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

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Février 2013 Édition scientifique

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

anses
agence nationale de sécurité sanitaire alimentation, environnement, travail

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

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Février 2013 Édition scientifique

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

anses
agence nationale de sécurité sanitaire alimentation, environnement, travail

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 17 février 2013

AVIS
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 résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine : méthode générale et application à la carbamazépine et à la danofloxacine »

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'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses, précédemment Agence française de sécurité sanitaire de l'alimentation - Afssa) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm, précédemment Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé - Afssaps) ont été saisies conjointement le 28 juillet 2009 par le Directeur général de la santé d'une demande d'avis relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de résidus de médicaments dans l'eau destinée à la consommation humaine (EDCH).

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

1.1. Contexte de la saisine

Plus de 3 000 principes actifs à usage humain et 300 à usage vétérinaire sont actuellement disponibles sur le marché français. Ce sont des molécules sélectionnées, produites et employées pour leurs effets biologiques et qui se caractérisent par une très grande diversité de structures chimiques et d'activité.

De nombreuses études ont montré la présence de molécules à usage thérapeutique ou diagnostic dans des eaux de surface ou des eaux souterraines à des concentrations variant du nanogramme par litre au microgramme par litre. Certaines de ces ressources servent pour la production d'EDCH et des résidus de médicaments ont parfois été identifiés dans des EDCH en France. Les réglementations européennes et françaises relatives à la qualité des eaux ne prévoient pas de rechercher les résidus de médicaments dans les EDCH.

1.2. Objet de la saisine

La Direction générale de la santé (DGS) a saisi conjointement l'Anses et l'Ansm d'une demande d'avis relatif à l'évaluation des risques sanitaires (ERS) liés à la présence de résidus de médicaments dans l'EDCH. Il s'agit de définir une méthode générale pour l'ERS liés à la présence de résidus de médicaments dans l'EDCH et d'en tester l'application sur une molécule utilisée en médecine humaine (la carbamazépine) et une molécule utilisée en médecine vétérinaire (la danofloxacine), molécules quantifiées dans des EDCH lors de la campagne nationale d'analyses de 2011 du Laboratoire d'hydrologie de Nancy (LHN) de l'Anses[1].

L'Anses a, dans un premier temps, répondu par un rapport publié en juin 2010 au volet concernant l'exposition *via* l'EDCH pour les médicaments humains et vétérinaires (Afssa, 2010). Afin de présenter la méthode d'ERS dans son ensemble, le présent avis reprend le volet publié en 2010 avec les mises à jour proposées par le groupe de travail (GT).

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé (CES) « Eaux ». L'Anses a confié l'expertise au groupe de travail « Résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine : méthodologie générale d'évaluation des risques sanitaires appliquée à l'exemple de la carbamazépine - 2 ». Un représentant de l'Agence nationale des médicaments vétérinaires (ANMV) de l'Anses et un représentant de l'Ansm ont participé aux travaux du GT.

Les travaux ont été présentés lors des séances du CES « Eaux » tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques entre le 7 février 2012 et le 4 janvier 2013. Le présent avis et le rapport du GT, sur lequel il se fonde, ont été approuvés par le comité d'experts spécialisé lors de sa séance du 4 février 2013.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

3.1. Méthode générale pour l'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de résidus de médicaments dans les EDCH

Une méthode générale d'ERS liés à la présence de résidus de médicaments dans les EDCH, basée sur les travaux de l'OMS (2011) et de l'Afssa (2007) est proposée. Elle est composée des 8 modules détaillés ci-dessous.

3.1.1. Module A : Caractéristiques de la molécule

Les caractéristiques de la molécule doivent être connues avant d'engager l'ERS et notamment ses caractéristiques physico-chimiques, qui fournissent des informations quant au devenir de la molécule dans l'environnement.

3.1.2. Module B et C : Identification des métabolites et produits de transformation pertinents

La sélection des métabolites ou des produits de transformation pertinents nécessite de connaître le pourcentage de ces contaminants par rapport à la molécule mère et l'analyse primaire des effets biologiques des métabolites ou produits de transformation.

[1] Anses (2011) Campagne nationale d'occurrence des résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine. Agence nationale de sécurité sanitaire. www.anses.fr

A titre indicatif, en ce qui concerne les pesticides, les règles adoptées au niveau européen, définissent comme métabolites pertinents ceux qui représentent plus de 5 % en masse de la molécule mère et qui sont susceptibles d'induire la même activité biologique que la molécule mère ou ceux dont des propriétés toxicologiques sont considérées comme graves et inacceptables[2].

3.1.3.Module D : Évaluation de l'exposition de l'Homme *via* l'EDCH

Pour évaluer l'exposition de l'Homme aux résidus de médicaments *via* les EDCH, il est important de disposer de données de concentrations robustes du principe actif et de ses métabolites et produits de transformation pertinents, dans les EDCH. Plusieurs scénarios d'exposition peuvent alors être élaborés pour chaque population :

- scénario du pire cas en considérant la concentration maximale,
- scénario basé sur une concentration médiane.

3.1.4.Module E : Effets biologiques

Bien qu'elles ne soient pas toujours accessibles, de nombreuses sources de données sur les effets des médicaments sur la santé existent, parmi lesquelles :

- les dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et les bases de données des Agences de surveillance des médicaments (Ansm, ANMV, Agence européenne du médicament (EMA), etc.) ;
- les documents d'organismes de sécurité sanitaire (OMS, US-EPA, RIVM, Santé Canada, etc.) ;
- la littérature scientifique.

En complément des données classiquement recensées, pour les principes actifs et les métabolites pertinents, l'étude des effets biologiques doit indiquer les modes d'action thérapeutique et les posologies.

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

Plusieurs alternatives sont proposées en fonction du niveau de données disponibles :

- Lorsqu'une VTR est validée dans le dossier d'AMM ou par des organismes de sécurité sanitaire, elle est utilisée si elle correspond à la voie et à la durée d'exposition identifiées dans les étapes précédentes.
- Lorsqu'il n'existe aucune VTR validée, les études toxicologiques publiées dans des revues à comité de lecture ou les études pharmaco-toxicologiques du dossier d'AMM accessibles sont utilisées pour construire la VTR (VTR_{tox}).
- En l'absence de ces données, il est possible d'approcher des VTR en se basant sur la posologie minimale journalière qui devra être associée à des facteurs d'incertitude (FI) spécifiques. Cette approche n'est pas utilisée pour des molécules cancérogènes ou mutagènes (VTR_{poso}).
- En dernière intention, une approche probabiliste construite à partir de bases de données toxicologiques (approche du seuil de préoccupation toxicologique - TTC[3]) peut être utilisée en considérant un calcul sur la base des molécules potentiellement cancérogènes ou mutagènes (VTR_{TTC}).

[2] Commission européenne (2003) Guidance document on the assessment of the relevance of metabolites in groundwater of substances regulated under council directive 91/414/EEC. Luxembourg. http://ec.europa.eu/food/plant/protection/evaluation/guidance/wrkdoc21_en.pdf.

[3] Afssa (2005) Seuil de préoccupation toxicologique pour l'analyse de risque sanitaire des substances chimiques dans les aliments.

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

Pour les molécules avec effets toxiques à seuil, la VG pour l'eau est calculée en tenant compte de la masse corporelle et de la consommation en EDCH de trois populations cibles : les adultes, les enfants et les nourrissons. La VG à retenir pour l'ERS est celle calculée selon l'approche la plus conservatrice.

Dans le cas des toxiques avec effets sans seuil, la VG correspond à la concentration dans l'EDCH associée à un risque d'excès de cancer de 10^{-6} pour la vie entière.

3.1.7.Module H : Évaluation des risques

Le risque est estimé par la marge de sécurité correspondant au rapport de la VG sélectionnée dans le module G sur le niveau d'exposition identifié dans le module D. Si ce rapport est supérieur à 1, le risque est considéré comme négligeable. Si le rapport est inférieur à 1, le risque sanitaire est jugé significatif. Plus la marge de sécurité est élevée et plus le risque est faible.

3.2. Application de la méthode générale à un principe actif utilisé en médecine humaine détecté lors de la campagne nationale d'analyses de 2011 : la carbamazépine

La carbamazépine (CBZ) est un dérivé de la dibenzazépine, utilisée en thérapeutique humaine pour ses propriétés antiépileptiques, neurotropes et psychotropes. Son principal métabolite pharmacologiquement actif chez l'Homme est la 10,11-époxycarbamazépine (10,11-époxyCBZ). Il est également identifié comme un produit de transformation de la CBZ et a été retenu pour l'ERS. Des propriétés anticonvulsivantes et antinévralgiques ont également été démontrées pour la 10,11-époxyCBZ. Chez la souris, les effets antiépileptiques et neurotoxiques sont proportionnels à la somme des concentrations en CBZ et en son métabolite, la 10,11-époxyCBZ.

Ces deux molécules ont été quantifiées lors de la campagne nationale d'analyses de résidus de médicaments du LHN dans 4 % des échantillons d'EDCH pour la CBZ (LQ = 5 ng/L) et dans 7,6 % pour la 10,11-époxyCBZ (LQ = 1 ng/L). Les teneurs maximales mesurées étaient de 33 ng/L pour la carbamazépine et de 6 ng/L pour la 10,11-époxyCBZ. Dans un même échantillon, la somme des concentrations en CBZ et en 10,11-époxyCBZ est au maximum de 40 ng/L. Ces résultats ne donnant qu'une image instantanée de la contamination des EDCH par la CBZ et la 10,11-époxyCBZ, il n'est pas possible d'apprécier l'exposition réelle de la population à ces molécules. Une situation « pire-cas » est donc utilisée en considérant une exposition journalière à la concentration maximale mesurée.

La CBZ est classée comme reprotoxique de catégorie D par la FDA avec un risque avéré pour le fœtus humain, mais les bénéfices potentiels peuvent justifier l'utilisation du médicament chez les femmes enceintes en l'absence possible de substitution. Des suivis épidémiologiques menés chez des femmes épileptiques traitées par la CBZ en cours de grossesse mettent en évidence une augmentation de la fréquence des anomalies de fermeture du tube neural.

Très peu d'études de toxicité chronique chez l'animal à des doses de carbamazépine inférieures aux doses thérapeutiques ont été publiées. L'information aux prescripteurs mentionne une étude de 2 ans chez des rats Sprague-Dawley, signalant l'apparition d'hépatomes chez les rats femelles associée à une dose minimale avec effets nocifs observés (DMENO) de 25 mg/kg/j[4].

Considérant l'absence d'étude de toxicité spécifique à la 10,11-époxyCBZ, que ce métabolite présente la même activité pharmacologique que la CBZ et la présence dans l'organisme de 10,11-époxyCBZ lors des études sur la CBZ chez l'Homme et chez l'animal, en première approche les VTR et VG ont été déterminées pour la somme de 2 molécules (CBZ + 10,11-époxyCBZ).

[4] Cunningham VL, Perino C, D'Aco VJ, Hartmann A et Bechter R (2010) Human health risk assessment of carbamazepine in surface waters of North America and Europe. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 56(3), 343-351. Novartis (2012) Tegretol® - Tegretol®-XR - Prescribing information. www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/tegretol.pdf

À la DMENO précédemment mentionnée, un facteur d'incertitude de 1000 est appliqué pour obtenir une VTR_{tox} de 25 µg/kg/j pour la somme CBZ + 10,11-époxyCBZ. Des VG ont été établies pour la CBZ + 10,11-époxyCBZ dans les EDCH pour les adultes, les enfants et les nourrissons. La VG_{tox} à retenir pour l'ERS de la CBZ + 10,11-époxyCBZ est la plus protectrice, soit **VG_{tox} = 33 µg/L**, établie pour le scénario « nourrissons ».

La marge de sécurité pour la somme CBZ + 10,11-époxyCBZ est de 825. Ainsi, la VG_{tox} est 825 fois supérieure à la concentration maximale mesurée dans la campagne nationale ponctuelle. Ainsi, le risque sanitaire associé à l'ingestion de CBZ et de 10,11-époxyCBZ *via* les EDCH aux doses d'expositions maximales mesurées en France lors de la campagne nationale, peut être considéré comme négligeable au vue des données toxicologiques actuellement disponibles.

À titre d'exercice, et afin de tester la méthode générale d'ERS proposée, les marges de sécurité ont également été calculées à partir de la posologie minimale journalière et à partir de l'approche TTC :

- En utilisant la posologie minimale journalière de 100 mg/j pour un adulte, la valeur guide retenue est de 2 µg/L, donnant une marge de sécurité de 50 pour la somme CBZ + 10,11-époxyCBZ.
- Selon l'approche TTC, la VG serait de 0,075 µg/L pour chaque molécule, correspondant à une marge de sécurité de 2,3 pour la CBZ et de 12,5 pour la 10,11-époxyCBZ.

En utilisant ces méthodes alternatives, l'ERS conclut également à un risque négligeable pour l'ingestion de CBZ et de 10,11-époxyCBZ *via* les EDCH au regard des données actuelles.

3.3. Application de la méthode générale à un principe actif utilisé en médecine vétérinaire détecté lors de la campagne nationale d'analyses de 2011 : la danofloxacine

La danofloxacine est un antibiotique de la famille des fluoroquinolones, utilisé en médecine vétérinaire exclusivement. Le métabolite et produit de transformation pertinent de la danofloxacine est la déméthyldanofloxacine.

Au cours de la campagne nationale d'analyses des résidus de médicaments du LHN, la danofloxacine a été quantifiée dans 2 des 285 échantillons d'EDCH à des concentrations de 34 et 57 ng/L. Ces résultats ne donnant qu'une image instantanée de la contamination des EDCH par la danofloxacine, il n'est pas possible d'apprécier l'exposition réelle de la population à cette molécule. Une situation « pire-cas » est donc utilisée en considérant une exposition journalière à la concentration maximale mesurée. Aucune donnée n'est disponible quant à la présence de déméthyldanofloxacine dans les EDCH.

Les VTR retenues pour la danofloxacine et pour la déméthyldanofloxacine, sont celles publiées par l'EMA[5], basées sur les doses sans effet nocif observé (DSENO) pour des arthropathies chez de jeunes chiens exposés pendant 3 mois par voie orale jusqu'à 25 mg/kg/j de danofloxacine ou jusqu'à 10 mg/kg/j de déméthyldanofloxacine. Pour la danofloxacine, la DJT retenue est de 24 µg/kg/j à partir d'une DSENO de 2,4 mg/kg/j. Pour la déméthyldanofloxacine, la DJT retenue est de 2,5 µg/kg/j à partir d'une DSENO de 0,25 mg/kg/j.

Les VG calculées pour la danofloxacine et pour la déméthyldanofloxacine retenues sont celles établies selon l'approche la plus conservatrice, soit celles établies pour le scénario « nourrissons ». Elles sont de 32 µg/L pour la danofloxacine et de 3 µg/L pour la déméthyldanofloxacine.

La marge de sécurité par rapport à la valeur guide associée à l'ingestion de danofloxacine *via* les EDCH est de 561. Compte-tenu de cette marge de sécurité, le risque sanitaire lié à l'ingestion de danofloxacine *via* les EDCH, au regard des données actuelles, est considéré comme négligeable.

[5] EMEA (1997) Danofloxacin. Committee for veterinary medicinal products, No. EMEA/MRL/254/97-FINAL. www.ema.europa.eu/

En l'absence d'estimation de l'exposition, l'ERS n'a pu être menée à son terme pour la déméthyldanofloxacine.

À titre d'exercice et afin de tester la méthode générale d'ERS proposée, l'utilisation des alternatives aux études toxicologiques pour déterminer une VTR a été envisagée. La danofloxacine (ou ses métabolites) n'étant utilisée qu'en médecine vétérinaire, pour des raisons évidentes, ne dispose pas de posologie chez l'Homme. Ainsi, seule l'approche TTC a été utilisée avec un seuil de 0,0025 µg/kg/jour correspondant à une VG de 0,075 µg/L pour chacune des 2 molécules. Selon cette méthode, la marge de sécurité associée serait de 1,3 pour la danofloxacine.

Quelle que soit la méthode utilisée, le risque sanitaire associé à l'ingestion de danofloxacine *via* l'EDCH, au regard des données actuelles, peut être considéré comme négligeable.

3.4. Conclusion du CES « Eaux »

Une démarche d'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de résidus de médicaments dans les EDCH est proposée selon un protocole classique. Si les données toxicologiques ne sont pas disponibles, des propositions alternatives peuvent être appliquées telles que la posologie journalière minimale ou le seuil de préoccupation toxicologique (TTC).

L'application de cette méthode à la carbamazépine et à la danofloxacine a mis en évidence certaines limites.

- En termes d'exposition, peu de données robustes sont disponibles quant à la contamination des EDCH en France par les résidus de médicaments et surtout par leurs métabolites et produits de transformation. L'étude du LHN, utilisée pour caractériser l'exposition française à la CBZ et à la danofloxacine, bien que de qualité, ne donne qu'une image instantanée de la contamination des EDCH en France sans intégrer les variations spatiales et temporelles.
- L'évaluation de la toxicité chronique des principes actifs se heurte à un manque de données, principalement pour les médicaments à usage humain, parce qu'elles sont, soit inexistantes, soit inaccessibles. De plus, les données des dossiers d'AMM et de la pharmacovigilance sont difficilement extrapolables à des doses nettement inférieures aux doses thérapeutiques et à la population générale. La posologie minimale journalière est utilisée avec un FI supplémentaire de 10. La démarche TTC bien que plus protectrice, ne se base pas sur des effets toxicologiques spécifiques à la molécule ; elle ne peut être utilisée que comme outil de gestion.

L'ensemble de ces limites rend l'évaluation quantitative du risque difficile et met en évidence un besoin d'études de toxicité chronique sur les résidus de médicaments et sur leurs métabolites et produits de transformation en vue de pouvoir établir des VTR.

Malgré les limites identifiées, il a été possible de mener les ERS pour la carbamazépine et son métabolite la 10,11-époxycarbamazépine et pour la danofloxacine. Elles indiquent un risque négligeable suite à l'ingestion de ces molécules *via* les EDCH avec des marges de sécurité suffisantes quelles que soient les méthodes d'évaluation utilisées et au regard des données analytiques et toxicologiques disponibles.

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, qui apportent des éléments de réponse au point 2 de l'axe A du plan national sur les résidus de médicaments dans les eaux (PNRM).

Le risque lié à l'ingestion *via* les EDCH des deux médicaments et du métabolite étudiés dans le cadre de cette expertise est jugé négligeable. Toutefois, afin d'établir des valeurs toxicologiques de référence robustes pour une exposition chronique par voie orale, l'Agence souligne la nécessité de disposer d'études de toxicité chronique pour les résidus de médicaments mais aussi pour leur métabolites et produits de transformation pertinents.

Au-delà, la question de l'évaluation des risques de tels résidus s'inscrit également dans la problématique générale de la prise en compte des effets éventuels des mélanges de substances à faible dose.

Le directeur général

Marc Mortureux

MOTS-CLES

Résidus de médicaments - Évaluation des risques sanitaires - Eaux destinées à la consommation humaine - Métabolites - Carbamazépine - Danofloxacine

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

Saisine « 2009-SA-0210 – Médicaments et EDCH »

RAPPORT

d'expertise collective

Comité d'experts spécialisé « Eaux »

Groupe de travail « Résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine : méthodologie générale d'évaluation des risques sanitaires appliquée à l'exemple de la carbamazépine - 2 »

Février 2013

Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail,
27-31 av. du Général Leclerc, 94701 Maisons-Alfort Cedex
Téléphone : + 33 (0)1 49 77 13 50 - Télécopie : + 33 (0)1 49 77 26 26 - www.anses.fr

Mots clés

Résidus de médicaments - Évaluation des risques sanitaires - Eaux destinées à la consommation humaine - Métabolites - Carbamazépine - Danofloxacine

Présentation des intervenants

Préambule : Les experts externes, membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae,* et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GROUPE DE TRAVAIL

Président

Mme Claude CASELLAS - Professeur, Université Montpellier I, faculté de Pharmacie - micropolluants dans l'eau

Membres

M. Jean CARRÉ - Professeur, EHESP - Écoulement des eaux et transfert des polluants, hydrogéologie

M. Serge CHIRON - Directeur de recherche, Hydrosciences Montpellier - Réactivité chimique environnementale

M. Michel JOYEUX - Directeur Recherche développement et Qualité de l'Eau, Eau de Paris - Toxicologie de l'environnement, ERS

M. Yves LÉVI - Professeur, Université Paris Sud, faculté de Pharmacie - EDCH, santé publique, micropolluants

M. Patrick MAZELLIER - Professeur, Université de Bordeaux, IUT de Périgueux - Traitement des eaux potables

M. Antoine MONTIEL - Retraité - Traitement des eaux potables

M. Christophe ROSIN - Adjoint au chef d'unité, LHN, Anses - Méthodes d'analyse

COMITE D'EXPERTS SPECIALISE

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

- CES « EAUX »

Président

M. Yves LÉVI - Professeur, Université Paris Sud, Faculté de Pharmacie - EDCH, santé publique, micropolluants

Membres

M. Yves ANDRÈS - Professeur, École des Mines de Nantes - Réutilisation des eaux grises, microbiologie de l'eau, génie des procédés

M. Jean-Luc BOUDENNE - Maître de conférences, Université de Provence - Chimie et métrologie des eaux

Mme Corinne CABASSUD - Professeur, Insa Toulouse - Procédés de traitement de l'eau, notamment membranaires

M. Jean CARRÉ - Professeur, EHESP - Écoulement des eaux et transfert des polluants, hydrogéologie

Mme Catherine CHUBILLEAU - Praticien hospitalier, Centre hospitalier de Niort - Épidémiologie, réutilisation des eaux usées traitées, ERS

M. Olivier CORREC - Ingénieur d'études et de recherche, CSTB - Chimie de l'eau, modélisation des réseaux intérieurs, corrosion

M. Christophe DAGOT - Professeur, Université de Limoges, ENSIL - Génie des procédés, réutilisation des eaux, microbiologie et chimie de l'eau,

Mme Sylvie DUBROU - Directrice, LHVP - Hygiène et microbiologie des eaux

M. Alain HÉDUIT – Directeur de recherche, Irstea - Génie des processus épuratoires

M. Jean-François HUMBERT - Directeur de recherche, INRA - Cyanobactéries

M. Michel JOYEUX - Directeur Recherche développement et Qualité de l'Eau, Eau de Paris - Toxicologie de l'environnement, ERS

Mme Colette LE BÂCLE - Conseiller médical en santé au travail, INRS – Médecine du travail.

M. Pierre LE CANN - Enseignant-chercheur, EHESP - microbiologie des eaux.

Mme Laurence MATHIEU - Maître de conférence, École pratique des hautes études - Microbiologie, eau, aérosol, exposition aux contaminants biologiques.

