



Campagne nationale d'occurrence des résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine

Rapport

Mars 2011

Édition scientifique

Campagne nationale d'occurrence des résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine

Ressources en eaux brutes
et eaux traitées

Rapport

Mars 2011

Édition scientifique

Errata

Cette réédition a été l'occasion de corrections de forme, répertoriées ci-dessous.

Page 11 – Chapitre 4.1 : molécules détectés

- Tableau IV : correction de valeurs sur ramipril et trimétazidine
- Légendes des figures 2 à 5

Page 21 – Chapitre 4.4.4 : filières de traitement

- Des précisions ont été apportées dans le texte

Pages 30 et 31 – Annexe 1 : Criticité calculée et classement par classe thérapeutique pour les molécules recherchées lors de la campagne nationale[1].

- Des corrections de forme ont été apportées dans le tableau



Site de Nancy

Laboratoire d’Hydrologie de Nancy

**CAMPAGNE NATIONALE D’OCCURRENCE DES RESIDUS DE
MEDICAMENTS DANS LES EAUX DESTINEES A LA
CONSOMMATION HUMAINE.
-RESSOURCES EN EAUX BRUTES ET EAUX TRAITEES-**

CONVENTION G2799

18/03/2011

SOMMAIRE

1. CONTEXTE	6
2. PLAN D’ECHANTILLONNAGE	6
3. METHODES D’ANALYSE ET PERFORMANCES ANALYTIQUES.....	8
3.1. METHODES D’ANALYSE	8
3.2. MOLECULES DOSEES ET PERFORMANCES ANALYTIQUES.....	9
4. RESULTATS	11
4.1. MOLECULES DETECTEES	11
4.2. REPARTITION MEDICAMENTS HUMAINS ET MEDICAMENTS VETERINAIRES	15
4.3. NIVEAUX DE CONCENTRATIONS EN EAUX BRUTES ET TRAITEES	16
4.4. VARIABLES EXPLICATIVES	18
4.4.1. QUALITE PHYSICO CHIMIQUE DE L’EAU ET RESIDUS MEDICAMENTEUX	18
4.4.2. EFFET SAISON	19
4.4.3. RESIDUS MEDICAMENTEUX ET TAILLE DES INSTALLATIONS	20
4.4.4. FILIERES DE TRAITEMENT	21
4.4.5. ENQUETES ENVIRONNEMENTALES DES SITES.....	23
4.4.6. PRESENCE CONCOMITANTE DE MOLECULES	24
4.4.6.1. MOLECULES SENTINELLES	24
4.4.6.2. MOLECULES MERES ET METABOLITES	25
4.4.7. PROPRIETES PHYSICO CHIMIQUES DES MOLECULES.....	26
4.4.8. CONFRONTATION AVEC LES DONNEES DISPONIBLES.....	27
5. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....	28
 ANNEXE 1 : Criticité calculée et classement par classe thérapeutique pour les molécules recherchées lors de la campagne nationale.....	 31

ACRONYMES ET ABREVIATIONS

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

Anses : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire Alimentation-Environnement-Travail

ARS : Agence Régionale de Santé

DT-ARS : Délégation Territoriale-Agence Régionale de Santé

EB : Eau brute

EDCH : Eau destinée à la consommation humaine

ESI +/- : Electrospray positif/négatif

ESO : Eau souterraine

ESU : Eau superficielle

ET : Eau traitée

ICP-MS : Torche à plasma couplée à un spectromètre de masse

HPLC-MSMS : Chromatographie liquide couplée à un spectromètre de masse en tandem

LD : Limite de détection

LHN : Laboratoire d’Hydrologie de Nancy

LQ : Limite de quantification

Mét. : Métabolite

NF : Norme Française

NM : Non mesuré

PC : Produit de contraste

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Conditions opératoires HPLC-MSMS	8
Tableau II : Méthodes d'analyses pour les paramètres complémentaires	8
Tableau IV : Fréquence de détection et de quantification des différentes molécules dans les eaux destinées à la consommation humaine et dans les eaux brutes.....	12
Tableau V : Répartition des médicaments humains et vétérinaires dans les eaux brutes superficielles et souterraines	16
Tableau VI : Présence concomitante de caféine et résidus médicamenteux en eaux brutes	25
Tableau VII : Présence concomitante de caféine et des autres résidus médicamenteux en eaux traitées.....	25
Tableau VIII : Présence concomitante de carbamazépine et des autres résidus médicamenteux en eaux brutes	25
Tableau IX : Présence concomitante de carbamazépine et des autres résidus médicamenteux en eaux traitées	25
Tableau X : Présence concomitante de carbamazépine et d'époxy-carbamazépine en eaux brutes.....	26
Tableau XI : Présence concomitante de carbamazépine et d'époxy-carbamazépine en eaux traitées.....	26

LISTES DES FIGURES

Figure 1: Fréquence de résultats positifs en fonction de la limite de quantification de la molécule	13
Figure 2 : Occurrence des différentes molécules quantifiées dans les ressources en fonction de l'origine de l'eau	14
Figure 3 : Occurrence des différentes molécules quantifiées dans les EDCH en fonction de l'origine de l'eau	14
Figure 4: Occurrence des différentes molécules quantifiées en eaux d'origine superficielle.....	14
Figure 5 : Occurrence des différentes molécules quantifiées en eaux d'origine souterraine.....	14
Figure 6 : Nombre de molécules quantifiées en eaux brutes en fonction de l'origine de l'eau.....	15
Figure 7 : Nombre de molécules quantifiées en eaux traitées en fonction de l'origine de l'eau.....	15
Figure 8 : Schéma de transfert des médicaments dans l'eau	16
Figure 9 : Niveaux de concentrations cumulées de résidus de médicaments dans les eaux brutes	17
Figure 10 : Niveaux de concentrations cumulées de résidus de médicaments dans les eaux traitées	17
Figure 11 : Nombre de molécules quantifiées en eaux brutes en fonction de la concentration cumulée	17
Figure 12 : Nombre de molécules quantifiées en eaux traitées en fonction de la concentration cumulée	17
Figure 13 : Pourcentage de résultats positifs dans les ressources en fonction de la teneur en Carbone Organique Total	18
Figure 14 : Pourcentage de résultats positifs dans les ressources en fonction de la teneur en Bore	18
Figure 15 : Pourcentage de résultats positifs dans les ressources en fonction de la teneur en ammonium.....	19
Figure 16 : Pourcentage de résultats positifs dans les ressources en fonction de la teneur en orthophosphates.....	19
Figure 17 : Pourcentage de résultats positifs dans les ressources en fonction de la période de prélèvement.....	20
Figure 18 : Répartition du nombre de molécules détectées dans les eaux brutes en fonction du débit de production des installations	21
Figure 19 : Abattement moyen en fonction de la filière de traitement intermédiaire ou physico-chimique	22
Figure 20 : Abattement minimum, maximum et moyen en fonction de la filière de traitement pour la caféine	22
Figure 21 : Abattement minimum, maximum et moyen en fonction de la filière de traitement pour la carbamazépine	22
Figure 22 : Abattement minimum, maximum et moyen en fonction de la filière de traitement pour l'époxy-carbamazépine.....	22
Figure 23 : Abattement minimum, maximum et moyen en fonction de la filière de traitement pour le kétoprofène.....	22
Figure 24 : Abattement minimum, maximum et moyen en fonction de la filière de traitement pour l'oxazépam	23
Figure 25 : Abattement minimum, maximum et moyen en fonction de la filière de traitement pour le paracétamol	23
Figure 26 : Abattement minimum, maximum et moyen en fonction de la filière de traitement pour la sulfadimérazine	23
Figure 27 : Répartition des réponses des DT-ARS en fonction des pressions anthropiques et industrielles et du pourcentage de résultats positifs obtenus	24

Résumé

La Direction générale de la santé a confié à l'Anses la mise en œuvre d'une étude sur les résidus médicamenteux dans les eaux de consommation afin d'estimer leur occurrence par une campagne nationale de prélèvements et d'analyses, permettant ainsi de disposer de données pour l'évaluation de l'exposition de l'Homme via les eaux destinées à la consommation humaine et d'anticiper d'éventuelles actions de surveillance.

En collaboration avec les services déconcentrés du Ministère chargé de la santé, le Laboratoire d'Hydrologie de Nancy (LHN) de l'Anses a organisé sur l'ensemble des départements métropolitains et d'outre-mer une campagne d'échantillonnage représentant au regard des débits considérés 25% de la population consommatrice d'eau de distribution publique.

Pour atteindre ce seuil représentatif, environ 280 échantillons d'eaux traitées ont été analysés, 2/3 des échantillons étant des eaux produites à partir d'eaux d'origine souterraine et 1/3 des eaux produites à partir d'eaux d'origine superficielle.

Parmi la liste de 76 molécules prioritaires¹, 45 molécules ont pu être dosées avec des limites de quantification de 1 à 50 ng/L grâce à une méthode multi-résidus par chromatographie liquide couplée à un spectromètre de masse en tandem.

Les résultats permettent de tirer les enseignements suivants à l'échelle nationale :

- **Concernant les molécules retrouvées dans les eaux traitées :**
 - Sur les 45 molécules recherchées, 19 molécules ont été détectées au moins 1 fois, dont 14 à des teneurs supérieures à la limite de quantification.
 - 75 % des échantillons ne contiennent aucune molécule quantifiable, pour les 25% d'échantillons positifs, les analyses révèlent généralement la présence simultanée d'une à quatre molécules.
 - Les molécules les plus fréquemment détectées (hors caféine) sont l'époxy-carbamazépine, la carbamazépine, l'oxazépam et l'hydroxybupropène. L'oxazépam fréquemment retrouvé, constitue à la fois une molécule mère et un métabolite de la famille des benzodiazépines.
- **Concernant les niveaux de concentration des molécules retrouvées dans les eaux traitées :**
 - Plus de 90 % des échantillons présentent une concentration cumulée inférieure à 25 ng/L.
 - Moins de 5 % des eaux traitées présentent une teneur cumulée supérieure à 100 ng/L.
 - La teneur maximale cumulée retrouvée dans un échantillon est de 131 ng/L.
- **Concernant l'origine de l'eau :**
 - Les molécules retrouvées dans les eaux traitées sont sensiblement les mêmes quelque soit l'origine de l'eau (eau souterraine ou eau superficielle). Néanmoins quelques différences sont observées :
 - La caféine (marqueur anthropique) est plus fréquemment détectée dans les eaux traitées d'origine superficielle.
 - Les métabolites tels que l'époxy-carbamazépine, l'oxazépam et l'hydroxybupropène sont les molécules les plus fréquemment retrouvées dans les eaux traitées d'origine superficielle.
 - La carbamazépine est plus fréquemment observée dans les eaux traitées d'origine souterraine que dans les eaux d'origine superficielle.
- **Concernant la qualité des ressources en eau brute :**
 - Environ 35 % des eaux brutes superficielles et 70 % des eaux brutes souterraines ne renferment aucune molécule à des teneurs supérieures à la limite de quantification.
 - 30 molécules ont été détectées au moins 1 fois dont 16 à des teneurs supérieures à la limite de quantification.
 - Les eaux brutes présentent généralement un plus grand nombre de molécules que les eaux traitées.
 - Les concentrations maximales individuelles en résidus médicamenteux retrouvées sont de l'ordre de 400 ng/L pour moins de 1 % des échantillons.
 - Les concentrations cumulées mesurées en eaux brutes sont sensiblement plus importantes en eaux brutes qu'en eaux traitées. Toutefois, la majorité des eaux présente une teneur cumulée en résidus médicamenteux inférieure à 25 ng/L.
 - Les concentrations cumulées en eaux brutes superficielles sont généralement supérieures à celles des eaux brutes souterraines.

¹ Afssa (2008) - Hiérarchisation des résidus de médicaments d'intérêt pour l'analyse des ressources et des eaux traitées.

1. CONTEXTE

La présence de résidus médicamenteux dans les eaux de consommation constitue une préoccupation importante pour la communauté scientifique et les pouvoirs publics. Plus de 3000 principes actifs à usage humain et 300 à usage vétérinaire sont actuellement disponibles sur le marché français. Ces molécules se caractérisent par une très grande diversité de structures chimiques.

Lorsque les molécules utilisées à des fins thérapeutiques ou de diagnostic ne sont pas totalement dégradées dans l'organisme, elles sont excrétées principalement dans les selles et les urines sous leur forme initiale ou sous la forme d'un ou plusieurs métabolites. Ces résidus de médicaments humains ou vétérinaires peuvent, après plusieurs étapes, être rejetés dans le milieu naturel.

Les niveaux de concentration dans les eaux naturelles varient selon la stabilité chimique, la biodégradabilité, les caractéristiques physico-chimiques des molécules et les performances des stations d'épuration. Les premières recherches de traces de médicaments dans l'environnement remontent aux années 1980. Depuis 1981, de nombreuses études ont montré la présence de molécules à usage thérapeutique ou diagnostique à des concentrations pouvant varier du nanogramme par litre à plusieurs microgrammes par litre dans des eaux de surface ou des eaux souterraines.

