

LES SYNTHÈSES TECHNIQUES DE L'OFFICE INTERNATIONAL DE L'EAU

Nouvelles pollutions médicamenteuses : Quels risques ? Quelles solutions ?

Jérôme METGE

Février 2014



*Office
International
de l'Eau*

En partenariat avec des organismes d'enseignement supérieur, l'OIEau propose des états de l'art synthétiques sur différents sujets liés à l'eau. Ces synthèses sont rédigées par des élèves dans le cadre de leur cursus de formation.

Cette synthèse documentaire « **Nouvelles pollutions médicamenteuses : quels risques ? quelles solutions ?** » a été effectuée par **Jérôme METGE**, élève post-master (bac+6/7) d'AgroParisTech-ENGREF en voie d'approfondissement et mastère spécialisé « Gestion de l'eau » à Montpellier.

Le contenu de ce document n'engage la responsabilité que de son auteur, il ne reflète pas nécessairement les opinions ou la politique de l'OIEau.

Toute utilisation, diffusion, citation ou reproduction, en totalité ou en partie, de ce document ne peut se faire sans la mention expresse du rédacteur, de l'Etablissement d'origine et de l'OIEau.



SYNTHESE TECHNIQUE

**Nouvelles pollutions médicamenteuses :
quels risques ? Quelles solutions ?**

Jérôme METGE

Février 2014

Résumé

En dépit de leurs effets bénéfiques, les médicaments représentent une source de pollution importante pour l'environnement aquatique et terrestre. En France, plus de 3000 substances se retrouvent dans les stations d'épurations, où elles sont éliminées tant bien que mal. Le développement des techniques d'analyses et des procédés de traitement des eaux usées a permis de mieux cerner l'impact de ces molécules et d'apporter des solutions concrètes. Ainsi, les recherches entreprises concernant le risque écotoxicologique ont mises en évidence des effets non souhaités sur un certain nombre d'organismes aquatiques. Cependant, les études menées restent sporadiques et les données récoltées parcellaires. Ce travail de synthèse s'intéresse plus particulièrement au cas de la vallée de la Drôme, où les sources de pollution chimique et les issues possibles seront abordées au cours de ce dernier.

Mots clés : micropolluants, risque écotoxicologique et sanitaire, procédés de traitement, chimie analytique, vallée de la Drôme,

Abstract

Despite of their beneficial effects, drugs are a major pollution for both aquatic and terrestrial environments. In France, more than 3000 substances are found in wastewater treatment plants, where they are more or less removed. The development of analytical techniques and wastewater treatment process have enabled a better understanding of molecular impacts and provided practical solutions. In fact, studies on the ecotoxicological risks have shown unwanted effects on a certain number of aquatic organisms. Nevertheless, studies are sporadic and the acquired data is fragmented. This work is focused on the Drôme valley, where the source of chemical pollution and the possible outcomes will be approached in this article.

Key words : micropollutants, ecotoxicological and health risk, treatment process, analytical chemistry, Drôme valley

Sommaire

Résumé.....	1
Liste des abréviations	4
Introduction	5
<i>Mode d'introduction au milieu de la pollution médicamenteuse et cosmétique.....</i>	<i>6</i>
Médicaments destinés à la consommation humaine.....	6
Molécules étudiées.....	6
Mode d'introduction des médicaments à usage humain.....	6
Médicaments destinés à l'usage vétérinaire.....	6
Molécules étudiées.....	6
Mode d'introduction des médicaments à usage vétérinaire.....	6
Composés issus des produits cosmétiques.....	7
Discussion sur les modes d'introduction.....	7
<i>Impact des substances pharmaceutiques.....</i>	<i>9</i>
Définition du risque.....	9
Evaluation du risque écotoxicologique.....	9
Toxicité aiguë.....	10
Toxicité chronique.....	10
Effet mélange ou « effet cocktail ».....	10
Evaluation du risque sanitaire.....	10
Discussion sur les effets potentiels des molécules ciblées	11
<i>Evolutions technologiques</i>	<i>11</i>
Techniques d'analyses chimiques.....	11
Principe des techniques de couplage	11
Méthodes immunochimiques	12
Applications.....	13
Les procédés de traitements des micropolluants organiques	13
Traitement primaire	13
Traitement secondaire.....	14
Traitement tertiaire	15
Conclusion sur les procédés de traitement	16
<i>Etude de cas : la vallée de la Drôme.....</i>	<i>17</i>
Contexte	17
Les sources de pollutions identifiées	17
Médicaments à usage humain	17
Médicaments à usage vétérinaire	18
Les risques identifiés	19
Risque écotoxicologique	19
Risque sanitaire	19
Solutions proposées.....	20
Amélioration des stations d'épuration	20
Amélioration du suivi analytique.....	20
Changement de comportement.....	20
Conclusion.....	21
Sources bibliographiques.....	22
Annexes.....	29

Liste des abréviations

AFSSA	Agence française de sécurité sanitaire des aliments
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMPERES	Analyse des micropolluants prioritaires et émergents dans les eaux
ANC	Assainissement non-collectif
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARS	Agence régionale de santé
BRGM	Bureau de recherches géologiques et minières
BRM	Bioréacteur à membrane
BTEX	Benzène, toluène, éthylbenzène et xylène
CEAEQ	Centre d'expertise en analyse environnementale du Québec
COHV	Composé organique hautement volatile
DBO ₅	Demande biologique en oxygène sur 5 jours
DCO	Demande chimique en oxygène
DDASS	Direction départementale des affaires sanitaires et sociales
DGS	Direction générale de la santé
DL ₅₀	Dose létale pour 50 % de la population
DMENO	dose minimale entraînant un effet nocif observé
DRAAF	Direction régionale de l'alimentation, de l'agriculture et de la forêt
DSV	Direction des services vétérinaires
EC	Electrophorèse capillaire
EDCH	Eaux destinées à la consommation humaine
EE2	17 α -Ethinylestradiol
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay (dosage d'immunoabsorption par
ENGREF	Ecole nationale du génie rural, des eaux et des forêts
ENIMED	Effet non-intentionnel des médicaments
GC	Chromatographie en phase gazeuse
KNAPPE	Pharmaceutical products in environmental waters (produits pharmaceutiques
K _{ow}	Coefficient octanol-eau
LC	Chromatographie en phase liquide
MES	Matière en suspension
MRM	Multiple réaction monitoring (suivi de plusieurs réactions)
MS	Spectrométrie de masse
MS-MS	Spectrométrie de masse en tandem
NOAEL	No observable adverse effect level (dose sans effet toxique observable)
ONEMA	Office nationale de l'eau et des milieux aquatiques
PCB	Polychlorobiphényle
SAGE	Schéma d'aménagement et de gestion des eaux
SATESE	Service d'assistance technique aux exploitants de station d'épuration
SIGMA	Syndicat Intercommunal de Gestion Mutualisée de l'Assainissement
SMRD	Syndicat mixte de la rivière Drôme
SPANC	Service public d'assainissement non-collectif
STEP	Station d'épuration
UV	Ultraviolet
VTR	Valeurs toxicologiques de référence

Introduction

La définition du médicament d'après l'article L5111-1 du code de la santé publique est la suivante :

"On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique".

La présence des médicaments à usage humain ou vétérinaire est démontrée depuis quelques années dans les milieux terrestre et aquatique. Partant de ce postulat, de nombreuses questions peuvent être soulevées, à la fois sur le mode d'introduction au milieu et l'impact de ces molécules sur l'environnement et la santé humaine. D'un autre côté, ce constat fut rendu possible grâce à l'essor des techniques d'analyses chimiques, dont il semble nécessaire de présenter les travaux effectués. Enfin, si la mise en évidence de contaminations ou d'impacts potentiels est avérée, les décideurs et gestionnaires doivent proposer des solutions concrètes face à ce problème. Cette synthèse bibliographique propose d'aborder les thèmes énoncés ci-dessus, assortis de l'étude de cas du bassin versant de la Drôme.

Mode d'introduction au milieu de la pollution médicamenteuse et cosmétique

Il existe, à l'heure actuelle, deux provenances majeures pour les molécules médicamenteuses. En effet, ces résidus de substances pharmacologiques peuvent avoir une provenance humaine et vétérinaire. A cela s'ajoute les substances issues de l'industrie cosmétique, car certaines molécules entrant dans la formulation de ces produits peuvent avoir des effets néfastes, semblables aux substances pharmaceutiques. L'étude de ces derniers va se limiter principalement à ceux caractérisés pour leurs effets sur le système endocrinien (parabènes, filtres UV).

Médicaments destinés à la consommation humaine

Molécules étudiées

Le nombre de médicaments destinés à la consommation humaine représente environ 3000 molécules biologiquement actives. Ces molécules peuvent être classées en fonction de leurs effets pharmacologiques sur les différentes parties du corps humain. Les principales étant les substances analgésiques ou antalgiques, les antibiotiques, les antiépileptiques, les anxiolytiques et les hypolipémiants. D'autres substances sont à prendre en compte, même si les concentrations retrouvées dans le milieu sont beaucoup plus faibles. Ce sont les β -bloquants, les anticancéreux ainsi que les produits de contraste iodés.

Il est à noter que ces molécules peuvent être source de métabolites. C'est à dire des substances dérivées de celles citées plus haut. Ces dernières peuvent se former :

- Après ingestion dans l'organisme par réaction enzymatique (Mompelat et al., 2009).
- Après passage à la station d'épuration (STEP), dû notamment au traitement à l'ozone (Ternes et al., 2003).
- Après dégradation par le milieu naturel en sortie de STEP (Passananti et al., 2013).

L'ensemble des molécules étudiées dans ce rapport sont présentées en Annexe 1.

Mode d'introduction des médicaments à usage humain

Les résidus médicamenteux sont issus principalement de la consommation domestique en zone urbaine, des rejets hospitaliers et des industries chimiques et pharmaceutiques (Canchado, 2012). Avant d'être rejetés au milieu, ces composés subissent une étape d'épuration, qui peut avoir lieu :

- Après le passage à la STEP. Cette dernière influence fortement la composition chimique des eaux déversées dans le milieu (Soulie et al., 2011).
- Après épuration par des systèmes d'assainissements non collectif (ANC) de type fosses septiques, dont le rôle dans la contamination des sols a déjà été mis en évidence (Conn et al., 2006).

Médicaments destinés à l'usage vétérinaire

Molécules étudiées

Les substances à action pharmacologique sur les animaux sont représentées par les hormones, les antiparasitaires, les antifongiques et les antibiotiques, qui représentent la classe pharmacologique la plus étudiée (Algros, 2005).

Mode d'introduction des médicaments à usage vétérinaire

En médecine vétérinaire, les médicaments peuvent contaminer directement ou indirectement les eaux de surface et les eaux souterraines :

- Indirectement, par infiltration après épandage du fumier/lisier des animaux d'élevage terrestre (Chevance et Moulin, 2013).
- Directement, par les piscicultures dès lors que les eaux d'élevage ne sont pas épurées. Dans ce cas-là, les médicaments à usage vétérinaire sont soit ajoutés dans la

nourriture absorbée par les poissons eux même (Perrot, 2000), soit utilisés dans le traitement chimique préventif de leur milieu de vie (Veldhoen et al., 2012). On émet ici l'hypothèse d'une absence de traitement épuratif des eaux d'élevage avant leur rejet au milieu.

Composés issus des produits cosmétiques

Ces composés représentent une voie d'entrée importante avec 7000 ingrédients utilisés, pour lesquels peu de données sont disponibles sur leur présence dans l'environnement (Dulio et al., 2009). Cela est notamment dû au manque d'information sur la formulation de ces produits mis sur le marché. Les composés retenus pour la présente étude sont les parabènes, les écrans UV et les muscs (Geara-Matta et al., 2011). On distingue deux voies d'introduction pour ces composés :

- Par le biais des effluents de STEP.
- Directement au milieu, par les eaux de baignades notamment. C'est le cas des nanomatériaux contenus dans les crèmes solaires qui se retrouvent dans la Méditerranée (Bertholomey, 2011).