M. Patrick MAZELLIER - Professeur, Université de Bordeaux, IUT de Périgueux - Traitement des eaux potables

M. Jacques MUDRY - Professeur, Université de Franche-Comté - Hydrogéologie

M. Maxime PONTIÉ - Professeur, Université d'Angers - Génie des procédés

Mme Anne-Marie POURCHER - Directeur de recherche, Irstea - Gestion et traitement des effluents d'élevage

M. Robert TARDIF - Professeur titulaire au département de santé environnementale et santé au travail, Université de Montréal - Toxicologie

Mme Michèle TREMBLAY - Médecin conseil en santé au travail et en maladies infectieuses, Direction de santé publique de Montréal - Médecine du travail, risque professionnel

Mme Bénédicte WELTÉ - Directrice adjointe de la recherche du développement et de la qualité de l'eau, Eau de Paris - Traitement de l'eau destinée à la consommation humaine

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

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

Mme Gwenn VO VAN-REGNAULT - 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

Secrétariat administratif

Mme Odile BENDER - Direction de l'évaluation des risques - Anses

PARTICIPATION ANSM

Contribution scientifique

M. Paul HOUETO - Direction de l'évaluation - Pôle non clinique et toxicologie clinique – Ansm

M. Dominique MASSET - Direction de l'évaluation - Chef du pôle non clinique et toxicologie clinique – Ansm

SOMMAIRE

Présentation des intervenants **3**
Sigles et abréviations **9**
Liste des tableaux **10**
Liste des figures **10**
1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine 11
1.1 Contexte **11**
1.2 Objet de la saisine **11**
1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation **12**
2 Méthode générale pour l'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de résidus de médicaments dans les EDCH 13
2.1 Module A : Caractéristiques de la molécule **14**
2.2 Module B : Identification de métabolites pertinents formés chez l'Homme ou l'animal **15**
2.3 Module C : Identification de produits de transformation pertinents formés dans l'environnement et dans les filières de potabilisation **15**
2.4 Module D : Évaluation de l'exposition de l'Homme *via* l'EDCH **15**
2.4.1 Exploitation des données disponibles 16
2.4.2 Calcul théorique de la concentration prévisible dans l'EDCH (données semi-quantitatives) 16
2.4.2.1 Cas 1 : la concentration de la molécule dans les eaux utilisées comme ressources pour la production d'EDCH est connue 16
2.4.2.2 Cas 2 : la concentration dans la ressource n'est pas connue 16
2.4.2.3 Retour sur le calcul théorique de la concentration prévisible 16
2.4.3 Obtention de données quantitatives par mesure de la concentration dans l'EDCH 17
2.5 Module E : Effets biologiques **20**
2.6 Module F : Détermination des valeurs toxicologiques de référence **20**
2.6.1 Démarche d'élaboration de valeur toxicologique de référence 20
2.6.1.1 Effets toxiques à seuil 20
2.6.1.2 Effets toxiques sans seuil 21
2.6.2 Application de la démarche aux résidus de médicament 21
2.6.2.1 Cas n°1 - Utilisation de VTR validée par des organismes nationaux ou internationaux 21
2.6.2.2 Cas n°2 - Utilisation d'études toxicologiques issues du dossier d'AMM ou de la littérature scientifique 22
2.6.2.3 Cas n°3 - Utilisation de la posologie minimale journalière 22
2.6.2.4 Cas n°4 - Seuil de préoccupation toxicologique (TTC) 22
2.7 Module G : Détermination d'une valeur guide **23**
2.7.1 Effets toxiques à seuil 23
2.7.2 Effets toxiques sans seuil 24
2.7.3 Utilisation du seuil de préoccupation toxicologique 24
2.8 Module H : Évaluation des risques **25**
3 Application de la méthode générale à un principe actif utilisé en médecine humaine détecté lors de la campagne nationale d'analyses de 2011: la carbamazépine 26
3.1 Module A - Caractéristiques de la carbamazépine **26**

3.2 Module B - Identification des métabolites pertinents formés chez l'Homme ou l'animal 27
3.3 Module C - Identification des produits de transformation pertinents formés dans l'environnement 28
3.4 Module D - Évaluation de l'exposition de l'Homme *via* l'EDCH 29
3.5 Module E - Effets biologiques 30
3.5.1 Mécanisme d'action pharmacologique (Ansm, 2012) 30
3.5.2 Pharmacocinétique (Ansm, 2012; Vidal®, 2012) 30
3.5.3 Toxicologie 31
3.5.3.1 Effets chez l'Homme aux doses thérapeutiques 31
3.5.3.2 Études chez l'animal 31
3.6 Module F – Détermination de la VTR 32
3.6.1.1 Recherche d'une dose critique à partir d'études toxicologiques issues du dossier d'AMM ou de la littérature scientifique 32
3.6.1.2 Utilisation de la posologie minimale journalière 33
3.6.1.3 TTC 33
3.7 Module G - Détermination d'une valeur guide 33
3.8 Module H - Évaluation du risque sanitaire 34
4 Application de la méthode générale à un principe actif utilisé en médecine vétérinaire détecté lors de la campagne nationale d'analyses de 2011 : la danofloxacine 35
4.1 Module A - Caractéristiques de la danofloxacine (FAO, 1997) 35
4.2 Module B - Identification des métabolites de la danofloxacine 36
4.3 Module C - Identification des produits de transformation 37
4.4 Module D - Évaluation de l'exposition de l'Homme *via* les EDCH 38
4.5 Module E - Effets biologiques 39
4.5.1 Mécanisme d'action 39
4.5.2 Pharmacocinétique 39
4.5.3 Toxicité (OMS, 1997) 39
4.6 Module F - Détermination des valeurs toxicologiques de référence 39
4.6.1 Danofloxacine 40
4.6.1.1 Utilisation de VTR validée par des organismes nationaux ou internationaux 40
4.6.1.2 Utilisation de la posologie minimale journalière 40
4.6.1.3 TTC 40
4.6.2 Déméthyldanofloxacine 40
4.6.2.1 Utilisation de VTR validée par des organismes nationaux ou internationaux 40
4.6.2.2 Utilisation de la posologie minimale journalière 40
4.6.2.3 TTC 40
4.7 Module G - Détermination d'une valeur guide 41
4.7.1 Danofloxacine 41
4.7.2 Déméthyldanofloxacine 42
4.8 Module H - Caractérisation du risque 42
4.8.1 Danofloxacine 42
4.8.2 Déméthyldanofloxacine 42
5 Conclusions 43

6 Bibliographie 44
6.1 Publications 44
6.2 Règlementation 49
6.3 Normes 49
ANNEXES 50
Annexe 1 - Lettre de saisine 51
Annexe 2 - Usages et sources 53
1 - Usages 53
2 - Sources et voies d'introduction des résidus de médicaments dans le milieu hydrique 53
Annexe 3 - Devenir des résidus de médicaments dans les systèmes d'assainissement, l'environnement et les unités de potabilisation 56
1 - Devenir des résidus de médicaments dans l'environnement 56
2 - Comportement vis-à-vis des procédés de potabilisation 59
2.1. Les traitements de rétention : la molécule est retirée de l'eau, le principal problème sera ensuite la gestion des déchets. 59
2.2. Les traitements de transformation : la molécule est transformée, souvent partiellement, et se retrouve dans l'eau avec ses produits de dégradation. 60
Annexe 4 - Concentrations des résidus de médicaments dans les EDCH 61
Annexe 5 - Méthodes d'analyse des résidus de médicaments dans les eaux 63
Annexe 6 - Liens mentionnés dans les déclarations publiques d'intérêts des experts 64

Sigles et abréviations

Afssa : Agence française de sécurité sanitaire des aliments (jusqu'au 01/07/2010)
Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (jusqu'au 30/04/2012)
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
BDM : Benchmark dose
BRGM : Bureau de recherches géologiques et minières
CES : Comité d'experts spécialisé
CMI : Concentration minimale inhibitrice
CIRC : Centre international de recherche sur le cancer (Lyon)
DGS : Direction générale de la santé
DJA : Dose journalière admissible
DJT : Dose journalière tolérable
DMENO : Dose minimale avec effet nocif observé
DL_{50} : Dose létale 50
DROM-COM : Départements et régions d'outre-mer – Collectivités d'outre-mer
DSE : Dose sans effet
DSEMO : Dose sans effet nocif observé
EDCH : Eau destinée à la consommation humaine
EMA (anciennement EMEA) : Agence européenne du médicament
ERS : Évaluation des risques sanitaires
ERU : Excès de risque unitaire
FAO : Food and agriculture organization of the United Nations
FDA : Food and drug administration (USA)
FI : Facteur d'incertitude
FM : Facteur de modulation
GT : Groupe de Travail
Irstea (anciennement Cemagref) : Institut national de recherche en sciences et technologies pour l'environnement et l'agriculture
JECFA : Comité d'experts sur les additifs alimentaires (OMS et FAO)
LD : Limite de détection
LHN : Laboratoire d'hydrologie de Nancy (Anses)
LMR : Limite maximale de résidus
LQ : Limite de quantification
NTP : National Toxicology Program (USA)
OMS : Organisation mondiale de la santé
SPE : Extraction en phase solide (Solid phase extraction)
TTC : Seuil de préoccupation toxicologique (Threshold of Toxicological Concern)
UDI : Unité de distribution
VG : Valeur guide
- VG_{poso} : Valeur guide établie à partir de la posologie minimale journalière
- VG_{tox} : Valeur guide établie à partir d'études toxicologiques
- VG_{TTC} : Valeur guide établie à partir de l'approche TTC

VTR : Valeur toxicologique de référence
- VTR_{tox} : Valeur toxicologique de référence établie à partir d'études toxicologiques
- VTR_{poso} : Valeur toxicologique de référence établie à partir de la posologie minimale journalière
- VTR_{TTC} : Valeur toxicologique de référence établie à partir de l'approche TTC

Liste des tableaux

Tableau I. Exemples de facteurs d'incertitude dans le calcul des valeurs guides (OMS, 2011)..... 21
Tableau II. Données françaises de consommations d'eau (moyenne, médiane et P95, en g/j) des adultes et des enfants (d'après Afssa, 2009a; Anses - OCA, 2010; Cartier *et al.*, 2012). 23
Tableau III. Caractéristiques de la carbamazépine (HSDB, 2007; IPCS, 1999; SRC, 2011). 26
Tableau IV. Résultats de dosage de la carbamazépine et de la 10,11-époxycarbamazépine dans des EDCH en France (Anses, 2011). 30
Tableau V. Résumé de VTR et VG pour la carbamazépine et la 10,11-époxycarbamazépine obtenues avec 3 méthodes différentes. 33
Tableau VI. Marges de sécurité pour la carbamazépine et la 10,11-époxycarbamazépine dans les EDCH . 34
Tableau VII. Caractéristiques physico-chimiques de la danofloxacine et du mésylate de danofloxacine. 36
Tableau VIII. Résultats de dosage de la danofloxacine dans des EDCH en France (Anses, 2011). 38
Tableau IX. Calcul des VG_{EDCH} pour la danofloxacine en fonction des classes d'âge..... 41
Tableau X. Dose journalière admissible et limites maximales de résidus pour la danofloxacine (EMEA, 2002). 41
Tableau XI. Calcul des VG_{EDCH} pour la déméthyldanofloxacine en fonction des classes d'âge. 42

Liste des figures

Figure 1. Les quatre modules conduisant à l'évaluation de l'exposition de l'Homme aux résidus de médicaments (molécule mère, métabolites ou produits de transformation) *via* l'EDCH. 19
Figure 2. Schéma de la démarche de fixation de la valeur guide adoptée pour les résidus de médicaments dans les EDCH 25
Figure 3. Principales voies de métabolisation de la carbamazépine (Amore *et al.*, 1997; Miao et Metcalfe, 2003; Mockenhaupt *et al.*, 2005). 27
Figure 4. Voies de dégradation de la carbamazépine par photolyse dans des eaux estuariennes (Chiron *et al.*, 2006). 28
Figure 5. Voies de dégradation de la carbamazépine en conditions de laboratoire par différents procédés utilisés dans le traitement de l'eau (Ikehata *et al.*, 2006 et Kosjek *et al.*, 2009)..... 29
Figure 6. Métabolites principaux de la danofloxacine, d'après FAO (1997)..... 37
Figure 7. Produits de dégradation de la danofloxacine par photolyse (d'après Sturini *et al.*, 2012)..... 37
Figure 8. Produits de dégradation de la danofloxacine par hydrolyse, oxydation et photolyse (d'après Liu *et al.*, 2011). 38

1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine

1.1 Contexte

Plus de 3 000 principes actifs à usage humain et 300 à usage vétérinaire sont actuellement disponibles sur le marché français. Ce sont des molécules sélectionnées, produites et employées pour leurs effets biologiques et qui se caractérisent par une très grande diversité d'activités et de structures chimiques.

Des résidus de médicaments à usage humain ou vétérinaire sont introduits dans le milieu naturel à partir de diverses sources. Par exemple, les molécules utilisées en thérapeutique ou en diagnostic sont excrétées principalement dans les selles et les urines sous leur forme initiale ou sous la forme d'un ou plusieurs métabolites.

Les niveaux de concentration dans les milieux récepteurs varient selon les caractéristiques physico-chimiques des molécules conditionnant leur stabilité chimique et leur biodégradabilité, selon leurs voies d'introduction et selon les types et performances des stations d'épuration principalement pour les médicaments à usage humain. Les premières mises en évidence de traces de médicaments dans l'environnement remontent aux années 1980. Depuis, de nombreuses études ont montré leur présence à des concentrations pouvant varier du nanogramme au microgramme par litre dans des eaux de surface ou des eaux souterraines. Certaines de ces ressources servent pour la production d'eau destinée à la consommation humaine (EDCH) et, selon l'efficacité des traitements mis en place, des résidus ont parfois été identifiés dans des eaux distribuées (Anses, 2011; Stackelberg *et al.*, 2007; Ternes, 2001; Togola et Budzinski, 2008).

Actuellement, les réglementations européennes et françaises relatives à la qualité des eaux ne prévoient pas de rechercher les résidus de médicaments dans les EDCH. Néanmoins des campagnes de mesures ont été menées par différentes structures au niveau international ainsi qu'en France (Agence nationale de sécurité sanitaire (Anses, anciennement Afssa), Agences de l'eau, BRGM, Irstea, ARS, laboratoires universitaires, syndicats de distributeurs d'eau et de gestion de l'assainissement, etc.).

1.2 Objet de la saisine

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, anciennement Afssaps) d'une demande d'avis relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de résidus de médicaments dans l'EDCH. Il s'agit de définir une approche méthodologique générale pour l'évaluation des risques sanitaires (ERS) liés à la présence de résidus de médicaments dans des EDCH et d'en tester l'application sur plusieurs molécules dont la carbamazépine. En effet, les études existantes mettent en évidence que cette molécule est la plus fréquemment retrouvée, notamment dans des EDCH. Au delà de la carbamazépine, utilisée en médecine humaine, il a été convenu d'étendre l'évaluation des risques à une molécule utilisée en médecine vétérinaire et quantifié dans des EDCH : la danofloxacine.

L'Anses a, dans un premier temps, répondu par un rapport publié en juin 2010 au volet concernant l'exposition *via* l'EDCH pour les médicaments humains et vétérinaires (Afssa, 2010). Le présent rapport expose une méthode générale d'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de médicaments dans les EDCH en reprenant le volet publié en 2010 mis à jour par le groupe de travail. La démarche générale d'ERS est ensuite appliquée à la carbamazépine et à la danofloxacine, toutes deux quantifiées lors de la campagne nationale d'analyses du Laboratoire d'hydrologie de Nancy de l'Anses (LHN) (Anses, 2011).

1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'Anses a confié au groupe de travail (GT) « Résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine : méthodologie générale d'évaluation des risques sanitaires appliquée à l'exemple de la carbamazépine - 2 », rattaché au comité d'experts spécialisé (CES) « Eaux » l'instruction de cette saisine. Un représentant de l'Agence nationale des médicaments vétérinaires (ANMV) de l'Anses et un représentant de l'Ansm ont participé aux travaux du GT.

Les travaux d'expertise du groupe de travail ont été soumis régulièrement au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques. Le rapport produit par le groupe de travail tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires.

2 Méthode générale pour l'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de résidus de médicaments dans les EDCH

La méthode générale d'ERS liés à la présence de résidus de médicaments dans les EDCH adoptée par le GT et le CES passe par le calcul de valeurs guides (VG) qui sont comparées aux concentrations mesurées dans les EDCH. Cette méthode est basée sur celle proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 2011) et sur la démarche d'ERS liées aux situations de dépassement des limites et références de qualité fixées pour les EDCH publiée par l'Agence en 2007 (Afssa, 2007).

L'application de ces méthodes aux résidus de médicaments dans les EDCH est limitée par la difficulté d'obtention des données des dossiers d'Autorisation de mise sur le marché (AMM) et par l'absence d'étude toxicologique chronique publiée dans la littérature scientifique concernant les VTR applicables.

Les principales étapes de cette méthode sont les suivantes :

Module A : Caractéristiques de la molécule

Module B : Identification des métabolites pertinents formés chez l'Homme ou l'animal

Module C : Identification des produits de transformation pertinents formés dans l'environnement et dans les filières de potabilisation

Module D : Évaluation de l'exposition de l'Homme *via* l'EDCH

Module E : Effets biologiques

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

Module G : Détermination d'une valeur guide

Module H : Évaluation des risques

Les modules A à D de la démarche, initialement publiés dans le rapport « *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* » (Afssa, 2010), sont repris dans ce rapport avec quelques mises à jour.

Classiquement, l'approche diffère selon l'existence ou non d'un seuil d'apparition d'effet biologique induit par la molécule considérée.

- L'effet est dit « déterministe » lorsqu'il est possible de définir une dose seuil en deçà de laquelle aucun effet biologique n'est observé. Au-delà de ce seuil, l'intensité de l'effet augmente en fonction de la dose administrée.
- Lorsqu'il n'est pas possible de définir un seuil sans effet, l'effet est alors dit « probabiliste ou stochastique », ce qui est le cas pour les substances cancérogènes génotoxiques.

Pour la plupart des résidus de médicaments, la voie d'exposition majoritaire à considérer est l'ingestion. Dans les cas spécifiques où la toxicité fait suite à une exposition par une autre voie (cutanée, inhalation), celles-ci sont à mentionner et à inclure dans l'approche d'ERS.

2.1 Module A : Caractéristiques de la molécule

Les caractéristiques de la molécule doivent être connues avec précision avant même d'engager l'ERS notamment à travers le recueil des informations suivantes :

- La Dénomination Commune internationale (DCI) et le numéro CAS de la molécule.
- Son (ses) utilisation(s) en France en médecine humaine et/ou vétérinaire afin d'identifier la source d'information à privilégier : Ansm et/ou ANMV (Annexe 2).
- Les sources possibles pouvant expliquer leur présence dans l'EDCH autres que l'utilisation médicale :
  - Existe t-il des sources naturelles (ex : hormones) ?
  - La molécule est-elle également utilisée pour d'autres usages (ex : biocide) ?
  - La molécule peut-elle être le métabolite ou le produit de transformation d'autres médicaments (ex : l'oxazépam est utilisé en tant que médicament mais est également le métabolite d'autres benzodiazépines) ?

  Cette information est importante notamment pour l'attribution de la part de l'exposition à l'usage médical. La mesure de la concentration d'exposition dans l'EDCH permet d'estimer l'exposition des sujets concernés, que la source soit liée à des usages médicaux ou non. Le calcul d'une concentration prévisible effectué à partir des quantités utilisées en médecine ne prend pas en compte ces autres sources. Dans ce cas l'exposition prédictive de l'Homme *via* l'EDCH pourra donc être sous-estimée.
- Les autres voies d'exposition de l'Homme : L'alimentation (hors EDCH) peut exposer à des concentrations faibles de résidus de médicaments et de produits phytosanitaires. C'est le cas par exemple des médicaments vétérinaires destinés aux espèces animales productrices de denrées destinées à la consommation humaine pour lesquels des Limites Maximales de Résidus (LMR) dans les tissus animaux ont été définies. Par ailleurs, certaines molécules à usage vétérinaire sont également autorisées comme biocides insecticides et/ou produits phytosanitaires avec fixation de LMR dans les végétaux.
- Les propriétés physico-chimiques et le comportement dans l'environnement sont des éléments clés, permettant d'évaluer le devenir des résidus de médicaments dans les eaux (annexe II) et notamment :
  - la structure moléculaire qui peut permettre de prévoir certaines voies de dégradation, la volatilité décrite par la tension de vapeur à 20°C et la constante de Henry ;
  - la mobilité de la molécule décrite par la solubilité dans l'eau, le potentiel d'ionisation pKa, le log D ou Dow (forme hydrosoluble à pH 7) et le coefficient de partage octanol/eau Kow caractérisant le caractère hydrophile/hydrophobe ;
  - l'adsorption à la matière organique notamment dans le sol, l'eau ou les boues activées des stations d'épuration des eaux usées (STEP), traduite par la valeur du Koc ;
  - l'adsorption sur le sol traduite par le Kd : liée aux caractéristiques du sol (texture), à la présence ou non d'argile, à la granulométrie des constituants ;
  - la formation de complexes avec les cations divalents (Calcium, magnésium) ou les éléments de transition présents dans l'environnement (Fer, manganèse…) ;
  - les temps de demi-vie de dégradation abiotique (hydrolyse, photolyse) et de biodégradation ;
  - la photosensibilité.

2.2 Module B : Identification de métabolites pertinents formés chez l'Homme ou l'animal

Certains médicaments ne subissent pas de métabolisation dans l'organisme et sont éliminés sous leur forme d'origine, mais la plupart sont transformés en plusieurs métabolites conjugués ou non. Les métabolites peuvent être inactifs ou présenter une certaine activité ; ainsi, il existe des cas pour lesquels le métabolite contribue à l'activité du médicament. Chez l'Homme et l'animal, les voies métaboliques sont généralement bien connues et disponibles dans la littérature scientifique.

La pharmacocinétique permet d'identifier les formes sous lesquelles la molécule est éliminée de l'organisme pour ensuite être rejetée dans les eaux : molécule mère et/ou métabolites. Pour déterminer l'existence de métabolites pertinents, il est important de connaître : (i) le pourcentage d'excrétion de la molécule mère et des principaux métabolites (notamment les métabolites conjugués qui sont susceptibles de redonner la molécule mère par réactivation dans l'environnement), (ii) l'analyse primaire de l'effet biologique des métabolites.

A titre indicatif, en ce qui concerne les pesticides, les règles adoptées au niveau européen, définissent comme métabolites pertinents ceux qui représentent plus de 5% de la molécule mère et qui sont susceptibles d'induire la même activité biologique que la molécule mère ou d'avoir des propriétés toxicologiques pouvant être considérées comme significatives (European commission, 2003).

Pour les métabolites pertinents identifiés, une évaluation des risques sanitaires devra également être menée.

Il est à noter que ces métabolites rejetés par l'Homme ou l'animal dans les eaux peuvent, au même titre que la molécule mère, subir des processus de dégradation générant des produits de transformation (module C).

2.3 Module C : Identification de produits de transformation pertinents formés dans l'environnement et dans les filières de potabilisation

Dans l'environnement, les STEP ou les stations de potabilisation, les processus de dégradation biotiques (aérobie ou anaérobie), abiotiques (hydrolyse, photolyse…) et les interactions avec les produits et procédés de traitement (chloration, ozonation…) peuvent générer des produits de transformation. La structure chimique de la molécule peut donner quelques indications ; néanmoins, des études peuvent s'avérer nécessaires pour caractériser les structures et les effets des produits de transformation potentiellement formés.

Contrairement au métabolisme, les transformations environnementales conduisent généralement à la formation d'un très grand nombre de produits secondaires qui vont être différents en fonction de la nature des processus de dégradation étudiés : dégradation naturelle abiotique ou biotique ou dégradation dans les procédés de désinfection de l'eau comme la chloration ou l'ozonation. Dans ces conditions, les études pour identifier les structures des produits de transformation sont complexes et très peu de données concernant les voies de transformations environnementales des médicaments sont aujourd'hui disponibles dans la littérature scientifique.

Le cas échéant, dans le champ des médicaments, une évaluation des risques sanitaires devra également être menée pour les produits de transformation pertinents identifiés.

2.4 Module D : Évaluation de l'exposition de l'Homme *via* l'EDCH

Les voies d'introduction des résidus de médicaments à usage humain et vétérinaire dans l'EDCH sont illustrées par la Figure 2 - 1 de l'Annexe 2.

Pour évaluer l'exposition de l'Homme, il est important de connaître les concentrations (maximales et médianes) de la molécule dans les EDCH. À défaut, et avec toute prudence, une estimation pourra être utilisée pour une évaluation semi-quantitative de la concentration dans l'EDCH.

2.4.1 Exploitation des données disponibles

Le nombre d'études s'intéressant à la présence de résidus de médicaments dans les EDCH est limité et certaines sont présentées en Annexe 4. Pour les exploiter, il est important de prendre en compte le fait que :

- les méthodes d'analyse utilisées doivent être validées pour les matrices étudiées ;
- les résultats d'études internationales ne peuvent pas aisément être transposés au cas de la France. En effet, l'utilisation des médicaments (molécules et quantités utilisées) mais également les procédés de traitement des eaux peuvent varier selon les pays ;
- le nombre de données doit être significatif pour interpréter les résultats avec objectivité et rigueur ;
- les résultats ne peuvent être considérés comme représentatifs des unités de distribution d'eau potable françaises que si le plan d'échantillonnage a été établi de manière à répondre à cet objectif.

2.4.2 Calcul théorique de la concentration prévisible dans l'EDCH (données semi-quantitatives)

En 2010, le groupe de travail avait proposé l'utilisation de calcul théorique de la concentration prévisible dans l'EDCH en envisageant les 2 cas présentés ci-dessous. Depuis, cette approche a été testée et les résultats sont présentés dans le paragraphe 2.4.2.3.

La réalisation de dosages sur des échantillons représentatifs avec une stratégie d'échantillonnage adaptée est à privilégier. En l'absence de données, la modélisation permet d'obtenir des informations semi quantitatives théoriques de la concentration dans l'EDCH.

2.4.2.1 Cas 1 : la concentration de la molécule dans les eaux utilisées comme ressources pour la production d'EDCH est connue

Les processus pouvant influencer le devenir et le comportement de certains résidus de médicaments dans les ressources sont détaillés en Annexe 3.

