une approche probabiliste et présente des limites pour certains effets toxicologiques (allergie, immunotoxicité, etc.).

## 3.6. Module G : Détermination d'une valeur guide (VG)

Les valeurs guides (VG) dans les EDCH pour le kétoprofène et pour l'ibuprofène sont calculées pour les adultes, les enfants et les nourrissons à partir des valeurs par défaut proposées dans la méthode d'ERS, et notamment une part de la DJT attribuable à l'eau de 20 % (Anses, 2013 - Tableau IX).

Tableau IX. Résumé des VTR et VG pour le kétoprofène et l'ibuprofène.

| Molécule    | Population | VTR<br>( $\mu\text{g.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$ ) | Masse corporelle<br>( $\text{kg}_{\text{pc}}$ ) | Consommation journalière d'eau<br>( $\text{L.j}^{-1}$ ) | VG<br>( $\mu\text{g.L}^{-1}$ ) |
|-------------|------------|--|---|---|--------------------------------|
| Kétoprofène | Adulte     | 2  | 60  | 2   | 12                             |
|             | Enfant     |  | 10  | 1   | 4                              |
|             | Nourrisson |  | 5   | 0,75  | <b>2,7</b>                     |
| Ibuprofène  | Adulte     | 25   | 60  | 2   | 150                            |
|             | Enfant     |  | 10  | 1   | 50                             |
|             | Nourrisson |  | 5   | 0,75  | <b>33</b>                      |

Conformément à la méthode d'ERS (Anses, 2013), les VG à retenir pour l'ERS sont les plus protectrices, soit celles établies pour le scénario « nourrissons » :

- de **2,7 µg.L<sup>-1</sup>** pour le kétoprofène ;
- de **33 µg.L<sup>-1</sup>** pour l'ibuprofène.

#### Carboxyibuprofène et 2-hydroxyibuprofène

En l'absence de donnée toxicologique recensée pour ces deux molécules, il n'est pas possible de calculer des VG spécifiques.

À partir du seuil de **0,15 µg.personne<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>**, pour chacun des métabolites pris indépendamment, une VG provisoire de 75 ng.L<sup>-1</sup> est établie en utilisant une consommation d'eau journalière de 2 L.j<sup>-1</sup>.

### 3.7. Module H : Évaluation des risques

Les risques sanitaires liés à la présence de kétoprofène et d'ibuprofène ont été évalués individuellement. En effet, l'absence de détails sur l'étude toxicologique du kétoprofène servant de point de départ à la construction de la VTR ne permet pas de juger de l'additivité des effets.

#### Kétoprofène

La marge de sécurité par rapport à la valeur guide, associée au kétoprofène dans les EDCH, calculée avec l'exposition maximale journalière (module D) et la VG nourrissons (module G) établie à partir de la DJT est de :

$$MS_{\text{kéto}} = \frac{VG_{\text{DJT}}}{C_{\text{max}}} = \frac{2,7}{0,036} = 75$$

Cette marge de sécurité par rapport à la valeur guide est supérieure à 1. **En l'état actuel des connaissances, le risque sanitaire lié à l'ingestion de kétoprofène dans des EDCH qui seraient contaminées aux doses actuellement détectées, est considéré comme négligeable.**

#### Ibuprofène

La marge de sécurité par rapport à la valeur guide associée à l'ibuprofène dans les EDCH, calculée avec l'exposition maximale journalière (module D) et la VG nourrissons (module G) établie à partir des études de toxicité chez l'animal est de :

$$MS_{\text{ibu}} = \frac{VG_{\text{tox}}}{C_{\text{max}}} = \frac{33}{0,010} = 3300$$

Cette marge de sécurité par rapport à la VG est supérieure à 1. En l'état actuel des connaissances, **le risque sanitaire lié à l'ingestion d'ibuprofène dans des EDCH qui seraient contaminées aux doses actuellement détectées, est considéré comme négligeable.**

#### 2-hydroxyibuprofène

La concentration maximale en 2-hydroxyibuprofène, mesurée dans les EDCH est supérieure à la VG provisoire non spécifique établie à partir de l'approche TTC. Toutefois, conformément à la méthode d'ERS liés à la présence de résidus de médicaments dans les EDCH (Anses, 2013), cette VG provisoire repose sur le seuil de l'approche TTC établi pour les substances cancérigènes, alors qu'aucune étude recensée n'indique que le 2-hydroxyibuprofène soit génotoxique ou mutagène.

Les données disponibles **ne permettent pas de conclure sur les risques sanitaires liés à la présence de 2-hydroxyibuprofène dans des EDCH qui seraient contaminées aux doses actuellement détectées.** Des études de toxicité chronique chez l'animal par ingestion sont

nécessaires pour établir une VG spécifique du 2-hydroxyibuprofène reposant sur des données toxicologiques.

### Carboxyibuprofène

L'exposition au carboxyibuprofène n'a pas pu être caractérisée. De plus, en l'absence de donnée toxicologique recensée pour cette molécule, il n'est pas possible de construire une VG spécifique. **Il n'est donc pas possible de conclure sur les risques sanitaires liés à la présence de ce métabolite dans des EDCH.**

### **3.8. Conclusions**

Les évaluations menées à partir des études disponibles, souvent anciennes, indiquent une absence de risque sanitaire lié à la présence de kétoprofène ou d'ibuprofène aux doses d'exposition connues dans les eaux destinées à la consommation humaine en France.