Les réglementations européennes et française relatives à la qualité des eaux ne prévoient pas de rechercher les résidus de médicaments dans les différents compartiments aquatiques.

C'est pourquoi, la Direction générale de la santé (DGS) a commandé à l'agence nationale de sécurité sanitaire (Anses) une enquête nationale sur les résidus médicamenteux dans les eaux de consommation. La liste des molécules recherchées est issue des travaux de hiérarchisation réalisés en 2008². La sélection des molécules d'intérêt à rechercher dans les eaux a été faite sur la base du calcul d'un score de criticité prenant en compte la quantité consommée par an en France, la solubilité et l'activité de la molécule. Cette sélection a été faite par classe thérapeutique. Le critère d'activité retenue diffère entre médicaments humains et vétérinaires, respectivement posologie minimale et dose journalière admissible (Annexe 1).

2. PLAN D'ÉCHANTILLONNAGE

La stratégie d'échantillonnage est détaillée dans le bulletin épidémiologique de l'Anses (N° 34 pp 4 à 6).

Tous les départements ont pu faire l'objet d'un échantillonnage grâce à une étroite collaboration des Agences Régionales de Santé (ARS), de la Délégation Territoriale-Agence Régionale de Santé (DT-ARS) et des laboratoires agréés au titre du contrôle sanitaire. Pour les eaux brutes, 285 échantillons ont été analysés. Conformément à la stratégie d'échantillonnage, 2/3 de ces échantillons sont d'origine souterraine et 1/3 d'origine superficielle. Les eaux traitées correspondant à ces eaux brutes représentent en termes de débit d'eaux distribuées 24% de la population de l'ensemble du territoire national.

² Afssa (2008) - Hiérarchisation des résidus de médicaments d'intérêt pour l'analyse des ressources et des eaux traitées.

Environ 80% des points prélevés correspondent à ceux établis lors de l'élaboration de la stratégie d'échantillonnage.

Les 20% ayant fait l'objet d'une substitution, sont caractérisés comme suit :

1. le captage retenu était un captage de secours,
2. le captage retenu tarit à certaines périodes de l'année,
3. le plus gros captage retenu n'était pas le plus important du département,
4. dans le cas d'un mélange de plusieurs captages de même origine, le captage retenu n'est pas le captage majoritaire (en termes de débit produit).

Les captages pour lesquels le traitement est inexistant ont été analysés uniquement sur eau brute. Dans les situations 1 et 2 ci-dessus, la substitution a été effectuée avec des captages de même classe de débit et de même type de ressource.

Sur les 20% de points substitués, on obtient la répartition suivante :

- ✓ 16% des points ont été modifiés par les DT-ARS
- ✓ 4% des points n'ont pas été retenus mais ont été substitués par des points d'intérêts.

Concernant la réalisation des prélèvements, les délégations territoriales des ARS ont prélevé les 3/4 des échantillons. Les laboratoires agréés du contrôle sanitaire ou le prestataire retenu à l'issue du marché de prélèvements passé par l'Anses ont effectué les autres prélèvements.

Environ 80% des échantillons sont arrivés le lendemain du prélèvement au laboratoire et 95% dans les 2 jours. L'ensemble des échantillons est arrivé au laboratoire avec un délai maximal d'acheminement de 5 jours.

Pour 2% des échantillons, des problèmes analytiques n'ont pas permis de rendre de résultats lors du rapport intermédiaire. Les sites concernés ainsi que les sites présentant les teneurs en médicaments les plus élevées, ont fait l'objet de nouveaux prélèvements et analyses à partir d'octobre 2010.

3. METHODES D'ANALYSE ET PERFORMANCES ANALYTIQUES

3.1. METHODES D'ANALYSE

Toutes les molécules à l'exception du gadolinium ont été analysées par une méthode multi-résidus par extraction sur phase solide et analyse par chromatographie liquide couplée à un spectromètre de masse en tandem (HPLC-MSMS).

Le tableau I résume les principales conditions opératoires pour la méthode HPLC-MSMS.

Etapes	Conditions opératoires
Prélèvement des échantillons	Flacons verre brun contenant du thiosulfate de sodium
Extraction	J+1 à J+2 : Extraction sur phase solide avec cartouche SPE OASIS HLB ® Extraction à deux pH (pH2 et pH7) Elution : méthanol Reprise : mélange eau/méthanol
Analyse	HPLC : colonnes Hypersil Gold ® et X-terra ® Phase mobile : eau/méthanol (+ 0,1% d'acide formique en ESI+) Mode d'ionisation : électrospray positif (ESI+) et électrospray négatif (ESI-)
Contrôles qualité	Blancs d'extraction et d'injection Dopage des eaux brutes (ESU et ESO) et des eaux traitées (ESU) Etalon interne d'extraction : Kétoprofène D3 (ESI+) et traceurs d'injection Caféine C13 (ESI+) et Ibuprofène D3 (ESI-) Confirmation des échantillons positifs sur plusieurs transitions (rapport d'abondance relative) lorsque cela est possible

Tableau I : Conditions opératoires HPLC-MSMS

Le gadolinium a été dosé par spectrométrie de masse couplée à un plasma inductif (ICP-MS).

En complément des molécules recherchées, quatre analyses de caractérisation (le carbone organique total, l'ammonium, le bore et les orthophosphates) ont été réalisées sur les échantillons d'eaux brutes et d'eaux traitées. Ces analyses sont décrites dans le tableau II.

Paramètres	Limite de quantification	Norme analytique	Principe
Carbone organique total	0,200 mg/L	NF EN 1484	Infra rouge
Ammonium	0,050 mg/L	NF T 90-015	Spectrométrie UV-VIS
Bore	0,100 mg/L	NF EN ISO 17294-2	ICP MS
Orthophosphates	0,050 mg/L	NF EN ISO 6878	Spectrométrie UV-VIS

Tableau II : Méthodes d'analyses pour les paramètres complémentaires

3.2. MOLECULES DOSEES ET PERFORMANCES ANALYTIQUES

Parmi les 76 molécules issues des travaux de hiérarchisation, 45 molécules ont pu être dosées, soit environ les 2/3.

44 molécules ont été analysées par la méthode multi-résidus développée au laboratoire. En revanche, le gadolinium a fait l'objet d'une analyse spécifique par ICP-MS.

Le niveau de performance atteint est très dépendant de la matrice et des propriétés chimiques des molécules. Ainsi, une distinction a été faite entre :

- des molécules pour lesquelles la méthode développée présente des performances robustes : tests de validation de méthode en matrice réelle selon la norme NF T 90-210 satisfaisants et rendements d'extraction jugés acceptables (>50%)
- des molécules pour lesquelles la méthode présente une moins grande robustesse analytique, en général les molécules les plus polaires et pour lesquelles les incertitudes plus importantes sont liées principalement à des rendements d'extraction faibles voire insuffisants.

Le tableau III présente les performances de la méthode associées à chaque molécule dosée.

Pour certains échantillons, les effets matrices observés, en particulier lors des essais de dopage, n'ont pas permis de rendre des résultats quantifiés. Ceux-ci ont été identifiés dans le tableau III comme non mesurés, « nm ». Le pourcentage de « nm » peut être particulièrement important pour certaines molécules car elles sont difficilement dosables avec la méthode multi-résidus mise en œuvre au laboratoire (par exemple pour l'ampicilline, la doxycycline et le 17 β -estradiol). Ces interférences peuvent être liées à des difficultés d'extraction, à une adsorption sur les matières en suspension, ou encore à une interférence liée au chlore et à la neutralisation des échantillons.

Le diclofénac a été ajouté à la liste des molécules dosées en raison de sa présence dans l'essai inter-laboratoire réalisé par le LHN. De plus, ce composé, fréquemment cité dans la littérature, a également été recherché lors de campagnes régionales d'occurrence.

La méthode multi-résidus mise en œuvre au laboratoire n'étant pas spécialement dédiée aux hormones, celle-ci n'a pas intégré d'étape de déconjugaison. Ainsi, seules les formes libres ont été dosées.

Les compromis analytiques inhérents à la mise en œuvre d'une méthode multi-résidus, induisent une sensibilité moindre pour certains composés, notamment pour les hormones retenues (limite de quantification plus élevée).

Molécules	Famille thérapeutique	Médicaments	Limite de quantification (ng/L)	Robustesse de la méthode	% NM Eaux brutes	% NM Eaux traitées
Altrénogest	Hormones	Vétérinaires	10	robuste	2%	1%
Amlodipine	Cardiovasculaires	Humains	50	indicatif	11%	13%
Amoxicilline	Antibiotiques	Humains	50	indicatif	26%	23%
Ampicilline	Antibiotiques	Vétérinaires	50	indicatif	33%	33%
Aténolol	Cardiovasculaires	Humains	25	indicatif	13%	11%
Caféine	Divers	Humains	25	robuste	5%	4%
Carbamazépine	Neuroleptiques	Humains	5	robuste	0%	0%
Cyclophosphamide	Anticancéreux	Humains	5	robuste	0%	0%
Danofloxacin	Antibiotiques	Vétérinaires	25	indicatif	16%	9%
Dicyclanil	Antiparasitaires	Vétérinaires	25	indicatif	1%	1%
Doxycycline	Antibiotiques	Humains	50	indicatif	32%	46%
Epoxycarbamazépine	Neuroleptiques - Mét.	Humains	1	robuste	0%	0%
Erythromycine	Antibiotiques	Humains	50	indicatif	18%	29%
Fluvoxamine	Neuroleptiques	Humains	50	indicatif	2%	1%
Ifosfamide	Anticancéreux	Humains	10	robuste	1%	1%
Kétoprofène	AINS	Humains	10	robuste	0%	0%
Lévamisole	Antiparasitaires	Vétérinaires	10	indicatif	1%	1%
Lévonorgestrel	Hormones	Humains	10	indicatif	0%	0%
Lincomycine	Antibiotiques	Vétérinaires	5	indicatif	2%	1%
Losartan	Cardiovasculaires	Humains	5	indicatif	2%	1%
Métrifonate	Antiparasitaires	Vétérinaires	10	robuste	1%	0%
Naftidrofuryl	Cardiovasculaires	Humains	1	robuste	2%	1%
Ofloxacin	Antibiotiques	Humains	10	indicatif	14%	5%
Oxazépam	Neuroleptiques	Humains	5	robuste	0%	0%
Paracétamol	Divers	Humains	25	robuste	4%	3%
Parconazole	Antiparasitaires	Vétérinaires	10	robuste	1%	1%
Progestérone	Hormones	Humains	10	robuste	1%	1%
Ramipril	Cardiovasculaires	Humains	5	robuste	1%	1%
Ramiprilate	Cardiovasculaires - Mét.	Humains	10	indicatif	1%	1%
Ranitidine	Divers	Humains	25	indicatif	25%	17%
Sulfadimérazine	Antibiotiques	Vétérinaires	5	robuste	1%	1%
Trimétazidine	Cardiovasculaires	Humains	25	indicatif	5%	5%
Tylosine	Antibiotiques	Vétérinaires	10	indicatif	0%	0%
Hydroxybuprofène	AINS - Mét.	Humains	50	indicatif	44%	38%
Acide salicylique	AINS - Mét.	Humains	25	indicatif	33%	27%
Clorsulon	Antiparasitaires	Vétérinaires	50	indicatif	19%	11%
Diclofénac	AINS	Humains	10	indicatif	4%	1%
17β-Estradiol	Hormones	Humains	50	indicatif	41%	32%
Estrone	Hormones - Mét.	Humains	50	indicatif	18%	14%
Florfenicol	Antibiotiques	Vétérinaires	50	indicatif	12%	8%
Furosémide	Divers	Humains	50	indicatif	12%	8%
Hydrochlorothiazide	Divers	Humains	25	indicatif	5%	2%
Ibuprofène	AINS	Humains	10	indicatif	2%	0%
Pravastatine	Cardiovasculaires	Humains	50	indicatif	19%	14%
Gadolinium	PC	Humains	5	robuste	0%	0%

Tableau III : Liste des molécules dosées et performances analytiques

4. RESULTATS

4.1. MOLECULES DETECTEES

Le tableau IV présente de façon décroissante les fréquences de détection (> LD) et de quantification (> LQ) par molécule en eaux brutes et en eaux traitées. La notion de limite de détection (LD) correspond à un résultat d'une molécule détectée mais à un niveau de concentration très faible ne permettant pas de rendre un résultat chiffré (noté « traces »).