- Si des éléments robustes permettant d'estimer le comportement et le devenir de la molécule au sein de la filière de traitement étudiée ou de quelques catégories de filières considérées comme des modèles type existent, il convient de calculer un abattement théorique qui pourra ensuite être vérifié par des analyses.
- Dans le cas contraire, il convient de retenir un scénario du pire cas, c'est à dire considérer que l'EDCH présente la même concentration que la ressource.

2.4.2.2 Cas 2 : la concentration dans la ressource n'est pas connue

Si aucune donnée de la contamination de la ressource n'est disponible, une concentration environnementale prévisible (CEP) peut être calculée. Ce calcul est exigé dans les dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) par les directives 92/18/EC pour les médicaments vétérinaires (sauf exceptions) et 2001/83/EC pour les médicaments humains. Si elle n'est pas disponible dans le dossier d'AMM ou si elle nécessite d'être affinée, elle peut être calculée suivant les lignes directrices de l'EMEA définies pour les médicaments humains (EMEA, 2006) et vétérinaires (EMEA, 2008).

Comme pour le cas 1, le devenir dans la station de potabilisation peut être pris en compte.

2.4.2.3 Retour sur le calcul théorique de la concentration prévisible

Afin d'évaluer la fiabilité du calcul théorique de la concentration prévisible dans l'EDCH (CP_{EDCH}), ces calculs ont été réalisés pour les molécules recherchées lors de la campagne nationale d'analyses des résidus de médicaments dans les EDCH par le Laboratoire d'Hydrologie de Nancy (Anses, 2011).

Pour les médicaments humains, la CP_{EDCH} a été estimée en utilisant une formule dérivée de la formule de calcul définie par l'EMEA (2006) sur la base des calculs du guide technique de la Commission européenne (2003).

En raison du nombre de cas différents à prendre en compte pour un médicament vétérinaire ou pour son métabolite (espèce animale traitée, type d'agriculture, voie d'administration), les lignes directrices ne fixent pas de formule unique de calcul. Une formule de calcul de la CP_{EDCH} a donc été extrapolée à partir de celles utilisées dans les dossiers d'AMM.

Les CP_{EDCH} calculées ont été comparées avec les concentrations maximales mesurées dans les EDCH pour les molécules quantifiées, avec les valeurs de limites de quantification pour les molécules détectées mais non quantifiées, ou avec les limites de détection pour les molécules non détectées :

- La formule de calcul n'est pas fiable :
  - Les molécules pour lesquelles la formule semble donner un résultat satisfaisant sont principalement des molécules non détectées.
  - Les écarts entre concentration mesurée et calculée sont plus importants pour les molécules fortement consommées.
  - De manière générale, la formule surestime les concentrations prévisibles.
- Certains paramètres ne se sont pas disponibles pour toutes les molécules ou les valeurs existantes sont très variables en fonction des sources (par exemple le Kd).
- Certains paramètres sont dépendants de la situation locale (par exemple la fraction éliminée lors du traitement de l'eau) et fixer une valeur pénalisante par défaut entraine une surestimation de la CP_{EDCH}.

Les formules testées sont trop généralistes et ne permettent pas une estimation fiable au niveau national des concentrations en résidus de médicaments dans les EDCH. **Les dosages réalisés dans les EDCH sont donc à favoriser par rapport aux estimations.**

2.4.3 Obtention de données quantitatives par mesure de la concentration dans l'EDCH

Si les concentrations estimées montrent une probabilité de présence de résidus jugée significative et/ou si la molécule est considérée comme biologiquement active à très faible dose, une évaluation quantitative par des mesures sur sites doit être menée.

Pour mesurer la concentration de la molécule dans l'EDCH (Annexe 5), il est nécessaire de disposer de :

- méthodes d'extraction et d'analyse décrites et validées selon les normes en vigueur et présentant des incertitudes acceptables (maximum 50 % d'incertitudes intra-laboratoires - Directive 2009/90/CE portant sur les spécifications techniques pour l'analyse chimique et la surveillance de l'état des eaux) ;
- solutions étalons certifiées pour la molécule étudiée (molécules mère, métabolites ou produits de transformation pertinents) ;
- limites de détection et de quantification pertinentes par rapport aux concentrations attendues ;
- laboratoires compétents pour la recherche des substances à l'état de traces dans la matrice eau (par exemple : agréments au titre du contrôle sanitaire des eaux, accréditation...) et participant à des essais inter-laboratoires permettant de connaître la variabilité sur la mesure et d'assurer la comparabilité des résultats.

La mise en place d'une campagne d'analyses ne peut être basée que sur un plan d'échantillonnage adéquat par rapport à l'objectif visé (par exemple : échantillons représentatifs des unités de distribution de l'eau potable françaises, descriptif de l'environnement des sites de prélèvements…) permettant un traitement rigoureux des données générées, notamment au plan statistique. Il arrive que le faible nombre d'analyses en raison d'un budget limité ne permette pas de conclure avec satisfaction.

Plusieurs scénarios d'exposition chronique peuvent être élaborés pour chaque population :

- scénario du pire cas en considérant la concentration maximale mesurée ou prédite,
- scénario basé sur la concentration médiane.

Cette démarche est appliquée à la molécule étudiée et, le cas échéant, à ses produits de transformation ou métabolites pertinents identifiés (module B et C).

Ces 4 premiers modules, illustrés par la Figure 1, permettent d'envisager d'évaluer l'exposition de l'Homme à une molécule mère, un métabolite ou un produit de transformation. Pour ces deux derniers, la disponibilité des données dans les EDCH est actuellement très rare.

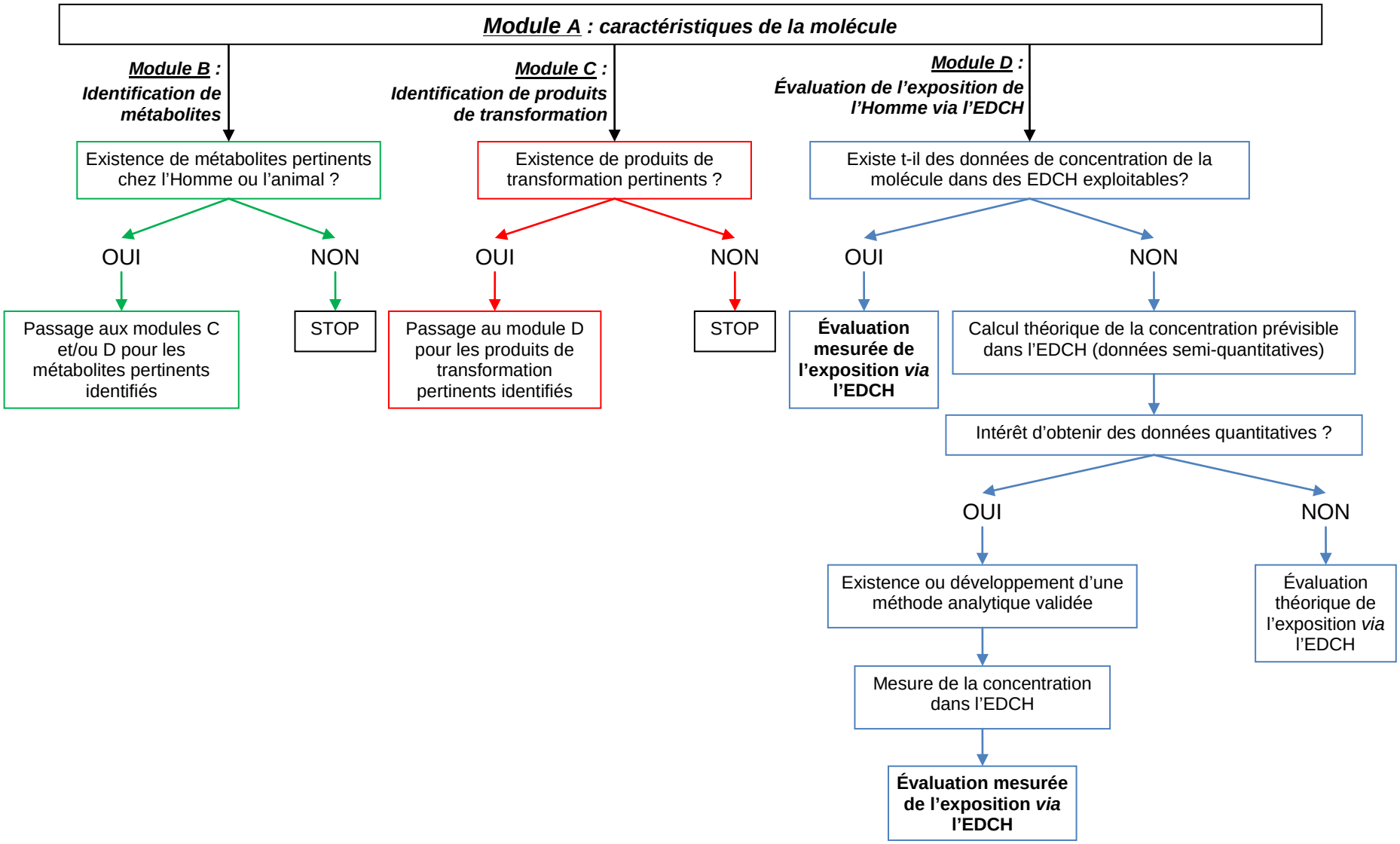


Figure 1. Les quatre modules conduisant à l'évaluation de l'exposition de l'Homme aux résidus de médicaments (molécule mère, métabolites ou produits de transformation) *via* l'EDCH.

2.5 Module E : Effets biologiques

Les effets biologiques sont à recenser pour la molécule mère et les métabolites et produits de transformation pertinents identifiés au cours de la mise en œuvre des modules B et C.

Les médicaments sont des molécules dont les effets biologiques sont étudiés de manière approfondie. Avant leur commercialisation, les effets thérapeutiques et les effets indésirables sont identifiés et décrits dans le dossier d'AMM. Au cours de leur utilisation, la pharmacovigilance permet de recenser les effets qui n'auraient pas été identifiés auparavant. Bien qu'elles ne soient pas toujours accessibles, de nombreuses sources de données sur les effets des médicaments sur la santé existent, parmi lesquelles :

- les dossiers d'AMM et les bases de données des Agences de surveillance des médicaments (Ansm, ANMV, EMA, etc.) ;
- les documents d'organismes de sécurité sanitaire (OMS, US-EPA, RIVM, Santé Canada, etc.) ;
- la littérature scientifique.

En vue de l'ERS, l'étude des effets biologiques d'un contaminant doit classiquement permettre de décrire les toxicités aigue, sub-chronique et chronique et de définir le type de toxicité (avec ou sans seuil). En complément des données classiquement recensées, pour les principes actifs de médicaments, et les métabolites le cas échéant, l'étude des effets biologiques doit également indiquer les modes d'action liés à l'utilisation thérapeutique et les posologies associées.

Si plusieurs molécules présentent des effets et des mécanismes d'action identiques indiquant une additivité des effets, celle-ci doit-être prise en compte dans l'ERS (U.S. EPA, 2007a). En cas de doute, l'expertise devra décider au cas par cas de cette prise en compte ou non de l'additivité des effets.

2.6 Module F : Détermination des valeurs toxicologiques de référence

2.6.1 Démarche d'élaboration de valeur toxicologique de référence

La valeur toxicologique de référence (VTR) d'une molécule est généralement spécifique d'un effet critique déterminé, d'une voie d'administration et d'une durée d'exposition.

2.6.1.1 Effets toxiques à seuil

En cas d'exposition par voie orale, la VTR est définie comme étant l'estimation de la quantité de substance à laquelle un individu peut être théoriquement exposé pendant une durée déterminée sans qu'apparaissent des effets jugés néfastes sur sa santé.

La VTR est exprimée en masse de molécule par kilogramme de masse corporelle et par jour (mg/kg/j).

Cette VTR est obtenue à partir d'une dose critique, qui peut-être une dose maximale sans effet nocif observé (DSENO), une dose minimale entraînant un effet nocif observé (DMENO) ou une benchmark dose (BMD), divisée par des facteurs d'incertitude (FI) pour obtenir un niveau de sécurité acceptable pour l'Homme.

$$\text{VTR} = \frac{\text{Dose critique}}{\text{FI}}$$

Cette VTR ne représente pas un seuil de toxicité mais un niveau d'exposition jugé admissible car ne conduisant pas à la manifestation d'un effet jugé néfaste.

Pour l'OMS (2011), la fixation des valeurs des facteurs d'incertitude nécessite un jugement d'expert et un examen attentif des preuves scientifiques disponibles. Ces facteurs doivent tenir compte, entre autres, des variabilités entre les espèces et entre les individus et des incertitudes liées aux protocoles expérimentaux (Tableau I).

Tableau I. Exemples de facteurs d'incertitude dans le calcul des valeurs guides (OMS, 2011).

Type d'incertitude	Facteur d'incertitude
Variabilité interspécifique (extrapolation à l'Homme de données obtenues chez l'animal)	1 à 10
Variabilité intra-spécifique (variabilité individuelle entres les Hommes)	1 à 10
Pertinence des études	1 à 10
Nature et gravité de l'effet	1 à 10

Pour l'OMS et l'EPA, lorsque le facteur d'incertitude est supérieur à 1000, les VG sont considérées comme « provisoires » afin de mettre l'accent sur le niveau élevé d'incertitude inhérent à ces valeurs.

2.6.1.2 Effets toxiques sans seuil

Les effets toxiques sans seuil correspondent majoritairement aux effets génotoxiques, mutagènes et/ou cancérogènes. Ceci se traduit par un excès de risque, c'est-à-dire une augmentation de la probabilité de survenue de l'effet comparativement à la situation, où il n'y aurait pas eu d'exposition à la substance.

La VTR de ces substances peut être définie comme la dose correspondant à la probabilité supplémentaire, par rapport à un sujet non exposé, qu'un individu développe un cancer s'il est exposé pendant sa vie entière à une unité de dose du cancérogène. L'indice principalement utilisé est l'Excès de risque unitaire (ERU) qui s'exprime en $(mg/kg/j)^{-1}$.

2.6.2 Application de la démarche aux résidus de médicament

Bien que les effets biologiques des principes actifs de médicaments soient étudiés de manière approfondie, les données nécessaires à l'utilisation de la démarche classique d'ERS ne sont pas toujours existantes ou accessibles en particulier pour la détermination de la VTR. Pour cela, la méthode propose plusieurs alternatives en fonction du niveau de données disponibles. Dès que cela est possible, les cas n°1 ou 2 sont à utiliser prioritairement car ils reposent sur des données toxicologiques spécifiques à la molécule.

En l'absence de ces données il est néanmoins possible d'approcher **avec prudence** des VTR en se basant sur la posologie minimale journalière qui devra être associée à des FI spécifiques (cas n°3).

En dernier lieu, une approche probabiliste construite à partir de bases de données toxicologiques (seuil de préoccupation toxicologique) peut être utilisée (cas n°4).

2.6.2.1 Cas n°1 - Utilisation de VTR validée par des organismes nationaux ou internationaux

Pour certains principes actifs, des VTR sont validées dans le dossier d'AMM, par des organismes de sécurité sanitaire ou publiées dans la littérature scientifique. Si des VTR robustes correspondant à la voie et à la durée d'exposition identifiées dans les étapes précédentes existent, elles sont utilisées pour le calcul de la VG.

Les critères permettant de choisir les valeurs à retenir sont notamment l'origine des données (animal ou Homme) et leur disponibilité, les facteurs d'incertitude utilisés lors de leur construction, la cohérence de la voie d'exposition et de la durée de l'expérimentation par rapport à ce qui est étudié et la notoriété de l'organisme qui les a élaborées (US EPA, OMS, etc.).

Pour certains médicaments vétérinaires

Conformément aux dispositions réglementaires en vigueur (Article 6 de la Directive 2001/82/CE modifiée transposé par l'article L.5141-5-2 du code de la santé publique), les molécules entrant dans la composition de médicaments destinés aux espèces animales productrices de denrées destinées à la consommation humaine font l'objet, au niveau communautaire, de la détermination d'une limite maximale des résidus (LMR). Il s'agit de la teneur maximale en résidus (de principe actif, d'excipient, de métabolite) résultant de l'utilisation d'un médicament vétérinaire, légalement autorisée dans ou sur des denrées destinées à la consommation humaine.

Pour chaque molécule concernée, la détermination d'une LMR fait l'objet d'une évaluation par l'Agence européenne du médicament (EMA) dont les résultats sont publics. La fixation d'une LMR fait l'objet d'une décision de la Commission européenne.

Pour les principes actifs concernés, le dossier sur les LMR présente l'élaboration d'une dose journalière admissible (DJA). Cette DJA correspond à une estimation de la quantité de principe actif et/ou de ses métabolites, exprimée en µg/kg de poids corporel, qui peut être ingérée quotidiennement tout au long de la vie sans risque notable pour l'Homme. Elle est identique pour l'adulte et pour l'enfant.

Si cette DJA correspond aux critères définis dans le paragraphe précédent, elle peut servir de base à l'ERS.

2.6.2.2 Cas n°2 - Utilisation d'études toxicologiques issues du dossier d'AMM ou de la littérature scientifique

Lorsqu'il n'existe aucune VTR validée, les données des études toxicologiques publiées dans des revues à comité de lecture ou les études pharmaco-toxicologiques du dossier d'AMM accessibles seront utilisées. La sélection de l'étude de référence (ou étude pivot) doit tenir compte de la robustesse de l'étude (effectifs, nombre de doses testées, espèce(s) étudiée(s), etc.) et de l'accessibilité au mode opératoire et aux données. A la dose retenue, des FI sont appliqués pour obtenir la VTR_{tox}.

2.6.2.3 Cas n°3 - Utilisation de la posologie minimale journalière

La posologie minimale journalière correspond à la plus faible dose pouvant être utilisée en thérapeutique sur une journée. Elle est exprimée en mg/kg/j.

En l'absence de VTR et d'étude toxicologique robuste ou accessible, la posologie minimale journalière chez l'Homme peut être utilisée comme dose repère comme le proposent certains auteurs (Australian guidelines for water recycling, 2008; Bull *et al.*, 2011; DWI, 2007). Cette approche ne doit pas être utilisée pour des molécules cancérogènes ou mutagènes comme par exemple pour les médicaments cytotoxiques.

À la posologie minimale utilisée comme une dose repère, des FI sont appliqués et, compte tenu de l'utilisation de la posologie minimale à la place d'une DMENO, un FI supplémentaire est à ajouter pour obtenir la VTR_{poso}.

2.6.2.4 Cas n°4 - Seuil de préoccupation toxicologique (TTC)

Pour des substances présentes à faibles concentrations et pour lesquelles les données toxicologiques spécifiques s'avèreraient insuffisantes ou inaccessible pour conduire une évaluation toxicologique classique, l'approche du seuil de préoccupation toxicologique (TTC) peut permettre de proposer un niveau d'exposition en dessous duquel la molécule d'intérêt ne présente qu'un risque négligeable pour la santé humaine. Le TTC est basé sur une approche probabiliste et les modalités de fixation du seuil de préoccupation toxicologique diffèrent selon que sont étudiés les composés à effet déterministe ou à effet stochastique (Afssa, 2005; Kroes *et al.*, 2000; Munro *et al.*, 2008). Cette approche présente des limites pour certains effets toxicologiques (allergie, reprotoxicité, immunotoxicité, etc.).

Toutefois, en l'absence de données permettant d'utiliser un des trois cas précédents, le seuil TTC le plus bas, déterminé pour les substances mutagènes/cancérogènes, sera appliqué, soit VTR_{TTC} = **0,15 µg/personne/jour**.

2.7 Module G : Détermination d'une valeur guide

L'OMS définit la valeur guide (VG) comme une estimation de la concentration d'une molécule dans l'eau de boisson qui ne présente aucun risque pour la santé d'une personne qui consommerait cette eau pendant 70 ans. Classiquement, le point de départ de la fixation d'une VG est la VTR de la molécule.

2.7.1 Effets toxiques à seuil

Pour les molécules avec effet toxique à seuil, la VG pour l'eau est calculée en tenant compte de la masse corporelle et de la consommation en eau de la population cible :

$$VG = \frac{DJT \times m.c. \times P}{C}$$

où :

- « *m.c.* » est la masse corporelle ;
- « *C* » est la consommation journalière d'EDCH ;
- « *P* » est la proportion de la DJT attribuée à l'EDCH, car celle-ci n'est pas habituellement la seule source d'exposition pour l'Homme, si bien que seule une part de la DJT est attribuée aux apports hydriques.

Pour le calcul de la VG, trois types de populations sont à prendre en compte : les adultes, les enfants et les nourrissons. Pour ces trois populations, l'OMS préconise l'utilisation des valeurs suivantes (Afssa, 2007; OMS, 2011) :

- pour les adultes : masse corporelle de 60 kg et consommation d'eau de 2 L/j ;
- pour les enfants : masse corporelle de 10 kg et consommation d'eau de 1 L/j ;
- pour les nourrissons : masse corporelle de 5 kg et consommation d'eau de 0,75 L/j.

Ces valeurs sont plutôt conservatrices. En effet, selon l'enquête individuelle et nationale sur les consommations alimentaires - 2 (Afssa, 2009a; Anses - OCA, 2010; Cartier *et al.*, 2012), la consommation moyenne d'eau du robinet est d'environ 600 mL par jour pour un adulte. Les consommateurs de l'ordre de 2 litres par jour sont considérés comme de grands consommateurs (Tableau II).

Tableau II. Données françaises de consommations d'eau (moyenne, médiane et P95, en g/j) des adultes et des enfants (d'après Afssa, 2009a; Anses - OCA, 2010; Cartier *et al.*, 2012).

Population	Masse corporelle (en kg)				Consommation d'eau du robinet totale (en g/L)			
	Moyenne	P 5	Médiane	P 95	Moyenne	P 5	Médiane	P 95
Adultes (18 à 79 ans)	70	49	69	94	714,6	75,5	576,9	1812,9
Enfants (3 à 17 ans)	38	16	34	69	346,4	25,6	259,7	943,4

Par défaut, une proportion de la DJT de 20 % est attribuée à l'eau (OMS, 2011).

La VG à retenir pour l'ERS est celle calculée selon l'approche la plus conservatrice.

Cas des principes actifs vétérinaires avec LMR

Le calcul des LMR pour les principes actifs entrant dans la composition de médicaments vétérinaires destinés aux espèces productrices de denrées destinées à la consommation humaine fait intervenir la composition standardisée du « panier de la ménagère » (standard reconnu au niveau international). Il est donc possible de déterminer la fraction de la DJA qui est « consommée » par les denrées d'origine animale et d'en déduire la marge restante qui peut alors permettre d'ajuster « *P* », la proportion de la DJT attribuée à l'eau de boisson.

2.7.2 Effets toxiques sans seuil

Dans le cas des toxiques avec effet sans seuil, ces VG correspondent à la concentration dans l'eau de boisson associée à un risque d'excès de cancer de 10^{-6} pour la vie entière (un cas de cancer supplémentaire pour une population de 1 000 000 personnes qui consommeraient pendant 70 ans une eau de boisson contenant la substance en question à une concentration égale à la VG).

$$VG = \frac{ERI}{ERU} \times \frac{m.c.}{C}$$

où :

- « ERI » est l'excès de risque individuel ;
- « ERU » est l'excès de risque unitaire ;
- « *m.c.* » est la masse corporelle ;
- « *C* » est la consommation journalière d'EDCH.

Pour déterminer la VG, l'ERI est fixé à 10^{-6}, la consommation journalière d'eau à 2 L et la masse corporelles à 60 kg.

Afin de prendre en compte une éventuelle susceptibilité particulière des nourrissons et des jeunes enfants, l'US-EPA propose d'appliquer un facteur majorant de 10 pour la période de vie allant de la naissance à 2 ans et un facteur majorant de 3 pour la période de 2 à 15 ans (U.S. EPA, 2005).

2.7.3 Utilisation du seuil de préoccupation toxicologique

À partir du seuil fixé à 0,15µg/personne/jour, la VG est calculée pour une consommation de 2 L d'eau par jour est donc de : VG_{TTC} = 75 ng/L.

En résumé

La Figure 2 expose la démarche proposée pour le calcul de la VG en illustrant la sélection des cas à utiliser en fonction des données disponibles.

