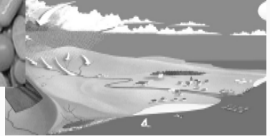



Pollution des effluents hospitaliers par les cytotoxiques

12th GERPAC
Conference
Giens,
7-9 octobre 2009



Sylvie Zini
Département Santé Environnement Travail




AFSSET : l'agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail

*Établissement public sous la tutelle des ministères en charge de la **santé**, de l'**écologie** et du **travail***

Ses missions :

- Evaluer les risques sanitaires liés à l'environnement
- Fournir au gouvernement l'appui scientifique et technique nécessaire à l'élaboration de dispositions réglementaires
- Informer le public



Pourquoi rechercher les médicaments dans le milieu aquatique ?

La Directive Cadre sur l'Eau :
directive européenne qui fixe les dispositions générales pour la **protection et la conservation des milieux aquatiques**

➡ 2015 : preuves du bon état des milieux aquatiques dans les bassins versants

- Normes de qualités environnementales
- Liste de molécules prioritaires à surveiller
- Établir des protocoles de surveillance des milieux aquatiques

Quelles substances chimiques sont trouvées dans le milieu aquatique aujourd'hui ?

- ✓ solvants
- ✓ plastifiants
- ✓ détergents
- ✓ **médicaments**
- ✓ désinfectants
- ✓ conservateurs
- ✓ biocides
- ✓ pesticides
- ✓ etc...



Constat des rejets de médicaments dans l'eau

Rapports :

CEMAGREF, 2007
Académie de Pharmacie : 2008
ONEMA, 2009

Etudes :

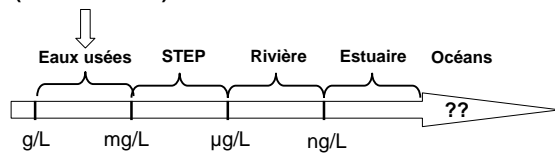
CEMAGREF : contamination des eaux superficielles des bassins versants
AFSSET : recherche des anticancéreux dans les rejets hospitaliers
AFSSA : recherche des médicaments dans l'eau potable

Projets de recherche européens :

ERAVNIS, REMPHARWATER, POSEIDON, AQUAREF, etc.

Les milieux concernés

Médicaments (toutes classes)



Tous les milieux aquatiques sont concernés

- ✓ Eaux de surface
- ✓ Eaux marines
- ✓ Eaux souterraines
- ✓ Eaux potables

La difficulté d'évaluer les risques pour la santé

- Concentrations dans l'eau très faibles
- Métabolites souvent inconnus
- Nombreuses substances en mélange
- Test toxicologiques non adaptés

Antibiotiques : développement de bactéries résistantes ?

Hormones : féminisation des poissons ? Perturbateurs endocriniens ?

Anticancéreux : cancérigènes, mutagènes, reprotoxiques ?



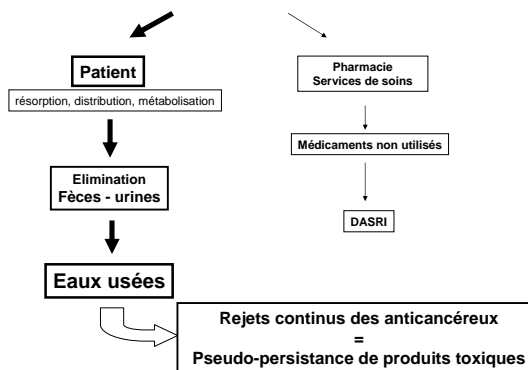
Les origines de cette contamination

- L'industrie chimique et pharmaceutique
- Les établissements de soins
- Les traitements ambulatoires
- Les élevages industriels
- Les rejets de déchets non contrôlés

Particularité des rejets hospitaliers:

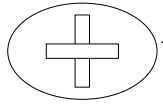
- molécules souvent toxiques
- quantités importantes
- rejets continus

Le devenir des médicaments hospitaliers



Etude AFSSET : évaluer la contamination des eaux usées par les anticancéreux

2 hôpitaux pilotes spécialisés en oncologie



Eaux usées

STEP



Protocole de prélèvements :
sur 24 heures, 2 fois par semaine tous les 15 jours, pendant 3 mois
275 échantillons au total

Critères de sélection des molécules cibles

Choix d'un nombre limité de molécules :

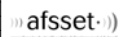
- ↳ Molécules du niveau L01 de la classification ATC
- ↳ Utilisées dans les 2 hôpitaux pilotes
- ↳ Classe pharmacologiques différentes
- ↳ Usage hospitalier ou ambulatoire
- ↳ Faisabilité des méthodes analytiques

Etablissement d'un score d'exposition par molécule :

Quantité annuelle consommée X fraction non métabolisée



Molécule	Consommation annuelle hôpital XX (g/ans)	Fraction non métabolisée	Score
5-FU	3500	0,15	1,39E-01
Docetaxel	1930	0,30	5,87E-01
Carboplatine	351	0,00	2,28E-01
Méthotrexate	1278	0,50	1,82E-01
Cyclophosphamide	2220	0,13	1,75E-01
Cytarabine	3373	0,08	1,12E-01
Doxorubicine	264	0,50	1,82E-01
Gemcitabine	1224	0,10	8,71E-01
Etoposide	362	0,40	4,57E-01
Flémarolone	212	0,10	4,18E-01
Cisplatine	32	0,75	2,58E-01
Pemetrexed	120	0,00	2,54E-01
Oxaliplatine	66	0,54	2,31E-01
Hydrocortisone	822	0,01	1,23E-01
Imatinib	193	0,25	1,15E-01
Doxorubicine	77	0,50	9,40E-02
Mitomécine	48	0,20	8,27E-02
Paclitaxel	119	0,12	4,57E-02
Epirubicine	25	0,11	4,52E-02
Doxorubicine	32	0,20	3,66E-02
Vincristine	41	0,11	9,58E-03
Bleomycine	9,72	0,68	7,23E-03
Vinorelbine	4,56	0,85	5,41E-03
Lomustine	13	0,05	4,09E-03
Procarbazine	14	0,05	3,54E-03
Etoposide	0,53	0,60	1,84E-03
Carboplatine	20	0,01	1,42E-03
Vincristine	2,99	0,38	1,23E-03
Mitomécine C	1,68	0,10	7,40E-04
Mitomécine	2,16	0,06	3,08E-04



Molécules retenues

- ✓ 5-fluorouracile
- ✓ Ifosfamide
- ✓ Méthotrexate
- ✓ Cyclophosphamide
- ✓ Etoposide

» afsset »

Résultats

Concentrations en anticancéreux dans les
eaux usées en sortie d'hôpital

	Concentration (µg/L)
5-Fluorouracile	0.5 – 6.7
Etoposide	0.1 – 5.0
Cyclophosphamide	0.03 – 4.4
Ifosfamide	0.03 – 3.9
Méthotrexate	0.03 - 28

» afsset »

Que deviennent les médicaments dans les eaux usées ?



Les stations d'épuration ne sont pas conçues pour éliminer les médicaments :

Les simulations montrent que la quantité de certains médicaments relarguée par les STEP dans les rivières peut être considérable :

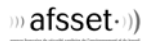
- Diclofénac : 2 à 3 kg / semaine
- Carbamazépine : 4 à 5 kg / semaine

Qu'en est-il des anticancéreux ?



Mesure des anticancéreux en entrée et en sortie de STEP

	Sortie Hôpital (µg/L)	Entrée STEP (µg/L)	Sortie STEP (µg/L)	Epuration (%)
5-Fluorouracile	6,7	0	0	-
Etoposide	5,0	0	0	-
Cyclophosphamide	4,4	0,4	0,3	25
Ifosfamide	3,9	0,3	0,1	67
Méthotrexate	28	0,1	0,03	75



Devenir des anticancéreux dans les eaux usées

- Certains sont totalement dégradés : 5-FU, étoposide
- D'autres ne sont pas dégradés et sont transportés par l'eau sur des centaines de Km (dérivés du platine, méthotrexate)
- Certains pourraient être transformés en métabolites toxiques



La biodégradation des médicaments dans l'environnement

Réactions complexes dépendent de nombreux facteurs :

- **Physico-chimiques** : solubilité, stabilité, coefficient de partage, etc.
- **Environnementaux** : nature des effluents? pH, température, flore bactérienne, oxygène, etc.

Les biométabolites dans l'environnement

- Pour la pluparts : **inconnus**
- Toxicité : **inconnue**
- Effets additifs et/ou synergiques entre les substances : **inconnus**

Quels sont les risques pour la santé ?

Conséquences d'une exposition chronique ?

- sur les membranes biologiques ?
- sur les cellules ?
- sur les récepteurs ?
- sur le génome ?

Conséquences d'une exposition à un mélange de substances ?

- effets additifs ?
- synergiques ?

Perspectives

Le Plan National de surveillance des résidus de médicaments dans les eaux

- ❖ Etat des lieux : bilan de la situation par bassin versant
- ❖ Renforcer la réglementation : encadrer les rejets de médicaments
- ❖ Développer de nouvelles technologies pour épurer les eaux
- ❖ Informer et sensibiliser les fabricants de médicaments, les utilisateurs