Molécules	Eaux brutes			Eaux traitées		
	Fréquence de résultats quantifiables (> LQ)	Fréquence de détection (> LD)	Teneur maximale (ng/L)	Fréquence de résultats quantifiables (> LQ)	Fréquence de détection (> LD)	Teneur maximale (ng/L)
Caféine	28.9%	49.6%	856	10.9%	28.1%	115
Oxazepam	18.7%	27.1%	161	4.0%	7.2%	91
Paracetamol	13.5%	23.6%	443	1.1%	4.1%	71
Carbamazepine	12.6%	29.8%	48	4.0%	9.0%	33
Epoxy-carbamazepine	11.3%	20.8%	8	7.6%	14.8%	6
Losartan	4.3%	10.0%	11	0.0%	0.7%	TRACES
Gadolinium anthropique	2.8%	2.8%	19	1.4%	1.4%	12
Hydrochlorothiazide	2.6%	8.1%	48	0.0%	0.7%	TRACES
Ketoprofen	1.8%	3.9%	258	0.4%	0.4%	36
Acide salicylique	1.6%	2.1%	57	1.0%	1.0%	102
Trimetazidine	1.5%	7.4%	31	0.0%	0.0%	
Hydroxyibuprofène	1.3%	5.0%	83	2.3%	5.8%	85
Diclofenac	1.1%	2.6%	16	0.0%	0.0%	
Ibuprofène	1.1%	2.5%	19	0.0%	1.4%	TRACES
Naftidrofuryl	1.1%	1.8%	2	1.8%	5.5%	3
Sulfadimérazine	0.7%	1.4%	54	0.0%	0.0%	
Amlodipine besylate	0.0%	0.4%	traces	0.0%	0.0%	
Amoxicilline	0.0%	0.9%	traces	0.0%	0.0%	
Atenolol	0.0%	4.8%	traces	0.0%	0.0%	
Danofloxacine	0.0%	3.8%	traces	0.8%	3.5%	57
Doxycycline	0.0%	0.5%	traces	0.0%	0.0%	
Erythromycine	0.0%	1.7%	traces	0.0%	0.0%	
Florfenicol	0.0%	0.8%	traces	0.0%	0.4%	TRACES
Fluvoxamine	0.0%	0.4%	traces	0.0%	0.0%	
Lincomycine	0.0%	1.4%	traces	0.0%	0.0%	
Ofloxacine	0.0%	2.0%	traces	0.8%	1.5%	35
Parconazole	0.0%	0.4%	traces	0.0%	0.0%	
Ramipril	0.0%	0.7%	traces	0.0%	0.0%	
Ramiprilate	0.0%	0.7%	traces	0.0%	0.4%	TRACES
Tylosine	0.0%	0.4%	traces	0.4%	2.2%	20
17β-Estradiol	0.0%	0.0%		0.5%	0.5%	77
Altrenogest	0.0%	0.0%		0.0%	0.0%	
Ampicilline	0.0%	0.0%		0.0%	0.0%	

Clorsulon	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Cyclophosphamide	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Dicyclanil	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Estrone	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Furosemide	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Ifosfamide	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Levamisole	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Levonorgestrel	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Metrifonate	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Pravastatine	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Progesterone	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Ranitidine	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%

Tableau III : Fréquence de détection et de quantification des différentes molécules dans les eaux destinées à la consommation humaine et dans les eaux brutes

Sur les 45 molécules recherchées (44 en HPLC-MSMS et 1 en ICP-MS) :

- **En eaux brutes :**
 - 30 molécules ont été détectées au moins 1 fois,
 - 16 molécules ont été retrouvées à des teneurs supérieures à la limite de quantification.
- **En eaux traitées :**
 - 19 molécules ont été détectées au moins 1 fois,
 - 14 molécules ont été retrouvées à des teneurs supérieures à la limite de quantification.

Les molécules les plus fréquemment détectées (hors caféine), sont :

- ✓ **En eaux brutes :** la carbamazépine, l'oxazépam, le paracétamol et l'époxy carbamazépine.
- ✓ **En eaux traitées :** l'époxy carbamazépine, la carbamazépine, l'oxazépam et l'hydroxybuprofène.

L'oxazépam retrouvé fréquemment en eaux brutes et en eaux traitées, constitue à la fois une molécule mère et un métabolite de benzodiazépines.

Les fréquences relatives des différentes molécules varient en fonction de la nature de l'eau. Ainsi dans les eaux traitées, les métabolites sont plus fréquemment détectés que dans les eaux brutes (époxy carbamazépine, hydroxybuprofène).

La caféine, représentant un marqueur de l'activité anthropique domestique plutôt qu'un résidu de médicament, est présente dans une eau brute sur deux, et dans une eau traitée sur quatre.

Hors caféine, les concentrations maximales en résidus médicamenteux retrouvées sont de l'ordre de 400 ng/L en eaux brutes (paracétamol) et de l'ordre de 100 ng/L en eaux traitées (acide salicylique).

Certaines disparités de résultats peuvent être observées sur 2 à 3 couples sur les 285 de la campagne (valeurs maximales plus importantes en eaux traitées qu'en eaux brutes, fréquence de positifs plus élevées en eaux traitées). Les éléments suivants peuvent être avancés :

- l'incertitude de la méthode (contamination, inversion des flacons)
- une variation de la qualité de l'eau non prise en compte en raison de l'effet piston de la filière de traitement,
- une eau traitée issue d'un mélange d'eaux brutes,
- la présence d'un charbon actif saturé.

Quelques sites ont été à nouveau échantillonnés afin de vérifier ces résultats. Cette deuxième campagne a permis de confirmer le nombre maximum de molécules détectées dans les eaux brutes. En revanche elle n'a pas permis de confirmer les teneurs maximales retrouvées dans les eaux traitées.

L'information relative à la fréquence est à pondérer. En effet, les limites de quantification sont différentes selon les molécules. Ainsi certaines molécules fréquemment quantifiées telles que l'époxy carbamazépine, présentent les limites de quantification les plus basses. Néanmoins, le niveau de limite de quantification ne suffit pas à expliquer la fréquence de résultats positifs comme le montre la figure 1.

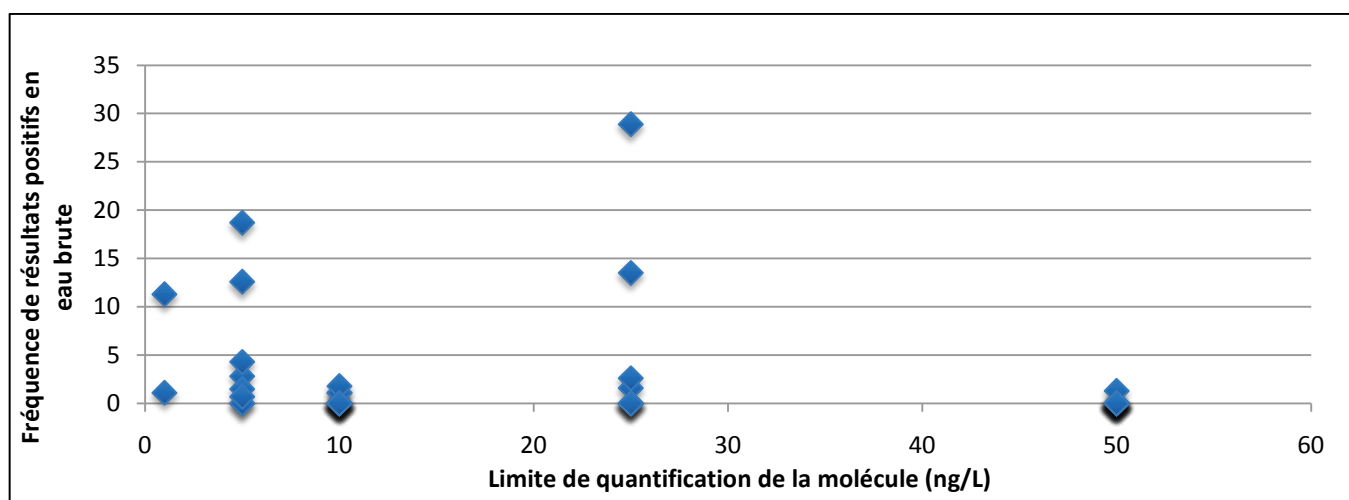


Figure 1: Fréquence de résultats positifs en fonction de la limite de quantification de la molécule

Les figures suivantes représentent l'occurrence des différentes molécules quantifiées en fonction de l'origine de l'eau (figures 2 et 3) et de la nature de l'eau (figures 4 et 5).

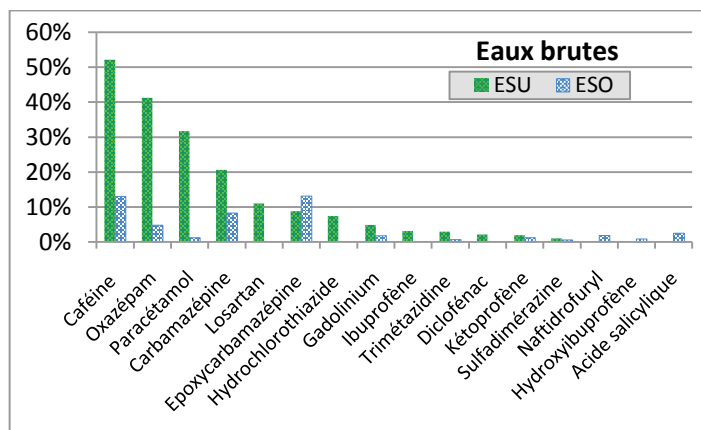


Figure 2 : Occurrence des différentes molécules quantifiées dans les ressources en fonction de l'origine de l'eau

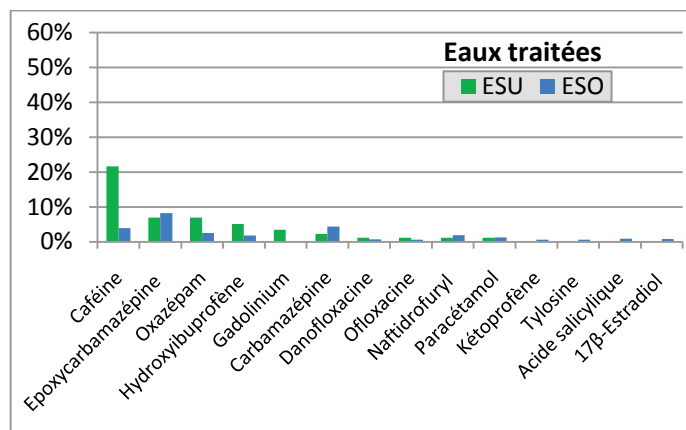


Figure 3 : Occurrence des différentes molécules quantifiées dans les EDCH en fonction de l'origine de l'eau

Les molécules retrouvées en eaux brutes et en eaux traitées sont sensiblement les mêmes. Néanmoins quelques spécificités sont observées :

- Les eaux brutes superficielles présentent des fréquences de quantification de molécules plus importantes que les eaux brutes souterraines (figure 2). Cette différence s'estompe lorsque l'on compare les fréquences de molécules quantifiées pour les eaux traitées.
- La caféine (marqueur de l'activité humaine domestique) est plus fréquemment quantifiée dans les eaux superficielles en eaux brutes et en eaux traitées (figure 4). Ainsi c'est la molécule la plus abondante en eaux brutes et eaux traitées pour les eaux superficielles (avec respectivement 50% et 20% d'occurrence) alors qu'elle n'arrive qu'en 2^{ème} position pour les eaux souterraines. Sa présence en eau souterraine ne semble pas pouvoir être liée à des ressources karstiques ou en nappe alluviale.
- La comparaison eaux brutes/eaux traitées pour les eaux superficielles semble illustrer une certaine efficacité des filières de traitement poussées mises en œuvre pour ce type de ressource (figure 4). Cette tendance restera à confirmer à la lumière des investigations complémentaires réalisées à partir des résultats de l'enquête sur les filières de traitement menée auprès des DT-ARS.

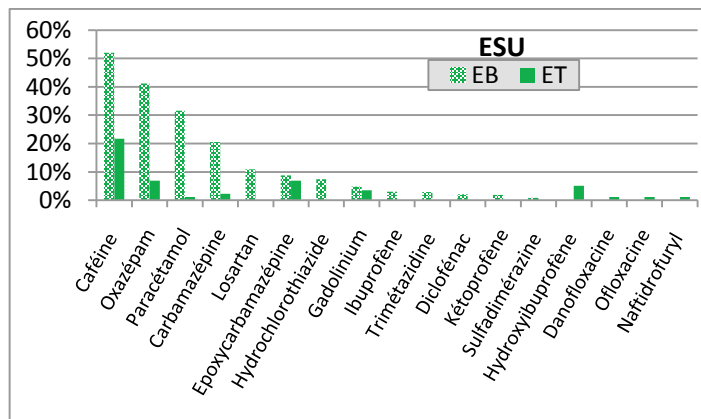


Figure 4: Occurrence des différentes molécules quantifiées en eaux d'origine superficielle

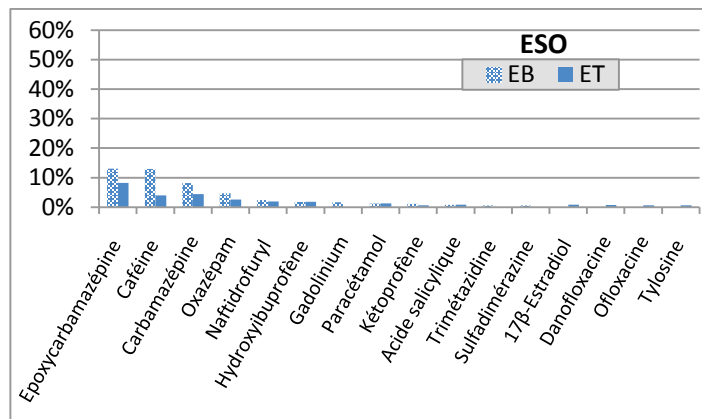


Figure 5 : Occurrence des différentes molécules quantifiées en eaux d'origine souterraine

Les figures 6 et 7 représentent le nombre de molécules quantifiées en eaux brutes et en eaux traitées dans les échantillons en fonction de la nature de l'eau (hors caféine). Ces graphiques mettent en évidence que :

- Les eaux brutes renferment généralement un plus grand nombre de molécules que les eaux traitées.
- Environ 35% des eaux brutes superficielles et 70% des eaux brutes souterraines ne renferment aucune molécule à des teneurs supérieures à la limite de quantification.
- Le nombre maximal de molécules quantifiées par échantillon est de 7 pour les eaux brutes superficielles et 4 pour les eaux brutes souterraines.
- Aucune molécule n'a été quantifiée pour environ 75% des eaux traitées. Environ 15% des échantillons d'eaux traitées contiennent une molécule et environ 10% en contiennent plus d'une.