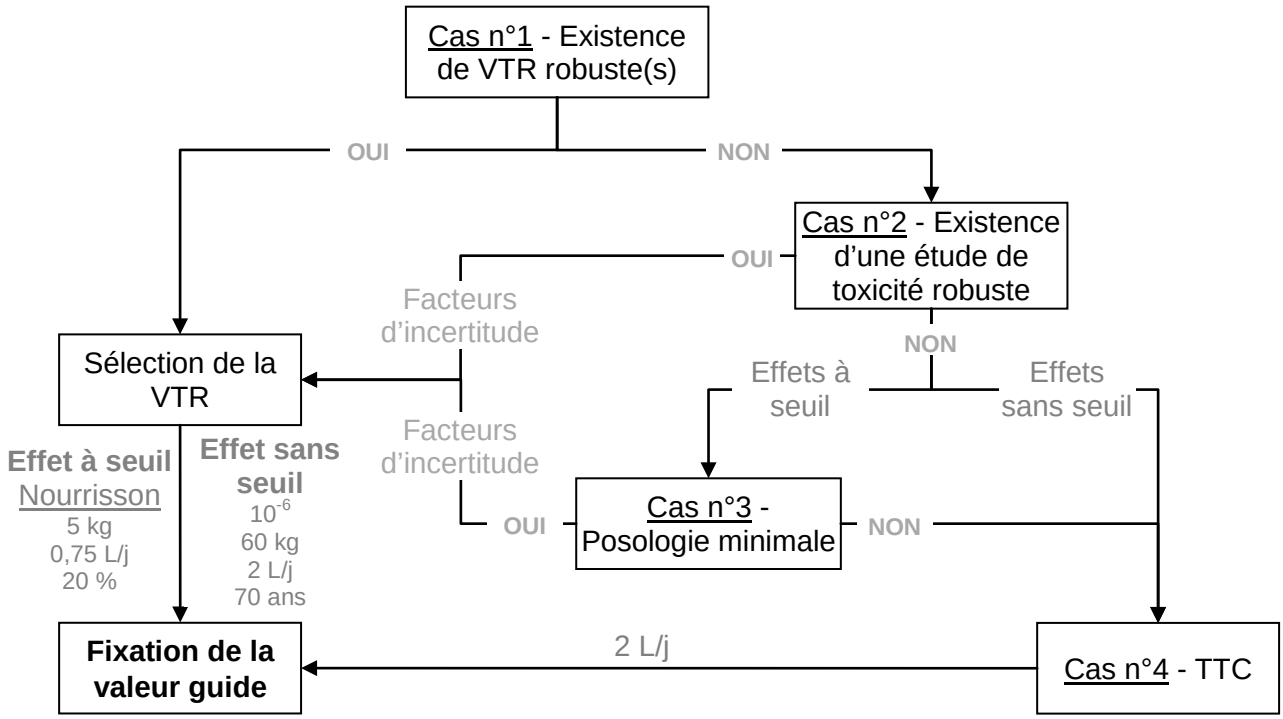


Figure 2. Schéma de la démarche de fixation de la valeur guide adoptée pour les résidus de médicaments dans les EDCH

2.8 Module H : Évaluation des risques

Le risque est estimé par la marge de sécurité correspondant au rapport de la VG sélectionnée dans le module G sur le niveau d'exposition identifié dans le module D (concentration mesurée ou estimée).

$$MS = \frac{VG}{C_{max}}$$

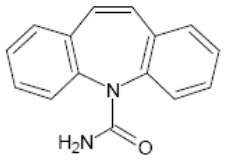
Si ce rapport est supérieur à 1, le risque est considéré comme négligeable ou acceptable. Si le rapport est inférieur à 1, le risque sanitaire est jugé significatif. Plus la marge de sécurité est élevée et plus le risque est faible.

3 Application de la méthode générale à un principe actif utilisé en médecine humaine détecté lors de la campagne nationale d'analyses de 2011: la carbamazépine

3.1 Module A - Caractéristiques de la carbamazépine

La carbamazépine (CBZ) est un dérivé de la dibenzazépine qui possède des propriétés antiépileptiques, neurotropes et psychotropes. Elle est indiquée dans le traitement de l'épilepsie (crises généralisées tonicocloniques et partielles), dans les névralgies du trijumeau et du glossopharyngien et dans les états d'excitation maniaque ou hypomaniaque. En France, la première demande d'AMM pour cette molécule date de 1983. Elle est commercialisée depuis 1988 initialement sous le nom de Tégretol®. Le Tableau III présente les caractéristiques de la CBZ.

Tableau III. Caractéristiques de la carbamazépine (HSDB, 2007; IPCS, 1999; SRC, 2011).

Paramètre	Valeur
Numéro CAS	298-46-4
Formule	$C_{15}H_{12}N_20$
Formule développée	
Présentation	poudre cristalline blanche à jaune-blanche
Classe chimique	dibenzazépine
Usage	principal : anticonvulsivant
Masse molaire	236 $g.mol^{-1}$
Constante de Henry	$1,08.10^{-10}$ $atm.m^3.mol^{-1}$ à 25°C
Tension de vapeur	$1,84.10^{-7}$ mmHg à 25°C
Point de fusion	190 à 193°C
Solubilité dans l'eau	18 mg/L à 25°C
pKa	13,9
Log Dow (forme hydrosoluble à pH 7)	2,25
Log K_{ow}	2,45 (forme moléculaire)
K_{oc}	510 3870[a]
K_d	1,4 à 4,4[b]
Formation de complexes avec les cations divalents (Ca^{2+}, Mg^{2+}) ou les éléments de transition présents dans l'environnement (Fe, Mn…)	nr
temps de ½-vie de dégradation abiotique (hydrolyse, photolyse)	Non hydrolysable[c] 110 jours par photolyse[c]
temps de ½-vie de biodégradation	31 jours (obtenu à partir d'une solution à 2g/L de carbamazépine)[d]

[a]Jones *et al.*, 2002 ; [b]Beausse, 2004 ; [c]De Laurentiis *et al.*, 2012 ; [d]Khan et Ongerth, 2004 ; nr = non renseigné

3.2 Module B - Identification des métabolites pertinents formés chez l'Homme ou l'animal

La CBZ est largement métabolisée par le foie, principalement par voie oxydative aboutissant à la production d'un seul métabolite pharmacologiquement actif, la 10,11-époxycarbamazépine (10,11-époxyCBZ) (Ansm, 2012). La concentration plasmatique du métabolite lors de traitement à long terme des patients épileptiques varie entre 5 et 81% de celle de la molécule mère (Bertilsson, 1978). Il est presque complètement métabolisé en un métabolite inactif, le trans-10,11-dihydroxydiolcarbamazépine, qui peut-être conjugué pour former des O-glucuronides, toutefois, il excrété dans l'urine principalement sous forme non conjuguée (Figure 3). Cette voie peut également conduire à la formation de métabolites mineurs par hydroxylation aromatique de la CBZ. Seul 1 % de la 10,11-époxyCBZ formée est excrété sous forme inchangée. Le métabolite quantitativement le plus important dans les urines est la trans-10,11-dihydroxydiolcarbamazépine (Bertilsson, 1978).

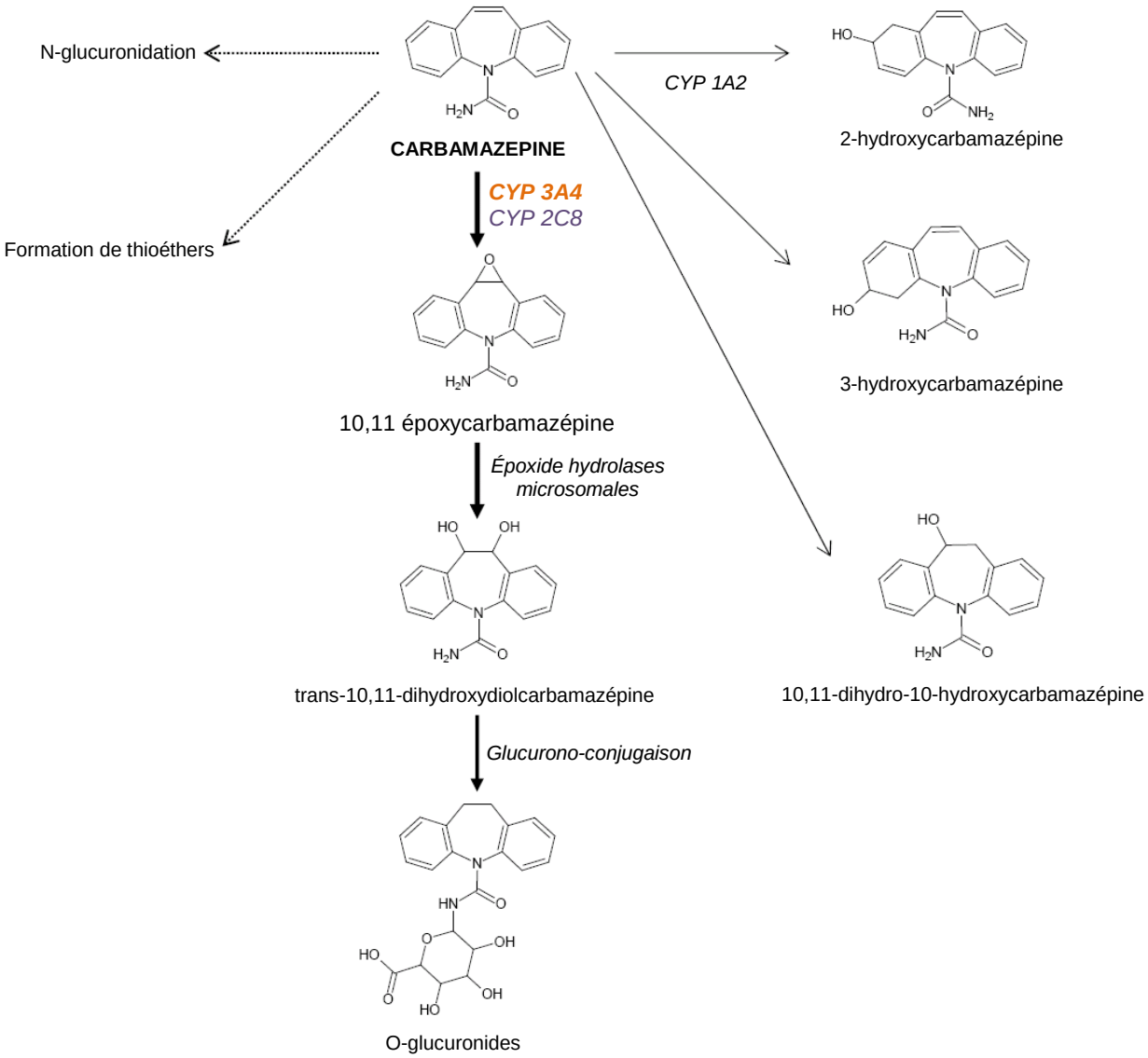


Figure 3. Principales voies de métabolisation de la carbamazépine (Amore *et al.*, 1997; Miao et Metcalfe, 2003; Mockenhaupt *et al.*, 2005).

Parmi les métabolites de la CBZ, la 10,11-époxyCBZ est considérée comme pertinent car pharmacologiquement active, contrairement à la trans-10,11-dihydroxydiolcarbamazépine.

3.3 Module C - Identification des produits de transformation pertinents formés dans l'environnement

Plusieurs produits de dégradation de la CBZ ont été identifiés, soit formés dans l'environnement (Figure 4) soit lors des traitements de l'eau (Figure 5). Les études ont identifié diverses structures sans pouvoir quantifier les différents produits de dégradation.

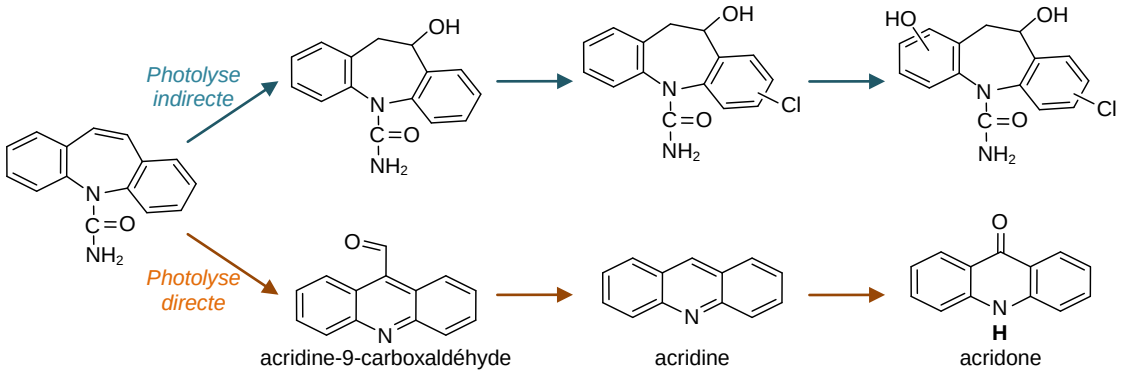
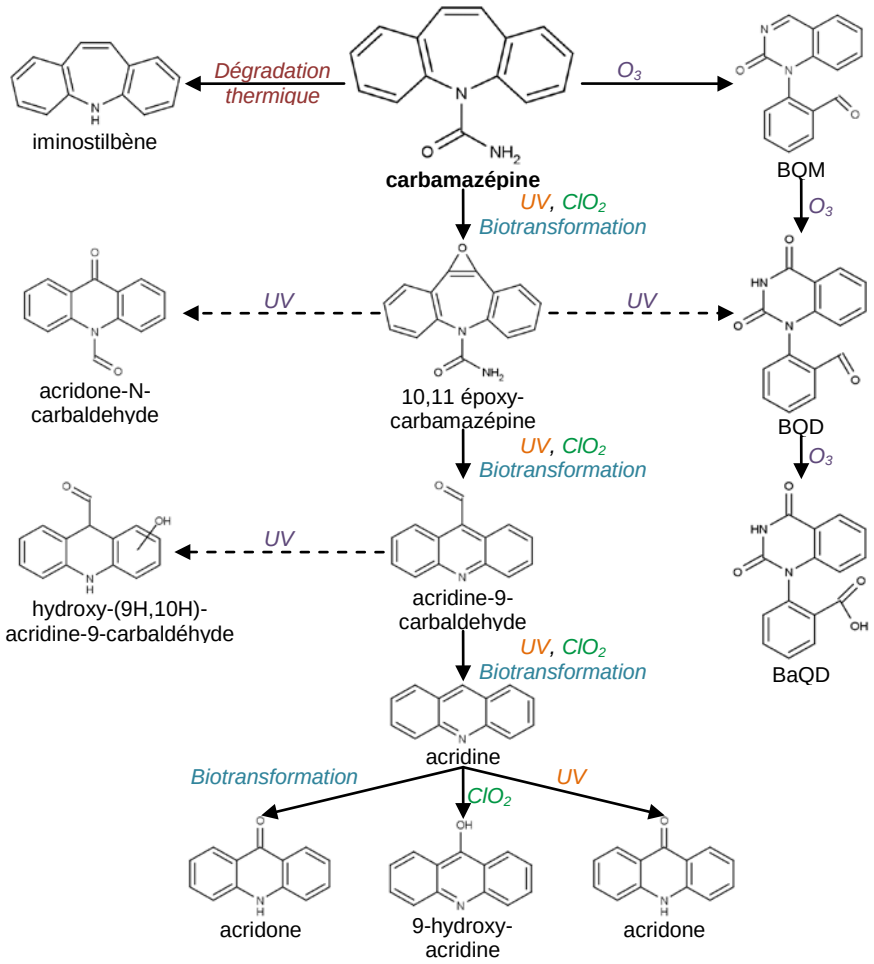


Figure 4. Voies de dégradation de la carbamazépine par photolyse dans des eaux estuariennes (Chiron *et al.*, 2006).

Une partie des métabolites conjugués de la CBZ et de la 10,11-époxyCBZ est déconjuguée dans les STEP (boues activées). La 10,11-époxyCBZ, métabolite de la CBZ, a été identifiée en laboratoire comme pouvant être produite par action de différents procédés utilisés dans le traitement de l'eau (biotransformation, UV, dioxyde de chlore).

Parmi ces produits de transformation de la CBZ, l'acridine et l'acridone ont des effets génotoxiques documentés (Bleeker *et al.*, 1999), toutefois leur occurrence dans l'environnement est rare, souvent inférieure à la LQ et ne peut pas être uniquement attribuée à la transformation environnementale de la CBZ.



BQM : 1-(2-benzaldehyde)-4-hydro-(1H,3H)-quinazoline-2-one ; BQD : 1-(2-benzaldehyde)-(1H,3H)-quinazoline-2,4-dione ; BaQD : 1-(2-benzoic acid)-(1H,3H)-quinazoline-2,4-dione.

Figure 5. Voies de dégradation de la carbamazépine en conditions de laboratoire par différents procédés utilisés dans le traitement de l'eau (Ikehata *et al.*, 2006 et Kosjek *et al.*, 2009).

Parmi les produits de dégradation de la CBZ, la suite de l'ERS portera sur la 10,11-époxyCBZ qui est un de ses produits de dégradation principaux et est spécifique à la molécule.

3.4 Module D - Évaluation de l'exposition de l'Homme *via* l'EDCH

Quelques publications rapportent la présence transitoire de CBZ dans des EDCH à des concentrations maximales de l'ordre de la dizaine de nanogramme par litre (Mompelat *et al.*, 2009; Stackelberg *et al.*, 2004; Togola et Budzinski, 2008).

Au cours de sa campagne nationale d'analyses de résidus de médicaments dans les EDCH, le LHN a recherché la CBZ et la 10,11-époxyCBZ dans 285 échantillons d'eaux traitées prélevés sur l'ensemble du territoire français en 2011 (Anses, 2011 - Tableau IV).

- La CBZ est quantifiée (LQ = 5 ng/L) dans 4 % des échantillons analysés, avec une concentration maximale mesurée dans les EDCH de 33 ng/L.
- La teneur maximale de son métabolite principal, la 10,11-époxyCBZ, est de 6 ng/L. La fréquence de quantification de ce métabolite est de 7,6 % (LQ = 1 ng/L).
- 8,7 % des échantillons présentent une concentration quantifiable en au moins une des deux molécules. Dans un même échantillon, la somme des concentrations en CBZ et en 10,11-époxyCBZ est au maximum de 40 ng/L.

Tableau IV. Résultats de dosage de la carbamazépine et de la 10,11-époxycarbamazépine dans des EDCH en France (Anses, 2011).

Molécules	n	Limite de détection (ng/L)	Limite de quantification (ng/L)	Fréquence de détection (>LD)	Fréquence de quantification (>LQ)	Teneur maximale (ng/L)
Carbamazépine	285	1,5	5	9,0 %	4,0 %	33,4
10,11-époxycarbamazépine	285	0,3	1	14,9 %	7,6 %	6,2
CBZ + 10,11-époxyCBZ	285	-	-	17,0 %	8,7 %	39,7

Ces résultats ne donnant qu'une image instantanée de la contamination des EDCH par la CBZ et par la 10,11-époxyCBZ, il n'est pas possible d'apprécier l'exposition réelle de la population à ces molécules. Une évaluation « pire-cas » est donc réalisée en considérant une exposition journalière à la concentration maximale mesurée.

3.5 Module E - Effets biologiques

3.5.1 Mécanisme d'action pharmacologique (Ansm, 2012)

La CBZ agit principalement sur les canaux sodiques voltage dépendant ; les autres mécanismes d'action n'étant que partiellement élucidés. Par ailleurs, la diminution de la libération du glutamate et la stabilisation des membranes neuronales peuvent essentiellement expliquer les effets antiépileptiques. Les propriétés antimaniaques de la CBZ semblent être dues à la diminution de la régénération de la dopamine et de la noradrénaline.

Des propriétés anticonvulsivantes et antinévralgiques ont également été démontrées pour la 10,11-époxyCBZ (*Bertilsson et Tomson, 1986; Reynolds, 1996*). Chez la souris, les effets antiépileptiques et neurotoxiques sont proportionnels à la somme des concentrations en CBZ et en son métabolite, la 10,11-époxyCBZ (*Bourgeois et Wad, 1984*).

3.5.2 Pharmacocinétique (Ansm, 2012; Vidal®, 2012)

La CBZ est presque totalement absorbée après administration par voie orale. Le pic plasmatique est atteint entre 2 h et 12 h suivant l'administration d'une dose unique en fonction de la forme d'administration (suspension buvable ou comprimé). Le taux de liaison de la CBZ aux protéines plasmatiques est de 70 % à 80 %.

La quasi-totalité de la substance active est métabolisée par le foie. Le cytochrome P_{450} 3A4 a été identifié comme la principale enzyme mise en jeu. Chez l'enfant, la cinétique de métabolisation est plus rapide que chez l'adulte.

La plupart de la CBZ est excrétée dans l'urine presque exclusivement sous forme de métabolites et 1 % environ est excrété sous forme inchangée. Une partie est excrétée dans les fèces. En monothérapie, après administration d'une dose unique, la ½-vie d'élimination de la substance sous forme inchangée dans le plasma est de l'ordre de 36 heures, tandis qu'après administration réitérée, celle-ci n'atteint en moyenne que 16 à 24 heures, en fonction de la durée du traitement.

Pendant la grossesse, la fraction libre de la CBZ est augmentée et elle traverse le placenta. La CBZ et la 10,11-époxyCBZ passent dans le lait maternel, où les concentrations sont de 25 à 60 % de la concentration plasmatique.

3.5.3 Toxicologie

3.5.3.1 Effets chez l'Homme aux doses thérapeutiques

- *Effets secondaires (Ansm, 2012)*

De nombreux effets secondaires ont été rapportés pour la CBZ aux concentrations utilisées en thérapeutique, en particulier lors de la mise en place du traitement, parmi lesquels sont recensées des atteintes du système nerveux central (convulsions, ataxie, vertiges, somnolences, agitation, confusion, mouvements involontaires, etc.), hématologiques (leucopénie, thrombocytopénie, hyperéosinophilie, etc.), hépatiques (augmentation isolée de la gammaglutamyltranpeptidase, élévation des phosphatases alcalines, etc.), cardio-vasculaires (tachycardie, hypotension, troubles de la conduction, etc.), respiratoires (dont dépression respiratoire), gastro-intestinales (dont nausées et vomissements), etc.

De plus, des réactions dermatologiques graves et parfois mortelles (y compris syndrome de Lyell et de Stevens-Johnson) ont été rapportées sous traitement par la CBZ. Le risque de survenue de ces événements est environ 10 fois plus élevé pour les populations de certains pays d'Asie.

- *Toxicité sur la reproduction et le développement*

La CBZ est classée comme reprotoxique de catégorie D par la FDA avec un risque avéré pour le fœtus humain, mais les bénéfices potentiels peuvent justifier l'utilisation du médicament chez les femmes enceintes en l'absence possible de substitution.

De nombreuses publications scientifiques rapportent qu'une exposition aux médicaments antiépileptiques au cours de la grossesse est associée à un risque accru d'anomalies congénitales majeures dans la descendance (Eadie, 2008; Harden *et al.*, 2009; Perucca, 2005).

Les données chez les femmes, majoritairement épileptiques, exposées à la CBZ en cours de grossesse sont nombreuses. Dans les études récentes, la fréquence globale des malformations fœtales est soit identique à celle de la population générale (qui est de 2 à 3 %) (Harden *et al.*, 2009; Morrow *et al.*, 2006), soit faiblement augmentée (Meador *et al.*, 2008; Samren *et al.*, 1999).

La CBZ augmente la fréquence des anomalies de fermeture du tube neural, essentiellement des *spina bifida* (Jentink *et al.*, 2010). La période à risque se situe entre 4 et 6 semaines d'aménorrhée. Des malformations cardiaques, des hypospadias, des fentes labiales et/ou palatines et des hypoplasies des dernières phalanges et des ongles ont également été décrits sans que les associations ne soient confirmées.

Tomson *et al.* (2011) ont récemment mis en évidence une augmentation de la fréquence des malformations congénitales majeures chez les enfants de femmes traitées pendant leur grossesse par plus de 1000 mg/j de CBZ par rapport à celles traitées par moins de 400 mg/j de CBZ.

A ce jour, les répercussions sur le développement psychomoteur des enfants exposés *in utero* à la CBZ sont controversées même si l'ensemble des résultats est plutôt rassurant lors de suivis jusqu'à l'âge de 10 ans environ (Harden *et al.*, 2009).

3.5.3.2 Études chez l'animal

- *Toxicité après administration réitérée*

Les dossiers d'AMM mentionnent des études de toxicité chez l'animal après administration répétée de CBZ. Chez le rat des DMENO allant de 50 à 200 mg/kg/jour sont rapportées et chez le chien les DSENO sont comprises entre 50 à 100 mg/kg/jour et les DMENO entre 100 à 300 mg/kg/jour (cités par Houeto *et al.*, 2012).

Toutefois, très peu d'études de toxicité chronique de la CBZ à des doses inférieures aux doses thérapeutiques sont rapportées dans la littérature scientifique.

Cunningham *et al.* (2010) attribuent l'apparition d'hépatomes chez des rats femelles (étude décrite ci-après) à l'augmentation de l'activité métabolique du foie et à sa possible induction enzymatique. La DMENO correspondante est de 25 mg/kg/j (citée par Cunningham *et al.*, 2010).