En l'absence de donnée toxicologique recensée pour le 2-hydroxyibuprofène, il n'est pas possible de construire de valeur guide spécifique pour cette molécule. La concentration maximale en 2-hydroxyibuprofène, mesurée dans les EDCH est supérieure à la valeur guide provisoire, non spécifique, établie à partir du seuil le plus conservateur de l'approche TTC. Des résultats d'études de toxicité chronique par ingestion sont donc nécessaires pour conclure sur le risque sanitaire lié à la présence de ce métabolite dans des EDCH.

L'exposition au carboxyibuprofène n'a pas pu être caractérisée. En l'absence de donnée toxicologique recensée pour cette molécule, il n'est pas possible de construire de valeur guide spécifique. Le risque sanitaire associé à cette molécule n'a donc pas été évalué.

## **4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE**

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail adopte les conclusions du CES « Eaux ».



**MOTS-CLES**

Résidus de médicaments - eaux destinées à la consommation humaine - kétoprofène - ibuprofène - évaluation des risques sanitaires

**BIBLIOGRAPHIE**

Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, Lessel B, Mills RFN (1969) Absorption, distribution and toxicity of ibuprofen. *Toxicology and Applied Pharmacology* **15**(2), 310-330.

Advil 200 mg comprimé enrobé (1987) Extrait du dossier d'AMM - Partie III : documentation toxicologique-pharmacologique.

Afssa (2008) Hiérarchisation des résidus de médicaments d'intérêt pour l'analyse des ressources et des eaux traitées. Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Maisons-Alfort. Disponible sous [www.anses.fr](http://www.anses.fr).

Afssa (2010) Résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine : Volet méthodologie générale d'évaluation de l'exposition de l'Homme aux résidus de médicaments via l'eau destinée à la consommation humaine. Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Maisons-Alfort. Disponible sous [www.anses.fr](http://www.anses.fr).

Afssaps (2009) Lettres aux professionnels de santé Pharmacovigilance - Rappel sur la contre - indication des AINS à partir du début du 6ème mois de la grossesse, quelle que soit la voie d'administration

Afssaps (2010) Note à l'attention de Madame Marie-Hélène Loulergue, Directrice adjointe de l'évaluation des risques nutritionnels et sanitaires de l'Anses. (transmis le 15/11/2010).

Anses (2011) Campagne nationale d'occurrence des résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine. Agence nationale de sécurité sanitaire. Maisons-Alfort. Disponible sous <http://www.anses.fr/sites/default/files/documents/LABO-Ra-EtudeMedicamentsEaux.pdf>.

Anses (2013) Évaluation des risques sanitaires liés à la présence de résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine : méthode générale et application à la carbamazépine et à la danofloxacine. No. 2009-SA-0210. Agence nationale de sécurité sanitaire. Maisons-Alfort. Disponible sous <http://www.anses.fr/sites/default/files/documents/LABO-Ra-EtudeMedicamentsEaux.pdf>.

Ansm (2011) Kétoprofen Biogaran 150 mg, comprimé sécable. Répertoire des spécialités pharmaceutiques. Disponible sous <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=69413617&typedoc=R&ref=R0190454.htm> (consulté le 15/03/2013)

Ansm (2012) Advil 200 mg, comprimé enrobé. Répertoire des spécialités pharmaceutiques. Disponible sous <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=68634000&typedoc=R&ref=R0210192.htm> (consulté le 25/04/2013)

Araujo L, Troconis ME, Espina MB, Prieto A (2014) Persistence of ibuprofen, ketoprofen, diclofenac and clofibrac acid in natural waters. *Journal of Environment and Human* **1**(2), 32-38.

Azzouz A, Ballesteros E (2013) Influence of seasonal climate differences on the pharmaceutical, hormone and personal care product removal efficiency of a drinking water treatment plant. *Chemosphere* **93**(9), 2046-2054.

Besse JP, Garric J (2007) Médicaments à usage humain: risque d'exposition et effets sur les milieux récepteurs. Proposition d'une liste de médicaments à usage humain à surveiller dans les eaux de surface continentales. Lyon.

Boissier JR (1974) Investigation for possible teratogenic activity of ibuprofen. SD0124. Dossier d'AMM - Ansm

Bough RG, Lessel B, Sutton MM (1968a) Ibuprofen - Six-month oral toxicity study in dogs. SD0084. Dossier d'AMM - Ansm

Bough RG, Lessel B, Sutton MM (1968b) Ibuprofen - Six-month oral toxicity study in rats. SD0080. Dossier d'AMM - Ansm

Bough RG, Sutton MM (1968a) Effect of ibuprofen on fertility in the rat. SD0088. Dossier d'AMM - Ansm