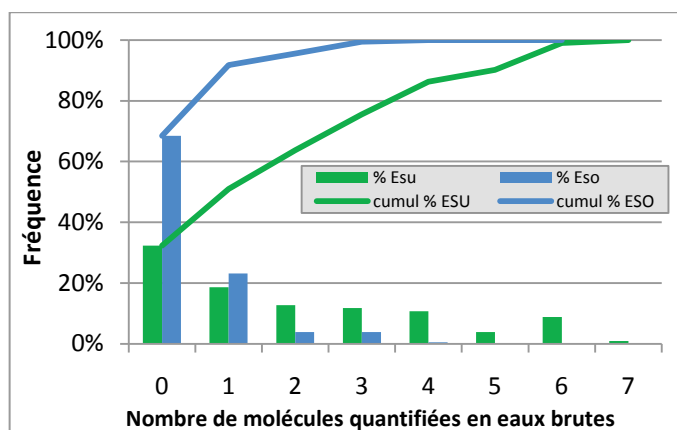


Figure 6 : Nombre de molécules quantifiées en eaux brutes en fonction de l'origine de l'eau

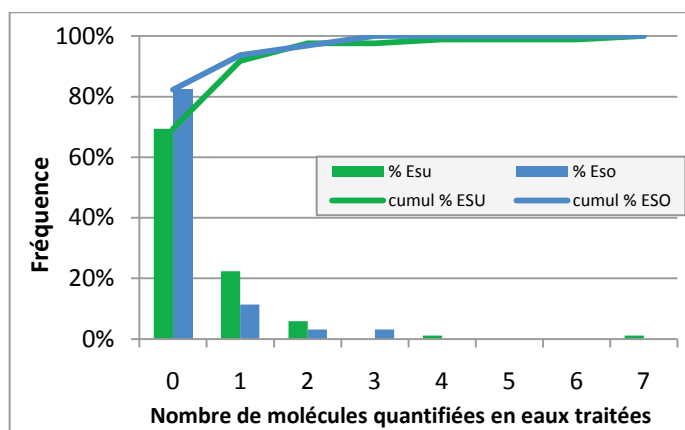


Figure 7 : Nombre de molécules quantifiées en eaux traitées en fonction de l'origine de l'eau

4.2. REPARTITION MEDICAMENTS HUMAINS ET MEDICAMENTS VETERINAIRES

La figure 8 présente le schéma de transfert des médicaments humains et vétérinaires vers les ressources en eaux.

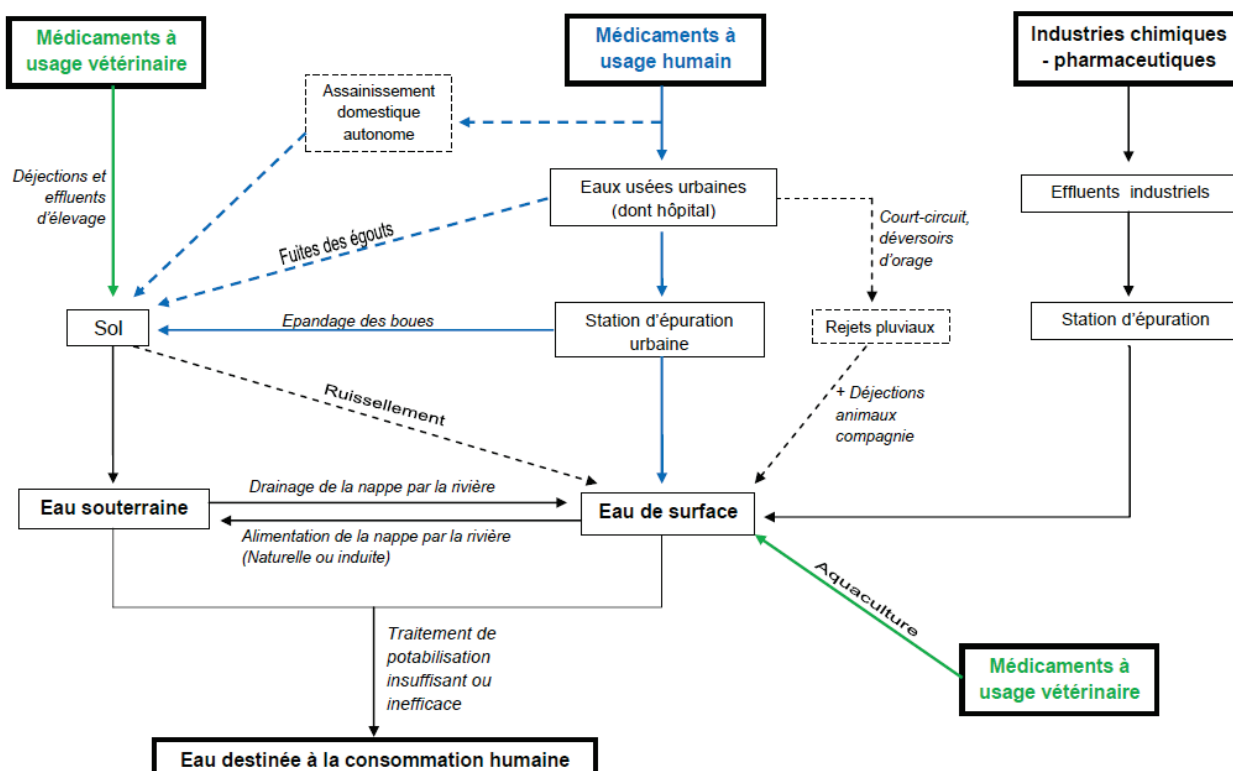


Figure 8 : Schéma de transfert des médicaments dans l'eau³

Le tableau V présente la répartition entre médicaments humains et médicaments vétérinaires dans les eaux brutes superficielles et les eaux brutes souterraines.

	% échantillons positifs (> LD) Médicaments humains	% échantillons positifs (> LD) Médicaments vétérinaires
Eaux superficielles	87 %	10 %
Eaux souterraines	57 %	5 %

Tableau IV : Répartition des médicaments humains et vétérinaires dans les eaux brutes superficielles et souterraines

Il apparaît que les médicaments humains contribuent principalement aux résultats positifs obtenus. Pour les médicaments humains comme pour les médicaments vétérinaires, les eaux superficielles présentent une fréquence de résultats positifs plus importante.

4.3. NIVEAUX DE CONCENTRATIONS EN EAUX BRUTES ET TRAITEES

Les figures 9 et 10 présentent les niveaux de concentrations cumulées obtenus pour des eaux d'origine souterraine et superficielle (hors caféine).

³ 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 »

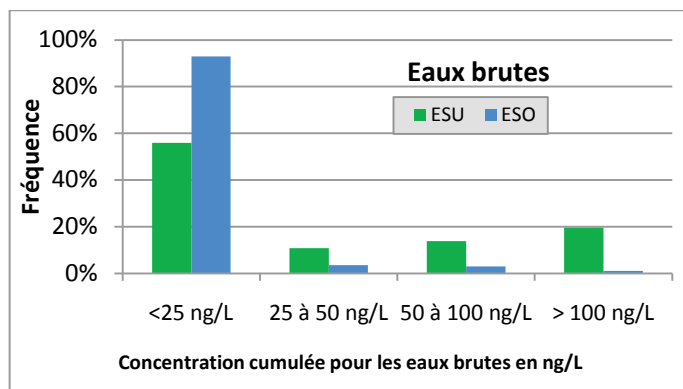


Figure 9 : Niveaux de concentrations cumulées de résidus de médicaments dans les eaux brutes

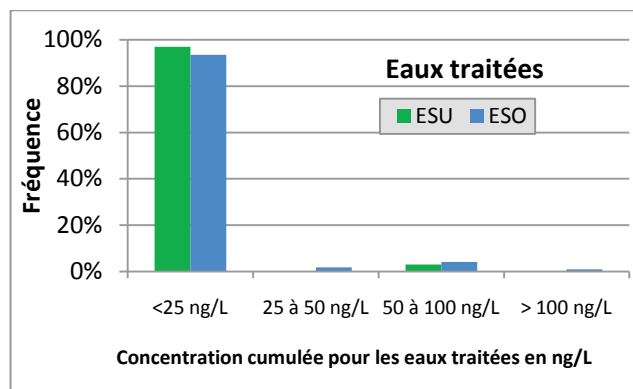


Figure 10 : Niveaux de concentrations cumulées de résidus de médicaments dans les eaux traitées

- Moins de 5 % des eaux traitées présentent une teneur cumulée supérieure à 100 ng/L. Cette proportion est sensiblement identique pour les eaux d'origine souterraine et superficielle.
- Les concentrations cumulées mesurées en eaux brutes sont sensiblement plus importantes. Toutefois, la majorité des eaux présente une teneur cumulée en résidus médicamenteux inférieure à 25 ng/L.
- Les concentrations cumulées en eaux brutes superficielles sont généralement supérieures à celles des eaux brutes souterraines.

Les figures 11 et 12 représentent le nombre de molécules quantifiées en fonction de la concentration cumulée en eaux brutes et traitées. Ces graphiques semblent mettre en évidence un lien entre le nombre de molécules quantifiées et les concentrations cumulées. Ce lien est beaucoup plus marqué pour les eaux brutes en raison des niveaux de concentrations plus importants.

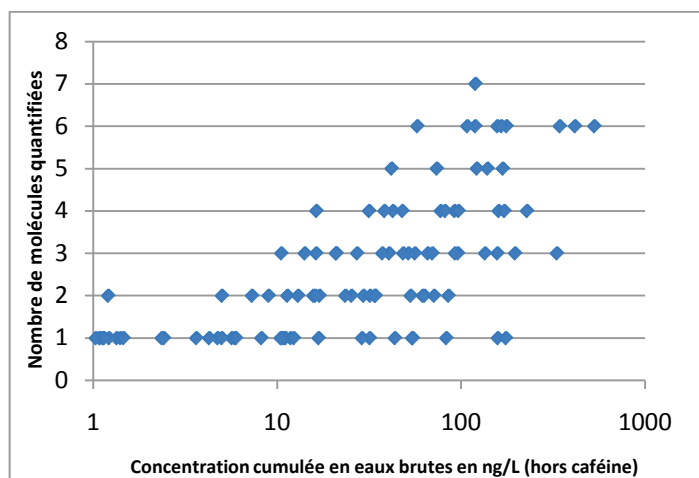


Figure 11 : Nombre de molécules quantifiées en eaux brutes en fonction de la concentration cumulée

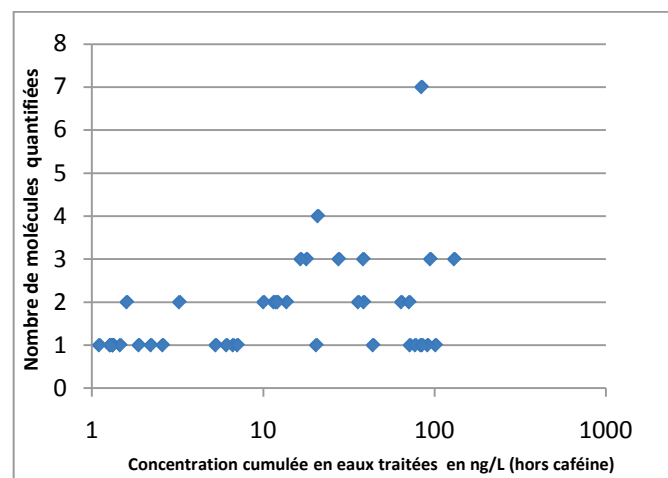


Figure 12 : Nombre de molécules quantifiées en eaux traitées en fonction de la concentration cumulée

4.4. VARIABLES EXPLICATIVES

4.4.1. QUALITE PHYSICO CHIMIQUE DE L'EAU ET RESIDUS MEDICAMENTEUX

Quelques analyses physico chimiques ont été réalisées au cours de cette campagne afin de rechercher un éventuel lien entre des indicateurs de la qualité de l'eau et la présence de résidus médicamenteux. Ainsi :

- La présence d'ammonium ou de phosphates serait susceptible de tracer une pression anthropique domestique (rejet station d'épuration) ou agricole.
- Le COT représente la charge organique globale de l'échantillon.
- Le bore utilisé dans la fabrication des détergents constitue en eau superficielle un bon traceur d'influence de rejets de station d'épuration. En effet, cet élément n'est pas éliminé en filière de traitement.