- *Toxicité sur la reproduction et le développement*

L'expérimentation animale met en évidence un effet tératogène de la CBZ (Ansm, 2012) qui peut induire une atrophie testiculaire, une aspermatogenèse, une augmentation des résorptions, une augmentation des anomalies squelettiques et viscérales, une diminution du poids des fœtus, une diminution du gain de poids des portées pendant l'allaitement, etc. Ces effets sont observés à des doses toxiques pour la mère avec des DMENO généralement de l'ordre de 200 mg/kg/j (Cunningham *et al.*, 2010; Vorhees *et al.*, 1990).

- *Mutagénicité - cancérogénicité*

La CBZ administrée à des rats Sprague-Dawley pendant deux ans dans l'alimentation à des doses de 25, 75 et 250 mg/kg/j, a entraîné une augmentation dose-dépendante de l'incidence de tumeurs hépatocellulaires chez les femelles et des adénomes bénins des cellules interstitielles testiculaires chez les mâles. La CBZ doit donc être considérée comme un cancérogène chez des rats Sprague-Dawley (Novartis, 2012). Pour les hépatomes chez les rats femelles, la DMENO est de 25 mg/kg/j (citée par Cunningham *et al.*, 2010).

A l'heure actuelle, il n'y a pas de données permettant de transposer les résultats obtenus chez le rat et de conclure quant à la cancérogénicité de la CBZ pour l'Homme (Ansm, 2012; Novartis, 2012).

Les études réalisées *in vitro* portant sur la mutagénicité de la CBZ ont majoritairement des résultats négatifs celles portant sur la clastogénèse donnent des résultats contradictoires (Awara *et al.*, 1998; Celik, 2006; Flejter *et al.*, 1989; Schaumann *et al.*, 1985; Sinués *et al.*, 1995).

La 10,11-époxyCBZ n'est ni mutagène (Glatt *et al.*, 1983), ni cytotoxique *in vitro* et *in vivo* (Frigerio et Morselli, 1975). Toutefois, cet époxyde peut se révéler génotoxique en se liant à des macromolécules (Ehrenberg et Hussain, 1981).

3.6 Module F – Détermination de la VTR

Afin de tester la méthode d'ERS proposée dans le chapitre 2, la VTR est déterminée suivant plusieurs approches.

Considérant l'absence d'étude de toxicité spécifique à la 10,11-époxyCBZ, que ce métabolite présente la même activité pharmacologique que la CBZ et la présence dans l'organisme de 10,11-époxyCBZ lors des études sur la CBZ chez l'Homme et chez l'animal, en première approche les VTR_{tox} et VTR_{poso} ont été déterminées pour la somme de deux molécules (CBZ + 10,11-époxyCBZ).

3.6.1.1 Recherche d'une dose critique à partir d'études toxicologiques issues du dossier d'AMM ou de la littérature scientifique

A notre connaissance, il n'existe pas de VTR validée par des organismes nationaux ou internationaux pour la CBZ ou pour la 10,11-époxyCBZ. Les données des études de toxicité chez l'animal ont donc été utilisées.

La DMENO de 25 mg/kg/j pour les hépatomes chez des rats femelles exposées à la CBZ par l'alimentation pendant deux ans est utilisée comme dose critique pour la détermination d'une VTR (Cunningham *et al.*, 2010; Novartis, 2012). À cette DMENO sont appliqués les facteurs d'incertitude suivant :

- 10 pour l'utilisation d'une DMENO à la place d'une DSENO ;
- 10 pour la variabilité interspécifique ;
- 10 pour la variabilité intraspécifique.

Une **VTR_{tox} de 25 µg/kg/j** pour la somme CBZ + 10,11-époxyCBZ est ainsi obtenue.

3.6.1.2 Utilisation de la posologie minimale journalière

La posologie minimale de la CBZ est de 100 mg/jour chez l'adulte en dose initiale pour la prévention des rechutes dans le cadre des psychoses maniaco-dépressives (Ansm, 2012). En considérant que la masse corporelle d'un adulte est de 60 kg, la dose repère est donc de 1,67 mg/kg/j.

A cette dose repère, un facteur d'incertitude de 1 000 est appliqué se décomposant comme suit :

- 10 pour l'utilisation d'une DMENO à la place d'une DSENO ;
- 10 pour la variabilité intraspécifique ;
- 10 comme FI supplémentaire pour l'utilisation d'une posologie minimale.

Une **VTR_{poso} de 1,67 µg/kg/j** pour la somme CBZ + 10,11-époxyCBZ est ainsi obtenue.

3.6.1.3 TTC

Selon l'approche TTC, un seuil de **0,15 µg/personne/jour** (0,0025 µg/kg/jour) serait protecteur pour chacune des molécules prises indépendamment.

3.7 Module G - Détermination d'une valeur guide

Les VG pour la CBZ et la 10,11-époxyCBZ dans les EDCH correspondantes aux VTR établies dans le module précédent sont calculées suivant la méthode proposée dans le chapitre 2. Elles sont présentées dans le Tableau V.

La VG_{tox} à retenir pour l'ERS de la CBZ + 10,11-époxyCBZ est la plus protectrice, soit **33 µg/L** établie pour le scénario « nourrissons ».

Tableau V. Résumé de VTR et VG pour la carbamazépine et la 10,11-époxycarbamazépine obtenues avec 3 méthodes différentes.

Méthode de sélection de la VTR	Molécule(s) concernée(s)	Population	VTR	Masse corporelle (kg)	Consommation journalière d'eau (L)	Part de la DJA attribuable à l'eau	VG (µg/L)
Études toxicologiques	CBZ + 10,11-époxy-CBZ	Adulte	VTR_{tox} = 25 µg/kg	60	2	20 %	VG_{tox} = 150
		Enfant		10	1	20 %	VG_{tox} = 50
		Nourrisson		5	0,75	20 %	VG_{tox} = 33
Posologie minimale journalière	CBZ + 10,11-époxy-CBZ	Adulte	VTR_{poso} = 1,67 µg/kg	60	2	20 %	VG_{poso} = 10
		Enfant		10	1	20 %	VG_{poso} = 3
		Nourrisson		5	0,75	20 %	VG_{poso} = 2
TTC	CBZ	Générale	Seuil = 0,15 µg/pers/j	-	2	-	VG_{TTC} = 0,075
	10,11-époxy CBZ						

À titre d'exercice et afin d'évaluer la méthode, l'ERS sera également menée avec la VG_{poso} de 2 µg/L pour la CBZ + 10,11-époxyCBZ et, individuellement pour chacune des molécules, avec la VG_{TTC} de 0,075 µg/L.

3.8 Module H - Évaluation du risque sanitaire

Les marges de sécurité pour la CBZ et la 10,11-époxyCBZ, calculées avec les concentrations maximales mesurées lors de la campagne nationale et les VG du module G, sont présentées dans le Tableau VI.

Tableau VI. Marges de sécurité pour la carbamazépine et la 10,11-époxycarbamazépine dans les EDCH

	Molécule(s) concernée(s)	**C_{max}** en µg/L	**VG** en µg/L	**MS**
Études toxicologiques	CBZ + 10,11-époxy-CBZ	0,040	33	**825**
Posologie minimale	CBZ + 10,11-époxy-CBZ	0,040	2	**50**
TTC	CBZ	0,033	0,075	**2,3**
	10,11-époxyCBZ	0,006		**12,5**

Quelle que soit la méthode d'ERS utilisée, les marges de sécurité sont supérieures à 1. Ainsi, au regard des connaissances actuelles, le risque sanitaire lié à l'ingestion de CBZ et de 10,11-époxyCBZ *via* les EDCH aux doses d'expositions connues en France est considéré comme négligeable.

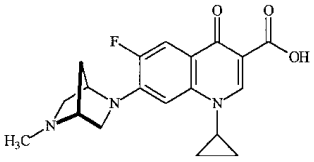
4 Application de la méthode générale à un principe actif utilisé en médecine vétérinaire détecté lors de la campagne nationale d'analyses de 2011 : la danofloxacine

L'ERS liés à la présence de danofloxacine dans les EDCH est basée sur l'étude critique du dossier toxicologique du mésylate de danofloxacine (ANMV, 1992), sur les rapports du JECFA (FAO, 1997; JECFA, 1998; OMS, 1997) et de la FDA (FDA, 2002) et sur les résumés de rapports de l'EMA (EMEA; EMEA, 1997; EMEA, 1998a; EMEA, 1998b; EMEA, 1999; EMEA, 2002). Les publications scientifiques ont complété ces informations.

4.1 Module A - Caractéristiques de la danofloxacine (FAO, 1997)

La danofloxacine est un antibiotique de la famille des fluoroquinolones utilisée en médecine vétérinaire exclusivement. Elle dispose d'AMM pour une utilisation entre autres chez les bovins, les ovins, les porcins, les caprins et les volailles, pour une administration par voie orale, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse. La danofloxacine peut être commercialisée sous forme de mésylate de danofloxacine. Les principales caractéristiques physico-chimiques de la danofloxacine et du mésylate de danofloxacine sont présentées dans le Tableau VII.

Tableau VII. Caractéristiques physico-chimiques de la danofloxacine et du mésylate de danofloxacine.

Paramètre	Danofloxacine	Mésylate de danofloxacine	Source
Numéro CAS	112398-08-0	119478-55-6	
Formule	$C_{19}H_{20}FN_3O_3$	$C_{19}H_{20}FN_3O_3 – CH_3O_3S$	FAO, 1997
Formule développée			FAO, 1997
Masse molaire (g/mol)	357	453	FAO, 1997
Constante de Henry	nr	nr	
Tension de vapeur	nr	< 7.10-7 mmHg	FDA, 2002
Solubilité dans l'eau (g/L)	172 – 205	156 à pH 5 0,07 à pH 7 1,06 à pH 9	FAO, 1997 FDA, 2002
pKa	8,46[a]	6,22 et 9,43	FDA, 2002
Log K_{ow}	2,4 à pH 7[a]	0,14 à pH 5 0,39 à pH 7 0,22 à pH 9	FDA, 2002
Log K_{oc}	nr	4,9 à 5,8	FDA, 2002
K_d	nr	2280 à 3800	FDA, 2002
Formation de complexes avec les cations divalents (Ca^{2+}, Mg^{2+}) ou les éléments de transition présents dans l'environnement (Fe, Mn…),	nr	nr	
Temps de demi-vie de dégradation par hydrolyse	nr	Stable à pH 5 à 9 après 5 jours à 50°C	FDA, 2002
Temps de demi-vie de dégradation par photolyse	nr	2,6 à 24 min (en fonction du pH)	FDA, 2002
Temps de demi-vie de biodégradation	nr	91 à 143 jours dans des sols	FDA, 2002

[a]Hu *et al.*, 2007 ; nr = non renseigné

4.2 Module B - Identification des métabolites de la danofloxacine

L'excrétion de la danofloxacine après administration est considérée comme similaire pour les espèces cibles et les animaux de laboratoire. Elle se fait principalement par les urines et les fèces sous forme inchangée à environ 80 %. Le métabolite principal est la déméthyldanofloxacine à moins de 20 %. La danofloxacine-N-oxyde et le conjugué β-glucuronide de la danofloxacine peuvent également être retrouvés. La Figure 6 présente les principaux métabolites de la danofloxacine (EMEA, 1999).

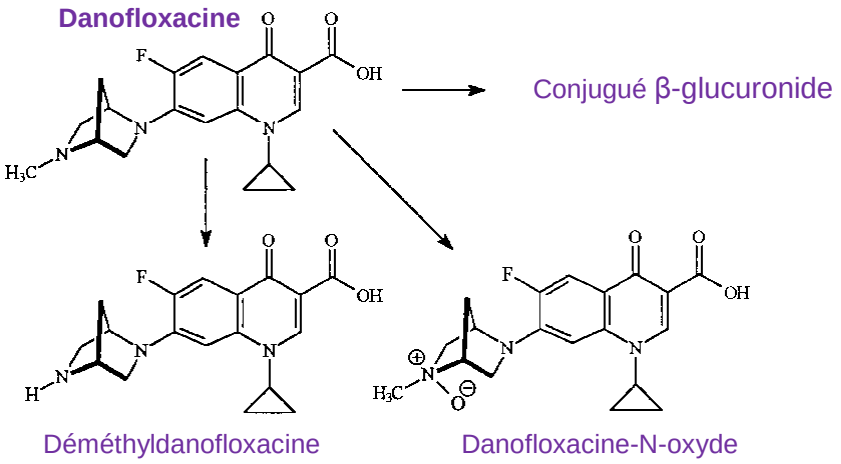


Figure 6. Métabolites principaux de la danofloxacine, d'après FAO (1997).

4.3 Module C - Identification des produits de transformation

Il existe peu d'information sur la dégradation de la danofloxacine dans l'environnement ou dans les stations de traitement de l'eau.

La danofloxacine est photosensible , la Figure 7 présente ses voies de dégradation par photolyse. Ses temps de demi-vie dans de l'eau purifiée, de l'eau douce ou de l'eau marine, sous une intensité lumineuse (290-420 nm) de 0,83 mW/cm^2 sont estimés entre 1,7 min et 7,8 min (Ge *et al.*, 2010) ; dans de l'eau de rivière sous rayonnement solaire elle est d'environ 1 min (Sturini *et al.*, 2012). Le principal produit de transformation identifié est la déméthyldanofloxacine (Ge *et al.*, 2010).

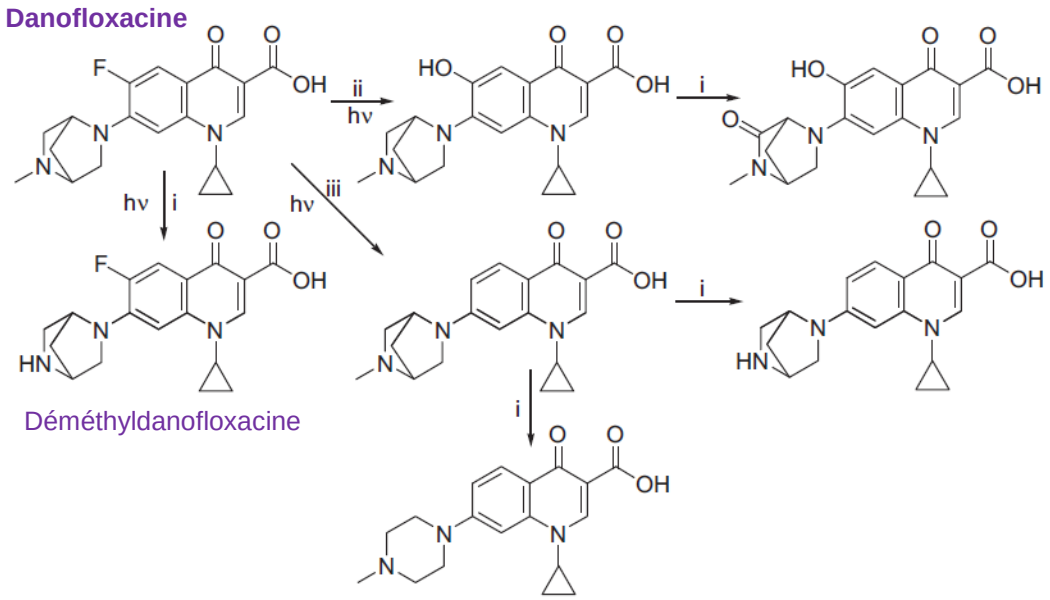


Figure 7. Produits de dégradation de la danofloxacine par photolyse (d'après Sturini *et al.*, 2012).

Liu *et al.* (2011) ont identifié 11 produits de dégradation de la danofloxacine, parmi lesquels la déméthyldanofloxacine (Figure 8), par hydrolyse, oxydation et photolyse en conditions de laboratoire.

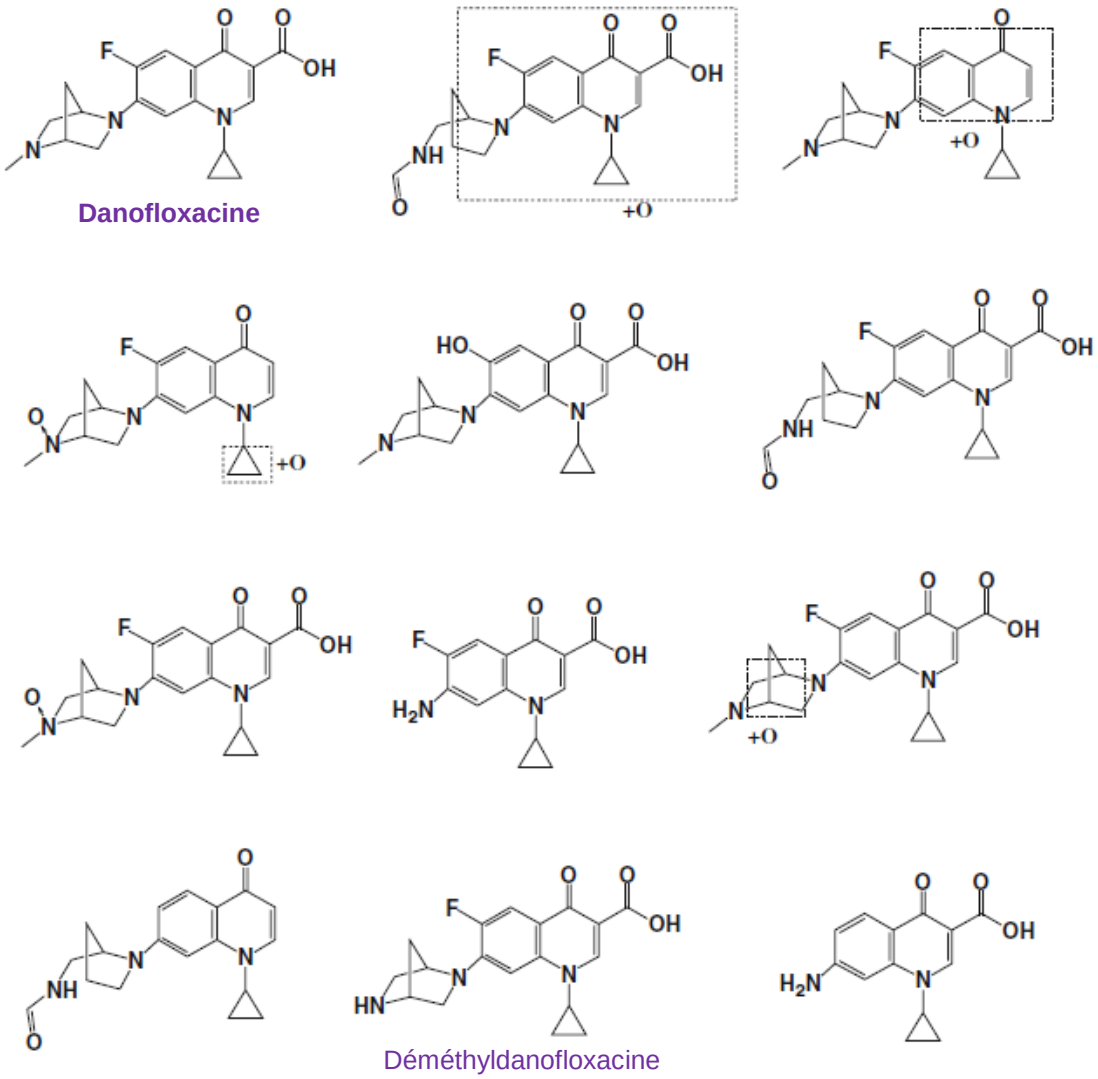


Figure 8. Produits de dégradation de la danofloxacine par hydrolyse, oxydation et photolyse (d'après Liu *et al.*, 2011).

4.4 Module D - Évaluation de l'exposition de l'Homme *via* les EDCH

Au cours de la campagne nationale d'analyses des résidus de médicaments dans les EDCH, le LHN a recherché la danofloxacine dans 285 échantillons d'eaux traitées prélevés sur l'ensemble du territoire français en 2011 (Anses, 2011). La danofloxacine a été détectée dans 10 échantillons et quantifiée dans 2 échantillons à 34 et 57 ng/L (Tableau VIII).

Tableau VIII. Résultats de dosage de la danofloxacine dans des EDCH en France (Anses, 2011).

Molécules	Nombre d'échantillons	Limite de détection (ng/L)	Limite de quantification (ng/L)	Fréquence de détection (>LD)	Fréquence de quantification (>LQ)	Teneur maximale (ng/L)
Danofloxacine	285	8	25	3,5%	0,8%	57

Ces résultats ne donnant qu'une image instantanée de la contamination des EDCH par la danofloxacine, il n'est pas possible d'apprécier l'exposition réelle de la population à cette molécule. Une situation « pire-cas » est donc utilisée en considérant une exposition journalière à la concentration maximale mesurée.

En l'absence de données de concentration de déméthyldanofloxacine dans les EDCH, l'évaluation des expositions à la déméthyldanofloxacine n'a pu être poursuivie.

4.5 Module E - Effets biologiques

4.5.1 Mécanisme d'action

Les fluoroquinolones agissent sur l'ADN bactérien en empêchant sa réplication ; les quinolones se fixent sur les extrémités des brins d'ADN, qui ne peuvent plus s'apparier. Cette formation d'un complexe ADN-quinolone est irréversible et entrainera la mort de la bactérie.

4.5.2 Pharmacocinétique

La danofloxacine est rapidement et complètement absorbée (80 - 100 %) oralement chez les monogastriques. Des concentrations sériques maximales sont atteintes environ 1 heure après l'ingestion. La distribution tissulaire des fluoroquinolones est large ; elles pénètrent bien au niveau des sécrétions bronchiques, des os et des cartilages ainsi que de la prostate. Elles sont partiellement métabolisées par le foie et excrétées sous forme active par la bile et les urines. Les concentrations urinaires peuvent être jusqu'à 10 fois supérieures à celles du plasma.

4.5.3 Toxicité (OMS, 1997)

Les doses létales 50 (DL50) pour la danofloxacine et la déméthyldanofloxacine par voie orale chez le rat ou la souris sont comprises entre 1 500 et 2 000 mg/kg. La toxicité se manifeste par une atteinte du système nerveux central (SNC).

Les études exploratoires réalisées pour l'obtention des AMM recensent plusieurs toxicités et permettent le calcul de doses sans effet critique observé (DSENO).

Une DSENO de 6,25 mg/kg/j a été établie pour la danofloxacine pour des **néphropathies tubulaires** chez le rat, sur la base d'études chez des rats exposés *in utero* et pendant la lactation puis pendant 3 mois supplémentaires par l'alimentation à des doses allant jusqu'à 150 mg/kg/j.

Une DSENO de 2,4 mg/kg/j est rapportée pour la danofloxacine pour des **arthropathies** à partir d'une étude de 3 mois sur de jeunes chiens exposés par voie orale à des doses répétées allant jusqu'à 25 mg/kg. Pour le même effet, une DSENO de 0,25 mg/kg/j est mise en évidence pour la déméthyldanofloxacine, sur la base d'une étude de 3 mois sur de jeunes chiens exposés par voie orale à des doses répétées allant jusqu'à 10 mg/kg. Chez le chien, la déméthyldanofloxacine est plus toxique que la molécule mère et pourrait être le métabolite responsable de la toxicité du principe actif sur les cartilages. L'apparition des lésions pourrait être en relation avec une sensibilité particulière de l'animal lié au métabolisme de détoxification de la danofloxacine, puisqu'une relation dose-effet n'est, en général, pas mise en évidence.

La danofloxacine n'est pas tératogène pour le rat ou pour la souris. Des études multi-générations chez le rat, la souris et le lapin ont montré des effets toxiques de la danofloxacine sur la reproduction (toxicité maternelle et fœtale) avec des DSENO de 6,25, 100 et 7,5 mg/kg pour le rat, la souris et le lapin, respectivement.

Les études sur 2 ans menées chez la souris et le rat n'ont pas mis en évidence de cancérogénicité. La danofloxacine n'est mutagène ni *in vitro* ni *in vivo*. Bien que la déméthyldanofloxacine induise des synthèses non programmées de l'ADN *in vitro*, ce potentiel génotoxique ne semble pas perdurer *in vivo*.

4.6 Module F - Détermination des valeurs toxicologiques de référence

À titre d'exercice et afin d'évaluer la méthode d'ERS proposée dans le chapitre 2, la détermination de la VTR est menée suivant plusieurs cas.

4.6.1 Danofloxacine

4.6.1.1 Utilisation de VTR validée par des organismes nationaux ou internationaux

La danofloxacine entrant dans la composition de médicaments destinés aux espèces animales productrices de denrées destinées à la consommation humaine, une DJA a été fixée dans les dossiers LMR par le JECFA et l'EMA.

L'EMA, en 1997, a calculée une DJA de 24 µg/kg/j de poids corporel en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la DSENO de 2,4mg/kg/j. Le facteur de 100 est justifié par le fait que les jeunes chiens sont les espèces les plus sensibles aux arthropathies induites par les quinolones et que les humains sont relativement insensibles à cet effet (EMEA, 1997).

Le JECFA a établi une DJA maximale pour la danofloxacine à 20 µg/kg/j sur la base de la DSENO de 2,4 mg/kg/j. A cette DSENO, un facteur de 100 est appliqué. La valeur obtenue a été arrondie à un chiffre significatif conformément aux pratiques du JECFA (OMS, 1997).

La DJT retenue pour la suite de l'ERS est de **24 µg/kg/j.**

4.6.1.2 Utilisation de la posologie minimale journalière

La danofloxacine n'est utilisée qu'en médecine vétérinaire, il n'existe donc pas de posologie minimale journalière pour l'Homme.

4.6.1.3 TTC

Selon l'approche TTC, un seuil de **0,15 µg/personne/jour** (0,0025 µg/kg/jour) serait protecteur.

4.6.2 Déméthyldanofloxacine

4.6.2.1 Utilisation de VTR validée par des organismes nationaux ou internationaux

Dans le dossier de l'EMA sur les LMR de la danofloxacine, une DJA de 2,5 µg/kg/j est calculée pour la déméthyldanofloxacine. L'effet critique étant identiques à celui de la danofloxacine, un facteur de sécurité de 100 a également été appliqué (EMEA, 1997).

4.6.2.2 Utilisation de la posologie minimale journalière

La déméthyldanofloxacine est un métabolite et pas un principe actif, il n'existe donc pas de posologie pour cette molécule.

4.6.2.3 TTC

Selon l'approche TTC, un seuil de **0,15 µg/personne/jour** (0,0025 µg/kg/jour) serait protecteur.

4.7 Module G - Détermination d'une valeur guide

4.7.1 Danofloxacine

Les VG dans les EDCH pour la danofloxacine sont calculées pour les adultes, les enfants et les nourrissons, conformément à la méthode d'ERS proposée (Tableau IX).

Tableau IX. Calcul des VG_{EDCH} pour la danofloxacine en fonction des classes d'âge.

Méthode de sélection de la VTR	Population	VTR	Masse corporelle (kg)	Consommation journalière d'eau (L)	Part de la DJA attribuable à l'eau	VG (µg/L)
DJT	Adulte	DJT = 24 µg/kg	60	2	20 %	**VG_{DJT} = 144**
	Enfant		10	1	20 %	**VG_{DJT} = 48**
	Nourrisson		5	0,75	20 %	**VG_{DJT} = 32**
TTC	Générale	Seuil = 0,15 µg/pers/j	-	2	-	VG_{TTC} = 0,075

La VG_{DJT} à retenir pour l'ERS est la plus protectrice, soit celle établie pour le scénario « nourrissons » de **32 µg/L**.

Afin de tester la démarche, l'ERS sera également menée avec la VG_{TTC}.

Ajustement de la part de la DJT attribuée à l'eau

La danofloxacine étant un médicament destiné aux espèces animales productrices de denrées destinées à la consommation humaine, des LMR ont été définies dans les dossiers d'AMM (Tableau X).

Tableau X. Dose journalière admissible et limites maximales de résidus pour la danofloxacine (EMEA, 2002).

DJA = 24 µg/kg		
Espèce animale	**LMR µg/kg**	**Denrées cibles**
Bovins, ovins, caprins, volailles*	200 100 400 400	Muscle Graisse Foie Reins
Toutes les espèces productrices d'aliments à l'exception des bovins, ovins, caprins et volailles	100 50 200 200	Muscle Graisse Foie Reins
Bovins, ovins, caprins	30	Lait

*L'utilisation est interdite pour les animaux dont les œufs sont utilisés pour la consommation humaine.

En 2002, l'EMA dans le résumé du rapport sur les LMR étendues à toutes les espèces productrices de denrées alimentaires, indique qu'avec les valeurs fixées pour les LMR, en Europe, l'ingestion alimentaire quotidienne de danofloxacine ne devrait pas excéder 52 % de la DJA (EMEA, 2002). Il est possible d'ajuster la part de la DJT attribuée à l'eau afin de tenir compte des ces éléments.

4.7.2 Déméthyldanofloxacine

Le Tableau XI présente les VG dans les EDCH pour la déméthyldanofloxacine calculées pour les adultes, les enfants et les nourrissons.

Tableau XI. Calcul des VG_{EDCH} pour la déméthyldanofloxacine en fonction des classes d'âge.

Méthode de sélection de la VTR	Population	VTR	Masse corporelle (kg)	Consommation journalière d'eau (L)	Part de la DJA attribuable à l'eau	VG (µg/L)
DJT	Adulte	DJT = 2,5 µg/kg	60	2	20 %	**VG_{DJT} = 15**
	Enfant		10	1	20 %	**VG_{DJT} = 5**
	Nourrisson		5	0,75	20 %	**VG_{DJT} = 3**
TTC	Générale	Seuil = 0,15 µg/pers/j	-	2	-	VG_{TTC} = 0,075

Conformément à la méthode d'ERS proposée, la VG_{DJT} la plus protectrice de 3 µg/L, correspondant au scénario « nourrissons », est retenue pour l'ERS.

Afin d'évaluer la démarche, l'ERS sera également menée avec la VG_{TTC}.

4.8 Module H - Caractérisation du risque

4.8.1 Danofloxacine

La marge de sécurité associée à la danofloxacine dans les EDCH, calculée avec la concentration maximale mesurée lors de la campagne nationale et la VG la plus conservatrice est de :

$$MS_{DJT} = \frac{VG_{DJT}}{C_{max}} = \frac{32}{0,057} = \mathbf{561}$$

Cette marge de sécurité étant supérieure à 1, le risque sanitaire lié à l'ingestion de danofloxacine *via* les EDCH est considéré comme négligeable.

Si le TTC avait dû être utilisé, la marge de sécurité aurait été de :

$$MS_{TTC} = \frac{VG_{TTC}}{C_{max}} = \frac{0,075}{0,057} = \mathbf{1,3}$$

Cette marge de sécurité étant supérieure à 1, le risque sanitaire lié à l'ingestion de danofloxacine *via* les EDCH aurait également été considéré comme négligeable.

4.8.2 Déméthyldanofloxacine

En l'absence d'estimation de l'exposition, l'ERS n'a pu être menée à son terme pour la déméthyldanofloxacine.

5 Conclusions

Une démarche d'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de résidus de médicaments dans les EDCH est proposée selon un protocole classique. Si les données toxicologiques ne sont pas disponibles, des propositions alternatives peuvent être appliquées telles que la posologie journalière minimale ou le seuil de préoccupation toxicologique (TTC).

L'application de cette méthode à la carbamazépine et à la danofloxacine a mis en évidence certaines limites.

- En termes d'exposition, peu de données robustes sont disponibles quant à la contamination des EDCH en France par les résidus de médicaments et surtout par leurs métabolites et produits de transformation. L'étude du LHN, utilisée pour caractériser l'exposition française à la CBZ et à la danofloxacine, bien que de qualité, ne donne qu'une image instantanée de la contamination française sans intégrer les variations spatiales et temporelles.
- L'évaluation de la toxicité chronique des principes actifs se heurte à un manque de données, principalement pour les médicaments à usage humain, parce qu'elles sont, soit inexistantes, soit inaccessibles. De plus, les données du dossier d'AMM et de la pharmacovigilance sont difficilement extrapolables à des doses nettement inférieures aux doses thérapeutiques et à la population générale. La posologie minimale journalière est utilisée avec un FI supplémentaire de 10. La démarche TTC bien que plus protectrice, ne se base pas sur des effets toxicologiques spécifiques à la molécule ; elle ne peut être utilisée que comme outil de gestion.

L'ensemble de ces limites rend l'évaluation quantitative du risque difficile et met en évidence un besoin d'études de toxicité chronique sur les résidus de médicament et sur leurs métabolites et produits de transformation en vue de pouvoir établir des VTR.

Malgré les limites identifiées, il a été possible de mener les ERS pour la carbamazépine et son métabolite la 10,11-époxycarbamazépine et pour la danofloxacine. Elles indiquent un risque négligeable suite à l'ingestion de ces molécules *via* les EDCH avec des marges de sécurité suffisantes quelles que soient les méthodes d'évaluation utilisées et au regard des données analytiques et toxicologiques disponibles.

6 Bibliographie

6.1 Publications

Afssa (2005) Seuil de préoccupation toxicologique pour l'analyse de risque sanitaire des subtsnaces chimiques dans les aliments. Agence française de sécurité sanitaire des aliments Maisons-Alfort. Disponible

Afssa (2007) Évaluation des risques sanitaires liés aux situations de dépassement des limites et références de qualité des eaux destinées à la consommation humaine. Tome I. Agence française de sécurité sanitaire des aliments Maisons-Alfort. Disponible depuis www.anses.fr

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 depuis www.anses.fr

Afssa (2009a) Étude individuelle nationale des consommations alimentaires 2 (INCA 2) (2006-2007). Agence française de sécurité sanitaire des aliments Maisons-Alfort. Disponible depuis www.anses.fr

Afssa (2009b) Synthèse des résultats de campagnes d'analyses de résidus de médicaments dans les eaux effectuées par les DRASS dans trois bassins pilotes. Agence française de sécurité sanitaire des aliments Maisons-Alfort. Disponible depuis 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 depuis www.anses.fr

Aherne GW et Briggs R (1989) The relevance of the presence of certain synthetic steroids in the aquatic environment. Journal of Pharmacy and Pharmacology. 41(10), 735-736.

Aherne GW, English J et Marks V (1985) The role of immunoassay in the analysis of microcontaminants in water samples. Ecotoxicology and Environmental Safety. 9(1), 79-83.

Aherne GW, Hardcastle A et Nield AH (1990) Cytotoxic drugs and the aquatic environment: Estimation of bleomycin in river and water samples. Journal of Pharmacy and Pharmacology. 42(10), 741-742.

Amore BM, Kalhorn TF, Skiles GL, Hunter AP, Bennett GD, Finnell RH, Nelson SD et Slattery JT (1997) Characterization of carbamazepine metabolism in a mouse model of carbamazepine teratogenicity. Drug Metabolism and Disposition. 25(8), 953-62.

Andreozzi R, Raffaele M et Nicklas P (2003) Pharmaceuticals in STP effluents and their solar photodegradation in aquatic environment. Chemosphere. 50(10), 1319-1330.

ANMV (1992) Etude critique du dossier toxicologique de la danofloxacine mesylate. Agence nationale du médicament vétérinaire, Anses. Disponible depuis www.anmv.anses.fr/

Anses - OCA (2010) Description des consommations d'eaux à partir de l'étude INCA 2. Agence nationale de sécurité sanitaire.

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 depuis www.anses.fr

Ansm (2012) Carbamazépine Mylan L.P. 400 mg, comprimé sécable à libération prolongée. Répertoire des spécialités pharmaceutiques. Disponible depuis http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=66857620&typedoc=R&ref=R0172316.htm (consulté le 03/10/2012).

Aquaref (2009) Fiche méthode MA 14 : Composés pharmaceutiques dans les eaux douces et souterraines par SPE LC MS (Code Sandre : 693).

Australian guidelines for water recycling (2008) Augmentation of drinking water supplies. National water quality management strategy Environment protection and heritage council, National health and medical research council and Nature management ministerial council. Canberra. Disponible depuis www.ephc.gov.au/sites/default/files/WQ_AGWR_GL__ADWS_Corrected_Final_%20200809.pdf

Awara WM, El-Gohary M, El-Nabi SH et Fadel WA (1998) In vivo and in vitro evaluation of the mutagenic potential of carbamazepine: Does melatonin have anti-mutagenic activity? Toxicology. 125(1), 45-52.

Beausse J (2004) Selected drugs in solid matrices: A review of environmental occurrence, determination and properties of principal substances. Horizontal-DS-26 Pharmaceuticals. 1-36.

Bertilsson L (1978) Clinical pharmacokinetics of carbamazepine. Clinical Pharmacokinetics. 3(2), 128-143.

Bertilsson L et Tomson T (1986) Clinical pharmacokinetics and pharmacological effects of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide. An update. Clinical Pharmacokinetics. 11(3), 177-98.

Bleeker EAJ, Van Der Geest HG, Klamer HJC, De Voogt P, Wind E et Kraak MHS (1999) Toxic and genotoxic effects of azaarenes: Isomers and metabolites. Polycyclic Aromatic Compounds. 13(2), 191-203.

Bourgeois BF et Wad N (1984) Individual and combined antiepileptic and neurotoxic activity of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide in mice. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 231(2), 411-5.

Boyd GR, Reemtsma H, Grimm DA et Mitra S (2003) Pharmaceuticals and personal care products (PPCP) in surface and treated waters of louisiana and Ontario, Canada. Science of the Total Environment. 311, 135-149.

Bruchet A, Hochereau C, Picard C, Decottignies V, Rodrigues JM et Janex-Habibi ML (2005) 'Analysis of drugs and personal care products in French source and drinking waters: The analytical challenge and examples of application.' 52 edn. 53-61

Bull RJ, Crook J, Whittaker M et 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.

Cartier T, Dubuisson C, Panetier P et Volatier J-L (2012) Consommation hydrique en France métropolitaine : résultats issus de l'étude alimentaire INCA2. Environnement, Risque & Santé. 11(6), 479 - 491.

Celik A (2006) The assessment of genotoxicity of carbamazepine using cytokinesis-block (CB) micronucleus assay in cultured human blood lymphocytes. Drug and Chemical Toxicology. 29(2), 227-36.

Chefetz B, Mualem T et Ben-Ari J (2008) Sorption and mobility of pharmaceutical compounds in soil irrigated with reclaimed wastewater. Chemosphere. 73(8), 1335-1343.

Chiron S, Minero C et Vione D (2006) Photodegradation processes of the antiepileptic drug carbamazepine, relevant to estuarine waters. Environmental Science and Technology. 40(19), 5977-5983.

Clerc M-E, Pereira C, Podevin M et Villeret S (2006) Le marché du médicament dans cinq pays européens, structure et évolution en 2004. DREES: Etudes et Résultats. 502.

Commission européenne (2003) Guidance document on the assessment of the relevance of metabolites in groundwater of substances regulated under council directive 91/414/EEC. Luxembourg. Disponible depuis http://ec.europa.eu/food/plant/protection/evaluation/guidance/wrkdoc21_en.pdf

Cunningham VL, Perino C, D'Aco VJ, Hartmann A et Bechter R (2010) Human health risk assessment of carbamazepine in surface waters of North America and Europe. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 56(3), 343-351.

De Laurentiis E, Chiron S, Kouras-Hadef S, Richard C, Minella M, Maurino V, Minero C et Vione D (2012) Photochemical Fate of Carbamazepine in Surface Freshwaters: Laboratory Measures and Modeling. Environmental Science and Technology. 46(15), 8164-8173.

DWI (2007) Desk based review of current knowledge on pharmaceuticals in drinking water and estimation of potential levels. Drinking water inspectorate. Disponible depuis http://dwi.defra.gov.uk/research/completed-research/reports/dwi70-2-213.pdf

Eadie MJ (2008) Antiepileptic drugs as human teratogens. Expert Opinion on Drug Safety. 7(2), 195-209.

Ehrenberg L et Hussain S (1981) Genetic toxicity of some important epoxides. Mutation Research. 86(1), 1-113.

EMEA Danofloxacin. Committee for veterinary medicinal products. Disponible depuis www.ema.europa.eu

EMEA (1997) Danofloxacin. Committee for veterinary medicinal products; EMEA/MRL/254/97-FINAL. Disponible depuis www.ema.europa.eu/

EMEA (1998a) Danofloxacin (extension to milk). Committee for veterinary medicinal products; EMEA/MRL/507/98-FINAL. Disponible depuis www.ema.europa.eu

EMEA (1998b) Danofloxacin (extension to pigs). Committee for veterinary medicinal products; EMEA/MRL/458/98-FINAL. Disponible depuis www.ema.europa.eu

EMEA (1999) Danofloxacin (extension to pigs). Committee for veterinary medicinal products; EMEA/MRL/593/99-FINAL. Disponible depuis www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500013514.pdf

EMEA (2002) Danofloxacin (extension to all food producing species). Committee for veterinary medicinal products; EMEA/MRL/818/02-FINAL. Disponible depuis www.ema.europa.eu

EMEA (2006) Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use. EMEA/CHMP/SWP/4447/00. Disponible depuis www.ema.europa.eu

EMEA (2008) Revision: Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products in support of the VICH guidelines GL6 and GL38. EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1. Disponible depuis www.ema.europa.eu

European commission (2003) Guidance document on the assessment of the relevance of metabolites in groundwater of substances regulated under council directive 91/414/EEC. Disponible

FAO (1997) Danofloxacin. Residues of some veterinary drugs in animals and foods Food and agriculture organization of the United Nations. Disponible depuis www.fao.org/docrep/W8338E/w8338e07.htm

Farré Ml, Pérez S, Kantiani L et Barcelo D (2008) Fate and toxicity of emerging pollutants, their metabolites and transformation products in the aquatic environment. TrAC - Trends in Analytical Chemistry. 27(11), 991-1007.

FDA (2002) Finding of no significant impact for Advocin 180: Danofloxacin 18% injectable solution for the treatment of respiratory diseas in cattle Food and drug administration. Disponible depuis www.fda. gov/ohrms/dockets/98fr/141-207-fonsi01.pdf

Flejter WL, Astemborski JA, Hassel TM et Cohen MM (1989) Cytogenetic effects of phenytoin and/or carbamazepine on human peripheral leukocytes. Epilepsia. 30(3), 374-9.

Frigerio A et Morselli PL (1975) Carbamazepine: biotransformation. Advances in Neurology. 11, 295-308.

Ge L, Chen J, Wei X, Zhang S, Qiao X, Cai X et Xie Q (2010) Aquatic Photochemistry of Fluoroquinolone Antibiotics: Kinetics, Pathways, and Multivariate Effects of Main Water Constituents. Environmental Science and Technology. 44(7), 2400-2405.

Gielen GJHP, Heuvel MRvd, Clinton PW et Greenfield LG (2009) Factors impacting on pharmaceutical leaching following sewage application to land. Chemosphere. 74(4), 537-542.

Glatt H, Jung R et Oesch F (1983) Bacterial mutagenicity investigation of epoxides: drugs, drug metabolites, steroids and pesticides. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. 111(2), 99-118.

Harden CL, Meador KJ, et al. (2009) Practice parameter update: management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. Neurology. 73(2), 133-41.

Heberer T (2002) Tracking persistent pharmaceutical residues from municipal sewage to drinking water. Journal of Hydrology. 266(3-4), 175-189.

Heidler J et Halden RU (2008) Meta-analysis of mass balances examining chemical fate during wastewater treatment. Environmental Science and Technology. 42(17), 6324-6332.

Hilton MJ, Thomas KV et Ashton D (2003) Targeted Monitiring Programme for Pharmaceuticals in the Aquatic Environment. Environment Agency, UK, R&D Technical Report.

Houeto P, Carton A, Guerbet M, Mauclaire A-C, Gatignol C, Lechat P et Masset D (2012) Assessment of the health risks related to the presence of drug residues in water for human consumption: Application to carbamazepine. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 62(1), 41-48.

HSDB (2007) Carbamazepine. Hazardous substances data bank. Disponible depuis http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~c6YSBa:1 (consulté le 03/10/2012).

Hu J, Wang W, Zhu Z, Chang H, Pan F et Lin B (2007) Quantitative structure-activity relationship model for prediction of genotoxic potential for quinolone antibacterials. Environmental Science and Technology. 41(13), 4806-4812.

Ikehata K, Jodeiri Naghashkar N et Gamal El-Din M (2006) Degradation of Aqueous Pharmaceuticals by Ozonation and Advanced Oxidation Processes: A Review. Ozone: Science & Engineering. 28(6), 353-414.

IPCS (1999) Carbamazepine. Poisons Information Monograph 100. International Programme on Chemical Safety. Disponible depuis www.inchem.org/documents/pims/pharm/pim100.htm

JECFA (1998) Danofloxacin - Evaluation of certain veterinary drug residue in food. WHO additives series FAO et OMS Genève. Disponible depuis www.fao.org/docrep/W8338E/w8338e07.htm

Jentink J, Dolk H, Loane MA, Morris JK, Wellesley D, Garne E et de Jong-van den Berg L (2010) Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study. BMJ. 341, c6581.

Jones OAH, Voulvoulis N et Lester JN (2002) Aquatic environmental assessment of the top 25 English prescription Pharmaceuticals. Water Research. 36, 5013-5022.

Kay P, Blackwell PA et Boxall ABA (2005) A lysimeter experiment to investigate the leaching of veterinary antibiotics through a clay soil and comparison with field data. Environmental Pollution. 134(2), 333-341.

Khan SJ et Ongerth JE (2004) Modelling of pharmaceutical residues in Australian sewage by quantities of use and fugacity calculations. Chemosphere. 54(3), 355-367.

Kim I et Tanaka H (2009) Photodegradation characteristics of PPCPs in water with UV treatment. Environment International. 35(5), 793-802.

Kolpin DW, Furlong ET, Meyer MT, Thurman EM, Zaugg SD, Barber LB et Buxton HT (2002) Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999-2000: A national reconnaissance. Environmental Science and Technology. 36(6), 1202-1211.

Kosjek T, Andersen HR, Kompare B, Ledin A et Heath E (2009) Fate of carbamazepine during water treatment. Environmental Science and Technology. 43(16), 6256-6261.

Kroes R, Galli C, Munro I, Schilter B, Tran L, Walker R et Wurtzen G (2000) Threshold of toxicological concern for chemical substances present in the diet: a practical tool for assessing the need for toxicity testing. Food and Chemical Toxicology. 38(2-3), 255-312.

Kuch HM et Ballschmiter K (2001) Determination of endocrine-disrupting phenolic compounds and estrogens in surface and drinking water by HRGC-(NCI)-MS in the picogram per liter range. Environmental Science and Technology. 35(15), 3201-3206.

Le Pen C, Lemasson H et Rouilliere-Lelidec C (2007) La consommation médicamenteuse dans 5 pays européens: une réévaluation. Leem: Les entreprises du médicament Paris. Disponible depuis www.leem.org/leem-image/leem/document/914.pdf

Lin WC, Chen HC et 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.

Liu ZY, Zhou XN, Zhang HH, Wan L et Sun ZL (2011) An integrated method for degradation products detection and characterization using hybrid ion trap/time-of-flight mass spectrometry and data processing techniques: Application to study of the degradation products of danofloxacin under stressed conditions. Analytical and Bioanalytical Chemistry. 399(7), 2475-86.

Loraine GA et Pettigrove ME (2006) Seasonal variations in concentrations of pharmaceuticals and personal care products in drinking water and reclaimed wastewater in Southern California. Environmental Science and Technology. 40(3), 687-695.

Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K et Probst C (2008) Pregnancy outcomes in women with epilepsy: A systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. Epilepsy Research. 81(1), 1-13.

Meite L, Szabo R, Mazellier P et Laat JD (2010) Cinétique de phototransformation de polluants organiques émergents en solution aqueuse diluée. Revue des sciences de l'eau. 23(1), 31-39.

Miao XS et Metcalfe CD (2003) Determination of carbamazepine and its metabolites in aqueous samples using liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. Analytical Chemistry. 75(15), 3731-8.

Mockenhaupt M, Messenheimer J, Tennis P et Schlingmann J (2005) Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. Neurology. 64(7), 1134-8.

Mompelat S, Le Bot B et Thomas O (2009) Occurrence and fate of pharmaceutical products and by-products, from resource to drinking water. Environment International. 35(5), 803-814.

Morrow J, Russell A, et al. (2006) Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 77(2), 193-8.

Munro IC, Renwick AG et Danielewska-Nikiel B (2008) The Threshold of Toxicological Concern (TTC) in risk assessment. Toxicol Lett. 180(2), 151-6.

Novartis (2012) Tegretol® - Tegretol®-XR - Prescribing information. Disponible depuis www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/tegretol.pdf

OMS (1997) Danofloxacin - Toxicological evaluation of certain veterinary drug residue in food. WHO additives series Food and agriculture organization of the United Nations Genève. Disponible depuis www.fao.org/docrep/W8338E/w8338e07.htm

OMS (2011) Guidelines for drinking-water quality, 4rd edition. Organisation mondiale de la santé Genève. Disponible

Paffoni C, Welte B, Gousailles M et Montiel A (2006) New molecules involved by the european directives: From wastewater to drinking water treatment plants. Journal Europeen d'Hydrologie. 37(1), 21-38.

Park HR, Kim TH et Bark KM (2002) Physicochemical properties of quinolone antibiotics in various environments. European Journal of Medicinal Chemistry. 37(6), 443-460.

Perez S et Barcelo D (2007) Fate and occurrence of X-ray contrast media in the environment. Analytical and Bioanalytical Chemistry. 387(4), 1235-1246.

Perucca E (2005) Birth defects after prenatal exposure to antiepileptic drugs. The Lancet Neurology. 4(11), 781-786.

Poerschmann J et Kopinke FD (2001) Sorption of very hydrophobic organic compounds (VHOCs) on dissolved humic organic matter (DOM). 2. Measurement of sorption and application of a flory-huggins concept to interpret the data. Environmental Science and Technology. 35(6), 1142-1148.

Rauch-Williams T, Hoppe-Jones C et Drewes JE (2010) The role of organic matter in the removal of emerging trace organic chemicals during managed aquifer recharge. Water Research. 44(2), 449-460.

Reynolds JEF (1996) 'Martindale - the Extra pharmacopoeia ' 31rd edn. (London)

Richard C et Canonica S (2005) 'Aquatic Phototransformation of Organic Contaminants Induced by Coloured Dissolved Natural Organic Matter ' (Berlin/Heidelberg) 299-323

Rurainski RD, Theiss HJ et Zimmermann W (1977) Natural and Synthetic Estrogens Presence in Drinking Water. Gas Wasserfach Wasser Abwasser. 118(6), 288-291.

Samren EB, van Duijn CM, Christiaens GC, Hofman A et Lindhout D (1999) Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. Annals of Neurology. 46(5), 739-46.

Schaumann B, Satish J, Johnson SB, Moore K et Cervenka J (1985) Effects of carbamazepine on human chromosomes. Epilepsia. 26(4), 346-52.

Scheytt T, Mersmann P, LindstÃ¤dt R et Heberer T (2005) Determination of sorption coefficients of pharmaceutically active substances carbamazepine, diclofenac, and ibuprofen, in sandy sediments. Chemosphere. 60(2), 245-253.

Scheytt TJ, Mersmann P et Heberer T (2006) Mobility of pharmaceuticals carbamazepine, diclofenac, ibuprofen, and propyphenazone in miscible-displacement experiments. Journal of Contaminant Hydrology. 83(1-2), 53-69.

Sinués B, Gazulla J, Bernal ML, Lanuza J, Fanlo A, Saenz MA et Bartolome M (1995) Six mutagenicity assays in exposure biomonitoring of patients receiving carbamazepine for epilepsy or trigeminal neuralgia. Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects. 334(2), 259-265.

SRC (2011) Carbamazepine. SRC PhysProp Database. Disponible depuis www.syrres.com/what-we-do/databaseforms.aspx?id=386 (consulté le 03/10/2012).

Stackelberg PE, Furlong ET, Meyer MT, Zaugg SD, Henderson AK et Reissman DB (2004) Persistence of pharmaceutical compounds and other organic wastewater contaminants in a conventional drinking-water-treatment plant. Science of the Total Environment. 329(1-3), 99-113.

Stackelberg PE, Gibs J, Furlong ET, Meyer MT, Zaugg SD et Lippincott RL (2007) Efficiency of conventional drinking-water-treatment processes in removal of pharmaceuticals and other organic compounds. Science of the Total Environment. 377(2-3), 255-272.

Sturini M, Speltini A, Maraschi F, Profumo A, Pretali L, Irastorza EA, Fasani E et Albini A (2012) Photolytic and photocatalytic degradation of fluoroquinolones in untreated river water under natural sunlight. Applied Catalysis B: Environmental. 119–120(0), 32-39.

Tauber R et Stevenson M (2003) Quantitative analysis of pharmaceuticals in Drinking Water From Ten Canadian Cities. 210 Colonnade Road, Unit 13 Nepean, Ontario, Canada. Disponible

Ternes T (2001) Pharmaceuticals and metabolites as contaminants of the aquatic environment. In 'Pharmaceuticals and personal care products in the environment, ACS Symposium Series. Vol. 791.' Ed. Daugthon C and Jones-Lepp T) pp. 39-54. (American Chemical Society: USA)

Togola A et Budzinski H (2008) Multi-residue analysis of pharmaceutical compounds in aqueous samples. Journal of Chromatography A. 1177(1), 150-158.

Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, Perucca E et Vajda F (2011) Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. The Lancet Neurology. 10(7), 609-617.

U.S. EPA (2005) Supplemental guidance for assessing cancer susceptibility from early-life exposure to carcinogens,. United States - Environmental protection agency Washington, DC; EPA/630/R-03/003F. Disponible

U.S. EPA (2007a) Concepts, methods and data sources for cumulative health risk assessment of multiple chemicals, exposures and effects: a resource document. United States - Environmental protection agency - National Center for Environmental Assessment Cincinnati, OH; EPA/600/R-06/013F. Disponible

U.S. EPA (2007b) Method 1694 : Pharmaceuticals and personal care products in water, soil, sediments and biosolids by HPLC/MS/MS. Disponible

Vidal® (2012) 'Le dictionnaire.' 87e edn.

Vieno NM, Tuhkanen T et 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.

Virlouvet G (2006) Résidus de médicaments dans les eaux : contribution des activités humaines et vétérinaires. Environnement, Risques et Sante. 5(4), 239-241.

Vorhees CV, Acuff KD, Weisenburger WP et Minck DR (1990) Teratogenicity of carbamazepine in rats. Teratology. 41(3), 311-7.

Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R et King H (2004) Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care. 27(5), 1047-1053.

Yu L, Fink G, Wintgens T, Melin T et Ternes TA (2009) Sorption behavior of potential organic wastewater indicators with soils. Water Research. 43(4), 951-960.

Zuccato E, Calamari D, Natangelo M et Fanelli R (2000) Presence of therapeutic drugs in the environment. Lancet. 355(9217), 1789-1790.

6.2 Règlementation

Directive 92/18/CEE de la Commission, du 20 mars 1992, modifiant l'annexe de la directive 81/852/CEE du Conseil relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments vétérinaires.

Directive 2000/60/CE du Parlement européen et du Conseil établissant un cadre pour une politique communautaire dans le domaine de l'eau.

Directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires.

Directive 2001/83/EC du parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

Directive 2009/90/CE de la Commission du 31 juillet 2009 établissant, conformément à la directive 2000/60/CE du Parlement européen et du Conseil, des spécifications techniques pour l'analyse chimique et la surveillance de l'état des eaux.

6.3 Normes

NF X 50-110 (mai 2003) Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise. AFNOR (indice de classement X 50-110).

ANNEXES

Annexe 1 - Lettre de saisine

2009 -SA- 0 2 10

Saisine eau

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Ministère de la santé et des sports

A.F.S.S.A. R
- 4 AOUT 2009
D.E.R.N.S. - U.E.R.E.

Paris, le 28 JUIL. 2009

Direction générale de la santé
Sous-direction de la prévention des risques liés à l'environnement et à l'alimentation
Bureau de la qualité des eaux

DGS/EA 4 N° 298

Personne chargée du dossier :
Géraldine GRANDGUILLOT
Tél. : 01.40.56.54.18 / Fax : 01.40.56.50.56
E-mail : geraldine.grandguillot@sante.gouv.fr

A.F.S.S.A Reçu le
03 AOUT 2009
D.E.R.N.S

Le Directeur général de la santé

à

Madame la Directrice générale de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments
Direction de l'évaluation des risques nutritionnels et sanitaires/Unité d'évaluation des risques liés à l'eau

et

Monsieur le Directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques/Service de l'évaluation et de la surveillance du risque, et de l'information/ Département Toxicologie

Objet : Evaluation des risques sanitaires liés à la présence de carbamazépine dans les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH)

N/Réf. : Dossier n° 090025 (à rappeler dans toute correspondance), en lien avec :
1. dossier n° DGS 060004 : demande d'appui scientifique et technique du Directeur général de la santé (DGS) à l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA), pour l'élaboration d'un protocole de mesure relatif à la présence de résidus médicamenteux dans les EDCH, en date du 16 janvier 2006 ;
2. convention DGS/AFSSA (2006-2008), signée le 28 novembre 2006, pour la réalisation de travaux de recherche sur la thématique des risques sanitaires liés à la présence de substances chimiques actives d'origine médicamenteuse humaine et vétérinaire dans les EDCH ;
3. courrier du 18 juillet 2008 transmettant les premiers résultats des campagnes de mesure de résidus médicamenteux dans les EDCH.

A l'initiative de la DGS, des campagnes exploratoires « pilotes » de mesure de perturbateurs endocriniens, dont prioritairement des substances médicamenteuses humaines et vétérinaires ayant un effet perturbateur endocrinien, dans les ressources et les EDCH, ont été mises en œuvre, à l'échelon de trois bassins hydrographiques, entre 2006 et 2008, par les directions régionales des affaires sanitaires et sociales coordinatrices de ces bassins, avec le concours financier des agences de l'eau, le cas échéant.

Parallèlement et conformément à ma demande d'appui scientifique et technique à l'AFSSA et à la convention signée entre nos services, datées de 2006 et ci-dessus référencées, cette dernière, en lien avec l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, a défini les critères de hiérarchisation de substances chimiques actives d'origine médicamenteuse humaine et vétérinaire dans l'environnement, constitue un recueil des données de référence relatives à ces substances et organise une campagne nationale d'analyse de ces substances dans les ressources et les EDCH (Laboratoire d'études et de recherches en hydrologie de l'AFSSA).

Dans ce cadre, les résultats des campagnes exploratoires ont été transmis à l'AFSSA, par courrier en date du 18 juillet 2008, cité en référence, afin d'en obtenir une synthèse factuelle et de tenir compte du retour de cette première expérience « pilote » dans la mise au point du protocole pour la campagne nationale.

Ces résultats mettent en évidence la présence généralisée de carbamazépine, en particulier, dans les EDCH, à des concentrations relativement cohérentes d'un bassin à l'autre. Comme vous me l'avez suggéré,

14, avenue Duquesne 75350 Paris 07 SP - www.sante-sports.gouv.fr

GG/SM 090025_saisine_afssa-afssaps

il semble effectivement pertinent que cette molécule fasse office de molécule « sentinelle », notamment en raison de sa persistance dans l'environnement, évoquée notamment dans le rapport du projet européen KNAPPE*, et puisse servir de « traceur » pour la suite des travaux conjoints de vos agences.

A ce stade, je souhaiterais à nouveau solliciter votre expertise conjointe pour l'interprétation des résultats de ces campagnes de mesure exploratoires, afin de préciser les risques sanitaires liés aux situations de présence de carbamazépine dans les EDCH et ce, dans le but de définir les modalités de gestion de ces situations.
Cette première évaluation des risques sanitaires, à partir des résultats des mesures exploratoires pour la carbamazépine, vous permettra en outre de tester et d'affiner la méthodologie d'évaluation des risques à employer pour interpréter les résultats de la campagne nationale en cours.

Ainsi, je vous précise que le dossier suivant a été créé et enregistré à la DGS sous le numéro 090025 :

ÉVALUATION DES RISQUES SANITAIRES LIÉS À LA PRÉSENCE DE CARBAMAZÉPINE DANS LES EAUX DESTINÉES À LA CONSOMMATION HUMAINE.

Jocelyne BOUDOT
Sous-directrice de la prévention des risques liés à l'environnement et à l'alimentation

Annexe 2 - Usages et sources

1 - Usages

Une très grande diversité de molécules est utilisée pour des usages thérapeutiques et de diagnostic médical. Le champ d'action de ces molécules est très vaste : médicaments agissant sur le métabolisme, hormones, psychotropes, antibiotiques, anticancéreux… La grande diversité de cibles thérapeutiques explique la variabilité de structure chimique de ces molécules. Cette variabilité existe entre les différentes classes de médicaments mais peut exister également au sein de chaque famille thérapeutique (par exemple les neuroleptiques ou les antidépresseurs). Elle engendre des propriétés physico-chimiques très différentes (solubilité, volatilité, biodégradabilité…) ce qui va conditionner le métabolisme dans le corps et le devenir dans l'environnement.

En France, plus de 3 000 principes actifs sont actuellement disponibles en médecine humaine. Les Français sont de grands consommateurs de médicaments, beaucoup plus que leurs homologues européens.

En ce qui concerne les médicaments vétérinaires, plus de 300 principes actifs sont utilisés. Deux classes constituent la majorité de ces molécules : les antibiotiques et les antiparasitaires.

Les données de consommation disponibles pour ces deux types d'usages sont détaillées dans le rapport de l'Afssa sur la hiérarchisation des résidus de médicaments d'intérêt pour l'analyse des ressources et des eaux traitées (Afssa, 2008).

2 - Sources et voies d'introduction des résidus de médicaments dans le milieu hydrique

Les médicaments à usage humain et vétérinaire diffèrent par leur nature chimique, par les quantités utilisées, par les voies d'introduction dans le milieu, et par la répartition géographique. Les voies d'introduction de ces substances dans le milieu hydrique sont représentées sur la Figure 2 - 1 mais, pour l'évaluation de l'exposition, seule leur utilisation médicale (voie majeure d'introduction) est prise en compte.

Les médicaments humains sont, après ingestion, injection ou dépôt sur la peau, les muqueuses et les phanères, excrétés sous forme de molécule mère ou de métabolites dans les réseaux d'eaux usées. Dans le cas des réseaux urbains, qui vont rassembler les rejets des patients traités qu'ils soient à leur domicile, sur leur lieu de travail ou dans des établissements de soin, les effluents chargés de résidus sont généralement traités par une station d'épuration ou par un assainissement domestique autonome avant de rejoindre le milieu aquatique. L'efficacité et la fiabilité des traitements existants vont conditionner les niveaux de risque pour la dissémination environnementale. Une autre voie d'introduction de ces substances est l'élimination impropre de médicaments inutilisés ou périmés directement dans les réseaux d'eaux usées ou dans les ordures ménagères traitées dans les installations de stockage de déchets non dangereux (ISDND). L'épandage de boues de stations d'épuration urbaines ou industrielles peut également être une source d'introduction dans le milieu hydrique.

Les médicaments vétérinaires concernent à la fois les animaux de compagnie (1/3 des ventes) et les animaux de rente (2/3 des ventes), dans un but curatif, préventif ou zootechnique. Les médicaments destinés aux animaux de compagnie sont très majoritairement administrés lors de traitements individuels et notamment en milieu urbain. En revanche, les médicaments pour animaux de rente sont employés pour la plupart en traitements de masse.

L'élimination par voie fécale ou urinaire des médicaments vétérinaires (sous forme de molécule mère ou de métabolite) entraîne une introduction dans l'environnement, immédiate lorsque les animaux pâturent, différée en cas d'épandage des fumiers et lisiers. Une particularité des médicaments vétérinaires est l'existence de traitements directement administrés dans l'environnement. C'est le cas des médicaments vétérinaires destinés à l'aquaculture, directement versés dans les bassins d'élevage. C'est aussi le cas des solutions à diluer pour la balnéation des moutons : après usage, l'eau du bain est évacuée dans le milieu environnant. Dans tous ces cas, les résidus de médicaments vétérinaires rejoignent les ressources aquatiques sans passer par une station d'épuration.

Il est important de noter que certaines molécules sont utilisées à la fois en médecine humaine et vétérinaire, c'est le cas notamment de certains antibiotiques (Amoxicilline, Erythromycine…).

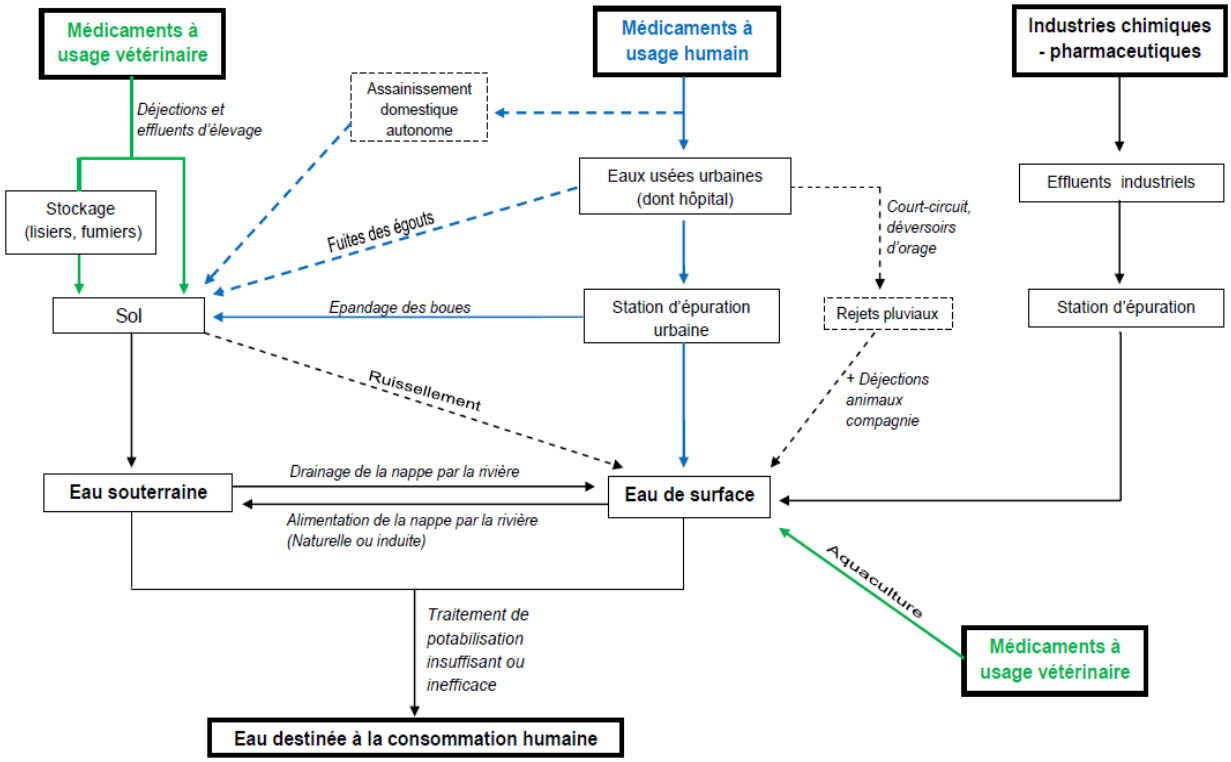
Enfin, les usines de production de substances actives (médicaments humains ou vétérinaires), le plus souvent équipées de stations d'épuration de leurs rejets liquides, peuvent également contribuer à l'introduction de résidus de médicaments dans le milieu hydrique. Les ateliers de mélange et conditionnement, travaillant généralement à sec, occasionnent moins de rejets liquides.

Autres sources

La présence d'une molécule dans l'environnement peut ne pas être uniquement imputable à l'utilisation d'un médicament la contenant. Ainsi, certaines substances sont à la fois molécule mère et métabolite, c'est le cas par exemple de l'oxazépam qui est utilisé en tant que tel mais est également le métabolite de nombreuses autres benzodiazépines (clorazépate, diazépam…).

Certaines molécules peuvent par ailleurs avoir des usages non médicaux influant sur les concentrations susceptibles d'être retrouvées dans le milieu. C'est le cas notamment pour les antiparasitaires utilisés en médecine vétérinaire. En effet, ces produits constituent près d'un quart des ventes de médicaments vétérinaires. Or, certains principes actifs antiparasitaires médicamenteux sont également développés en tant que produit phytosanitaire insecticide Virlouvet, 2006.

Le cas des molécules ayant une source naturelle est également intéressant à souligner. Ainsi c'est le cas pour des hormones stéroïdiennes naturellement excrétées (Estradiol, progestérone…) mais aussi pour d'autres molécules telles que la dopamine ou l'acide salicylique.



En pointillés : voies mineures (les déchets correspondants aux déchets solides autres que les boues ne sont pas pris en compte dans ce schéma) ; En vert : médicaments à usage vétérinaire ; En bleu : médicaments à usage humain ; En noir : médicaments à usage humain et/ou vétérinaire

Figure 2 - 1. Voies d'introduction des médicaments à usage humain et vétérinaire dans l'eau destinée à la consommation humaine.

Annexe 3 - Devenir des résidus de médicaments dans les systèmes d'assainissement, l'environnement et les unités de potabilisation

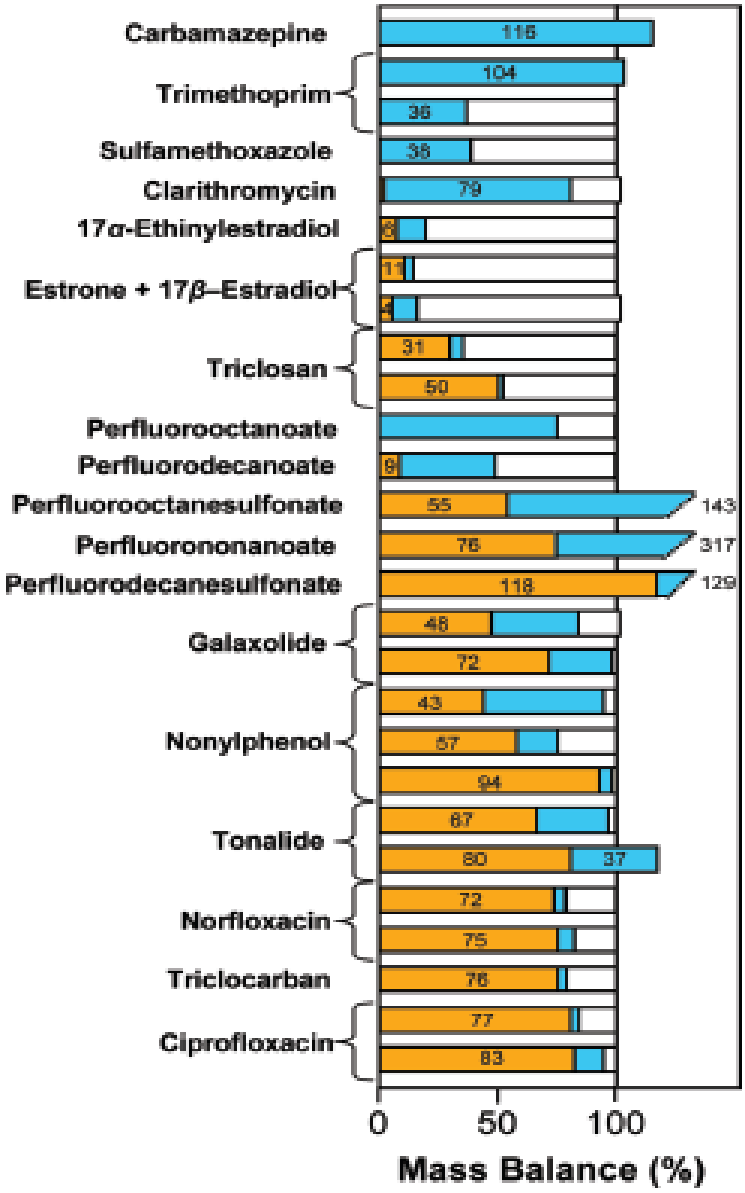
1 - Devenir des résidus de médicaments dans l'environnement

Le devenir des résidus de médicaments dans les stations d'épuration, l'environnement (sols, eaux souterraines, eaux de surface et sédiments) découle des caractéristiques physico-chimiques et environnementales de la molécule :

- La structure moléculaire qui peut permettre de prévoir certaines voies de dégradation ou de transformation
- La volatilité décrite par la tension de vapeur à 20°C et la constante de Henry,
- La mobilité de la molécule décrite par la solubilité dans l'eau, le potentiel d'ionisation pKa, le log D ou Dow (forme hydrosoluble à pH 7) et le coefficient de partage Kow (caractérisant le caractère hydrophile/hydrophobe),
- Les interactions avec les constituants du milieu (matrices eaux, sols et sédiments) qui peuvent modifier les comportements physico-chimiques des résidus de médicaments.
    - *L'adsorption à la matière organique* (dans le sol, l'eau ou les boues activées de la STEP) traduite par la valeur du Koc. (Chefetz *et al.*, 2008; Poerschmann et Kopinke, 2001),
    - *L'adsorption sur le sol* traduite par le Kd : liée aux caractéristiques du sol (texture), à la présence ou non d'argile, à la granulométrie des constituants (Gielen *et al.*, 2009; Kay *et al.*, 2005; Scheytt *et al.*, 2005; Yu *et al.*, 2009),
    - *La formation de complexes* avec les cations divalents (Ca^{2+}, Mg^{2+}) ou les éléments de transition présents dans l'environnement (Fe, Mn…) (Park *et al.*, 2002),
- Les processus de dégradation abiotique :
    - *L'hydrolyse* décrite par la constante d'hydrolyse. L'efficacité de la réaction dépend des groupements fonctionnels présents dans la molécule. L'hydrolyse conduit à une transformation chimique partielle et génère donc des produits de transformation.
    - *La photodégradation* directe ou indirecte décrite par la demi-vie de photodégradation (ou constante de photolyse). Les processus de photodégradation ne peuvent pas conduire à la minéralisation complète de la molécule dans les conditions environnementales. Ils génèrent donc des produits de transformation.
        - Photodégradation directe (lumière solaire absorbée directement par la molécule), les paramètres permettant de caractériser le phénomène sont le spectre d'absorption UV-visible et l'efficacité photochimique (Meite *et al.*, 2010). Les comportements photochimiques des résidus de médicaments peuvent être très divers et la structure chimique de la molécule peut donner des indications sur la nature des produits de dégradation formés.
        - Photodégradation indirecte : les constituants du milieu tels que la matière organique ou certains ions absorbent la lumière solaire et génèrent des espèces réactives (états oxydants, radicaux libres, électrons…) qui peuvent induire la transformation les molécules (Richard et Canonica, 2005). Cette voie de transformation est souvent négligée car de moindre importance mais elle peut générer des produits de dégradation différents de ceux décrits pour les voies d'hydrolyse, de photodégradation directe ou de biodégradation.

- Les processus de biodégradation
  - *La biodégradation* (aérobie ou anaérobie) décrite par la demi-vie ($T_{1/2}$). Elle correspond à la transformation partielle (la minéralisation complète est très rarement observée) des résidus de médicaments en produits de transformation intermédiaires (Heidler et Halden, 2008).
  - Dans les eaux superficielles, la plupart des eaux souterraines et les filières de traitement des eaux usées, les processus seront plutôt de nature aérobie. En revanche, dans les sédiments, les nappes captives, les zones colmatées des berges et dans le prétraitement d'assainissement autonome, les stockages de déjections animales, la voie anaérobie est privilégiée.
  - Les données de la littérature montrent des durées de demi-vie très variables sans qu'il y ait de lien avec leur appartenance à une même classe pharmacologique. Cependant, la présence de certaines fonctions chimiques peut donner des indications quant aux produits de transformation formés.
  - Si on s'intéresse plus particulièrement aux filières de traitement des eaux usées, la biodégradation est due aux filières majoritairement biologiques utilisant des procédés aérobies à cultures libres (ex : boues activées, lagunages) ou à cultures fixées (ex : lits bactériens, bioréacteurs). Ces cinq dernières années, les travaux de recherche dans ce domaine se sont multipliés. Une méta-analyse s'intéressant notamment au devenir des médicaments dans les stations d'épuration a été réalisée en 2008 sur plus d'une douzaine de publications (Heidler et Halden, 2008). La Figure 3 - 1 résume ce travail de synthèse basé sur des bilans massiques. La répartition entre la phase solide (boues ; histogramme jaune) et liquide (histogramme bleu) est très variable, mais généralement les substances pharmaceutiques se retrouvent majoritairement dans la phase liquide. Plusieurs études montrent que le traitement biologique est favorable à la dégradation partielle de ces substances. Les produits de transformation sont, actuellement, de mieux en mieux identifiés.
- La bioaccumulation
  - La bioaccumulation de résidus de médicaments peut intervenir pour un nombre limité de molécules (molécules lipophiles par exemple). Ce phénomène touchant les biofilms, les algues ou la faune aquatique peut enrichir ensuite les boues et les sédiments et entraîner la libération ultérieure de ces molécules.

Certains de ces processus peuvent provoquer la réactivation des molécules mères à partir des métabolites. En effet dans les eaux usées traitées, certains résidus de médicaments (ex : carbamazépine) se retrouvent parfois à des concentrations supérieures en sortie de station d'épuration qu'en entrée. Même si l'incertitude des mesures ou le non respect, pour l'échantillonnage, du temps de séjour de l'eau dans la station peuvent être en partie la cause de cette observation, il semble fortement probable que la reformation du composé dans la station par réactivation à partir de ses métabolites par exemple (déconjugaison) contribue de manière significative à ce phénomène (Farré *et al.*, 2008; Heidler et Halden, 2008).



En bleu : fraction retrouvée dans les eaux traitées
En blanc : fraction perdue par dégradation notamment
En orange : fraction retrouvée dans les boues

Figure 3 - 1. Compilation des bilans massiques pour des composés organiques des eaux usées publiés dans des revues à comité de lecture (d'après Heidler et Halden, 2008).

Vis-à-vis du transfert vers les nappes des molécules médicamenteuses et de leur devenir dans celles-ci, comme dans tous les processus environnementaux, les caractéristiques physico-chimiques sont bien sûr déterminantes. Néanmoins différents facteurs externes peuvent influencer les transferts tels que le niveau d'apport des produits (en surface du sol ou en subsurface), le mode d'apport: concentré dans le cas de traitement vétérinaire au champ ou dilué en cas d'association à de l'eau de surface (réalimentation de nappe) ou a un effluent liquide (ex: eaux usées traitées) ou solide (ex : boues d'épandage).

La nature du terrain (granulométrie et minéralogie principalement) au lieu d'épandage des produits est aussi déterminante. Ainsi l'adsorption sur le sol est liée aux caractéristiques du sol (texture), à la présence ou non d'argile et à la granulométrie des constituants (Gielen *et al.*, 2009; Kay *et al.*, 2005; Scheytt *et al.*, 2005; Yu *et al.*, 2009). Par ailleurs selon Rauch-Williams *et al.* (2010), l'adsorption sur la matière organique est fonction du type de matière organique présente dans le sol.

Si le produit est apporté en surface du sol, avant de parvenir à la nappe, celui-ci doit s'infiltrer au travers de la zone non saturée de l'aquifère et tout d'abord au travers des horizons pédologiques. Un retard à l'infiltration ou une rétention des produits peut être alors observé. Chefetz *et al.* (2008) signalent ainsi la rétention de la carbamazépine et du diclofenac dans les 5 à 15 premiers centimètres du sol. Des essais sur colonnes, Scheytt *et al.* (2006) montrent aussi un facteur de retard[1] au transfert qui est de 1,84 pour la carbamazépine, de 2,51 pour la propyphénazone, de 3,00 pour l'ibuprofène et de 4,8 pour le diclofénac.

Conclusion

Les caractéristiques physico-chimiques et environnementales (demi-vies de dégradation) d'une molécule sont primordiales pour prédire son comportement et son devenir dans l'environnement. Ces paramètres peuvent être interdépendants.

Il est déterminant de disposer pour chaque molécule pertinente des caractéristiques physico-chimiques et des demi-vies de dégradation dans des conditions expérimentales environnementalement réalistes et pertinentes des situations étudiées (eaux de surface, eau souterraine, sols…).

La possibilité de réactivation des molécules mères à partir des métabolites est aussi à considérer

2 - Comportement vis-à-vis des procédés de potabilisation

Au niveau des filières de potabilisation, l'élimination des produits organiques des eaux se fait par deux voies principales : par rétention ou par transformation.

2.1. Les traitements de rétention : la molécule est retirée de l'eau, le principal problème sera ensuite la gestion des déchets.

- *Les traitements d'adsorption sélective ou non sélective* : adsorption sur support minéral ou organique et la bioadsorption sur biofilms
  - Clarification physico-chimique : adsorption sur floc d'hydroxydes de fer ou d'aluminium ou sur du charbon actif en poudre.
  - La connaissance du log K_{OW} en relation avec la polarité de la molécule et son caractère ionique ou moléculaire permet de prévoir l'efficacité de l'adsorption.
  - La molécule adsorbée reste dans le filtre mais peut être biotransformée par sélection de bactéries.
  - Clarification biologique : adsorption sur les biofilms traduite par le Kd :coefficient de partage adsorbant (biofilm)/ eau (Jones *et al.*, 2002).
  - La probabilité de biodégradation des molécules est importante. La biodégradation peut conduire à la déconjugaison de métabolites conjugués et à la réactivation de la molécule mère.
- Les traitements de rétention membranaires : nanofiltration ou osmose inverse.
- Si pour l'osmose inverse la plupart des composés organiques à plus de 6 atomes de carbone sont bien retenus, il n'en est pas de même pour la nanofiltration où la polarité de la molécule, sa masse molaire, sa tension de vapeur et son encombrement stérique jouent un

[1] exprime le retard d'un contaminant pendant son transport dans l'eau dû à son adsorption sur la matière organique du sol

rôle très important. Seuls des essais sur des installations pilotes permettent de connaître l'efficacité relative à chaque type (marque) de membrane utilisée.

- *Les traitements d'aération forcée :* « stripping » permettent de transférer le composé volatil de l'eau vers l'atmosphère. Les paramètres à prendre en compte sont la constante de Henry et la tension de vapeur à 20°C ou à la température de l'eau. Les risques de réactions secondaires de la molécule à éliminer sont quasi inexistants. Des procédés complémentaires peuvent être nécessaires pour éviter la pollution de l'air.

2.2. Les traitements de transformation : la molécule est transformée, souvent partiellement, et se retrouve dans l'eau avec ses produits de dégradation.

- Les processus de dégradation abiotique :
  - Traitements d'oxydation. Les traitements de désinfection avec l'ozone, le chlore ou le dioxyde de chlore peuvent conduire à la formation de nouvelles molécules (ozonides, organochlorés…). L'importance de cette voie va dépendre de la réactivité des résidus de médicaments avec l'oxydant considéré, des doses appliquées et des temps de contact. Les études sont à faire au cas par cas pour identifier les produits de dégradation.
  - Réactions de photodégradation. Les rayonnements UV sont parfois utilisés pour la désinfection des eaux. Aux doses d'irradiation utilisées (400J/m2), les risques de réactions secondaires sont souvent très faibles voire nuls. Cependant, ils vont dépendre de la sensibilité de la molécule aux rayonnements UV. Certains composés photosensibles vont subir une photodégradation importante (Kim et Tanaka, 2009; Meite *et al.*, 2010). Des études seraient à réaliser au cas par cas pour identifier les photoproduits susceptibles de se former.
- Les processus de biodégradation
  - Le développement de biofilms dans différents ouvrages recevant les eaux en cours de potabilisation (filtres à sable, à charbon…) rend possible les phénomènes de biodégradation tels que décrits plus haut.

Conclusion

Des procédés de traitement avancés d'adsorption, de biodégradation et/ou de rétentions seuls ou combinés permettent d'éliminer les composés traces avec un rapport coût/bénéfice qui reste à évaluer. Pour ce faire, il est primordial de connaître les constantes de réaction avec les oxydants type chlore ou ozone et les rayonnements UV aux longueurs d'ondes employées en traitement des eaux.

Des études sont nécessaires pour évaluer les produits de transformation potentiellement formés et établir une liste éventuellement nécessaire dans le cadre du contrôle et de la surveillance de la qualité des EDCH.

Annexe 4 - Concentrations des résidus de médicaments dans les EDCH

Au niveau des ressources en eau (eaux souterraines et de surface), les concentrations observées s'échelonnent généralement du ng/L à plusieurs µg/L. Ainsi, au niveau des eaux de surface, des concentrations maximales pouvant atteindre 10 µg/L pour le paracétamol (Kolpin *et al.*, 2002), 8, 5 µg/L pour l'iopromide (Perez et Barcelo, 2007) ou 5 µg/L pour l'ibuprofène (Hilton *et al.*, 2003) ont été mesurées.

Concernant l'occurrence des résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH), relativement peu d'études sont disponibles dans la littérature internationale et la plupart s'intéressent uniquement aux principes actifs et non aux métabolites. Certaines d'entre elles mettent en évidence la présence de médicaments dans l'EDCH à des concentrations pouvant dépasser un microgramme par litre pour l'ibuprofène (Loraine et Pettigrove, 2006).

Le Tableau 4 - I liste de manière non exhaustive les résultats de la recherche dans l'EDCH d'un certain nombre de médicaments (littérature internationale).

Les résultats d'études internationales ne peuvent néanmoins pas aisément être transposés au cas de la France. En effet, l'organisation de l'assainissement mais également l'utilisation des médicaments peuvent varier selon les pays (Andreozzi *et al.*, 2003). Ainsi, si on s'intéresse à la consommation globale de médicaments, la France présente les ventes de produits pharmaceutiques par habitant les plus élevées d'Europe (Clerc *et al.*, 2006). Des différences concernant la nature des molécules consommées sont également observées entre les pays. Ceci peut être expliqué par :

- Les habitudes de consommation et de prescription qui sont influencées notamment par les recommandations nationales. Par exemple, les statines (hypolipémiant) représentent 11% des prescriptions en France et seulement 2% en Allemagne (Le Pen *et al.*, 2007).
- La prévalence des maladies peut différer fortement d'un pays à l'autre. Ainsi, en 2000, la prévalence du diabète était de 2,9% de la population en France et de 7,4 % en Italie (Wild *et al.*, 2004).

Des études s'intéressant à la présence de médicaments dans les EDCH ont été menées en France. Ainsi, Bruchet *et al.* (2005) ont mesuré les concentrations de 21 antibiotiques et produits de contraste dans de l'eau traitée en région parisienne. Seuls 4 produits de contraste ont été quantifiés à une concentration maximale de 60 ng/L pour l'Iopromide. Togola et Budzinski (2008) ont analysé 17 molécules dans des eaux du sud de la France. Huit de ces molécules ont été quantifiées dans l'eau potable à des concentrations pouvant atteindre 210 ng/L pour le paracétamol.

Dans le cadre du « Plan national santé environnement 1» et à la demande de la DGS, des DRASS, en liaison avec les agences de bassin, ont réalisé dans trois bassins, entre 2006 et 2008, des campagnes de mesures de résidus de médicaments dans les eaux utilisées pour la production d'eau potable et dans les eaux potables (Afssa, 2009b). Si ces campagnes ne permettent pas d'obtenir des résultats représentatifs de la situation nationale, les concentrations maximales mesurées pourraient être utilisées dans le cadre d'un scénario du pire cas pour l'évaluation des risques sanitaires. Néanmoins, Ces résultats restent d'interprétation délicate et nécessitent d'être consolidés à l'échelle nationale.

En 2009-2010, l'Afssa a mené, avec le soutien financier de la DGS, une campagne nationale (métropole, Corse, et DOM) d'analyses de résidus de médicaments dans les eaux. Une démarche de hiérarchisation a été mise au point et a permis de sélectionner 72 molécules d'intérêt (principes actifs et métabolites) à rechercher dans les eaux (Afssa, 2005). L'ensemble des grandes classes thérapeutiques de la médecine humaine et vétérinaire est représenté. Des méthodes analytiques ont été mises au point et validées pour l'ensemble de ces substances. Plus de 500 prélèvements sont effectués dans les ressources (eau souterraine et de surface) et l'eau potable afin d'obtenir une cartographie de la présence de résidus de médicaments dans ces types d'eau en France.

Tableau 4 - I. Revue des concentrations (ng/L) de certains médicaments recherchés dans l'eau du robinet à travers le monde

Usage thérapeutique	Molécule	Concentration maximale (ng/l)	Pays	Référence
Hormone	**Ethinylestradiol**	22,5 < 5 4 < 0,5 (LQ) 0,5	Allemagne UK UK Allemagne Allemagne	Rurainski *et al.*, 1977 Aherne *et al.*, 1985 Aherne et Briggs, 1989 Ternes, 2001 Kuch et Ballschmiter, 2001
	Estradiol	2,1 <1 (LD)	Allemagne Canada	Kuch et Ballschmiter, 2001 Boyd *et al.*, 2003
Anticancéreux	**Cyclophosphamide**	< 0,02 (LD) < 10 (LQ) < 60 (LD)	Italie Allemagne Canada	Zuccato *et al.*, 2000 Ternes, 2001 Tauber et Stevenson, 2003
	Bleomycine	13	UK	Aherne *et al.*, 1990
Antibiotique	**Erythromycine**	< 0,03 (LD) < 100 (LD) < LQ	Italie USA France	Zuccato *et al.*, 2000 Stackelberg *et al.*, 2007 Bruchet *et al.*, 2005
	Tylosine	1.7 < LQ	Italie France	Zuccato *et al.*, 2000 Bruchet *et al.*, 2005
Anti-inflamatoire non stéroidien et antalgique	**Kétoprofène**	< 5 (LQ) nd < 90 (LD) 3 8	Allemagne Taiwan Canada France Finlande	Ternes, 2001 Lin *et al.*, 2005 Tauber et Stevenson, 2003 Togola et Budzinski, 2008 Vieno *et al.*, 2005
	Ibuprofène	< 0,5 (LD) 3 nd < 90 (LD) 0,6 < 18 (LD) 8,5 1350	Italie Allemagne Taiwan Canada France USA Finlande USA	Zuccato *et al.*, 2000 Ternes, 2001 Lin *et al.*, 2005 Tauber et Stevenson, 2003 Togola et Budzinski, 2008 Stackelberg *et al.*, 2004 Vieno *et al.*, 2005 Loraine et Pettigrove, 2006
	Paracétamol	210,1 < 36 (LD) < 9 (LD)	France USA USA	Togola et Budzinski, 2008 Stackelberg *et al.*, 2007 Stackelberg *et al.*, 2004
	Diclofénac	2.5 < 10	France Allemagne	Togola et Budzinski, 2008 Heberer, 2002
Anti-épileptique	**Carbamazépine**	30 nd 24 43,2 140 258	Allemagne Taiwan Canada France USA USA	Ternes, 2001 Lin *et al.*, 2005 Tauber et Stevenson, 2003 Togola et Budzinski, 2008 Stackelberg *et al.*, 2007 Stackelberg *et al.*, 2004
Produit de contraste	**Iopamidol**	60 82	France France	Bruchet *et al.*, 2005 Paffoni *et al.*, 2006

LD : Limite de Détection ; LQ : Limite de quantification

Annexe 5 - Méthodes d'analyse des résidus de médicaments dans les eaux

Il n'existe pas aujourd'hui de méthodes normalisées pour le dosage individuel des molécules pharmaceutiques dans les eaux. Néanmoins, outre les nombreuses publications scientifiques et rapports d'expertise dans ce domaine, des méthodes standardisées multirésidus par extraction sur support solide (SPE) et analyse par chromatographie liquide haute performance couplée à une spectrométrie de masse en tandem (CLHP/SM/SM) ont été publiées par l'U.S. EPA (2007b) et plus récemment par le consortium français Aquaref, 2009.

L'analyses des médicaments dans l'eau constitue le même défi majeur que celui de l'analyse des traces de micropolluants tels que pesticides, plastifiants, solvants…et se heurte à un certain nombre de difficultés parmi lesquelles :

- la très grande variété de familles chimiques et le besoin de rechercher les métabolites et produits de transformation,
- les très faibles niveaux de concentrations,
- la présence de nombreux interférents dans les eaux et en particulier dans les eaux résiduaires.
- La limite de quantification (LQ) dépend de la molécule, du matériel analytique mais également de la méthode de calcul de la limite de quantification. Elle est généralement de l'ordre de 1 à 50 ng/L pour les eaux propres.

En France, à partir des informations recueillies dans le cadre de l'essai inter-laboratoires mis en place par l'Afssa[2] en 2009, il ressort que, à ce jour, environ quatre laboratoires sont accrédités pour l'analyse des résidus de médicaments dans les eaux mais plus de 20 laboratoires privés ou publics, de prestation d'analyses ou de recherche ont développé, ou sont en cours de développement d'une méthode d'analyse (principalement CLHP/SM/SM). Les incertitudes inter-laboratoires élargies (k=2) varient, dans les EDCH, de 47 à 157 % en fonction de la molécule.

[2] L'essai inter-laboratoires organisé par l'Afssa en 2009 a réuni 31 laboratoires et a concerné 12 molécules médicamenteuses.

Annexe 6 - Liens mentionnés dans les déclarations publiques d'intérêts des experts

Cette partie présente les liens déclarés par les experts dans le cadre de leur déclaration publique d'intérêt et précise d'une part comment ces liens ont été analysés par rapport au domaine sur lequel porte la saisine et d'autre part la manière dont ils ont été gérés, eu égard à un risque potentiel de conflit d'intérêts.

Les déclarations publiques d'intérêts sont mises à jour par les experts à chaque changement de situation.
Au cours des expertises, les liens d'intérêts sont réexaminés au vu de l'ordre du jour au début de chaque réunion.

RAPPEL DES RUBRIQUES DE LA DECLARATION PUBLIQUE D'INTERETS

IF	Intérêts financiers dans le capital d'une entreprise
IP-A	Interventions ponctuelles : autres
IP-AC	Interventions ponctuelles : activités de conseil
IP-CC	Interventions ponctuelles : conférences, colloques, actions de formation
IP-RE	Interventions ponctuelles : rapports d'expertise
IP-SC	Interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, etc.
LD	Liens durables ou permanents
PF	Participation financière dans le capital d'une entreprise
SR	Autres liens sans rémunération (relatifs à un parent)
SR-A	Autres liens sans rémunération)
VB	Activités donnant lieu à un versement au budget d'un organisme

POUR LE COMITE D'EXPERT SPECIALISE

NOM	**Prénom** ***Rubriques de la DPI*** Description de l'intérêt *en cas de lien déclaré*	**Date de déclaration des intérêts**
ANDRES	**Yves**	04/01/2013
Analyse Anses :	*Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine*	
BOUDENNE	**Jean-Luc**	08/12/2012
Analyse Anses :	*Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine*	
CABASSUD	**Corinne**	20/03/2012
Analyse Anses :	*Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine*	

CARRÉ	**Jean**	22/11/2012
Analyse Anses :	*Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine*	
CHUBILLEAU	**Catherine**	28/01/2013
Analyse Anses :	*Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine*	
CORREC	**Olivier**	03/12/2012
Analyse Anses :	*Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine*	
DAGOT	**Christophe** ***IP-AC*** Conseil de gestion - SIPIBEL	03/12/2012
Analyse Anses :	*Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.*	
DUBROU	**Sylvie**	04/12/2012
Analyse Anses :	*Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine*	
HÉDUIT	**Alain**	13/10/2011
Analyse Anses :	*Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine*	
HUMBERT	**Jean-François**	23/11/2012
Analyse Anses :	*Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine*	
JOYEUX	**Michel** ***LD*** Eau de Paris	03/12/2012
Analyse Anses :	*Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.*	
LE BÂCLE	**Colette**	03/05/2011
Analyse Anses :	*Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine*	
LE CANN	**Pierre**	29/11/2012
Analyse Anses :	*Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine*	
LÉVI	**Yves** ***VB*** Programme de recherche Médiflux avec thèse (Eau de Paris, SUEZ-Environnement + consortium public) Versements Taxe d'apprentissage (Suez-environnement, Sanofi, CCD, Pall, SITA)	03/12/2012
Analyse Anses :	*Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.*	
MATHIEU	**Laurence**	29/08/2012
Analyse Anses :	*Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine*	

MAZELLIER	**Patrick**	30/11/2012
Analyse Anses :	*Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine*	
MUDRY	**Jacques**	28/11/2012
Analyse Anses :	*Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine*	
PONTIÉ	**Maxime**	21/12/2012
Analyse Anses :	*Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine*	
POURCHER	**Anne-Marie**	18/12/2012
Analyse Anses :	*Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine*	
TARDIF	**Robert**	23/11/2012
Analyse Anses :	*Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine*	
TREMBLAY	**Michèle**	19/11/2012
Analyse Anses :	*Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine*	
WELTÉ	**Bénédicte** ***LD*** Eau de Paris	03/12/2012
Analyse Anses :	*Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.*	

POUR LE GROUPE DE TRAVAIL

NOM **Analyse Anses :**	**Prénom** ***Rubrique de la DPI*** Description de l'intérêt *en cas de lien déclaré*	**Date de déclaration des intérêts**
CASELLAS	**Claude** ***VB*** Contrat de recherche avec Sanofi-Aventis (moins de 0,5% du budget de l'équipe)	09/05/2011
Analyse Anses :	*Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.*	
CARRÉ	**Jean**	22/11/2012
Analyse Anses :	*Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine*	
CHIRON	**Serge**	26/05/2011
Analyse Anses :	*Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine*	
JOYEUX	**Michel** ***LD*** Eau de Paris	03/12/2012
Analyse Anses :	*Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.*	
LÉVI	**Yves** ***VB*** Programme de recherche Médiflux avec thèse (Eau de Paris, SUEZ-Environnement + consortium public) Versements de taxes d'apprentissage (Suez-environnement, Sanofi, CCD, Pall, SITA)	03/12/2012
Analyse Anses :	*Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.*	
MAZELLIER	**Patrick**	30/11/2012
Analyse Anses :	*Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine*	
MONTIEL	Antoine	20/03/2012
Analyse Anses :	*Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine*	
ROSIN	Christophe	27/09/2010
Analyse Anses :	*Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine*	

ISBN 978-2-11-129718-0 – Dépôt légal : avril 2013 – © Anses Éditions : avril 2013 – Date de publication : avril 2013 – Couverture : Parimage – Crédit photo : © IStock Photo

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

anses

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