- Bough RG, Sutton MM (1968b) Effect of ibuprofen on the pregnant rabbit. SD0086. Dossier d'AMM - Ansm
- Bough RG, Sutton MM (1968c) Effect of ibuprofen on the pregnant rat. SD0087. Dossier d'AMM - Ansm
- Bull RJ, Crook J, Whittaker M, Cotruvo JA (2011) Therapeutic dose as the point of departure in assessing potential health hazards from drugs in drinking water and recycled municipal wastewater. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* **60**(1), 1-19.
- Burdan F (2004) Developmental toxicity evaluation of ibuprofen and tolmetin administered in triple daily doses to wistar CRL:(WI)WUBR rats. *Birth Defects Research Part B - Developmental and Reproductive Toxicology* **71**(5), 321-330.
- Burdan F, Pliszczynska-Steuden M, Rozylo-Kalinowska I, Chalas A, Rozylo TK, Staroslawska E, Klepacz R, Szumilo J (2011) Developmental outcome after exposure to cyclooxygenase inhibitors during pregnancy and lactation. *Reproductive Toxicology* **32**(4), 407-417.
- Burdan F, Szumilo J, Dudka J, Korobowicz A, Klepacz R (2006) Congenital ventricular septal defects and prenatal exposure to cyclooxygenase inhibitors. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* **39**(7), 925-934.
- Burdan F, Szumilo J, Klepacz R (2009) Maternal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs as an important factor affecting prenatal development. *Reproductive Toxicology* **28**(2), 239-244.
- Burdan F, Szumilo J, Marzec B, Klepacz R, Dudka J (2005) Skeletal developmental effects of selective and nonselective cyclooxygenase-2 inhibitors administered through organogenesis and fetogenesis in Wistar CRL:(WI)WUBR rats. *Toxicology* **216**(2-3), 204-223.
- Burnett R, Lessel B, Shaw JW, Sutton MM, Williams GAH (1977) Ibuprofen (oxime route maternal): two-year chronic toxicity and carcinogenicity study in the rat. SD0170. Dossier d'AMM - Ansm
- Buser HR, Poiger T, Muller MD (1999) Occurrence and environmental behavior of the chiral pharmaceutical drug ibuprofen in surface waters and in wastewater. *Environmental Science and Technology* **33**(15), 2529-2535.
- Cappon GD, Cook JC, Hurtt ME (2003) Relationship between cyclooxygenase 1 and 2 selective inhibitors and fetal development when administered to rats and rabbits during the sensitive periods for heart development and midline closure. *Birth Defects Research Part B - Developmental and Reproductive Toxicology* **68**(1), 47-56.
- CNT collaboration (2013) Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *The Lancet*.
- Commonwealth of Australia (2005) Acceptable daily intakes for agricultural and veterinary chemicals: current as of 30 June 2013. No. ISSN 1446-1412. Disponible sous [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/6279CA451E3D11E89CA257BF0001DAAE7/\\$File/ADI-June2013.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/6279CA451E3D11E89CA257BF0001DAAE7/$File/ADI-June2013.pdf).
- Cook JC, Jacobson CF, Gao F, Tassinari MS, Hurtt ME, DeSesso JM (2003) Analysis of the nonsteroidal anti-inflammatory drug literature for potential developmental toxicity in rats and rabbits. *Birth Defects Research Part B - Developmental and Reproductive Toxicology* **68**(1), 5-26.
- CRAT (2013a) Etat des connaissances sur l'ibuprofène. (Centre de référence sur les agents tératogènes) Disponible sous (consulté le 18/11/2013)
- CRAT (2013b) Etat des connaissances sur le kétoprofène. (Centre de référence sur les agents tératogènes) Disponible sous (consulté le 18/11/2013)
- Davies NM (1998) Clinical pharmacokinetics of ibuprofen. The first 30 years. *Clinical Pharmacokinetics* **34**(2), 101-154.
- Dévier MH, Le Menach K, Viglino L, Di Gioia L, Lachassagne P, Budzinski H (2013) Ultra-trace analysis of hormones, pharmaceutical substances, alkylphenols and phthalates in two French natural mineral waters. *Science of the Total Environment* **443**, 621-632.
- DWI (2007) Desk based review of current knowledge on pharmaceuticals in drinking water and estimation of potential levels. Drinking water inspectorate. Disponible sous <http://dwi.defra.gov.uk/research/completed-research/reports/dwi70-2-213.pdf>.
- EMA (1995) Committee for veterinary medicinal products - Ketoprofen - summary report. . No. EMA/MRL/020/95. European Medicines Agency. Londres. Disponible sous [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Maximum\\_Residue\\_Limits\\_-\\_Report/2009/11/WC500014541.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500014541.pdf).