Les figures 13 à 16 représentent le pourcentage de résultats positifs en eaux brutes en fonction des différents niveaux de concentration pour ces différentes variables explicatives.

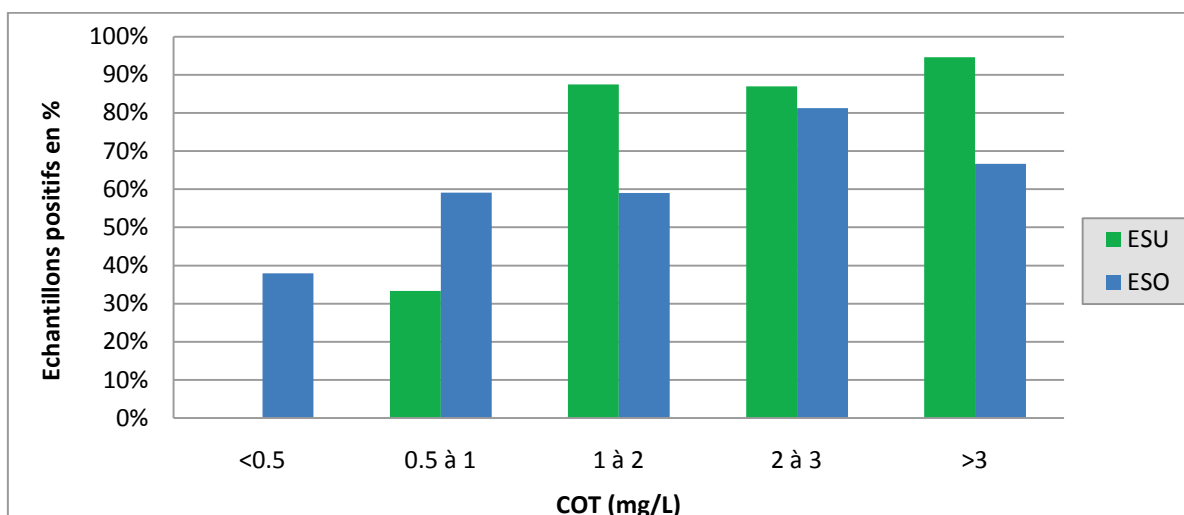


Figure 13 : Pourcentage de résultats positifs dans les ressources en fonction de la teneur en Carbone Organique Total

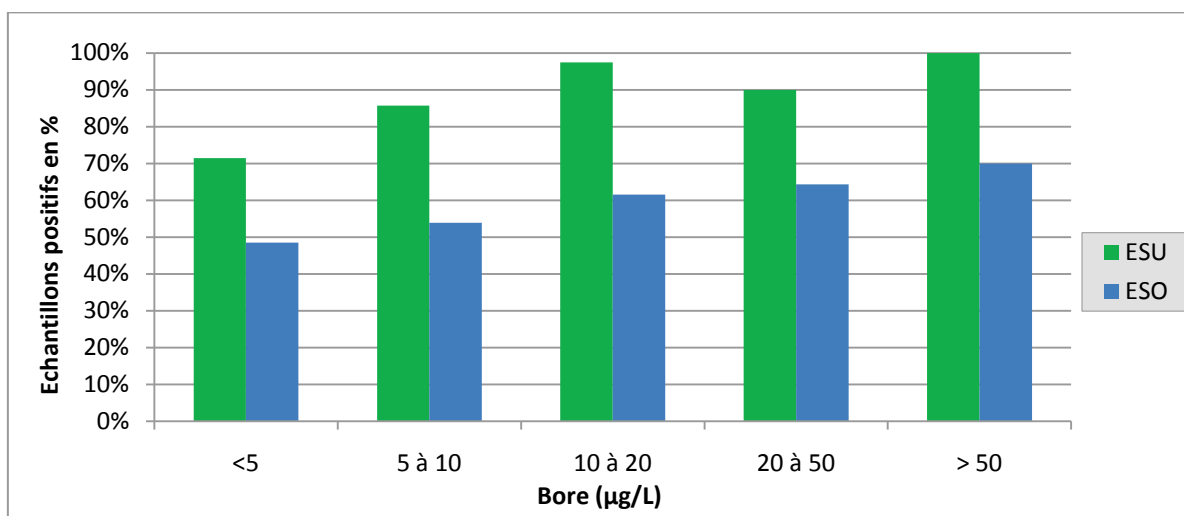


Figure 14 : Pourcentage de résultats positifs dans les ressources en fonction de la teneur en Bore

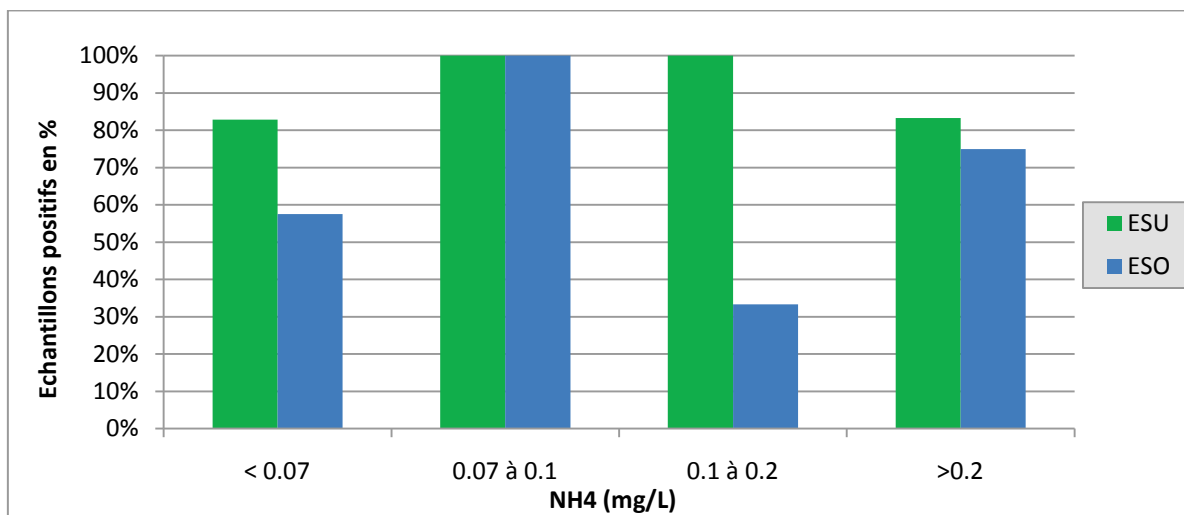


Figure 15 : Pourcentage de résultats positifs dans les ressources en fonction de la teneur en ammonium

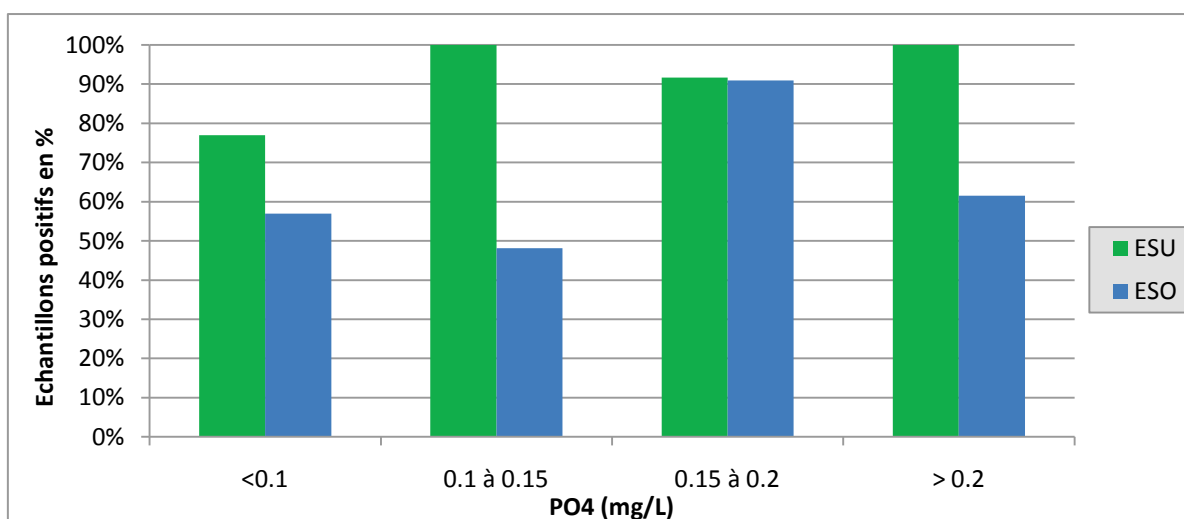


Figure 16 : Pourcentage de résultats positifs dans les ressources en fonction de la teneur en orthophosphates

Ces graphiques mettent en évidence :

- L'absence d'influence directe de la teneur en ammonium et orthophosphates sur les fréquences de résultats positifs.
- Les échantillons présentant une très faible teneur en carbone organique total (< 1mg/L) présentent une fréquence d'échantillons positifs sensiblement plus faibles.
- De même les échantillons présentant une faible teneur en bore présentent sensiblement des fréquences de résultats plus faibles en eaux souterraines et en eaux superficielles.

Néanmoins, ces tendances ne sont pas suffisamment marquées pour identifier un faciès d'eau en lien avec la présence de résidus médicamenteux.

4.4.2. EFFET SAISON

La figure 17 représente la fréquence de résultats positifs en eau brute en fonction de la période de prélèvement pour l'ensemble des molécules. Ce graphique ne constitue qu'une approche globale (avec un minimum de 12

échantillons pour chaque mois de prélèvement), puisque chaque site n'a fait l'objet que d'un seul prélèvement ponctuellement. Conformément à d'autres observations en France, ces résultats ne semblent pas mettre en évidence de saisonnalité, même dans le cas particulier des antibiotiques rarement détectés.

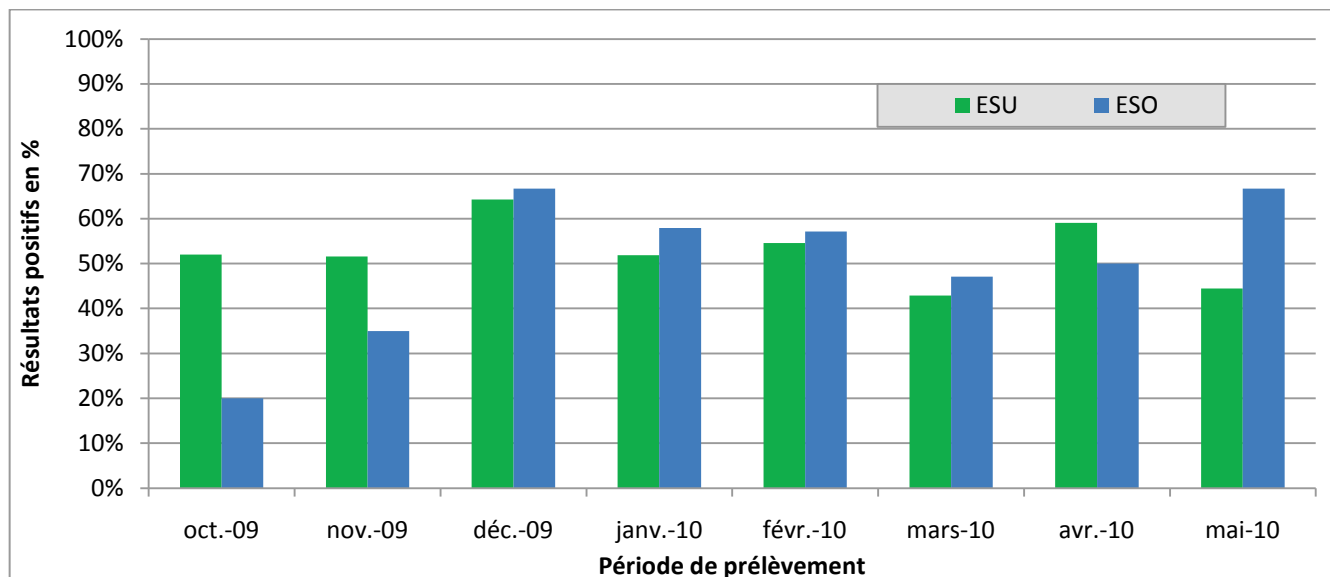


Figure 17 : Pourcentage de résultats positifs dans les ressources en fonction de la période de prélèvement

4.4.3. RESIDUS MEDICAMENTEUX ET TAILLE DES INSTALLATIONS

La figure 18 s'intéresse aux liens éventuels entre la taille des installations (représentée ici par le débit de production en m³/jour), la fréquence de résultats positifs et le nombre de molécules détectées dans les eaux brutes. Il en ressort que les plus petites installations (< à 100 m³/jour) ont une faible fréquence de résultats positifs (de l'ordre de 50%) et un nombre de molécules détectées plus faible que pour les grandes installations. Ces dernières peuvent atteindre une fréquence d'échantillons positifs de 90%. Néanmoins, la variation observée pour le nombre de molécules détectées en fonction de la taille de l'installation peut également être liée au fait que les plus grandes installations sont alimentées plutôt par des eaux superficielles. En effet, 100% des installations de débit journalier inférieur à 100 m³/jour proviennent d'eaux souterraines alors que 70 % des installations de débit supérieur à 10 000 m³/jour sont issues d'eaux superficielles.