Discussion sur les modes d'introduction

Le point commun pour les voies de contamination des eaux naturelles est le manque d'information sur les quantités exactes rejetées au milieu. Plusieurs explications peuvent être avancées pour ce constat :

- L'opacité des groupes pharmaceutiques sur les statistiques de vente des produits disponibles en officine. Les nombreuses études menées se basent sur les quantités retrouvées dans l'environnement, avec lesquelles une classification pharmacologique peut être établie (Figure 2).
- Le comportement des utilisateurs de médicaments. En effet, les substances vendues ne sont pas forcément consommées en intégralité. En principe, les déchets non recyclables et non valorisables sont stockés par enfouissement selon des normes environnementales strictes. Cependant, une étude a démontré qu'une partie des ménages interrogés au Royaume-Uni éliminaient les médicaments non-utilisés directement *via* les ordures ménagères, les éviers et les toilettes (Bound et Voulvoulis, 2005).
- Le manque de connaissance concernant les métabolites des substances actives et leurs processus de dégradation par les STEP, l'assainissement non-collectif et les sols (Dulio et al., 2009).

D'un point de vue qualitatif, des différences notables entre les médicaments en fonction de leurs usages sont à noter :

- Les données recueillies à propos des quantités d'antibiotiques consommées en France sont plus importantes pour l'usage vétérinaire qu'humain (Algros, 2005).
- L'origine humaine suit une dynamique de pollution continue temporellement et localisée spatialement. Ce n'est pas le cas pour la pollution animale, entièrement diffuse dans le temps et l'espace.
- Les médicaments à usage vétérinaire peuvent se voir refuser leur dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) si le risque écotoxicologique est avéré. Ce n'est pas toujours le cas pour un médicament à usage humain, où la molécule peut être administrée à des patients en situation d'échec thérapeutique sans AMM (Virlovet, 2006).
- La ligne directrice (EMEA/CHMP/4447/00) encadre l'évaluation du risque environnemental pour les médicaments à usage humain (EMEA, 2006). Cette dernière ne prend pas en compte les divers métabolites et les excipients, ce qui n'est pas le cas des médicaments à usage vétérinaire (Idder, 2012).

Une description schématique des différentes origines et des modes de contamination du milieu aquatique est présentée ci-dessous (Figure 1).

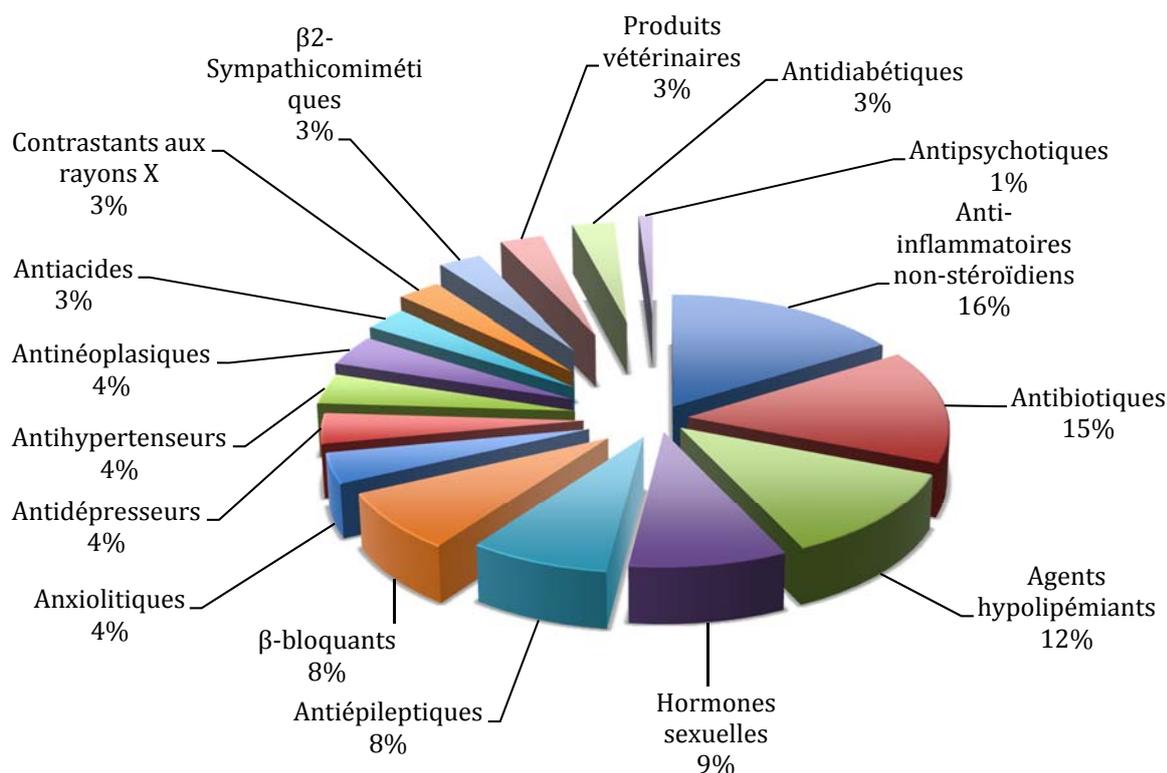


Figure 2 : Les classes thérapeutiques détectées dans l'environnement, exprimées en pourcentage relatif. Les données collectées proviennent de 134 articles publiés entre 1997 et 2009 (Santos et al., 2010).

Ce diagramme indique que plus de la moitié des substances retrouvées (52 %) appartiennent à seulement 4 catégories : les anti-inflammatoires non-stéroïdiens, les antibiotiques, les agents hypolipémiants et les hormones sexuelles.

Impact des substances pharmaceutiques

Définition du risque

Dans cette synthèse, il est question du risque lié aux activités humaines, par opposition au risque naturel. Il peut s'exprimer de la manière suivante :

$$(Risque) = (Probabilité) \times (Gravité)$$

La probabilité caractérise la possibilité qu'un accident se produise. La gravité mesure l'importance des effets néfastes, dans notre cas, sur l'environnement et sur l'homme (UVED, 2006). La suite de cette étude va s'intéresser à l'évaluation du risque de pollution des substances pharmaceutiques pour l'environnement (écotoxicologie) et pour la santé humaine.

Evaluation du risque écotoxicologique

L'évaluation du risque écotoxicologique peut se définir comme étant un processus d'identification, de comparaison et d'analyse de mesures descriptives permettant de porter un jugement global au comportement environnemental face à une pollution d'origine exogène (CEAEQ, 1997). Par définition, une substance médicamenteuse a un effet sur l'organisme humain ou animal à faible dose. Cela signifie que l'impact du principe actif sur l'environnement terrestre et aquatique est bien possible, dans la mesure où les organismes en présence y sont potentiellement sensibles. Pour évaluer ce risque, la connaissance des doses d'expositions et des données toxicologiques est nécessaire. La difficulté réside dans l'évaluation de ces

paramètres pour une molécule ou un groupe de molécule sur un organisme cible. Actuellement, plusieurs approches permettent d'accéder à la toxicité des molécules impactant l'environnement :

- L'estimation de la toxicité aiguë et chronique d'une molécule seule.
- L'évaluation de « l'effet cocktail » d'une matrice complexe.

Dans cette optique, divers programmes de recherche ont déjà été lancés pour estimer l'impact environnemental (programme ENIMED, KNAPPE) d'un certain nombre de substances biologiquement actives.

Toxicité aiguë

L'identification de ce paramètre est basée sur la dose létale à partir de laquelle 50% de la population exposée à une substance donnée meurt (DL_{50}). Cependant, pour obtenir cette information, les organismes ciblés (algues, poissons, planctons...) sont exposés à des concentrations très élevées ($mg.L^{-1}$) pendant un temps très court. Les données de la toxicité aiguë ont été compilées par plusieurs auteurs (Halling-Sørensen et al., 1998). Ces derniers répertorient une liste de 100 substances pharmaceutiques ayant une toxicité aiguë avérée. Une étude plus pointue a montré que les classes pharmaceutiques les plus nocives dans cette catégorie sont les antidépresseurs, les antibactériens et les antipsychotiques (Webb, 2001). Ce modèle, bien que peu représentatif des conditions d'expositions environnementales, reste pertinent dans le cas d'une pollution accidentelle (déversement de produits chimiques en grandes quantités).

Toxicité chronique

Ce modèle d'évaluation prend en compte l'incidence à long terme, ce qui cadre plus avec les situations actuelles. En effet, les molécules sont testées sur une période plus longue à concentration plus faible. L'évaluation de cette donnée caractérise la concentration maximale n'entraînant pas d'effet notable sur une population observée (NOAEL). Cependant, les données récoltées sont souvent incomplètes. Ceci est notamment lié à la complexité du cycle de vie des molécules pharmaceutiques une fois ingérées par un organisme vivant du milieu récepteur. Une molécule a tout de même été très bien étudiée, c'est l'hormone de synthèse EE2, contenue dans les pilules contraceptives (Länge et al., 2001 ; Parrott et Blunt, 2005). Une activité oestrogénique de cette hormone pourrait être à l'origine d'une féminisation des populations de poissons étudiées. Depuis, d'autres hormones de synthèse ainsi que de nombreuses substances appartenant à des classes pharmaceutiques très variées ont pu être mises en évidence pour leur toxicité chronique sur différents organismes aquatiques ciblés (Crane et al., 2006).

Effet mélange ou « effet cocktail »

Depuis plusieurs années, des travaux visant à déterminer l'action conjointe de deux voire plusieurs molécules sur un organisme se sont développés. Un certain nombre d'effets synergiques ou antagonistes ont pu être caractérisés. C'est le cas de l'action combinée des mélanges acide clofibrinique/carbamazépine et diclofénac/ibuprofène comme inhibiteurs de croissance sur les petits crustacés et les algues (Cleuvers, 2003 ; Cleuvers, 2004). Le mélange triméthopime/sulfaméthoxazole a démontré le même effet chez l'algue verte (Eguchi et al., 2004). Les travaux existants ont également permis de mettre en évidence une activité cytotoxique synergique sur les cellules hépatiques de la truite arc-en-ciel des mélanges fluoxétine/paroxétine et tonalide/celestonide (Porte et al., 2009).

Evaluation du risque sanitaire

Un travail commandé par la DGS auprès de l'ANSES et de l'ANSM a été effectué sur l'évaluation du risque sanitaire *via* les eaux de consommation humaine (EDCH). Il s'agit ici de définir une méthode générale d'évaluation de ce risque. Les principales étapes de cette méthode peuvent être résumées de la façon suivante :

- Caractérisation de la molécule.

- Identification des métabolites formés chez l'homme ou l'animal.
- Identification des produits de transformation formés dans l'environnement et dans les filières de potabilisation.
- Evaluation de l'exposition de l'homme *via* l'EDCH.
- Effets biologiques.
- Détermination des valeurs toxicologiques de référence (VTR).
- Détermination d'une valeur guide.
- Evaluation des risques.

Cependant, plusieurs interrogations peuvent être soulevées :

- Ne faut-il pas prendre en compte les variations spatiales et temporelles des doses d'expositions ?
- Peut-on extrapoler les données sur la toxicité chronique à partir du dossier d'AMM pour des doses d'expositions nettement inférieures ?
- Sélectionner la carbamazépine et de la danofloxacin est-il le choix le plus pertinent pour cette étude ?

Ce rapport conclut sur un risque négligeable pour l'ingestion de la carbamazépine et de la danofloxacin *via* les EDCH pour la santé humaine (ANSES et ANSM, 2013).

Discussion sur les effets potentiels des molécules ciblées

Il semblerait fort possible qu'un certain nombre de molécules étudiées aient la faculté d'agir sur le système endocrinien des organismes aquatiques. La molécule la plus couramment citée est l'hormone de synthèse EE2. Les travaux effectués sur le vairon à grosse tête ont permis de mettre en évidence des conséquences néfastes sur la croissance, le développement et la reproduction de cette espèce après une exposition de faible concentration à l'hormone EE2 (Länge et al., 2001; Parrott et Blunt, 2005). Cependant, il est nécessaire de préciser que de nombreuses molécules sont potentiellement des substances perturbatrices du système hormonal des êtres vivants. C'est le cas par exemple du bisphénol A, des phtalates, des PCB ou encore des agents ignifugés bromés.

Evolutions technologiques

Ce sont les progrès réalisés dans le domaine de la chimie analytique qui ont révélé la présence des micropolluants dans les milieux aquatiques, également identifiés comme polluants émergents. Ces avancées technologiques se caractérisent notamment par l'utilisation d'appareils plus performants, des modes d'utilisation plus variés et des méthodes plus spécifiques. En effet, une fois la limite du seuil de quantification franchie, une quantité considérable de molécules a pu être dosée, parmi lesquels figurent les produits pharmaceutiques et cosmétiques.

Techniques d'analyses chimiques

Actuellement, les appareils les plus performants permettent de détecter et d'identifier certaines molécules à une concentration de 1ng.L^{-1} . Aujourd'hui, plusieurs techniques permettent d'examiner précisément l'état de contamination des sols et des cours d'eaux grâce aux progrès attribués à l'amélioration des procédés analytiques (Buchberger, 2011). Plus particulièrement, les techniques d'immunochimies et celles couplant la chromatographie ou l'électrophorèse à la spectrométrie de masse.

Principe des techniques de couplage

Principe de la chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS)

Les appareillages utilisés en analyse chimique sont des techniques de couplage permettant :

- La séparation des molécules d'une matrice aqueuse par chromatographie sur phase gazeuse (GC) ou liquide (LC). Le choix de la technique dépend des molécules analysées (propriétés physico-chimiques).

- La quantification de ces dernières par spectrométrie de masse (MS).

Dans ce cas de figure, les molécules à analyser sont tout d'abord volatilisées pour être mélangées à un gaz (le plus souvent l'hélium). Ce gaz vecteur (phase mobile) véhicule les analytes au travers d'une colonne analytique (phase stationnaire). La vitesse de migration des molécules dans la colonne dépend de la volatilité et des interactions avec la phase stationnaire. Les analytes sont ensuite détectés en sortie de colonne en fonction de leur temps de rétention. Après ionisation dans le spectromètre de masse, les ions moléculaires sont identifiés par leur spectre (Bouchonnet, 2009). Il est à noter qu'une extraction est souvent nécessaire en amont d'un tel procédé, afin de limiter le nombre de molécules sur le spectre de masse (Robles-Molina et al., 2013).

Principe de la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS)

Cette technique diffère de la précédente par l'utilisation d'un solvant ou d'un mélange de solvant pour l'élution dans la colonne. L'utilisation de la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) a contribué de façon considérable au développement des méthodes sur ces appareillages. Cette technique est spécialement adaptée à l'analyse de composants à l'état de trace au sein d'une matrice complexe. De plus, différents modes d'utilisations sont possibles en spectrométrie de masse en tandem (Hoffmann et Stroobant, 2005).

Quel couplage pour quels composés ?

Pour l'étude de composés très volatiles (dioxines, furanes, solvants résiduels...), le choix de la GC-MS est sans équivoque. Par contre, pour l'analyse des molécules de grande taille (peptides, protéines) et des molécules très polaires (médicaments) la LC-MS est plus adaptée. Une comparaison entre les deux techniques révèle une différence importante, au niveau du coût financier et de la complexité des méthodologies développées sur LC-MS. Cependant, une étape de dérivatisation chimique est souvent nécessaire lors de la préparation de l'échantillon sur GC-MS, ce qui complique cette étape. Enfin, la LC-MS est fréquemment impactée par des effets matrices, ce qui complique l'interprétation des spectres (Van Eeckhaut et al., 2009).

Principe de la EC-MS

L'électrophorèse capillaire (EC) est une technique complémentaire des méthodes chromatographiques présentées ci-dessus. La séparation des composés résulte de mécanismes de transport bien distinct :

- L'électromigration, phénomène décrivant le déplacement d'une particule chargée dans un champ électrique.
- L'électroosmose, correspondant à l'écoulement d'un liquide remplissant un capillaire soumis à un champ électrique tangentiel.

L'électrophorèse capillaire regroupe plusieurs modes de séparation, en fonction de la charge électrique et la masse moléculaire (électrophorèse libre), l'hydrophobie (électrophorèse micellaire), la masse (électrophorèse sur gel) ou encore le point isoélectrique (isoélectrofocalisation) (Taverna et al., 2003). Comme pour les techniques précédentes, la spectrométrie de masse permet de doser les composés après les avoir identifiés.

Méthodes immunochimiques

Ces procédés sont basés sur la reconnaissance entre un antigène et un anticorps, ce qui permet d'identifier spécifiquement une molécule recherchée. Deux principales techniques d'analyse immunochimiques peuvent être retenues :

- Une méthode qualitative : l'immunodiffusion. Les anticorps sont diffusés sur une gélose disposant de puits dans lesquels sont placés les antigènes. Lorsque le complexe antigène/anticorps se forme, ce dernier précipite. Le résultat s'observe donc visuellement.
- Une méthode quantitative : le test ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay). Le protocole est identique à celui décrit précédemment. A la différence près qu'un second anticorps marqué (avec un fluorochrome ou une enzyme) est ajouté une fois le

complexe formé. Une fois que le substrat se lie à l'enzyme ou que le signal fluorescent est émis, le produit coloré formé peut être quantifié par spectrophotométrie (Lafont, 2001).

Applications

Des méthodes continuent d'être développées sur GC-MS pour le dosage des micropolluants (Azzouz et al., 2010). Cela s'explique par la facilité de mise en œuvre et la reproductibilité de ces dernières (Martínez et al., 2013).

La méthode d'analyse LC-MS/MS est actuellement utilisée en particulier pour le dosage des anti-inflammatoires, des analgésiques, des régulateurs lipidiques, des β -bloquants et des antibiotiques dans l'environnement aquatique (Petrović et al., 2005). Dernièrement, cette technique a été employée pour la séparation de composés avec des structures moléculaires très proches, comme les molécules appartenant à la famille des stéroïdes (Keevil, 2013), des benzotriazoles et des benzothiazoles (Loi et al., 2013). Comme dit précédemment, différents modes d'utilisations sont possibles. L'un d'entre eux est particulièrement adapté pour l'analyse des métabolites, c'est-à-dire des molécules dérivées de substances pharmaceutiques, c'est le mode MRM (multiple reaction monitoring). Cela a permis de développer, entre autres, un procédé d'analyse des résidus de médicaments vétérinaires dans les préparations pour nourrissons (Zhan et al., 2013).

Comme indiqué plus haut, la CE-MS est une excellente alternative aux techniques chromatographiques. Tout particulièrement lorsqu'une confirmation des résultats est nécessaire. Une méthode permettant l'analyse des antidépresseurs dans les eaux de surface et les effluents de station d'épuration a pu être développée (Himmelsbach et al., 2006).

Tout comme la CE-MS, l'immunochimie est utilisée en complément de la GC-MS ou LC-MS. Les différents tests immunologiques développés pour quantifier les antibiotiques dans les aliments ont été adaptés pour l'analyse de l'eau (Kumar et al., 2005).

Les procédés de traitements des micropolluants organiques

Si les molécules analysées sont présentes en faibles, voire très faibles quantités, cela est dû au différents processus d'élimination de ces substances. Même si les milieux naturels ont une capacité d'autoépuration importante (Oraison et al., 2011), ce travail est réalisé en grande partie par les stations d'épurations. Les différentes étapes de traitement possèdent des taux d'abatteurs très variables, en fonction du procédé et des molécules suivies. Dans notre étude, la phase de prétraitement (dégrillage, dessablage, dégraissage) ne sera pas abordée. Les résultats présentés ici sont issus en grande partie du programme AMPERES. Ce projet a pour objectif de mesurer la composition en micropolluants des eaux usées et traitées, puis de quantifier l'efficacité des différentes filières d'épuration vis-à-vis de ces contaminants : boues activées, filtres plantés de roseaux, bioréacteurs à membranes immergées et traitement tertiaire (Coquery et al., 2009).

Traitement primaire

Cette phase rassemble des processus physique et physico-chimique. Elle permet d'intercepter une partie des pollutions particulaires et colloïdales (MES). D'une façon générale, les procédés de traitement primaire ne sont pas conçus pour l'élimination des produits pharmaceutiques. En effet, il est nécessaire de distinguer une différence entre les molécules hydrophile et hydrophobe, définies par le coefficient octanol-eau ou K_{ow} . Ainsi, la phase de décantation favorise l'élimination des substances hydrophobes, caractérisées par un « $\log K_{ow}$ » supérieur à 5. Or, les médicaments étant principalement hydrophiles, ces derniers ne seront pas retenus par le décanteur primaire. C'est également le cas pour la coagulation-floculation, qui n'intervient que pour éliminer les macromolécules organiques (glucides, protéines) (Cardot, 2010).

Traitement secondaire

Appelés également traitement biologique, ces procédés d'épuration visent à recréer de manière artificielle la capacité d'épuration des sols. Il existe 2 principes d'épurations :

- Culture fixée : les micro-organismes (flore bactérienne) colonisent la surface d'un solide sous forme d'un lit bactérien. En pratique, ce sont les biofiltres (filtres biologiques) et les lits plantés de macrophytes (roseaux).
- Culture libre : la biomasse épuratrice est maintenue en suspension sous forme de floc dans l'eau à épurer. Les modes les plus usuels sont les boues activées et le lagunage (Actu-Environnement, 1999).

Contrairement au traitement primaire, les cultures biologiques ont mis en évidence un taux d'abattement important pour les micropolluants (Tableau 1).

Cultures fixées

Biofiltration

Les résultats d'une étude menée sur la STEP de Seine-Centre (800 000 EH) présentent une variation importante du taux d'élimination selon les micropolluants. En effet, si les COHV (composés organiques halogénés volatiles) et les BTEX (Benzène, Toluène, Ethylbenzène et Xylène) sont éliminés à plus de 50%, les molécules hydrophiles et peu volatiles ne le sont presque pas. Cela est dû aux processus épuratoires intervenant sur les biofiltres (V Rocher, 2011). Ainsi, si l'on s'intéresse aux molécules médicamenteuses, majoritairement hydrophiles et non-volatiles, il est fort probable que le taux d'abattement de ces dernières soit faible, voire nul.

Lit planté de Macrophytes

Les études menées dans le cadre du projet AMPERES ont permis de mettre en évidence des performances d'éliminations comprises entre 60 et 100% pour les β -bloquants. Les molécules étudiées sont l'acebutolol, le metoprolol, le bisoprolol, le propranolol et l'atenolol sur une STEP équipée d'un bassin suivi d'un lit planté de roseaux verticaux (Gabet-Giraud et al., 2010).

Cultures libres

Boues activées

Les rendements d'élimination de plusieurs classes thérapeutiques ont été étudiés pour les stations d'épuration à boues activées. Ces travaux ont été réalisés dans le cadre du projet AMPERES (Coquery et al., 2009). Les résultats sont présentés dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Rendement d'élimination pour les STEP à boues activées à aération prolongée (pour les molécules quantifiées à plus de 100ng/L dans les eaux usées brutes)(Choubert et al., 2012)

Classes pharmaceutiques	Rendement d'élimination > 70%	Rendement d'élimination entre 30 et 70%	Rendement d'élimination < 30%
Analgésiques et anti-inflammatoires	Ibuprofène, Paracétamol, Ketoprofène, Naproxène, Aspirine	Indométacine	Diclofénac
Antibiotiques		Sulfaméthoxazole, Roxithromicine	
Antidépresseurs	Imipramine, Bromazepam	Amitriptyline, Fluoxétine	Carbamazépine, Diazepam, Nordiazepam, Doxepine
Hypolipémiants	Gemfibrozil		
Bronchodilatateurs	Clenbuterol		Salbutamol, Terbutaline
B-bloquants	Nadolol, Acébutolol, Bisoprolol, Betaxolol	Metoprolol, Timolol, Aténolol	Oxprenolol, Propranolol, Sotalol
Hormones	Estrone, Estriol, Estradiol (Ea2, Eb2)		

Les résultats de cette étude montrent un taux d'abattement important pour les substances pharmaceutiques. En effet, près de la moitié de ces dernières sont éliminées à plus de 70% dans les STEP à boues activées à faible charge. Parmi les substances mal éliminées figure la carbamazépine. Comme indiqué plus haut dans la présente étude, cette substance a fait l'objet d'une étude approfondie par l'ANSES et l'ANSM, qui conclut sur un risque sanitaire négligeable à partir des doses d'expositions maximales mesurées lors d'une campagne nationale. Les études menées chez l'animal indiquent des effets toxiques pour une dose minimale entraînant un effet nocif observé (DMENO) de 25 mg/kg/j chez le rat (Cunningham et al., 2010). Cette valeur est largement inférieure à la concentration maximale relevée en France, qui est de 33,4 ng/L dans les EDCH (ANSES et ANSM, 2013).

Bioréacteur à membrane (BRM)

Dans le cas des produits pharmaceutiques, les rendements épuratoires des bioréacteurs à membranes sont comparables à un traitement classique par boues activées fonctionnant à un âge des boues similaire (Delgado Zambrano et Albasi, 2009). Il est à noter une amélioration de ces derniers pour l'épuration des substances résistantes. Ceci est dû à l'âge moyen des boues, supérieur dans le cas des BRM (20 à 50 jours) par rapport aux boues activées (10 à 15 jours).

Traitement tertiaire

L'ajout de cette étape est rendu indispensable par les nouvelles exigences épuratoires, notamment vis-à-vis des agglomérations devant traiter une charge brute de pollution organique supérieure à 120 kg/j de DBO₅ (Gouvernement français, 2007). Seuls les procédés tertiaires avancés seront retenus dans cette étude. En effet, les procédés d'affinage (décantation rapide, filtration sur sable, lagunage de finition) se sont avérés peu efficaces pour l'élimination des micropolluants (Choubert et al., 2012). Le taux d'abattement des substances pharmaceutiques décrit dans le Tableau 1 a été calculé pour les procédés d'ozonation, de filtration sur charbon actif et d'osmose inverse au cours du projet AMPERES. Les résultats montrent un rendement d'élimination supérieur à 70% pour la majorité des molécules suivies.

A noter un rendement compris entre 30 et 70% pour deux β -bloquant (timolol et nadolol) en filtration par charbon actif et un rendement inférieur à 30% pour l'aspirine par ozonation.

Filtration sur charbon actif

Ce procédé a l'avantage de bien s'intégrer dans les STEP existantes et de fixer une grande partie des micropolluants (Matsui et al., 2002 ; Choi et al., 2005). Cela est dû à l'exploitation des caractéristiques du charbon, plus particulièrement la porosité. Pour maximiser son efficacité, l'association à un traitement biologique poussé s'avère nécessaire. Il existe deux formes d'utilisation du charbon actif :

- Le charbon actif en poudre, mélangé avec l'effluent à traiter puis filtré. Une autre utilisation est possible, en post-filtration conventionnelle, comme lit d'adsorbant (Moore et al., 2001).
- Le charbon actif en grain, utilisé comme substrat filtrant. Une fois saturé, il est retraité puis réutilisé. Peu de données sont disponibles pour cette gamme de produit.

Comme annoncé précédemment, l'utilisation du charbon actif pour l'élimination des micropolluants a largement été décrite. Plus particulièrement pour les perturbateurs endocriniens (Snyder et al., 2007 ; Fuerhacker et al., 2001). Encore une fois, l'adsorption des molécules dépend de paramètres intrinsèques à celles-ci. Le plus important étant le K_{ow} . En effet, selon M. Montiel, l'adsorption sur charbon actif est maximale pour un $\log K_{ow}$ compris entre 2 et 3,5. En dessous, les molécules ne sont pas retenues (Montiel, 2006). Enfin, se pose le problème de la gestion des déchets, nécessitant une étape supplémentaire avec un surcoût non négligeable.

Ozonation

Ce procédé a démontré son efficacité à plusieurs reprises pour l'élimination d'antibiotiques dans les eaux usées. Notamment pour l'amoxicilline, dans lequel le processus d'oxydation induit la formation d'un composé stable chimiquement (Andreozzi et al., 2005). La combinaison de l'ozonation avec le rayonnement UV a également fourni des résultats intéressants pour la fluoxétine (Prozac[®]) avec des rendements d'élimination proche de 100% après 10 minutes de réaction en laboratoire (Méndez-Arriaga et al., 2011). Une autre étude a rapporté l'efficacité de l'oxydation pour l'élimination de l'acide clofibrique, de l'ibuprofène et du diclofenac (Zwiener et Frimmel, 2000).

Cependant, l'inconvénient majeur de ce procédé est la formation de sous-produits de réaction, dû à la grande réactivité de l'ozone. De plus, les produits secondaires formés sont parfois plus toxiques que la molécule parente.

Osmose inverse

Les membranes semi-perméables permettent de retenir une bonne partie des substances médicamenteuses sous l'effet d'un gradient de pression. Un traitement biologique performant est nécessaire en amont, dans le but d'éviter le colmatage précoce du système. En tant que technique avancée, l'utilisation de ces membranes s'est avérée très efficace pour l'élimination des composés pharmaceutiques résiduels en fin de traitement d'eau potable (Boleda et al., 2011). Cependant, le surcoût engendré par ce type de procédé n'est pas acceptable pour une STEP (plus 0,5 €/m²). Un second problème est posé par le traitement des déchets, tout comme la filtration sur charbon actif.

Conclusion sur les procédés de traitement

D'après les informations récoltées sur les différentes étapes de traitement dans les STEP, deux remarques peuvent être énoncées :

- Les procédés de traitements secondaires (lit planté de macrophytes, boues activées, BRM) épurent une partie des résidus pharmaceutiques (Tableau 1).
- Les procédés de traitements tertiaires offrent des rendements épuratoires très intéressants vis-à-vis des molécules suivies.

A l'heure actuelle, exiger des rendements d'épuration élevés pour les molécules étudiées dans ce rapport provoqueraient des mises aux normes coûteuses de STEP dont certaines ont actuellement des difficultés à répondre aux exigences existantes (Annexe 3). Néanmoins, l'ajout de résidus de médicaments sur la liste de surveillance des polluants émergents pourrait entraîner leur inclusion dans la liste des substances prioritaires de la directive cadre sur l'eau (Roussel, 2013). Les procédés de traitement secondaire ont montré leur limite pour l'élimination du diclofénac, ajouté à la liste des substances à surveiller (Roussel, 2013). A ce titre, le choix du traitement le plus judicieux semble se porter sur l'utilisation d'une étape tertiaire et plus particulièrement, la filtration sur charbon actif. En effet, cette technique d'épuration offre des rendements d'élimination très satisfaisants pour la majorité des classes pharmaceutiques étudiées, mis à part les β -bloquants (nadolol et timolol). Il est à noter que l'osmose inverse épure mal les hormones (Estrone, EE2) et l'aspirine est éliminée à moins de 30% par l'ozonation (Annexe 2). Or, l'hormone EE2 a déjà été ajoutée à la liste des substances à surveiller (Roussel, 2013) et le rendement d'élimination de l'aspirine n'est pas acceptable, au vue de l'utilisation très courante de cette molécule.

Etude de cas : la vallée de la Drôme

Contexte

Le bassin versant de la Drôme couvre une surface de 1640km² et comprend 82 communes. La rivière Drôme parcourt 106km, de la source à la Bâties des Fonds jusqu'à l'exutoire dans le Rhône entre Livron-sur-Drôme et Loriol-sur-Drôme (SMRD, 2012).

La particularité de cette rivière tient au fait qu'elle a été choisie en 1997 comme site expérimental pour la mise en place du premier SAGE en France. Ce schéma d'aménagement fait suite au premier contrat de rivière signé en 1990. Les objectifs fixés par le SAGE approfondissent ce premier contrat, notamment pour ce qui concerne la gestion quantitative, qualitative et physique de la rivière Drôme. Ces engagements se traduisent dans l'élaboration d'un second contrat de rivière en 1999. Celui-ci maintient les orientations du premier contrat, mais se diversifie grâce aux aspects de mise en valeur des milieux et au développement des activités de loisir et de tourisme.

La question des nouvelles sources de pollutions sur le territoire du SAGE s'est posée lors de l'état des lieux pour la révision de celui-ci en 2011 (SMRD, 2011a).

Les sources de pollutions identifiées

Pour répondre aux inquiétudes suscitées par les pollutions médicamenteuses de ce cours d'eau, il est nécessaire de dresser un bilan des différentes sources identifiées.

Médicaments à usage humain

Rejets domestiques

Les rejets domestiques dans le bassin versant de la Drôme sont traités, soit par des STEP communales, soit par les équipements d'ANC.

Lorsqu'on liste toutes les STEP du bassin versant, la capacité nominale totale d'épuration est estimée à 106 000 EH (Annexe 3). Avec l'ANC, ces installations épurent les eaux provenant des 50 000 habitants présents sur le territoire du SAGE.

Si la loi oblige les communes à mettre en place le Service d'Assainissement Non Collectif (SPANC), seulement 19 d'entre elles en sont pourvues en 2009. Parmi les syndicats porteurs d'un SPANC, le Syndicat Intercommunal de Gestion Mutualisée de l'Assainissement (SIGMA) est celui qui regroupe le plus de communes (13). Pour les autres communes dans le périmètre du SAGE (63), il n'y a aucune donnée de rejet disponible.

Les activités touristiques et ludiques sont en plein développement dans la vallée de la Drôme. Une soixantaine de campings sont dénombrés dans le périmètre du SAGE avec un système d'assainissement satisfaisant pour la majorité d'entre eux.

Rejets hospitaliers

Les effluents hospitaliers proviennent en grande majorité de deux établissements de soins : les centres hospitaliers de Die et de Crest. Celui de Crest possède 270 lits et celui de Die en possède 277.

Les deux principaux types de médicaments retrouvés et suivis dans les effluents hospitaliers sont les antibiotiques et les molécules anticancéreuses. Une étude montre que la consommation en antibiotique en milieu hospitalier ne représente que 5 à 10% de la consommation totale (Rogues et al., 2004). Les composés anticancéreux sont rejetés dans le réseau d'eaux usées *via* les services oncologiques et de soins ambulatoires (Canchado, 2012). Ce type de pollution semble minime pour ces deux structures car elles ne disposent pas de services oncologiques. De plus, une étude a montré qu'il existe un gradient de concentration décroissant en molécules anticancéreuses entre la source et la STEP (Catastini et al., 2010).

Rejets industriels

Pour la zone d'étude suivie, il n'existe qu'une seule entreprise dans le domaine pharmaceutique, basée à Livron-sur-Drôme (Haupt pharma). Dans le domaine de chimie, un laboratoire fabricant de produits d'entretien et d'hygiène est basé à Crest (laboratoire Hagral). Il est très difficile d'évaluer l'impact direct de ces deux entreprises sur la qualité des eaux rejetées. Il semblerait nécessaire qu'un suivi des produits rejetés se met en place pour contrôler les quantités déversées.

Rejets des stations d'épurations

Les boues des STEP peuvent être utilisées pour l'épandage agricole. Cette pratique est très encadrée dans le département de la Drôme (Préfecture de la Drôme, 2012). La qualité des boues doivent répondre à des critères spécifiques. L'analyse des données de 2009, provenant de l'agence de l'eau Rhône-Méditerranée et Corse indique que les boues épandues sont de bonne qualité (Agence de l'eau Rhône-Méditerranée et Corse, 2010). Cependant, aucune substance pharmaceutique n'est recherchée dans la matière épandue. D'après le SATESE Drôme, la gestion des boues est problématique pour les petites STEP (<200 EH). En effet, la plupart d'entre elles ne dispose pas de plan d'épandage (SATESE, 2011).