- EMA (1996) Committee for veterinary medicinal products - Ketoprofen (extension to pigs) - summary report. No. EMA/MRL/076/96-FINAL. European Medicines Agency. Londres. Disponible sous [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Maximum\\_Residue\\_Limits\\_-\\_Report/2009/11/WC\\_00014542.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC_00014542.pdf).
- Ericson A, Källén BAJ (2001) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. *Reproductive Toxicology* **15**(4), 371-375.
- Esaki K, Izumiyama K, Oshio K (1976) Effects of oral administration of ketoprofen (19583 RP) on the reproduction of mice. II. Experiments on drug administration during the developmental period of fetuses. *CIEA Preclinical Reports* **2**(1), 49-53.
- Esaki K, Oshio K, Sakamoto M (1977a) Effects of intramuscular administration of ketoprofen-Na (19583 RP-Na) on the reproduction of rats. II. Experiments on drug administration during the developmental period of fetuses. *CIEA Preclinical Reports* **3**(2), 103-110.
- Esaki K, Oshio K, Sakamoto M (1977b) Effects of intramuscular administration of ketoprofen (19583 RP-Na) on the reproduction of rats. I. Experiments on drug administration before and in the early days of pregnancy. *CIEA Preclinical Reports* **3**(2), 97-102.
- Esaki K, Tsukada M, Izumiyama K, Oshio K (1975a) Teratogenicity of ketoprofen (19583 RP) tested by oral administration in mice and rats. *CIEA Preclinical Reports* **1**(2), 91-100.
- Esaki K, Tsukada M, Izumiyama K, Oshio K (1975b) Teratogenicity of sodium ketoprofen (19583 RP Na) tested by subcutaneous administration in mice and rats. *CIEA Preclinical Reports* **1**(2), 101-109.
- Étude du dossier d'AMM Profenid 50 mg gélule - Profenid 100 mg suppositoire (1975) Etude de l'action cancerogène du kétoprofène chez la souris. RP/RD/CNG n°18471. Dossier d'AMM - Ansm
- Étude du dossier d'AMM Profenid 50 mg gélule - Profenid 100 mg suppositoire (1977) Etude de l'action mutagène du kétoprofène avec le test de B.N. Ames. RP/RD/CNG n°19024. Dossier d'AMM - Ansm
- Étude du dossier d'AMM Profenid 50 mg gélule - Profenid 100 mg suppositoire (1978) Ketoprofen - Potentiel Tumorigenicity to rats (dietary administration for 91 weeks followed by 13 week observation period) volume I. RNP 28/78354. Dossier d'AMM - Ansm
- Étude du dossier d'AMM Profenid 50 mg gélule - Profenid 100 mg suppositoire (1979) Etude de l'activité mutagène vis-à-vis de *Salmonella typhimurium* par la méthode de Ames. RP/RD/CNG n°20162. Dossier d'AMM - Ansm
- Étude du dossier d'AMM Profenid 50 mg gélule - Profenid 100 mg suppositoire (1985a) Ketoprofen CHO/HGPRT test. ST/CRV/Tox. n°22440-E. Dossier d'AMM - Ansm
- Étude du dossier d'AMM Profenid 50 mg gélule - Profenid 100 mg suppositoire (1985b) Test d'aberrations chromosomiques sur cellules ovariennes de hamster de chine (CHO). ST/CRV/Tox. n°22297. Dossier d'AMM - Ansm
- Étude du dossier d'AMM Profenid 50 mg gélule - Profenid 100 mg suppositoire (1985c) Test du micronoyau chez la souris par voie orale. ST/CRV/Tox. n°22358. Dossier d'AMM - Ansm
- Farré MI, Pérez S, Kantiani L, Barcelo D (2008) Fate and toxicity of emerging pollutants, their metabolites and transformation products in the aquatic environment. *Trends in Analytical Chemistry* **27**(11), 991-1007.
- Ferrando-Climent L, Collado N, Buttiglieri G, Gros M, Rodriguez-Roda I, Rodriguez-Mozaz S, Barceló D (2012) Comprehensive study of ibuprofen and its metabolites in activated sludge batch experiments and aquatic environment. *Science of the Total Environment* **438**, 404-413.
- Foster RT, Jamali F (1988) Stereoselective pharmacokinetics of ketoprofen in the rat. Influence of route of administration. *Drug Metabolism and Disposition* **16**(4), 623-626.
- González Alonso S, Valcárcel Y, Montero JC, Catalá M (2012) Nicotine occurrence in bottled mineral water: Analysis of 10 brands of water in Spain. *Science of the Total Environment* **416**, 527-531.
- Gouyon JB, Petion AM, Sandre D, Sgro C, Bavoux F (1991) Insuffisance rénale néonatale et exposition intra-utérine au kétoprofène. *Archives de Pédiatrie* **48**(5), 347-348.
- Houtman CJ, Kroesbergen J, Lekkerkerker-Teunissen K, van der Hoek JP (2014) Human health risk assessment of the mixture of pharmaceuticals in Dutch drinking water and its sources based on frequent monitoring data. *Science of the Total Environment* **496**, 54-62.