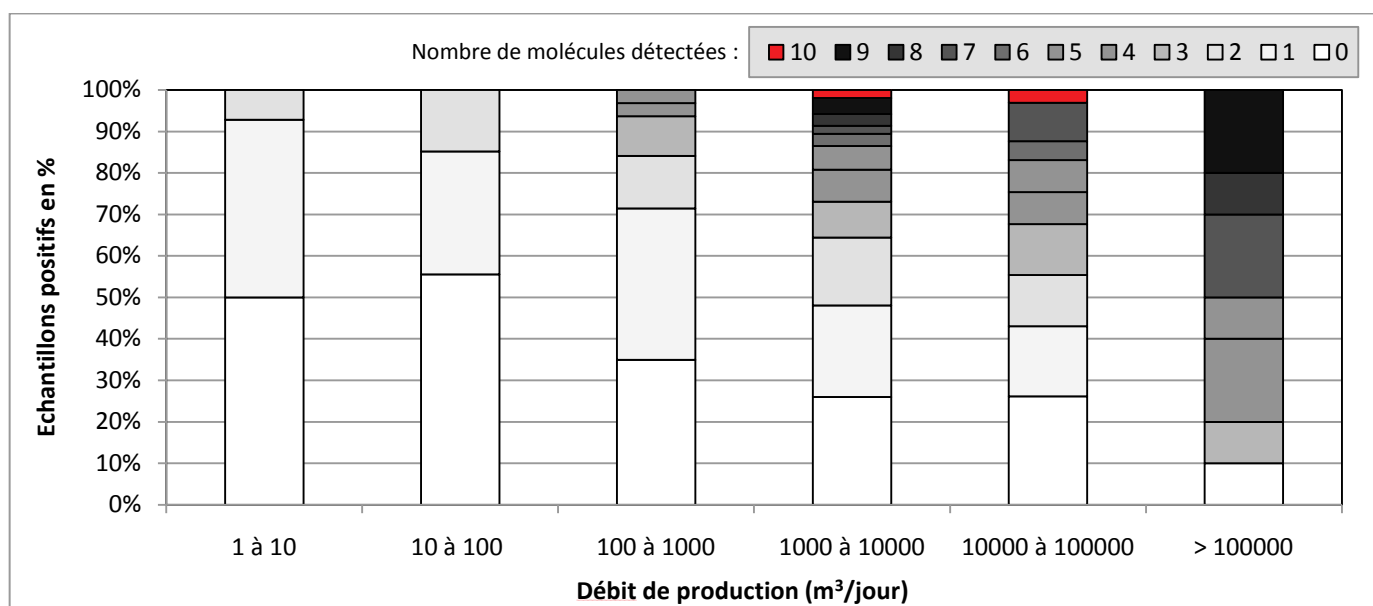


Figure 18 : Répartition du nombre de molécules détectées dans les eaux brutes en fonction du débit de production des installations

4.4.4. FILIERES DE TRAITEMENT

Lors de cette étude nationale, des questionnaires ont été complétés par les DT-ARS afin de mieux connaître les filières de traitement mises en œuvre. Quatre catégories de filières ont ainsi été identifiées :

- Simple désinfection (A1)
- Traitement physico-chimique simple (A2, par exemple filtration sur sable)
- Traitement poussé incluant ozonation et charbon actif (A3)
- Traitement membranaire. (A3)

L'efficacité de ces différentes filières a été estimée à partir des échantillons présentant des teneurs cumulées en médicaments supérieures à 100 ng/L. Au total ces résultats concernent 78 couples eaux brutes/eaux traitées. Les résultats mettent en évidence des abattements variables en fonction des filières de traitements et des molécules considérées. Pour les traitements poussés de type A3, les plus représentés (effectif de 56 sites), on observe une efficacité de l'ordre de 75 à 80 %. Cependant ces données (figures 19 à 26) doivent être interprétées avec prudence puisque la finalité de cette démarche n'était pas d'étudier spécifiquement l'efficacité des filières de traitement, En effet :

- Le nombre d'échantillons positifs est relativement faible, en particulier pour les traitements membranaires.
- Un seul prélèvement a été réalisé par site sans prendre en compte l'effet piston.
- A certaines eaux traitées peuvent correspondre plusieurs ressources en eau brute dont une seule a été analysée (environ 10 à 20 % des cas)
- L'apparente élimination de certains composés peut être liée à la faible stabilité de certaines molécules en présence de chlore et/ou la transformation des molécules mères en produits de dégradation.

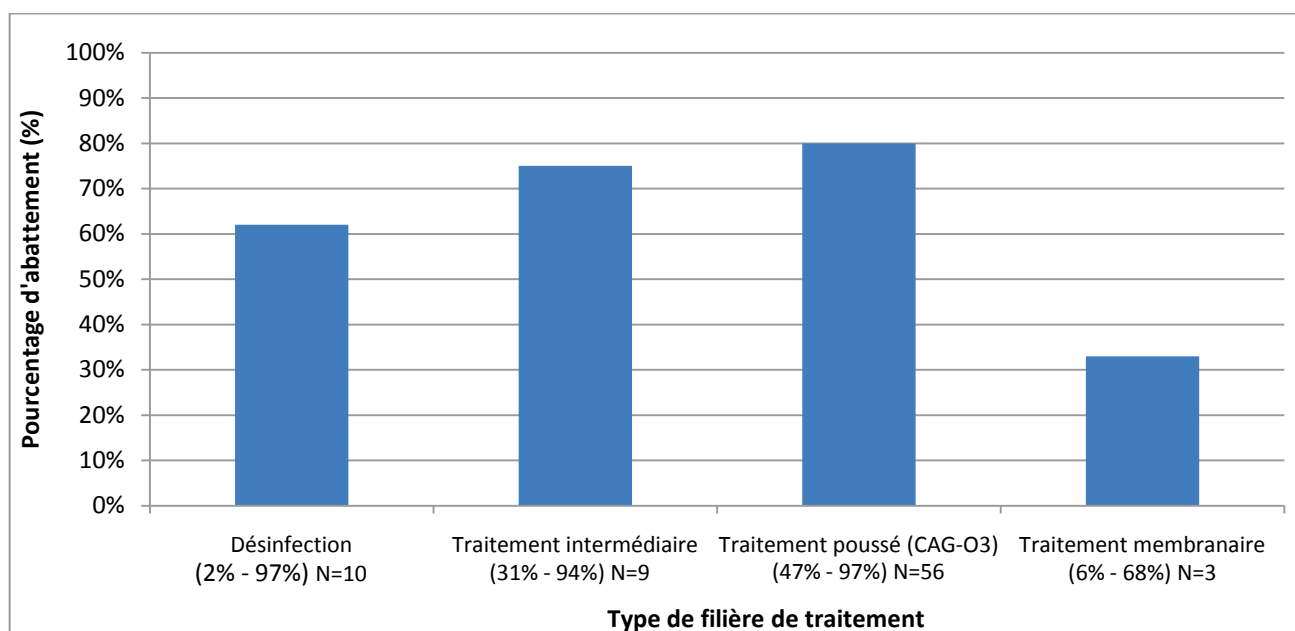


Figure 19 : Abattement moyen en fonction de la filière de traitement intermédiaire ou physico-chimique

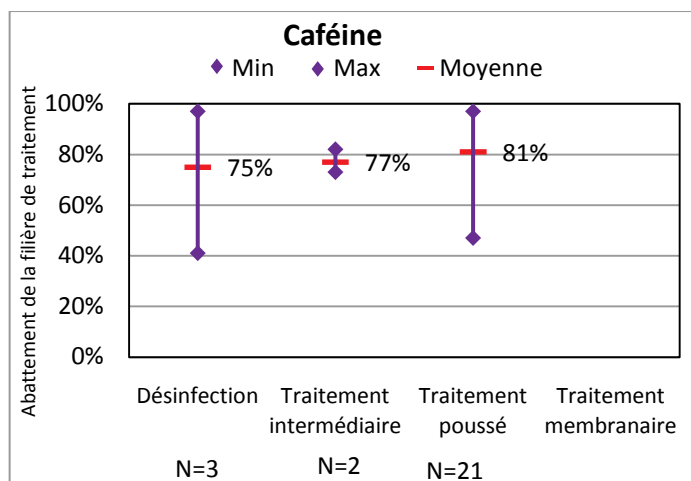


Figure 20 : Abattement minimum, maximum et moyen en fonction de la filière de traitement pour la caféine

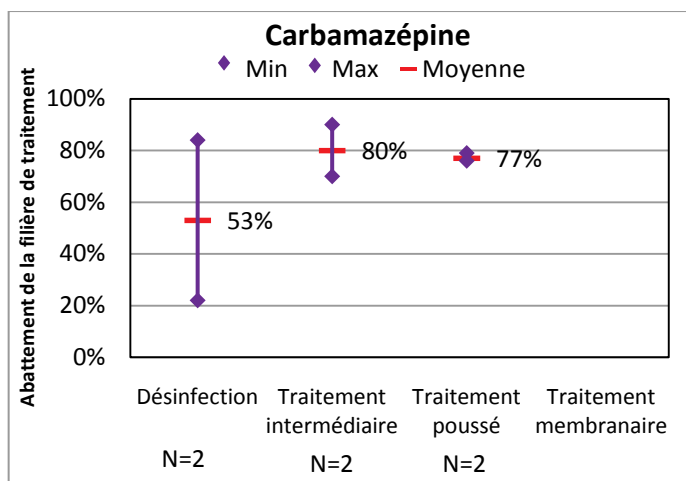


Figure 21 : Abattement minimum, maximum et moyen en fonction de la filière de traitement pour la carbamazépine

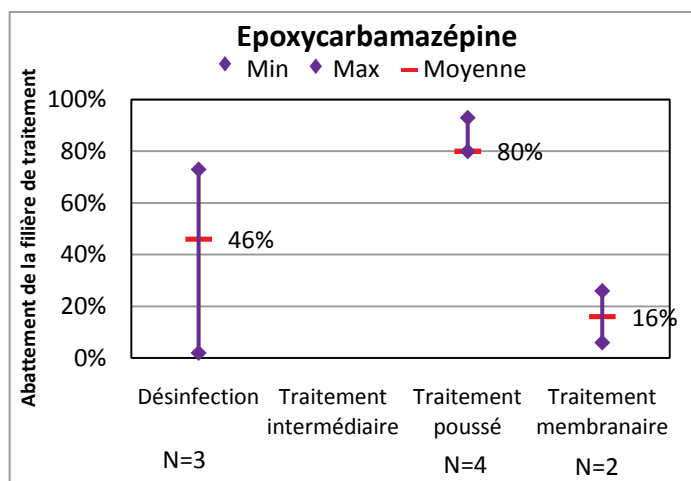


Figure 22 : Abattement minimum, maximum et moyen en fonction de la filière de traitement pour l'époxycarbamazépine

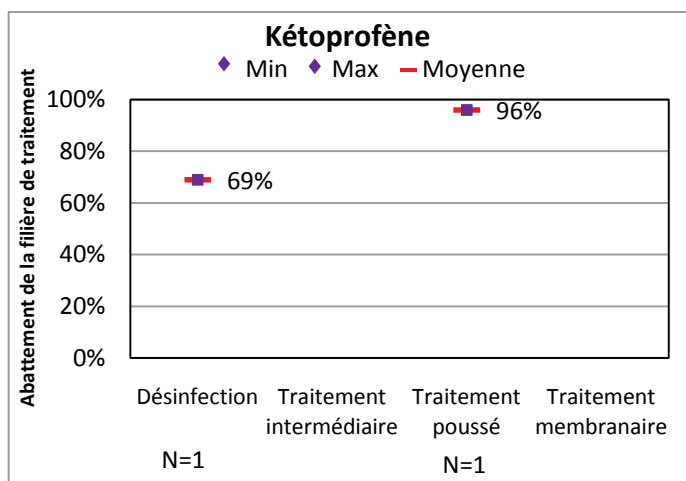


Figure 23 : Abattement minimum, maximum et moyen en fonction de la filière de traitement pour le kétoprofène