Médicaments à usage vétérinaire

Effluents agricoles

D'après la DRAAF Rhône-Alpes, les élevages caprins sont majoritaires aux vues du nombre d'exploitation dans la vallée de la Drôme (DRAAF Rhône-Alpes, 2013). Cependant, il n'y a pas de précision sur les quantités de médicaments utilisées dans la vallée de la Drôme. La proportion d'élevage labellisés agriculture biologique n'est pas connue non plus. Selon un rapport du BRGM, certains médicaments à usage vétérinaire sont présents dans les lisiers et autres rejets agricoles (Togola et Desforges, 2009). Il est à noter que les molécules utilisées dépendent en grande partie du type d'élevage. Ce rapport ne renseigne pas l'utilisation de substances pharmaceutiques en élevage caprin. Il paraît difficile de conclure ici d'après les informations récoltées sur une contamination massive des sols par les élevages agricoles sur le territoire étudié.

Aquaculture

Actuellement, deux piscicultures sont établies sur le bassin versant :

- La pisciculture de Font Rome à Beaufort sur Gervanne.
- La pisciculture sur l'Archiane à Treschenu Creyers.

Selon la DSV 26, les rejets de ces exploitations sont conformes à la législation en vigueur (SMRD, 2011a).

Les risques identifiés

Les risques identifiés concernent majoritairement les rejets domestiques au travers des STEP, qui peuvent avoir des répercussions sur la santé des populations aquatiques, terrestres et humaines. Les résultats des analyses commandées par l'agence de l'eau RMC (Rhône Méditerranée Corse) indiquent la présence de 26 à 50 micropolluants dans la rivière Drôme (Agence de l'eau Rhône Méditerranée Corse, 2013).

Sur le territoire du SAGE, 44 STEP ont été recensées pour l'année 2011. L'évaluation de l'efficacité du processus épuratoire vis à vis des paramètres standard (DBO₅, DCO, MES) est présentée en Annexe 3. Le nombre d'unité par filière est présenté en Annexe 4.

Risque écotoxicologique

Pollution continue

La présence des polychlorobiphényles (PCB), des pesticides organochlorés ainsi que certains métaux pourrait expliquer la disparition des loutres en début de siècle dans la Drôme (Richard-Mazet, 2005).

En ce qui concerne les composés médicamenteux, les informations sur les rendements épuratoires sont nécessaires pour évaluer l'efficacité des différentes STEP rejetant dans le cours d'eau. Ainsi, d'après l'état des lieux pour la révision du SAGE, les plus gros rejets de pollution proviennent de 4 stations : Alex-Grâne, Crest, Die et Livron avec 60% des rejets totaux, soit 3480 EH (SMRD, 2011a). Néanmoins, les rendements épuratoires de ces stations sont très bons : entre 91 et 94%. D'un autre côté, les stations (décanteur/digesteur) de Montclar-sur-Gervanne (120 EH) et Vercheny (440 EH) ont été signalées comme défectueuses. L'épuration par décantation et digestion sont des procédés obsolètes, ne permettant qu'un prétraitement épuratoire (Noir, 2014). Ensuite, les deux stations (lagunage naturel) de Luc-en-Diois (1600 EH) et de Chatillon-en-Diois (2100 EH) sont aussi mises en cause par la DDASS et le SATESE pour la qualité d'épuration moyenne. Les précisions apportées par le SATESE sur la STEP de Luc-en-Diois indiquent que les rendements épuratoires sont fossés par la présence d'eaux claires parasites en entrée de station (Noir, 2014). Les cas des STEP de Recoubeau-Jansac et Barnave sont plus préoccupants. En effet, ces dernières sont très proches géographiquement (environ 6 kilomètres) et représentent de véritables points noirs sur le réseau d'assainissement. En témoigne la qualité chimique de la rivière Drôme, classée en mauvais état dans ce secteur (SMRD, 2011b). Pourtant, la STEP de Barnave utilise les filtres plantés de roseaux, réputés pour leur efficacité et le peu d'entretien requis. Il semblerait que le temps de passage, trop rapide, des effluents dans le massif filtrant soit à l'origine du dysfonctionnement (Noir, 2014).

Concernant le SPANC, le SIGMA indique que 80% des installations existantes visitées ne sont pas conformes à la réglementation actuelle en vigueur (SMRD, 2011a).

L'utilisation massive de produits pharmaceutiques et cosmétiques est actuellement au centre des débats parlementaires, comme le confirme les travaux réalisés sur la mer Méditerranée par un sénateur (Courteau, 2011). Ce dernier rapporte les conséquences néfastes des apports fluviaux fortement chargés en polluants. Outre les contaminants chimiques habituels (PCB, POP et HAP), ce travail pointe les polluants émergents comme substances à prendre en compte dans les politiques futures en matière de gouvernance anti-pollution.

Pollution diffuse

En ce qui concerne les risques liés à une pollution accidentelle, les données recueillies indiquent au moins sept décharges abandonnées sur le territoire. Ces décharges sont situées au bord du cours d'eau, ce qui peut provoquer des rejets massifs en période de crues. Cela fut le cas en décembre 2004, où une partie de la décharge de Beaufort-sur-Gervanne a été emportée sur 10 kilomètres (Richard-Mazet, 2005).

Risque sanitaire

La rivière Drôme est un cours d'eau de qualité moyenne pour la baignade, l'ARS Rhône-Alpes le confirme avec les analyses bactériologiques (E. Coli, coliformes totaux, streptocoques

totaux). Aucune analyse sur la présence de résidus médicamenteux n'a été effectuée par l'ARS dans cette rivière.

Solutions proposées

Les solutions proposées visent dans un premier temps à réduire les quantités de rejets, dûes à un mauvais fonctionnement d'une ou plusieurs installations existantes. En effet, si les paramètres suivis (azote, MES, DBO₅, DCO) ne sont pas conformes aux normes de rejets, il est fort probable que les substances non-suivies soient également mal éliminées. Ensuite, un second axe d'amélioration concernant le suivi analytique de la zone d'étude peut être dégagé. Enfin, la remise en cause de certaines pratiques quotidiennes vis-à-vis des déchets domestiques sera abordée.

Amélioration des stations d'épuration

Certaines filières boues activées sont associées à des traitements tertiaires (Crest, Die, Saillans), les performances épuratoires sont donc maximales pour ces installations. Ce n'est pas le cas pour les communes d'Allex-Grane, Livron-sur-Drôme et Loriol-sur-Drôme. En effet, avec une capacité comprise entre 10 000 et 150 000 EH, ces filières d'épuration peuvent être améliorées par ajout d'un procédé tertiaire.

Le cas de la STEP de Recoubeau-Jansac est sur le point d'être résolu. En effet, un nouveau projet de STEP vient d'être approuvé et un bureau d'étude travail sur ce dernier (Noir, 2014). Les communes de Barnave, Laval d'Aix, Montclar-sur-Gervanne, Ombreze (décanteur-digesteur) et Le Chaffal ont également été distinguées pour le mauvais fonctionnement de leur STEP respectives (Annexe 3). Le remplacement des installations de la commune d'Ombreze serait bénéfique car l'ensemble des procédés utilisés ici (fosse septique, épandage, décanteur + digesteur) n'offre qu'une performance épuratoire très moyenne (SATESE, 2011).

Malgré les dysfonctionnements observés, le parc épuratoire du territoire étudié est en bon état, avec 80% des installations qui fonctionnent correctement (SATESE, 2011).

Amélioration du suivi analytique

Le manque de données analytiques sur la qualité chimique de la rivière Drôme est frappant. Cette problématique peut être étendue à l'ensemble du territoire national. Si le suivi exhaustif pour les molécules utilisées en fonction des usages est économiquement irréaliste, des solutions alternatives peuvent être dégagées. En effet, la recherche de molécules témoins semble être un bon compromis pour l'évaluation régulière et localisée du cours d'eau. Le choix des substances à suivre peut se faire en fonction de plusieurs critères, parmi lesquels l'activité biologique, les quantités utilisées ou encore l'usage pharmacologique de la molécule.

Changement de comportement

L'utilisation massive de substances, médicamenteuses et cosmétiques, a déjà mis en évidence les conséquences néfastes pour l'environnement aquatique. Il apparaîtrait intéressant de sensibiliser les habitants ainsi que les touristes sur la composition exacte des produits vendus et les bonnes pratiques pour un comportement "éco-citoyen". Cela se traduit en pratique par :

- Une consommation rationnelle des médicaments. L'OMS a montré que 50% des médicaments consommés ne sont pas prescrits, délivrés ou vendus comme il convient.
- Eviter d'utiliser les produits cosmétiques contenant des substances référencées pour leur impact sur l'environnement.

Conclusion

Ce rapport a permis de faire le point sur les médicaments et certains produits cosmétiques à partir des connaissances sur les modes d'introduction au milieu récepteur, les filières épuratoires impliquées et les impacts potentiels sur l'homme et l'environnement. Ce dernier a mis en évidence le manque d'information sur les molécules étudiées, tant sur les quantités rejetées dans les déchets domestiques qu'en sortie de STEP. Ces lacunes tendent à se combler, notamment grâce à l'essor de la chimie analytique dans le domaine de la détection et la quantification des polluants émergents. Cela contribue à faire évoluer les décisions législatives vers l'ajout de nouvelles normes de rejets pour les molécules médicamenteuses identifiées comme ayant un impact environnemental notable.

Ainsi, l'évaluation du bon état chimique des cours d'eau s'intéresse de plus en plus à la présence des résidus de médicaments dans l'environnement. Cependant, l'évolution des normes de rejets posera certainement de nouvelles contraintes, liées aux filières épuratoires des STEP actuelles, comme le montre le bassin versant de la Drôme. En effet, si les efforts prescrits par le SAGE ont conduit à une amélioration qualitative de la rivière, l'ajout de nouveaux paramètres pourraient remettre en cause son bon état apparent. Dans cette perspective, l'apport de solutions concrètes semble nécessaire, comme l'amélioration du suivi analytique du cours d'eau, l'amélioration des STEP du territoire et l'adoption de réflexes collectifs simples.

Plus généralement, la pollution des fleuves par les médicaments et les produits cosmétiques s'ajoute à une liste déjà longue de polluants d'origine anthropiques. Comme les autres, les effets de ces molécules se cumulent potentiellement pour se répercuter à chaque niveau de la chaîne trophique. A la différence des autres produits chimiques, les médicaments sont conçus pour être actifs à très faibles doses, ce qui rend leur prise en compte nécessaire pour la préservation des écosystèmes terrestre et aquatique sur le long terme. Ainsi, la mise en place des solutions proposées doit être simultanée à l'évolution des procédés de fabrication des médicaments par l'industrie pharmaceutique, avec l'utilisation de la chimie verte et les études d'écopharmacovigilances sur les molécules développées.

Sources bibliographiques

- Actu-Environnement, 1999. *Définition de Cultures libres*. Actu-Environnement. Disponible sur Internet : http://www.actu-environnement.com/ae/dictionnaire_environnement/definition/cultures_libres.php4, [Consulté le 27/11/2013].
- Agence de l'eau Rhône Méditerranée Corse, 2013. *L'état des eaux des bassins Rhône Méditerranée et Corse*. Lyon, Agence de l'eau Rhône Méditerranée et Corse, 31 p.
- Agence de l'eau Rhône Méditerranée Corse, 2010. *Qualité des boues d'épuration urbaines recyclées sur les bassins Rhône-méditerranée et Corse*. Lyon, Agence de l'eau Rhône Méditerranée et Corse, 20 p.
- Algros E., 2005. *Antibiotiques dans l'environnement: sources, concentrations, persistance, effets et risques potentiels*. Thèse pour l'obtention du doctorat en pharmacie, Université de Nancy I. UFR Sciences pharmaceutiques et biologiques, Nancy, 95 p.
- Andreozzi R., Canterino M., Marotta R., Paxeus N., 2005. Antibiotic removal from wastewaters : The ozonation of amoxicillin. *Journal of Hazardous Materials*, 122 (3), pp. 243-250.
- ANSES, ANSM, 2013. *Evaluation 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 danofloxacin*. Maisons-Alfort, ANSES, 82 p.
- Azzouz A., Souhail B., Ballesteros E., 2010. Continuous solid-phase extraction and gas chromatography–mass spectrometry determination of pharmaceuticals and hormones in water samples. *Journal of Chromatography A*, 1217 (17), pp. 2956-2963.
- Bertholomey E., 2011. *La crème solaire nuit gravement à la Méditerranée*. Public Sénat. Disponible sur Internet : <http://www.publicsenat.fr/lcp/politique/cr-me-solaire-nuit-gravement-m-diterran-e-128135>, [Consulté le 04/10/2013].
- Boleda M.R., Galceran M.T., Ventura F., 2011. Behavior of pharmaceuticals and drugs of abuse in a drinking water treatment plant (DWTP) using combined conventional and ultrafiltration and reverse osmosis (UF/RO) treatments. *Environmental Pollution*, 159 (6), pp. 1584-1591.
- Bouchonnet S., 2009. *La Spectrométrie de masse en couplage avec la chromatographie en phase gazeuse*. Paris, Tec & Doc : Lavoisier, 194 p.
- Bound J.P., Voulvoulis N., 2005. Household Disposal of Pharmaceuticals as a Pathway for Aquatic Contamination in the United Kingdom. *Environmental Health Perspectives*, 113 (12), pp. 1705-1711.
- Buchberger W.W., 2011. Current approaches to trace analysis of pharmaceuticals and personal care products in the environment. *Journal of Chromatography A*, 1218 (4), pp. 603-618.

- Canchado A., 2012. *Les effluents liquides Hospitaliers*. Montpellier, Oieau, ENGREF, 22 p.
- Cardot C., 2010. *Les traitements de l'eau pour l'ingénieur: procédés physico-chimiques et biologiques : cours et problèmes résolus*. Paris, Ellipses, 303 p.
- Casellas C., Carre J., Duchemin J., Levi Y., Mazellier P., Montiel A., Rosin C., 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 »*. Paris, AFSSA, 26 p.
- Catastini C., Mullet J.-U., Boukari S., Mazellier P., Levi Y., Cervantes P., Ormsby J.-N., 2010. Identification de molécules anticancéreuses dans les effluents hospitaliers. *European journal of water quality*, 39 (2), pp. 171-180.
- CEAEQ, 1997. *Procédure d'évaluation du risque écotoxicologique pour la réhabilitation des terrains contaminés*. Québec, Ministère de l'Environnement du Québec, gouvernement du Québec, 139 p.
- Chevance A., Moulin G., 2013. *Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2012*. Maisons-Alfort, ANSES, 76 p.
- Choi K.J., Kim S.G., Kim C.W., Kim S.H., 2005. Effects of activated carbon types and service life on removal of endocrine disrupting chemicals : amitrol, nonylphenol, and bisphenol-A. *Chemosphere*, 58 (11), pp. 1535-1545.
- Choubert J.-M., Pomiès M., Miège C., Coquery M., Martin-Ruel S., Budzinski H., Wisniewski C., 2012. Élimination des micropolluants par les stations d'épuration domestiques. *Sciences Eaux & Territoires*, 9, pp. 6-13.
- Cleuvers M., 2003. Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects. *Toxicology letters*, 142 (3), pp. 185-194.
- Cleuvers M., 2004. Mixture toxicity of the anti-inflammatory drugs diclofenac, ibuprofen, naproxen, and acetylsalicylic acid. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 59 (3), pp. 309-315.
- Conn K.E., Barber L.B., Brown G.K., Siegrist R.L., 2006. Occurrence and Fate of Organic Contaminants during Onsite Wastewater Treatment. *Environmental Science & Technology*, 40 (23), pp. 7358-7366.
- Coquery M., Choubert J.M., Miège C., 2009. *Synthèse des travaux du projet AMPERES*. Lyon, ONEMA, CEMAGREF, 26 p.
- Courteau R., 2011. *La pollution de la Méditerranée : état et perspectives à l'horizon 2030*. Paris, Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques, 188 p.
- Crane M., Watts C., Boucard T., 2006. Chronic aquatic environmental risks from exposure to human pharmaceuticals. *Science of The Total Environment*, 367 (1), pp. 23-41.

- Cunningham V.L., Perino C., D'Aco V.J., Hartmann A., Bechter R., 2010. Human health risk assessment of carbamazepine in surface waters of North America and Europe. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 56 (3), pp. 343-351.
- Delgado Zambrano L.F., Albasi C., 2009. *Médicaments dans l'eau : présence, risques et potentialités de traitement*. Paris, Techniques de l'Ingénieur, 9 p.
- DRAAF Rhône-Alpes, 2013. *Statistique agricole annuelle*. Disponible sur Internet : <http://www.draaf.rhone-alpes.agriculture.gouv.fr/Statistique-agricole-annuelle>, [Consulté le 12/01/2014].
- Dulio V., Morin A., Staub P. F., 2009. *Les substances émergentes dans l'environnement*. Vincennes, ONEMA - INERIS, 41 p.
- Van Eeckhaut A., Lanckmans K., Sarre S., Smolders I., Michotte Y., 2009. Validation of bioanalytical LC-MS/MS assays: Evaluation of matrix effects. *Journal of Chromatography B*, 877 (23), pp. 2198-2207.
- Eguchi K., Nagase H., Ozawa M., Endoh Y.S., Goto K., Hirata K., Miyamoto K., Yoshimura H., 2004. Evaluation of antimicrobial agents for veterinary use in the ecotoxicity test using microalgae. *Chemosphere*, 57 (11), pp. 1733-1738.
- EMEA, 2006. Guideline of the environmental risk assessment of medicinal products for human use. Londres, EMEA, 12p.
- Fuerhacker M., Dürauer A., Jungbauer A., 2001. Adsorption isotherms of 17beta-estradiol on granular activated carbon (GAC). *Chemosphere*, 44 (7), pp. 1573-1579.
- Gabet-Giraud V., Miège C., Choubert J.M., Ruel S.M., Coquery M., 2010. Occurrence and removal of estrogens and beta blockers by various processes in wastewater treatment plants. *Science of The Total Environment*, 408 (19), pp. 4257-4269.
- Geara-Matta D., Lorgeoux C., Rocher V., Chebbo G., Moilleron R., 2011. Contamination des eaux usées par les perturbateurs endocriniens. *Techniques sciences méthodes*, 10, pp. 17-24.
- Gouvernement français, 2007. Arrêté du 22 juin 2007 relatif à la collecte, au transport et au traitement des eaux usées des agglomérations d'assainissement ainsi qu'à la surveillance de leur fonctionnement et de leur efficacité, et aux dispositifs d'assainissement non collectif recevant une charge brute de pollution organique supérieure à 1.2 kg/j de DBO5.
- Halling-Sørensen B., Nors Nielsen S., Lanzky P.F., Ingerslev F., Holten Lützhøft H.C., Jørgensen S.E., 1998. Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment - A review. *Chemosphere*, 36 (2), pp. 357-393.
- Himmelsbach M., Klampfl C., Buchberger W., 2006. Determination of antidepressants in surface and wastewater samples by capillary electrophoresis with electrospray ionization mass spectrometric detection after preconcentration using off-line solid-phase extraction. *Electrophoresis*, 27, pp. 1220-1227.

- Hoffmann E. de, Stroobant V., 2005. *Spectrométrie de masse : cours et exercices corrigés*. 3 éd. Paris, Dunod, 425 p.
- Idder S., 2012. *État de la contamination des eaux du département de la Dordogne par les résidus de médicaments*. Thèse de doctorat en Environnements et Paléoenvironnements Océaniques, Talence, Université de Bordeaux 1, 242 p.
- Keevil B.G., 2013. Novel liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) methods for measuring steroids. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 27 (5), pp. 663-674.
- Kumar K., C. Gupta S., Chander Y., Singh A.K., 2005. Antibiotic Use in Agriculture and Its Impact on the Terrestrial Environment. *Advances in Agronomy*, 87, pp. 1-54.
- Lafont R., 2005. *Techniques immunologiques*. Disponible sur Internet : <http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/lafont/dosages/D3.html>, [Consulté le 18/11/2013].
- Länge R., Hutchinson T.H., Croudace C.P., Siegmund F., Schweinfurth H., Hampe P., Panter G.H., Sumpter J.P., 2001. Effects of the synthetic estrogen 17 alpha-ethinylestradiol on the life-cycle of the fathead minnow (*Pimephales promelas*). *Environmental toxicology and chemistry*, 20 (6), pp. 1216-1227.
- Loi C.H., Buseti F., Linge K.L., Joll C.A., 2013. Development of a solid-phase extraction liquid chromatography tandem mass spectrometry method for benzotriazoles and benzothiazoles in wastewater and recycled water. *Journal of Chromatography A*, 1299, pp. 48-57.
- Martínez C., Ramírez N., Gómez V., Pocurull E., Borrull F., 2013. Simultaneous determination of 76 micropollutants in water samples by headspace solid phase microextraction and gas chromatography–mass spectrometry. *Talanta*, 116, pp. 937-945.
- Matsui Y., Knappe D.R.U., Iwaki K., Ohira H., 2002. Pesticide Adsorption by Granular Activated Carbon Adsorbers. 2. Effects of Pesticide and Natural Organic Matter Characteristics on Pesticide Breakthrough Curves. *Environmental Science & Technology*, 36 (15), pp. 3432-3438.
- Méndez-Arriaga F., Otsu T., Oyama T., Gimenez J., Esplugas S., Hidaka H., Serpone N., 2011. Photooxidation of the antidepressant drug Fluoxetine (Prozac®) in aqueous media by hybrid catalytic/ozonation processes. *Water Research*, 45 (9), pp. 2782-2794.
- Mompelat S., Le Bot B., Thomas O., 2009. Occurrence and fate of pharmaceutical products and by-products, from resource to drinking water. *Environment International*, 35 (5), pp. 803-814.
- Montiel A., 2006. Les résidus de médicaments et le traitement des effluents d'hôpitaux. *Environnement, Risques & Santé*, 5 (4), pp. 296-300.
- Moore B.C., Cannon F.S., Westrick J.A., Metz D.H., Shrive C.A., DeMarco J., Hartman D.J., 2001. Changes in GAC pore structure during full-scale water treatment at Cincinnati:

- a comparison between virgin and thermally reactivated GAC. *Carbon*, 39 (6), pp. 789-807.
- Noir M., 2014. Technicienne secteur Centre du SATESE Drôme. Entretien téléphonique le 06/01/2014.
- Oraison F., Souchon Y., Van Looy K., 2011. *Restaurer l'hydromorphologie des cours d'eau et mieux maîtriser les nutriments : une voie commune ?* Lyon, ONEMA - CEMAGREF, 42 p.
- Parrott J.L., Blunt B.R., 2005. Life-cycle exposure of fathead minnows (*Pimephales promelas*) to an ethinylestradiol concentration below 1 ng/L reduces egg fertilization success and demasculinizes males. *Environmental toxicology*, 20 (2), pp. 131-141.
- Passananti M., Temussi F., Iesce M.R., Mailhot G., Brigante M., 2013. The impact of the hydroxyl radical photochemical sources on the rivastigmine drug transformation in mimic and natural waters. *Water Research*, 47 (14), pp. 5422-5430.
- Perrot V., 2000. *Ecotoxicité des médicaments vétérinaires en aquaculture*. Thèse de Docteur Vétérinaire, Lyon, Université Claude-Bernard, 73 p.
- Petrović M., Hernando M.D., Díaz-Cruz M.S., Barceló D., 2005. Liquid chromatography–tandem mass spectrometry for the analysis of pharmaceutical residues in environmental samples: a review. *Journal of Chromatography A*, 1067, pp. 1-14.
- Porte C., Schnell S., Bols N.C., Barata C., 2009. Single and combined toxicity of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) on the rainbow trout liver cell line RTL-W1. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*, 153, pp. 84-89.
- Préfecture de la Drôme, 2012. Périodes d'interdiction d'épandage dans la Drôme.
- Richard-Mazet A., 2005. *Etude écotoxicologique et environnementale de la rivière Drôme : application à la survie de la loutre*. Thèse de Docteur en Toxicologie de l'environnement, Grenoble, Université Joseph-Fourier, 238 p.
- Robles-Molina J., Gilbert-López B., García-Reyes J.F., Molina-Díaz A., 2013. Comparative evaluation of liquid–liquid extraction, solid-phase extraction and solid-phase microextraction for the gas chromatography–mass spectrometry determination of multiclass priority organic contaminants in wastewater. *Talanta*, 117, pp. 382-391.
- Rogues A.M., Placet-Thomazeau B., Parneix P., Vincent I., Ploy M.C., Marty N., Merillou B., Labadie J.C., Gachie J.P., 2004. Use of antibiotics in hospitals in south-western France. *The Journal of hospital infection*, 58 (3), pp. 187-192.
- Roque d'Orbcastel E., 2008. *Optimisation de deux systèmes de production piscicole : biotransformation des nutriments et gestion des rejets*. Thèse de Docteur en Sciences Agronomiques et Ecosystèmes, Toulouse, Institut national polytechnique de Toulouse, 144 p.
- Roussel F., 2013. *Directive eau : la surveillance de 12 nouvelles substances entérinée*. Actu-Environnement. Disponible sur Internet : <http://www.actu->

environnement.com/ae/news/directive-eau-surveillance-substances-prioritaires-18911.php4, [Consulté le 28/01/2014].

SATESE Drôme - Ardèche, 2011. *Rapport d'activité 2011*. Valence, SATESE Drôme - Ardèche, 90 p.

SMRD, 2011. *Etat des lieux initial et actuel du bassin versant de la Drôme pour la révision du SAGE Drôme*. Valence, SMRD, 134 p.

SMRD, 2011. *Revision du SAGE Drôme, Atlas cartographique de l'état des lieux et du PAGD*. Valence, SMRD, 69 p.

SMRD, 2012. *Syndicat Mixte de la Rivière Drôme*. Disponible sur Internet : <http://www.riviere-drome.fr/bassin1.php>, [Consulté le 02/12/2013].

Snyder S.A., Adham S., Redding A.M., Cannon F.S., DeCarolis J., Oppenheimer J., Wert E.C., Yoon Y., 2007. Role of membranes and activated carbon in the removal of endocrine disruptors and pharmaceuticals. *Desalination*, 202, pp. 156-181.

Soulier C., Gabet V., Lardy S., Lemenach K., Pardon P., Esperanza M., Miège C., Choubert J.-M., Martin S., Bruchet A., Coquery M., Budzinski H., 2011. Zoom sur les substances pharmaceutiques : présence, partition, devenir en station d'épuration. *Techniques Sciences Methodes*, (1-2), pp. 63-77.

Taverna M., Le Potier I., Morin P., 2003. *Électrophorèse capillaire - Principe*. Disponible sur Internet : <http://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/mesures-analyses-th1/analyse-des-macromolecules-biologiques-42380210/electrophorese-capillaire-p3365/>, [Consulté le 13/11/2013].

Ternes T.A., Stüber J., Herrmann N., McDowell D., Ried A., Kampmann M., Teiser B., 2003. Ozonation : a tool for removal of pharmaceuticals, contrast media and musk fragrances from wastewater ? *Water Research*, 37 (8), pp. 1976-1982.

Togola A., Desforges M., 2009. *Substances pharmaceutiques à usage vétérinaire dans les effluents agricoles : synthèse bibliographique*. Orléans, BRGM, 68 p.

UVED, 2006. *Notion de risque et d'aléa*. Disponible sur Internet: http://www.e-sige.ensmp.fr/ued/risques/1.1/html/2_2-1_2.html#2-1-2, [Consulté le 12/11/2013].

V Rocher J.G., 2011. Comportement des substances prioritaires sur les ouvrages de traitement des eaux usées Cas de la décantation lamellaire et de la biofiltration. *Techniques Sciences Methodes*, 3, pp. 20-34.

Veldhoen N., Ikonomou M.G., Buday C., Jordan J., Rehaume V., Cabecinha M., Dubetz C., Chamberlain J., Pittroff S., Vallée K., van Aggelen G., Helbing C.C., 2012. Biological effects of the anti-parasitic chemotherapeutant emamectin benzoate on a non-target crustacean, the spot prawn (*Pandalus platyceros* Brandt, 1851) under laboratory conditions. *Aquatic Toxicology*, 108, pp. 94-105.

Virilouvet G., 2006. Résidus de médicaments dans les eaux : contribution des activités humaines et vétérinaires. *Environnement, Risques & Santé*, 5 (4), pp. 239-241.

- Webb S.F., 2001. A Data Based Perspective on the Environmental Risk Assessment of Human Pharmaceuticals. Part II. In: Kümmerer A. P. D. K. (Ed.), *Pharmaceuticals in the Environment*. Berlin, Springer Berlin Heidelberg, pp. 203-219.
- Zhan J., Zhong Y., Yu X., Peng J., Chen S., Yin J., Zhang J., Zhu Y., 2013. Multi-class method for determination of veterinary drug residues and other contaminants in infant formula by ultra performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Food Chemistry*, 138, pp. 827-834.
- Zwiener C., Frimmel F.H., 2000. Oxidative treatment of pharmaceuticals in water. *Water Research*, 34 (6), pp. 1881-1885.

Annexes

Substances étudiées	Propriétés pharmaceutiques	Contexte d'étude	Sources
17α-Ethinylestradiol (EE2)	Hormone	<ul style="list-style-type: none"> • Induit potentiellement une féminisation des populations de poissons étudiées • Rendement d'élimination par traitement tertiaire > 70% pour l'ozonation et la filtration sur charbon actif, entre 30 et 70% par osmose inverse 	(Länge et al., 2001; Parrott et Blunt, 2005; Choubert et al., 2012)
Acébutolol	β -bloquant	<ul style="list-style-type: none"> • Rendement d'élimination > 70% par boues activées • Rendement d'élimination entre 50 et 100% par lit planté de macrophytes • Rendement d'élimination par traitement tertiaire > 70% 	(Choubert et al., 2012; Gabet-Giraud et al., 2010)
Acide clofibrinique	Hypolipémiant	<ul style="list-style-type: none"> • Effet inhibiteur de croissance de la combinaison acide clofibrinique/carbamazépine • Bon rendements épuratoires par ozonation 	(Cleuvers, 2003; Zwiener et Frimmel, 2000)
Alprazolam	Antidépresseur	<ul style="list-style-type: none"> • Rendement d'élimination par traitement tertiaire > 70% 	(Choubert et al., 2012)
Amitriptyline	Antidépresseur	<ul style="list-style-type: none"> • Rendement d'élimination entre 30 et 70% par boues activées • Rendement d'élimination par traitement tertiaire > 70% 	(Choubert et al., 2012)
Amoxicilline	Antibiotique	<ul style="list-style-type: none"> • Formation de produits secondaires par ozonation 	(Andreozzi et al., 2005)
Aspirine	Analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire	<ul style="list-style-type: none"> • Rendement d'élimination > 70% par boues activées • Rendement d'élimination par traitement tertiaire > 70% pour l'osmose inverse et la filtration sur charbon actif, < 30% pour l'ozonation 	(Choubert et al., 2012)
Atenolol	β -bloquant	<ul style="list-style-type: none"> • Rendement d'élimination entre 30 et 70% par boues activées • Rendement d'élimination entre 50 et 100% par lit planté de macrophytes • Rendement d'élimination par traitement tertiaire > 70% 	(Choubert et al., 2012; Gabet-Giraud et al., 2010)
Betaxolol	β -bloquant	<ul style="list-style-type: none"> • Rendement d'élimination > 70% par boues activées 	(Choubert et al., 2012)

Bisoprolol	β -bloquant	<ul style="list-style-type: none"> • Rendement d'élimination > 70% par boues activées • Rendement d'élimination entre 50 et 100% par lit planté de macrophytes • Rendement d'élimination par traitement tertiaire > 70% 	(Choubert et al., 2012; Gabet-Giraud et al., 2010)
Bromazepam	Antidépresseur	<ul style="list-style-type: none"> • Rendement d'élimination > 70% par boues activées • Rendement d'élimination par traitement tertiaire > 70% 	(Choubert et al., 2012)
Carbamazépine	Antidépresseur	<ul style="list-style-type: none"> • Effet inhibiteur de croissance du mélange acide clofibrinique/carbamazépine • Risque sanitaire négligeable par ingestion <i>via</i> EDCH • Rendement d'élimination < 30% par boues activées • Rendement d'élimination par traitement tertiaire > 70% 	(Cleuvers, 2003; ANSES et ANSM, 2013; Choubert et al., 2012)
Celestonide	Musc synthétique	<ul style="list-style-type: none"> • Effet cytotoxique de la combinaison tonalide/celestonide 	(Porte et al., 2009)
Clenbuterol	Bronchodilatateur	<ul style="list-style-type: none"> • Rendement d'élimination > 70% par boues activées 	(Choubert et al., 2012)
Danofloxacine	Antibiotique	<ul style="list-style-type: none"> • Risque sanitaire négligeable par ingestion <i>via</i> EDCH 	(ANSES et ANSM, 2013)
Diazépam	Antidépresseur	<ul style="list-style-type: none"> • Rendement d'élimination < 30% par boues activées • Rendement d'élimination par traitement tertiaire > 70% 	(Choubert et al., 2012)
Diclofénac	Analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire	<ul style="list-style-type: none"> • Effet inhibiteur de croissance du mélange diclofénac/ibuprofène • Rendement d'élimination < 30% par boues activées • Bon rendements épuratoires par ozonation • Rendement d'élimination par traitement tertiaire > 70% 	(Cleuvers, 2004; Choubert et al., 2012; Zwiener et Frimmel, 2000)
Doxepine	Antidépresseur	<ul style="list-style-type: none"> • Rendement d'élimination < 30% par boues activées 	(Choubert et al., 2012)
Estradiol	Hormone	<ul style="list-style-type: none"> • Rendement d'élimination > 70% par boues activées 	(Choubert et al., 2012)
Estriol	Hormone	<ul style="list-style-type: none"> • Rendement d'élimination > 70% par boues activées 	(Choubert et al., 2012)

Estrone	Hormone	<ul style="list-style-type: none"> • Rendement d'élimination > 70% par boues activées • Rendement d'élimination par traitement tertiaire > 70% pour l'ozonation et la filtration sur charbon actif, entre 30 et 70% par osmose inverse 	(Choubert et al., 2012)
Fluoxétine	Antidépresseur	<ul style="list-style-type: none"> • Effet cytotoxique de la combinaison fluoxétine/paroxétine • Rendement d'élimination entre 30 et 70% par boues activées • Bon rendements épuratoires par ozonation/UV • Rendement d'élimination par traitement tertiaire > 70% 	(Porte et al., 2009; Choubert et al., 2012; Méndez-Arriaga et al., 2011)
Gemfibrozil	Hypolipémiant	<ul style="list-style-type: none"> • Rendement d'élimination > 70% par boues activées • Rendement d'élimination par traitement tertiaire > 70% 	(Choubert et al., 2012)
Ibuprofène	Anti-inflammatoire	<ul style="list-style-type: none"> • Effet inhibiteur de croissance du mélange diclofénac/ibuprofène • Rendement d'élimination > 70% par boues activées • Bon rendements épuratoires par ozonation 	(Cleuvers, 2004; Choubert et al., 2012; Zwiener et Frimmel, 2000)
Imipramine	Antidépresseur	<ul style="list-style-type: none"> • Rendement d'élimination > 70% par boues activées 	(Choubert et al., 2012)
Indométacine	Analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire	<ul style="list-style-type: none"> • Rendement d'élimination entre 30 et 70% par boues activées 	(Choubert et al., 2012)
Ketoprofène	Analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire	<ul style="list-style-type: none"> • Rendement d'élimination > 70% par boues activées • Rendement d'élimination par traitement tertiaire > 70% 	(Choubert et al., 2012)
Metoprolol	β -bloquant	<ul style="list-style-type: none"> • Rendement d'élimination entre 30 et 70% par boues activées • Rendement d'élimination entre 50 et 100% par lit planté de macrophytes • Rendement d'élimination par traitement tertiaire > 70% 	(Choubert et al., 2012; Gabet-Giraud et al., 2010)
Nadolol	β -bloquant	<ul style="list-style-type: none"> • Rendement d'élimination > 70% par boues activées • Rendement d'élimination par traitement tertiaire > 70% pour l'osmose inverse et l'ozonation, entre 30 et 70% pour la filtration sur charbon actif 	(Choubert et al., 2012)

Naproxène	Analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire	<ul style="list-style-type: none"> • Rendement d'élimination > 70% par boues activées 	(Choubert et al., 2012)
Nordiazépam	Antidépresseur	<ul style="list-style-type: none"> • Rendement d'élimination < 30% par boues activées • Rendement d'élimination par traitement tertiaire > 70% 	(Choubert et al., 2012)
Oxprenolol	β -bloquant	<ul style="list-style-type: none"> • Rendement d'élimination < 30% par boues activées • Rendement d'élimination par traitement tertiaire > 70% 	(Choubert et al., 2012)
Paracétamol	Analgésique et antipyrétique	<ul style="list-style-type: none"> • Rendement d'élimination > 70% par boues activées • Rendement d'élimination par traitement tertiaire > 70% 	(Choubert et al., 2012)
Paroxétine	Antidépresseur	<ul style="list-style-type: none"> • Effet cytotoxique de la combinaison fluoxétine/paroxétine 	(Porte et al., 2009)
Propranolol	β -bloquant	<ul style="list-style-type: none"> • Rendement d'élimination < 30% par boues activées • Rendement d'élimination entre 50 et 100% par lit planté de macrophytes • Rendement d'élimination par traitement tertiaire > 70% 	(Choubert et al., 2012; Gabet-Giraud et al., 2010)
Roxithromicine	Antibiotique	<ul style="list-style-type: none"> • Rendement d'élimination entre 30 et 70% par boues activées • Rendement d'élimination par traitement tertiaire > 70% 	(Choubert et al., 2012)
Salbutamol	Bronchodilatateur	<ul style="list-style-type: none"> • Rendement d'élimination < 30% par boues activées • Rendement d'élimination par traitement tertiaire > 70% 	(Choubert et al., 2012)
Sotalol	β -bloquant	<ul style="list-style-type: none"> • Rendement d'élimination < 30% par boues activées • Rendement d'élimination par traitement tertiaire > 70% 	(Choubert et al., 2012)
Sulfaméthoxazole	Antibiotique	<ul style="list-style-type: none"> • Effet inhibiteur de croissance de la combinaison triméthorpime/sulfaméthoxazole • Rendement d'élimination entre 30 et 70% par boues activées • Rendement d'élimination par traitement tertiaire > 70% 	(Eguchi et al., 2004; Choubert et al., 2012)
Terbutaline	Bronchodilatateur	<ul style="list-style-type: none"> • Rendement d'élimination < 30% par boues activées 	(Choubert et al., 2012)

Timolol	β -bloquant	<ul style="list-style-type: none"> • Rendement d'élimination entre 30 et 70% par boues activées • Rendement d'élimination par traitement tertiaire > 70% pour l'osmose inverse et l'ozonation, entre 30 et 70% pour la filtration sur charbon actif 	(Choubert et al., 2012)
Tonalide	Musc synthétique	<ul style="list-style-type: none"> • Effet cytotoxique de la combinaison tonalide/celestonide 	(Porte et al., 2009)
Triméthorpime	Antibiotique	<ul style="list-style-type: none"> • Effet inhibiteur de croissance de la combinaison triméthorpime/sulfaméthoxazole 	(Eguchi et al., 2004)

Annexe 1 : Tableau récapitulatif des molécules étudiées au cours de la synthèse bibliographique

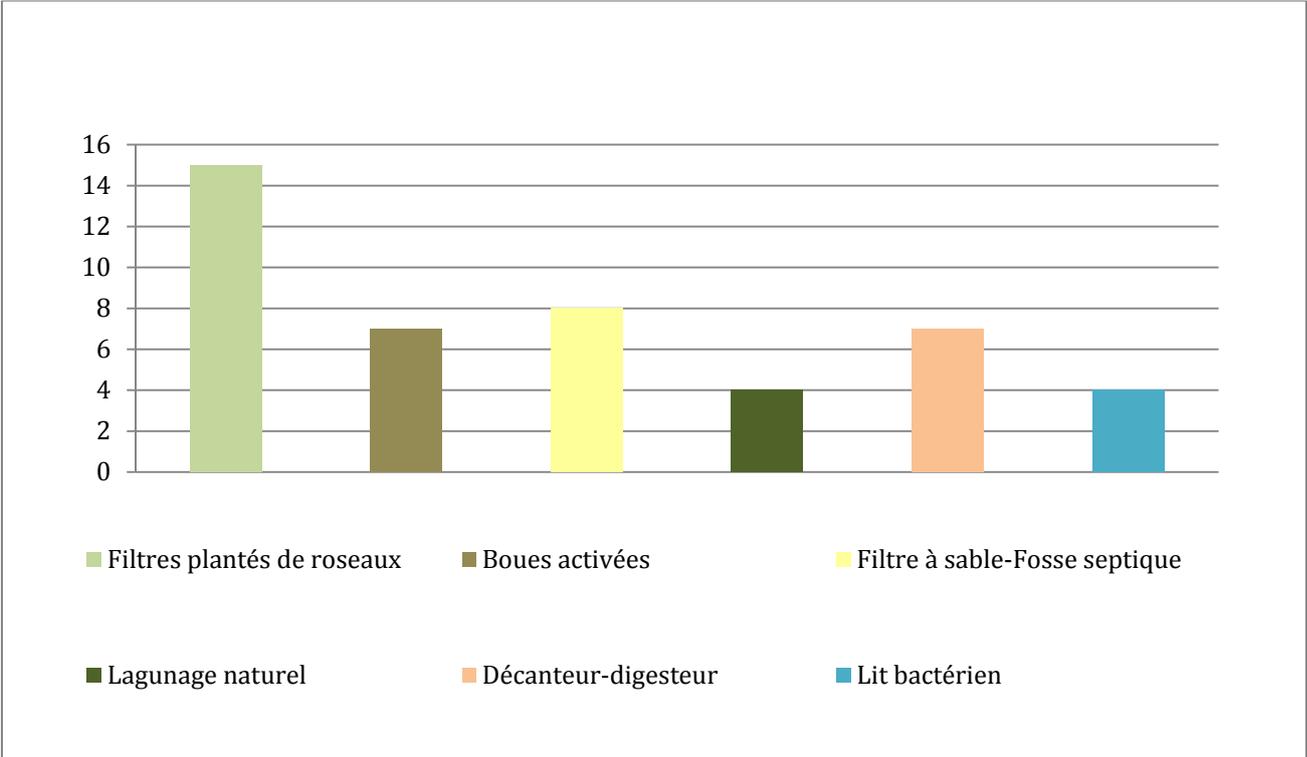
Classes pharmaceutiques	Substances	Osmose inverse	Ozonation	Filtration sur charbon actif
Analgésiques et anti-inflammatoires	Diclofénac, Paracétamol, Kétoprofène	> 70%	> 70%	> 70%
	Aspirine	> 70%	< 30%	> 70%
Antibiotiques	Sulfaméthoxazole, Roxithromicine	> 70%	> 70%	> 70%
Antidépresseurs	Bromazepam, Amitriptyline, Fluoxétine, Carbamazépine, Diazepam, Nordiazepam, Alprazolam	> 70%	> 70%	> 70%
Hypolipémiantes Bronchodilatateurs	Gemfibrozil	> 70%	> 70%	> 70%
	Salbutamol	> 70%	> 70%	> 70%
B-bloquants	Acébutolol, Bisoprolol, Metoprolol, Aténolol, Oxprénolol, Propranolol, Sotalol	> 70%	> 70%	> 70%
	Nadolol, Timolol	> 70%	> 70%	Entre 30 et 70%
Hormones	Estrone, EE2	Entre 30 et 70%	> 70%	> 70%

Annexe 2 : Rendements d'élimination des procédés de traitement tertiaire (Choubert et al., 2012)

Commune	Type de STEP	Capacité nominale (EH)	Appréciation du fonctionnement par le SATESE
Aix-en-Diois	Filtres plantés de roseaux	300	Bon
Allex-Grane	Boues activées	13000	Bon
Aurel	Filtres plantés de roseaux	300	Bon
Autichamp	Filtre à sable	100	Bon
Barnave	Filtres plantés de roseaux	320	Mauvais
Beaufort-sur-Gervanne	Lit bactérien	700	Bon
Beaumont-en-Diois	Fosse-septique + épandage	270	Non visitée
Beaurières	Lagunage naturel	225	Bon
Boulc-en-Diois	Filtres plantés de roseaux	80 et 40	Bon
Chastel Arnaud	Fosse-septique + épandage	200 à 2000	Non visitée
Châtillon-en-Diois	Lagunage naturel	2100	Moyen
Cobonne	Filtres plantés de roseaux	100	Bon
Crest	Boues activées + tertiaire	19000	Bon
Die	Boues activées + tertiaire	32300	Non visitée
Divajeu	Décanteur-digesteur	1 à 200	Bon
Eurre	Décanteur-digesteur	1 à 200	Non visitée
Glandage	Décanteur-digesteur	100	Non visitée
Laval d'Aix	Fosse-septique + épandage	115	Mauvais
Le Chaffal	Décanteur-digesteur	150	Mauvais
Livron-sur-Drôme	Boues activées	15000	Bon
Loriol-sur-Drôme	Boues activées	12000	Bon
Luc-en-Diois	Lagunage naturel	1600	Moyen
Marignac-en-Dios	Filtres plantés de roseaux	200	Bon
Menglon	Filtres plantés de roseaux	500	Bon
Miscon	Filtres plantés de roseaux	200	Bon
Montclar-sur-Gervanne	Décanteur-digesteur	120	Mauvais

Montmaur-en-Dios	Fosse septique	300	Moyen
Oublèze – les boutons et les Arbods	Fosse-septique	120 et 50	Moyen
Oublèze - Moulin	Décanteur-digesteur	75	Mauvais
Pennes le Sec	Fosse-septique + épandage	20	Moyen
Plan de Baix	Boues activées	350	Moyen
Plan de Baix	Filtres plantés de roseaux	80	Bon
Recourbeau Jensac	Lit bactérien	450	Mauvais
Rimon et Savel	Filtres plantés de roseaux	15	Non visitée
Rimon et Savel	Epannage	10	Non visitée
Romeyer	Filtres plantés de roseaux	300 et 100	Bon
Saillans	Boues activées + tertiaire	2700	Bon
Saint Roman	Filtres plantés de roseaux	290	Bon
Saou	Lit bactérien	600	Moyen
Suze sur Crest	Filtres plantés de roseaux	150	Bon
Valdrôme	Fosse-septique + épandage	400	Moyen
Val Maravel	Lit bactérien	100	Bon
Vanaveys-la-Rochette	Lagunage naturel	300	Moyen
Vercheny	Décanteur-digesteur	440	Non visitée

Annexe 3 : Liste des stations d'épuration sur le territoire du SAGE de la Drôme (SATESE, 2011)



Annexe 4 : Nombre de STEP par filière dans le bassin versant de la Drôme



648 rue Jean-François Breton – BP 44494
34093 MONPELLIER CEDEX 5

Tél. : (33) 4 67 04 71 00

Fax. : (33) 4 67 04 71 01

www.agroparistech.fr



*Office
International
de l'Eau*

15 rue Edouard Chamberland
87065 Limoges Cedex

Tél. (33) 5 55 11 47 80

Fax. (33) 5 55 11 47 48

www.oieau.org