- HSDB (2005) Ibuprofen. Hazardous substances data bank. Disponible sous <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+3099> (consulté le 22/04/2013)
- Huber MM, Canonica S, Park G-Y, von Gunten U (2003) Oxidation of Pharmaceuticals during Ozonation and Advanced Oxidation Processes. *Environmental Science and Technology* **37**(5), 1016-1024.
- Huber MM, Korhonen S, Ternes TA, Von Gunten U (2005) Oxidation of pharmaceuticals during water treatment with chlorine dioxide. *Water Research* **39**(15), 3607-3617.
- INERIS (2011) Données technico-économiques sur les substances chimiques en France : Ibuprofène. No. DRC-11-118962-11078A. Institut national de l'environnement industriel et des risques. Disponible sous [www.ineris.fr/substances/fr/substance/getDocument/3098](http://www.ineris.fr/substances/fr/substance/getDocument/3098).
- Jakimska A, Sliwka-Kaszynska M, Reszczyńska J, Namiesnik J, Kot-Wasik A (2014) Elucidation of transformation pathway of ketoprofen, ibuprofen, and furosemide in surface water and their occurrence in the aqueous environment using UHPLC-QTOF-MS. *Anal Bioanal Chem* **406**(15), 3667-80.
- Jamali F, Brocks DR (1990) Clinical pharmacokinetics of ketoprofen and its enantiomers. *Clinical Pharmacokinetics* **19**(3), 197-217.
- Jones OA, Lester JN, Voulvoulis N (2005) Pharmaceuticals: A threat to drinking water? *Trends in Biotechnology* **23**(4), 163-167.
- Kepp DR, Sidelmann UG, Tjørnelund J, Hansen SH (1997) Simultaneous quantitative determination of the major phase I and II metabolites of ibuprofen in biological fluids by high-performance liquid chromatography on dynamically modified silica. *Journal of Chromatography B: Biomedical Applications* **696**(2), 235-241.
- Kim I, Tanaka H (2009) Photodegradation characteristics of PPCPs in water with UV treatment. *Environment International* **35**(5), 793-802.
- Kleywegt S, Pileggi V, Yang P, Hao C, Zhao X, Rocks C, Thach S, Cheung P, Whitehead B (2011) Pharmaceuticals, hormones and bisphenol A in untreated source and finished drinking water in Ontario, Canada - Occurrence and treatment efficiency. *Science of the Total Environment* **409**(8), 1481-1488.
- Landoni MF, Cunningham FM, Lees P (1995) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ketoprofen in calves applying PK/PD modelling. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* **18**(5), 315-324.
- Lee Y, von Gunten U (2010) Oxidative transformation of micropollutants during municipal wastewater treatment: comparison of kinetic aspects of selective (chlorine, chlorine dioxide, ferrate VI, and ozone) and non-selective oxidants (hydroxyl radical). *Water Research* **44**(2), 555-66.
- Lees P, Landoni MF, Ciraudel J, Toutain PL (2004) Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* **27**(6), 479-490.
- Lessel B, Williams GAH (1971) Ibuprofen - A two-year carcinogenesis study in rats. SD0003. Dossier d'AMM - Ansm
- Lessel B, Williams GAH (1976) Ibuprofen - An eighty-week carcinogenesis study in mice. SD0012. Dossier d'AMM - Ansm
- Li D-K, Liu L, Odouli R (2003) Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *British Medical Journal* **327**(7411), 368.
- Lin WC, Chen HC, Ding WH (2005) Determination of pharmaceutical residues in waters by solid-phase extraction and large-volume on-line derivatization with gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography A* **1065**, 279-285.
- Llanas B, Cavert MH, Apere H, Demarquez JL (1996) Les effets secondaires du kétoprofène après exposition intra-utérine. Intérêt du dosage plasmatique. *Archives de Pédiatrie* **3**(3), 248-253.
- Matamoros V, Duhec A, Albaigés J, Bayona JM (2009) Photodegradation of carbamazepine, ibuprofen, ketoprofen and 17 $\alpha$ -ethinylestradiol in fresh and seawater. *Water, Air, and Soil Pollution* **196**(1-4), 161-168.
- McGettigan P, Henry D (2011) Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med* **8**(9), e1001098.
- McLaughlin JK, Lipworth L, Chow WH, Blot WJ (1998) Analgesic use and chronic renal failure: a critical review of the epidemiologic literature. *Kidney Int* **54**(3), 679-86.

- Moise KJ, Jr. (1993) Effect of advancing gestational age on the frequency of fetal ductal constriction in association with maternal indomethacin use. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **168**(5), 1350-3.
- Mompelat S, Le Bot B, Thomas O (2009) Occurrence and fate of pharmaceutical products and by-products, from resource to drinking water. *Environment International* **35**(5), 803-814.
- Nakhai-Pour HR, Broy P, Sheehy O, Bérard A (2011) Use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *Canadian Medical Association Journal* **183**(15), 1713-1720.
- Nderitu P, Doos L, Jones PW, Davies SJ, Kadam UT (2013) Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: a systematic review. *Fam Pract* **30**(3), 247-55.
- Nielsen GL, Sorensen HT, Larsen H, Pedersen L (2001) Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *British Medical Journal* **322**(7281), 266-70.
- NRMMC, EPHC, NHMRC (2008) Australian guidelines for water recycling : Managing health and environmental risks (phase 2) - Augmentation of drinking water supplies. National water quality management strategy, No. 22. Natural Resource Management Ministerial Council, Environment Protection and Heritage Council, National Health and Medical Research Council. Disponible sous <http://www.environment.gov.au/system/files/resources/9e4c2a10-fcee-48ab-a655-c4c045a615d0/files/water-recycling-guidelines-augmentation-drinking-22.pdf>.
- Ofori B, Oraichi D, Biais L, Rey E, Bérard A (2006) Risk of congenital anomalies in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: A nested case-control study. *Birth Defects Research Part B - Developmental and Reproductive Toxicology* **77**(4), 268-279.
- Orpha.net (2011) Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins. (Inserm) Disponible sous [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?Ing=FR&data\\_id=18395&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=fente-labio-palatine&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes\\_de\\_maladies=Fente-labio-palatine&title=Fente-labio-palatine&search=Disease\\_Search\\_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=FR&data_id=18395&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=fente-labio-palatine&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes_de_maladies=Fente-labio-palatine&title=Fente-labio-palatine&search=Disease_Search_Simple) (consulté le 20/01/2015)
- Palmer AK, Smith JA, Clark R (1980) Effect of ibuprofen on pregnancy of new zealand white rabbit. BTS 149/791167. Dossier d'AMM - Ansm
- Quero-Pastor MJ, Garrido-Perez MC, Acevedo A, Quiroga JM (2014) Ozonation of ibuprofen: A degradation and toxicity study. *Science of the Total Environment* **466-467**, 957-64.
- Quintana JB, Weiss S, Reemtsma T (2005) Pathways and metabolites of microbial degradation of selected acidic pharmaceutical and their occurrence in municipal wastewater treated by a membrane bioreactor. *Water Research* **39**(12), 2654-2664.
- Real FJ, Benitez FJ, Acero JL, Sagasti JJP, Casas F (2009) Kinetics of the Chemical Oxidation of the Pharmaceuticals Primidone, Ketoprofen, and Diatrizoate in Ultrapure and Natural Waters. *Industrial and Engineering Chemistry Research* **48**(7), 3380-3388.
- Ruggeri G, Ghigo G, Maurino V, Minero C, Vione D (2013) Photochemical transformation of ibuprofen into harmful 4-isobutylacetophenone: pathways, kinetics, and significance for surface waters. *Water Research* **47**(16), 6109-21.
- Salgado R, Pereira VJ, Carvalho G, Soeiro R, Gaffney V, Almeida C, Cardoso VV, Ferreira E, Benoliel MJ, Ternes TA, Oehmen A, Reis MAM, Noronha JP (2013) Photodegradation kinetics and transformation products of ketoprofen, diclofenac and atenolol in pure water and treated wastewater. *Journal of Hazardous Materials* **244-245**, 516-527.
- Sandler DP, Burr FR, Weinberg CR (1991) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk for chronic renal disease. *Annals of Internal Medicine* **115**(3), 165-172.
- Sanofi (2014a) Section 8 - Pregnancy. Company Core Data Sheet (transmis le 19/12/2014).
- Sanofi (2014b) Section 17 - Non clinical safety data. Company Core Data Sheet (transmis le 19/12/2014).
- Schwab BW, Hayes EP, Fiori JM, Mastrocco FJ, Roden NM, Cragin D, Meyerhoff RD, D'Aco VJ, Anderson PD (2005) Human pharmaceuticals in US surface waters: a human health risk assessment. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* **42**(3), 296-312.

- Shu Z, Bolton JR, Belosevic M, Gamal El Din M (2013) Photodegradation of emerging micropollutants using the medium-pressure UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Advanced Oxidation Process. *Water Research* **47**(8), 2881-2889.
- Simazaki D, Fujiwara J, Manabe S, Matsuda M, Asami M, Kunikane S (2008) Removal of selected pharmaceuticals by chlorination, coagulation- sedimentation and powdered activated carbon treatment. Disponible sous <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-55349132361&partnerID=40&md5=323e99b88c999c84e1131248c7c093a0>.
- Sortwell RJ, Pulsford AH, Heywood R, Street AE, Jolly DW, Offer JM, Gopinath C, Prentice DE (1981) Ibuprofen repeated oral administration to baboons over 52 weeks. BTS/161/81197. Dossier d'AMM - Ansm
- SRC (2013a) Ibuprofen SRC physprop database. Disponible sous <http://esc.syrres.com/fatepointer/webprop.asp?CAS=15687271> (consulté le 20/11/2013)
- SRC (2013b) Ketoprofen SRC physprop database. Disponible sous <http://www.srcinc.com/what-we-do/data/baseforms.aspx?id=386> (consulté le 15/03/2013)
- Suarez VR, Thompson LL, Jain V, Olson GL, Hankins GD, Belfort MA, Saade GR (2002) The effect of in utero exposure to indomethacin on the need for surgical closure of a patent ductus arteriosus in the neonate. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **187**(4), 886-8.
- Sutton MM (1974) Ibuprofen - Effect on general reproductive performance in the rat. SD0004. Dossier d'AMM - Ansm
- Szabó RK, Megyeri CS, Illés E, Gajda-Schranz K, Mazellier P, Dombi A (2011) Phototransformation of ibuprofen and ketoprofen in aqueous solutions. *Chemosphere* **84**(11), 1658-1663.
- Tanioka Y, Koizumi H (1977) Teratogenicity test by intramuscular administration of ketoprofen-Na (19583 RP-Na) in rhesus monkeys. *CIEA Preclinical Reports* **3**(2), 87-96.
- Tanioka Y, Koizumi H, Ogata T, Esaki K (1975) Teratogenicity of ketoprofen (19583 RP) in the rhesus monkey. *CIEA Preclinical Reports* **1**(1), 67-73.
- Ternes TA, Stuber J, Herrmann N, McDowell D, Ried A, Kampmann M, Teiser B (2003) Ozonation: a tool for removal of pharmaceuticals, contrast media and musk fragrances from wastewater? *Water Research* **37**(8), 1976-82.
- Tixier C, Singer HP, Oellers S, Müller SR (2003) Occurrence and fate of carbamazepine, clofibric acid, diclofenac, ibuprofen, ketoprofen, and naproxen in surface waters. *Environmental Science and Technology* **37**(6), 1061-1068.
- Togola A, Budzinski H (2008) Multi-residue analysis of pharmaceutical compounds in aqueous samples. *Journal of Chromatography A* **1177**(1), 150-158.
- Vallejo-Rodríguez R, Murillo-Tovar M, Navarro-Laboulais J, León-Becerril E, López-López A (2014) Assessment of the kinetics of oxidation of some steroids and pharmaceutical compounds in water using ozone. *Journal of Environmental Chemical Engineering* **2**(1), 316-323.
- Versteegh J., Van Der Aa N., Dijkman E. (2007) Pharmaceuticals in drinking water and sources of drinking water - results of monitoring campaign 2005/2006 (geneesmiddelen in drinkwater en drinkwaterbronnen - resultaten van het meetprogramma 2005/2006). No. 703719016/2007. RIVM.
- Vidal® (2012) 'Le dictionnaire.' 87<sup>e</sup> edn.
- Vieno NM, Harkki H, Tuhkanen T, Kronberg L (2007) Occurrence of pharmaceuticals in river water and their elimination in a pilot-scale drinking water treatment plant. *Environmental Science and Technology* **41**(14), 5077-84.
- Vieno NM, Tuhkanen T, Kronberg L (2005) Seasonal variation in the occurrence of pharmaceuticals in effluents from a sewage treatment plant and in the recipient water. *Environmental Science and Technology* **39**(21), 8220-8226.
- Vione D, Maddigapu PR, De Laurentiis E, Minella M, Pazzi M, Maurino V, Minero C, Kouras S, Richard C (2011) Modelling the photochemical fate of ibuprofen in surface waters. *Water Research* **45**(20), 6725-6736.
- Wang C, Shi H, Adams CD, Gamagedara S, Stayton I, Timmons T, Ma Y (2011) Investigation of pharmaceuticals in Missouri natural and drinking water using high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Water Research* **45**(4), 1818-1828.
- Webb S, Ternes T, Gibert M, Olejniczak K (2003) Indirect human exposure to pharmaceuticals via drinking water. *Toxicology Letters* **142**(3), 157-167.

Westerhoff P, Yoon Y, Snyder S, Wert E (2005) Fate of Endocrine-Disruptor, Pharmaceutical, and Personal Care Product Chemicals during Simulated Drinking Water Treatment Processes. *Environmental Science and Technology* **39**(17), 6649-6663.

Wu Q, Shi H, Adams CD, Timmons T, Ma Y (2012) Oxidative removal of selected endocrine-disruptors and pharmaceuticals in drinking water treatment systems, and identification of degradation products of triclosan. *Science of the Total Environment* **439**, 18-25.

Xu J, Wu L, Chen W, Chang AC (2009) Adsorption and degradation of ketoprofen in soils. *Journal of Environmental Quality* **38**(3), 1177-1182.

Yamamoto H, Nakamura Y, Moriguchi S, Nakamura Y, Honda Y, Tamura I, Hirata Y, Hayashi A, Sekizawa J (2009) Persistence and partitioning of eight selected pharmaceuticals in the aquatic environment: Laboratory photolysis, biodegradation, and sorption experiments. *Water Research* **43**(2), 351-362.

Yuan F, Hu C, Hu X, Qu J, Yang M (2009) Degradation of selected pharmaceuticals in aqueous solution with UV and UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. *Water Research* **43**(6), 1766-1774.

Zhu C, Jiang L, Chen TM, Hwang KK (2002) A comparative study of artificial membrane permeability assay for high throughput profiling of drug absorption potential. *European Journal of Medicinal Chemistry* **37**(5), 399-407.

## **ANNEXE(S)**

### **SIGLES ET ABBREVIATIONS**

Afssa : Agence française de sécurité sanitaire des aliments  
AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien  
AMM : Autorisation de mise sur le marché  
Anmv : Agence nationale du médicament vétérinaire (Anses)  
Anses (issue de la fusion de l'Afssa et de l'Afsset, le 01/07/2010) : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail  
Ansm (Afssaps jusqu'au 30/04/2012) : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé  
ARS : Agence régionale de santé  
C<sub>max</sub> : Concentration maximale  
CES : Comité d'experts spécialisé  
CCDS : Company Core Data Sheet  
COT : Carbone organique total  
COX : Cyclo-oxygénases  
DGS : Direction générale de la santé  
DJA : Dose journalière admissible  
DJT : Dose journalière tolérable  
DL<sub>50</sub> : Dose létale 50  
DSENO : Dose sans effet nocif observé  
DWI : Drinking Water Inspectorate (Royaume-Uni)  
EDCH : Eau destinée à la consommation humaine  
EMA (anciennement EMEA) : Agence européenne du médicament  
ERS : Évaluation des risques sanitaires  
FDA : Food and drug administration (USA)  
FI : Facteur d'incertitude  
GT : Groupe de Travail  
HPLC-MS-MS : Chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem  
Leem : Les entreprises du médicament  
LHN : Laboratoire d'hydrologie de Nancy (Anses)  
LMR : Limite maximale de résidus  
LoD : Limite de détection  
LoQ : Limite de quantification  
MS : Marge de sécurité par rapport à la valeur guide  
NRMCC : Natural Resource Management Ministerial Council (Australie)  
OMS : Organisation mondiale de la santé  
RCP : Résumé des caractéristiques du produit  
TTC : Seuil de préoccupation toxicologique (Threshold of Toxicological Concern)  
VG : Valeur guide  
VTR : Valeur toxicologique de référence



## **PRESENTATION DES INTERVENANTS**

### **Rapporteurs**

M. Michel JOYEUX

M. Patrick MAZELLIER

### **Groupe de travail**

#### **Président**

M. Michel JOYEUX

#### **Membres**

M. Pierre-Jean CABILLIC

M. Edmond CREPPY

M. Joseph DE LAAT

Mme Laetitia KNOCKAERT

M. Patrick LEVALLOIS

M. Jean-Michel MAIXENT

M. Christophe ROSIN

Mme Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT

Mme Bénédicte WELTÉ

### **Participation Anses**

#### **Coordination et contribution scientifiques**

Mme Morgane BACHELOT - Unité d'évaluation des risques liés à l'eau - Direction de l'évaluation des risques - Anses

#### **Contribution scientifique**

M. Thierry GODARD - Département AMM - Unité d'évaluation des médicaments vétérinaires chimiques - ANMV - Anses

Mme Pascale PANETIER - Chef de l'unité d'évaluation des risques liés à l'eau - Direction de l'évaluation des risques - Anses

M. Jérôme ENAULT - Stagiaire à l'unité d'évaluation des risques liés à l'eau - Direction de l'évaluation des risques - Anses

#### **Secrétariat administratif**

Mme Christine LECAREUX - Direction de l'évaluation des risques - Anses

Mme Séverine BOIX - Direction de l'évaluation des risques - Anses

**RESUME DES RESULTATS DES PUBLICATIONS ETUDIANT LES RISQUES SANITAIRES LIES AUX AINS PRESENTS DANS LES EAUX**

| Références                        | Molécule étudiée | Exposition  |                                | Danger                                       |   | VG<br>µg.L <sup>-1</sup> | Risque                                       |  |
|-----------------------------------|------------------|---|--------------------------------|--|---|--------------------------|--|--|
|                                   |                  | Méthode   | Valeur<br>µg.L <sup>-1</sup>   | Méthode                                      | Valeur  |                          | Méthode                                      | Valeur                                     |
| Webb <i>et al.</i> , 2003         | Kétoprofène      | 2 L.j <sup>-1</sup> x C <sub>max</sub> mesurée dans les EDCH en Allemagne | 0,010<br>(2 x LoQ)             | Posologie minimale journalière               | 100 000 µg.j <sup>-1</sup>  | nc                       | $\frac{\text{poso}}{2 \text{ LoQ}}$          | 1.10 <sup>7</sup>                          |
|                                   |                  |   |                                | 10 % de la DJA                               | 5 µg.kg <sub>pc</sub> <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>                                    |                          | $\frac{10 \% \text{ DJA}}{2 C_{\text{max}}}$ | > 3 000                                    |
| Ibuprofène                        |                  | 0,006   | Posologie minimale journalière | 1 200 000 µg.j <sup>-1</sup>                 | $\frac{\text{poso}}{2 \text{ LoQ}}$   |                          | 2.10 <sup>8</sup>                            |  |
| Schwab <i>et al.</i> , 2005       | Ibuprofène       | C <sub>max</sub> mesurée dans les eaux de surface aux USA                 | 1                              | DJA à partir de la posologie minimale        | 110 µg.kg <sub>pc</sub> <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup><br>(PM = 200 000 ; FI = 27)      | 1 600 (enfant)           | $\frac{C_{\text{max}}}{\text{VG}}$           | 6,2.10 <sup>-4</sup>                       |
|                                   |                  | modélisation (PhATE - valeur max)   | 63                             |  |   |                          | $\frac{C_{\text{modélisée}}}{\text{VG}}$     | 3,9.10 <sup>-2</sup>                       |
| Bull <i>et al.</i> , 2011         | Ibuprofène       | C <sub>mesurée</sub> =  | 1,35                           | Posologie minimale                           | 50 000 µg.j <sup>-1</sup>   | nc                       | $\frac{\text{poso}}{2 \text{ LoQ}}$          | 1,9.10 <sup>4</sup>                        |
| DWI, 2007                         | Kétoprofène      | Modélisation scénario pire cas  | 0,22                           | Posologie minimale                           | 100 000 µg.j <sup>-1</sup>  | nc                       | MOE =  | 444 674                                    |
|                                   | Ibuprofène       |   | 18,9                           |  | 200 000 µg.j <sup>-1</sup>  |                          |  | 10 569                                     |
|                                   | AINS totaux      | Somme des C <sub>modélisée</sub> pour 19 AINS                             | 97,5                           | Plus faible posologie minimale parmi 19 AINS | 7 500 µg.j <sup>-1</sup>  |                          |  | $\frac{\text{poso}}{C_{\text{modélisée}}}$ |
| Versteegh J. <i>et al.</i> , 2007 | Ibuprofène       | C <sub>mesurée</sub>  | 0,028                          | Posologie minimale                           | 300 000 µg.j <sup>-1</sup>  | 150                      | Simple comparaison                           |  |
| NRMCC <i>et al.</i> , 2008        | Kétoprofène      | Modélisation  | 0,38                           | DJA (non détaillée)                          | 1 µg.kg <sub>pc</sub> <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>                                    | 3,5                      | $\frac{\text{VG}}{C_{\text{max}}}$           | 9,2  |
|                                   | Ibuprofène       | C <sub>mesurée</sub> =  | 28                             | DJA à partir de la posologie minimale        | 11,4 µg.kg <sub>pc</sub> <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup><br>(PJM = 800 000 ; FI = 1 000) | 400                      | $\frac{\text{VG}}{C_{\text{max}}}$           | 14   |
| Houtman <i>et al.</i> , 2014      | Ibuprofène       | C <sub>moyenne</sub> rapportée vie entière                                |                                | DJA de Versteegh J. <i>et al.</i> , 2007     | 300 000 µg.j <sup>-1</sup>  | 150                      | $\frac{C_{\text{mesurée}}}{\text{VG}}$       | < 5,3.10 <sup>-5</sup>                     |
|                                   | kétoprofène      | Calculée par site   |                                | DJA de Webb <i>et al.</i> , 2003             | 5 µg.kg <sub>pc</sub> <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>                                    | 17,5                     |  | < 1,3.10 <sup>-4</sup>                     |

nc : non calculé