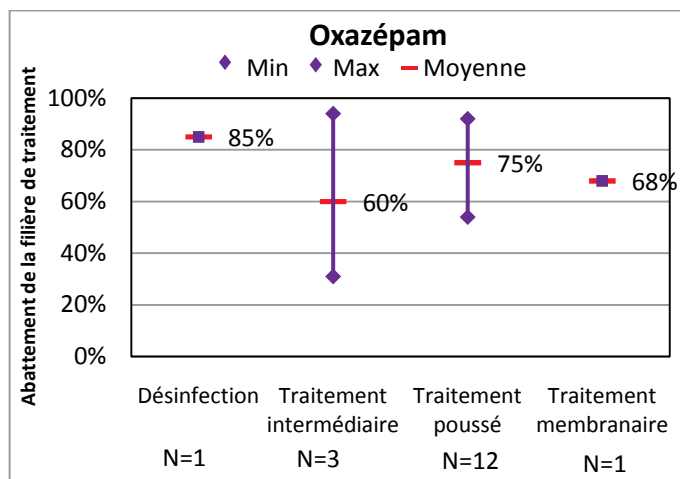


Figure 24 : Abattement minimum, maximum et moyen en fonction de la filière de traitement pour l'oxazépam

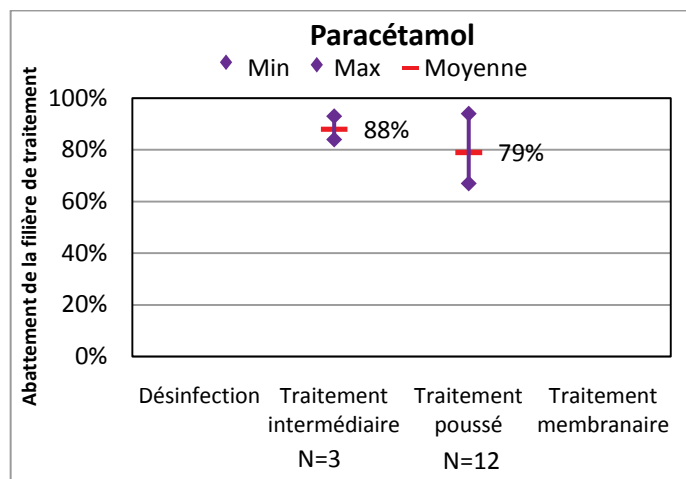


Figure 25 : Abattement minimum, maximum et moyen en fonction de la filière de traitement pour le paracétamol

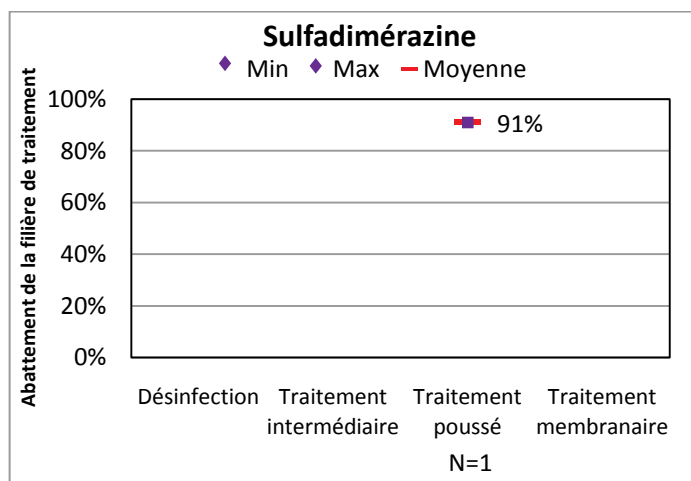


Figure 26 : Abattement minimum, maximum et moyen en fonction de la filière de traitement pour la sulfadimérazine

4.4.5. ENQUETES ENVIRONNEMENTALES DES SITES.

Les questionnaires complétés par les DT-ARS prenaient également en compte des données environnementales telles que des rejets de station d'épuration, des rejets agricoles, industriels ou hospitaliers pouvant influencer le captage considéré.

La figure 27 représente la fréquence de résultats positifs en fonction des différentes pressions anthropiques renseignées dans le questionnaire.

Les critères définis étaient les suivants :

- pour les eaux superficielles, présence d'un rejet à moins de 10 km du captage
- pour les eaux souterraines, présence d'un rejet dans l'aire d'alimentation du captage
- les rejets ci-dessus étaient identifiés en tant que domestiques, hospitaliers, industriels ou agricoles.

Au total 174 questionnaires ont été dépouillés. Ces réponses mettent en évidence :

- Dans 29% des cas, aucune influence d'origine anthropique n'est répertoriée. Ces sites concernent principalement des eaux souterraines (84% des ressources déclarées non influencées). La fréquence d'échantillons positifs en médicaments est de l'ordre de 30% en eau souterraine et en eau superficielle. A titre de comparaison, sans prendre en compte l'environnement des sites, les occurrences globales sont de 30% des eaux brutes positives pour les eaux souterraines et 70 % des eaux brutes superficielles.
- Pour 71% des sites, les DT-ARS ont déclaré que le captage était influencé par une origine anthropique (domestique – industrielle – agricole ou hospitalière). Ces captages influencés sont principalement des eaux superficielles (2/3 des sites). La fréquence d'échantillons positifs reste faible pour les eaux souterraines influencées (33% des cas), mais atteint 79% des résultats positifs dans le cas de captages d'eaux superficielles.

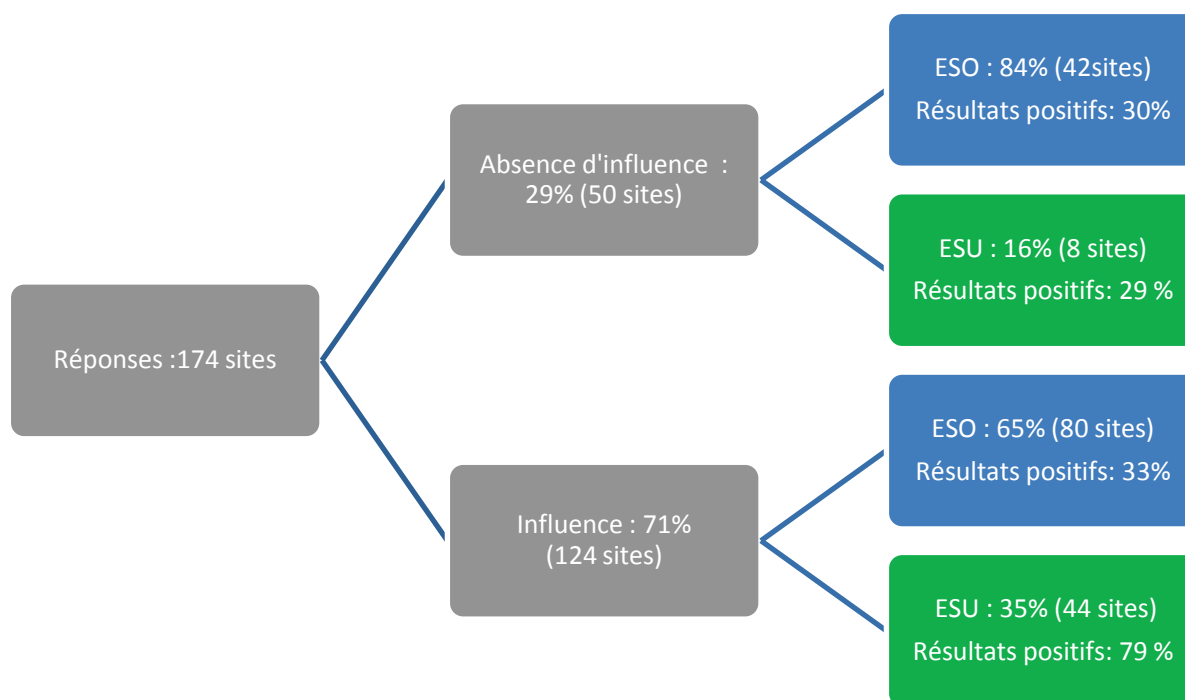


Figure 27 : Répartition des réponses des DT-ARS en fonction des pressions anthropiques et industrielles et du pourcentage de résultats positifs obtenus

4.4.6. PRESENCE CONCOMITANTE DE MOLECULES

4.4.6.1. MOLECULES SENTINELLES

Dans cette campagne, la caféine a été utilisée comme traceur de l'activité humaine domestique, un des objectifs étant de déterminer si la présence de ce marqueur dans une eau de consommation est susceptible de prévoir la présence de résidus médicamenteux. Les tableaux VI et VII présentent la robustesse de cet indicateur et croisent les résultats positifs et négatifs pour la caféine et les résidus médicamenteux. Ce marqueur aboutit à :

- 73% de prédictions satisfaisantes pour les eaux brutes avec 55 % des échantillons pour lesquels on n'observe ni caféine ni résidus médicamenteux et 18 % des échantillons pour lesquels on observe une présence simultanée de médicaments et de caféine.
- Ce taux de prédiction satisfaisant atteint 82% pour les eaux traitées principalement en raison de l'absence simultanée de caféine et de résidus médicamenteux dans 79 % des cas.

Note : La proportion de médicaments vétérinaires détectés étant faible au regard de la contribution des médicaments humains, il n'a pas été nécessaire d'étudier spécifiquement le lien entre caféine et médicaments humains.

Eau Brute	Résidus médicamenteux non quantifiés	Résidus médicamenteux quantifiés
Caféine non quantifiée	55 %	17 %
Caféine quantifiée	10 %	18 %

Tableau V : Présence concomitante de caféine et résidus médicamenteux en eaux brutes

Eau Traitée	Résidus médicamenteux non quantifiés	Résidus médicamenteux quantifiés
Caféine non quantifiée	79 %	11 %
Caféine quantifiée	7 %	3 %

Tableau VI : Présence concomitante de caféine et des autres résidus médicamenteux en eaux traitées

De même, le traceur carbamazépine a été testé afin de vérifier son caractère prédictif par rapport à la présence d'autres médicaments (tableaux VIII et IX). Les résultats mettent en évidence :

- 77% de prédiction satisfaisante en eaux brutes
- 88% de prédiction satisfaisante en eaux traitées. Cet indicateur aboutirait à un risque de faux négatif dans 11% des cas. (absence de carbamazépine mais présence d'autres résidus médicamenteux)

Eau Brute	Résidus médicamenteux non quantifiés	Résidus médicamenteux quantifiés
Carbamazépine non quantifiée	65 %	23 %
Carbamazépine quantifiée	1%	12 %

Tableau VII : Présence concomitante de carbamazépine et des autres résidus médicamenteux en eaux brutes

Eau Traitée	Résidus médicamenteux non quantifiés	Résidus médicamenteux quantifiés
Carbamazépine non quantifiée	85 %	11%
Carbamazépine quantifiée	1%	3%

Tableau VIII : Présence concomitante de carbamazépine et des autres résidus médicamenteux en eaux traitées

4.4.6.2. MOLECULES MERES ET METABOLITES

Les tableaux X et XI représentent la fréquence de présence concomitante de carbamazépine et de son métabolite l'époxycarbamazépine. Les résultats mettent en évidence :

- 82% de prédiction satisfaisante pour les eaux brutes
- 94% de prédiction satisfaisante pour les eaux traitées.

Eau Brute	Epoxy-carbamazépine non quantifiée	Epoxy-carbamazépine quantifiée
Carbamazépine non quantifiée	78 %	9 %
Carbamazépine quantifiée	9 %	4 %

Tableau IX : Présence concomitante de carbamazépine et d'époxy-carbamazépine en eaux brutes

Eau Traitée	Epoxy-carbamazépine non quantifiée	Epoxy-carbamazépine quantifiée
Carbamazépine non quantifiée	91 %	5 %
Carbamazépine quantifiée	1 %	3 %

Tableau X : Présence concomitante de carbamazépine et d'époxy-carbamazépine en eaux traitées

4.4.7. PROPRIETES PHYSICO CHIMIQUES DES MOLECULES

L'occurrence des différentes molécules dans les eaux de consommation a été confrontée aux propriétés physico-chimiques des molécules (tableau XII). La fréquence de détection ne semble pas liée directement à une propriété spécifique des molécules.

Néanmoins, il est important de noter que les molécules les moins stables sous l'action du chlore n'ont pas été retrouvées dans cette campagne. Les fréquences de détection semblent en accord avec les demi-vies recensées dans la littérature à l'exception de l'acide salicylique et de la tylosine peu stables dans l'environnement mais retrouvées ponctuellement dans cette campagne. Les molécules les plus sensibles au chlore, tels que la sulfadimérazine, l'amoxicilline et les hormones, n'ont pas été retrouvées dans les eaux destinées à la consommation humaine.

Molécules	log Kow	Demi-vie	Action du chlore
Caféine	(-0,07)		⁴
Epoxy-carbamazépine			
Carbamazépine	2,45	1000 à 10000 h ⁵	⁴
Hydroxyibuprofène			
Oxazépan	2.24		
Naftidrofuryl	5.37		
Danofloxacine			
Paracétamol	0,46	< 1 jour ⁶	
Acide salicylique	1,19 / 2,3		
Ibuprofène	3,97	< 1 jour ⁷	⁵
Tylosine	1,63 / 3,5	3 - 8 jours ⁸	
Ofloxacine	0,35	10,6 jours ⁹	
Florfenicol	<2,5	4-5 jours ¹⁰	
Kétoprofène	3,12		¹¹
Hydrochlorothiazide	(-0,07)		

⁴ Gibs, J. (2006). Persistence of pharmaceuticals and other organic compounds in chlorinated drinking water as a function of time.

⁵ Lei, H. (2007). 3D QSPR models for the removal of trace organic contaminants by ozone and free chlorine.

⁶ Académie Nationale de Pharmacie (2008). Médicaments et environnement.

⁷ Yamamoto, H. (2009). Persistence and partitioning of eight selected pharmaceuticals in the aquatic environment: Laboratory photolysis, biodegradation, and sorption experiments.

⁸ Jjemba, P.K. (2002). The potential impact of veterinary and human therapeutic agents in manure and biosolids on plants grown on arable land: A review.

⁹ Zuccato, E. (2005). Identification of the pharmaceuticals for human use contaminating the Italian aquatic environment.

¹⁰ Halling-Sorensen B. (1998). Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment- A review.

¹¹ Huber, M.M. (2005). Oxidation of pharmaceuticals during water treatment with chlorine dioxide

Estrone	3,13 / 3,43		+++ ¹¹
Clorsulon	1,09		
Losartan	4,01		
Diclofénac	4,51	< 1 jour	++++ ¹¹
17β-Estradiol	4,01		+++
Amlodipine	3		
Trimétazidine	0,63		
Ramiprilate	0,22		
Ramipril	3,32		
Altrénogest	3,71		
Amoxicilline	0,87	< 2 jours ¹²	++++ ¹³
Ampicilline	1,35/1,45		
Aténolol	0,16	45,2 h à pH 7,4 ⁵	+ (réaction rapide avec le chlore mais réversible) ¹⁴
Cyclophosphamide	0,63	> 365 jours ⁶	+ ¹¹
Dicyclanil			
Doxycycline	(-0,02)		
Erythromycine	3,06	> 365 jours ^[9,10]	
Fluvoxamine	1,12		
Ifosfamide	0,86	> 365 jours ⁶	+ ¹¹
Levamisole	2,87 / 1,84		
Lévonorgestrel	3,48		
Lincomycine	0,29 / 0,56		
Métrifonate	0,51 / 0,57		
Parconazole			
Progestérone	3,87		+ ¹⁵
Ranitidine	0,27		
Sulfadimérazine	0,19 / 0,89	> 365 jours	+++
Furosémide	2,03		
Pravastatine	2,42/3,1		

Tableau XII : Propriétés physico chimiques des molécules étudiées

4.4.8. CONFRONTATION AVEC LES DONNEES DISPONIBLES.

Les résultats de cette campagne ont été confrontés avec les données disponibles de la base Sise-Eaux, issues notamment des campagnes régionales réalisées en 2007-2008.

16 sites étudiés répartis sur les bassins Loire-Bretagne, Adour-Garonne et Rhône-Méditerranée-Corse sont similaires à ceux de cette étude.

12 molécules étudiées lors des campagnes régionales sont communes avec les 45 molécules dosées par l'Anses. Les molécules les plus retrouvées sont sensiblement les mêmes avec la carbamazépine et l'oxazépam. Les concentrations

¹² Jjemba, P.K. (2006). Excretion and ecotoxicity of pharmaceutical and personal care products in the environment

¹³ Navalon, S. (2007). Reaction of chlorine dioxide with emergent water pollutants: Product study of the reaction of three β-lactam antibiotics with ClO₂.

¹⁴ Lee, Y. (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)

¹⁵ Deborde, M. (2008). Reactions of chlorine with inorganic and organic compounds during water treatment—Kinetics and mechanisms: A critical review.

maximales retrouvées dans la campagne nationale sont sensiblement plus importantes, probablement en raison du grand nombre d'échantillons analysés.

La fréquence de résultats positifs (>LQ) toutes natures et ressources d'eau confondues est sensiblement la même entre l'étude nationale et les campagnes régionales.

5. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Cette campagne nationale a permis de dresser un état des lieux des niveaux de concentration en résidus médicamenteux avec un taux de couverture d'environ 25 % de l'eau de consommation produite en France.

Parmi la liste de 76 molécules prioritaires, 45 molécules ont pu être dosées avec des limites de quantification de 1 à 50 ng/L grâce à une méthode d'analyse multi-résidus par SPE LC-MSMS.

En eaux traitées, sur les 45 molécules recherchées, 19 molécules ont été détectées au moins 1 fois, dont 14 à des teneurs supérieures à la limite de quantification. 75% de ces eaux ne contiennent aucune molécule quantifiable et 15% des échantillons renferment au maximum une molécule. Plus de 90% des échantillons présente une concentration cumulée inférieure à 25 ng/L. La teneur cumulée maximale est de 131 ng/L dans un échantillon.

Dans les ressources brutes, 30 molécules ont été détectées au moins 1 fois, dont 16 à des teneurs supérieures à la limite de quantification avec des teneurs maximales de l'ordre de 400 ng/L pour moins de 1 % des échantillons. Celles-ci renferment généralement un plus grand nombre de molécules que les eaux traitées.

La confrontation de la liste des 45 molécules dosées par rapport aux 76 molécules d'intérêt de la liste prioritaire met en évidence une bonne couverture pour les classes thérapeutiques suivantes : antibiotiques humains et vétérinaires, anti-inflammatoires non stéroïdiens, cardiovasculaires. Des besoins d'investigations complémentaires ont été mis en évidence pour les anticancéreux, les anticoccidiens, les antiparasitaires et la metformine pour confirmer la forte occurrence de cette molécule observée lors des campagnes régionales. Enfin, il faut noter que toutes les molécules propriétaires n'ont pas pu être analysées en raison des difficultés pour se procurer les standards.

Perspectives

Ces résultats permettront d'approcher l'exposition des consommateurs aux résidus de médicaments via l'eau destinée à la consommation humaine.

Environ 1/3 des molécules de la liste prioritaire n'a pas été accessible par la méthode multi-résidus mise en œuvre. Il serait intéressant de continuer à travailler sur des développements analytiques afin de mieux couvrir cette liste prioritaire, en assurant la standardisation des méthodes par des exercices inter-laboratoires et des travaux de normalisation. Cela concerne des besoins de méthodes plus spécifiques et plus sensibles pour les hormones. La stratégie de hiérarchisation des résidus de médicaments d'intérêt sur la base des résultats associés au contexte environnemental des sites prélevés pourrait être revue en prenant en compte l'actualisation des données de consommation disponibles dans le rationnel de hiérarchisation.

La campagne de confirmation des échantillons positifs soulève le problème de la façon d'opérer pour les prélèvements. L'échantillonnage passif sur quelques sites expérimentaux serait une technique complémentaire à mettre en place pour mieux appréhender la variabilité temporelle des concentrations.

Il est difficile d'établir une typologie de sites présentant des teneurs importantes en résidus médicamenteux, néanmoins afin d'identifier les secteurs à risque, les futurs travaux pourraient:

- Se focaliser sur les eaux d'origine superficielle présentant un débit de production important,
- Sélectionner les sites en fonction de leur vulnérabilité vis-à-vis de rejets identifiés,
- Une prise en compte des métabolites semble également incontournable puisque les molécules sont susceptibles d'être métabolisées dans l'organisme ou partiellement dégradées dans l'environnement. Cette campagne a d'ailleurs montré que les métabolites recherchés (6 molécules sur les 45) sont retrouvés relativement souvent dans les échantillons analysés,
- Une poursuite des investigations sur des molécules sentinelles permettrait de mieux appréhender la diversité des molécules présentes sur le marché,
- L'étude de l'efficacité des filières de traitement (rejets et potabilisation) à travers des projets plus spécifiques,
- Enfin, le comportement de ces molécules en réseaux de distribution, c'est-à-dire après l'étape de potabilisation, devrait être étudié afin de mieux évaluer l'exposition réelle de la population.

Ces perspectives s'inscrivent dans les recommandations de recherche établies par le groupe d'appui scientifique dans le cadre du plan national des résidus de médicaments, auquel a participé le Laboratoire d'hydrologie de Nancy.

ANNEXE 1

Criticité calculée et classement par classe thérapeutique pour les molécules
recherchées lors de la campagne nationale¹⁶.

Molécule	Criticité	Classement par famille thérapeutique (/nombre de molécules dans la famille)	Commentaire/raison de l'inclusion
Caféine			Traceur de l'activité anthropique domestique
10,11-époxy-carbamazépine			Métabolite de la carbamazépine
Carbamazépine	84	9 ^{ème} médicament du SNC (/30)	
2-hydroxy-ibuprofène			Métabolite de l'ibuprofène
Oxazépam	15	16 ^{ème} médicament du SNC (/30)	
Naftidrofuryl	75871	2 ^{ème} cardiovasculaire (/26)	
Danofloxacine	11	18 ^{ème} antibiotique vétérinaire (/62)	1 ^{ère} quinolone vétérinaire
Paracétamol	533956	3 ^{ème} divers (/39)	1 ^{er} analgésique
Acide salicylique			Métabolite de l'acide acétylsalicylique
Ibuprofène	60	2 ^{ème} AINS(/6)	
Tylosine	60	9 ^{ème} antibiotique vétérinaire (/62)	1 ^{er} macrolide vétérinaire
Ofloxacine	52	5 ^{ème} antibiotique (/20)	1 ^{ère} fluoroquinolone
Florfénicol	8	20 ^{ème} antibiotique vétérinaire (/62)	1 ^{er} phénicol vétérinaire
Kétoprofène	14	3 ^{ème} AINS (/6)	
Hydrochlorothiazide	1222	13 ^{ème} divers (/39)	1 ^{er} diurétique
Estrone			Métabolite de l'estradiol
Clorsulon	7498	4 ^{ème} antiparasitaire vétérinaire (/36)	
Losartan	30	18 ^{ème} cardiovasculaire (/26)	Représentant des sartans
Diclofénac	7	6 ^{ème} AINS (/6)	Méthode d'analyse développée pour l'EIL
17β-Estradiol	330	2 ^{ème} hormone (/28)	
Amlodipine	20	19 ^{ème} cardiovasculaire (/26)	Représentant des inhibiteurs calciques
Trimétazidine	27398	4 ^{ème} cardiovasculaire (/26)	
Ramiprilate			Métabolite du ramipril
Ramipril	8959	5 ^{ème} cardiovasculaire (/26)	
Altrénogest			Représentant des hormones vétérinaires
Amoxicilline	1666	1 ^{er} antibiotique (/20)	1 ^{ère} β-lactamine
Ampicilline	559	3 ^{ème} antibiotique vétérinaire (/62)	1 ^{ère} β-lactamine vétérinaire
Aténolol	7885	8 ^{ème} cardiovasculaire (/26)	Représentant des β-bloquants
Cyclophosphamide	312	3 ^{ème} anticancéreux (/59)	
Dicyclanil	10220	3 ^{ème} antiparasitaire vétérinaire (/36)	
Doxycycline	31	6 ^{ème} antibiotique (/20)	1 ^{ère} cycline
Erythromycine	93	4 ^{ème} antibiotique (/20)	1 ^{er} macrolide
Fluvoxamine	482	5 ^{ème} médicament du SNC (/30)	
Ifosfamide	3	10 ^{ème} anticancéreux (/59)	
Lévamisole	14718	2 ^{ème} antiparasitaire vétérinaire (/36)	
Lévonorgestrel	454	1 ^{ère} hormone (/28)	
Lincomycine	21	15 ^{ème} antibiotique vétérinaire (/62)	1 ^{er} « divers » vétérinaire
Métrifonate	3560	6 ^{ème} antiparasitaire vétérinaire (/36)	
Parconazole	4445	5 ^{ème} antiparasitaire vétérinaire (/36)	
Progestérone	247	3 ^{ème} hormone (/28)	
Ranitidine	5012	9 ^{ème} divers (/39)	1 ^{er} antiacide
Sulfadimérazine	3	27 ^{ème} antibiotique vétérinaire (/62)	1 ^{er} sulfamide vétérinaire

¹⁶ Afssa (2008) - Hiérarchisation des résidus de médicaments d'intérêt pour l'analyse des ressources et des eaux traitées.

Furosémide	53	22 ^{ème} divers (/39)	2 ^{ème} diurétique
Pravastatine	5485	9 ^{ème} cardiovasculaire (/26)	Représentants des statines



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
27-31 avenue du général Leclerc
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr