

IMPACTS ÉCOTOXICOLOGIQUES DE CERTAINS  
MÉDICAMENTS DANS L'ENVIRONNEMENT

par

Jean-Michel Pépin

Essai présenté au Centre Universitaire de Formation en Environnement en vue de l'obtention du  
grade de maître en environnement (M.Env.)

CENTRE UNIVERSITAIRE DE FORMATION EN ENVIRONNEMENT  
UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

Sherbrooke, Québec, Canada, mai 2006

## IDENTIFICATION SIGNALÉTIQUE

### IMPACTS ÉCOTOXICOLOGIQUES DE CERTAINS MÉDICAMENTS DANS L'ENVIRONNEMENT

Jean-Michel Pépin

Essai effectué en vue de l'obtention du grade de maître en environnement (M. Env)

Université de Sherbrooke

Mai 2006

Mots-clés : Écotoxicologie, ibuprofène, tétracyclines, hormones oestrogènes synthétiques, toxicité, dangers environnementaux, exposition et risques écotoxicologiques.

L'utilisation croissante et la disposition inadéquate des médicaments tels que l'ibuprofène, les antibiotiques tétracyclines et les hormones oestradiol et éthinyl oestradiol engendrent des apports continuels dans l'environnement. Ces médicaments peuvent occasionner des impacts et des effets nocifs chez des organismes terrestres et aquatiques. Cette étude a pour but d'évaluer les impacts et les risques écotoxicologiques associés à leur présence environnementale. Les résultats obtenus dans cette évaluation montrent que plusieurs tonnes de ces médicaments sont rejetées de façon diffuse et ponctuelle dans l'environnement, qu'ils sont présents dans différents milieux à des teneurs variables, qu'ils ont des effets toxiques létaux et sublétaux chez divers organismes à des concentrations variant du mg au ng par unité de mesure, qu'ils causent des dangers sublétaux à des organismes aquatiques et qu'ils représentent des risques écotoxicologiques pour l'environnement et les organismes.

## SOMMAIRE

Les médicaments jouent un rôle prépondérant dans la hausse de la qualité et de l'espérance de vie des populations. Chaque année, des milliers de tonnes de produits pharmaceutiques sont utilisés en médecine humaine et vétérinaire pour traiter des symptômes, des maladies, des infections bactériennes, du stress ainsi que pour prévenir des grossesses et stimuler la croissance d'élevages agricoles et aquacoles.

Des études ont mis en relief la présence de plus de 80 produits pharmaceutiques dans les eaux usées de plusieurs municipalités américaines et européennes. Plusieurs effluents municipaux présentaient des concentrations de produits pharmaceutiques variant du nanogramme (ng) au microgramme (µg) par litre. L'utilisation croissante et sans préoccupation des médicaments et la disposition inadéquate de ces derniers sont sans aucun doute à l'origine de leur présence dans des écosystèmes.

La problématique environnementale concernant les médicaments est liée au fait qu'ils ont généralement été développés pour occasionner des effets biologiques. Ces effets, généralement bénéfiques pour l'humain, sont susceptibles d'avoir des impacts nocifs chez les organismes terrestres et aquatiques. Malgré les connaissances limitées à ce sujet, la prise en compte du principe de précaution est nécessaire afin de gérer adéquatement cette problématique récente.

Le présent essai a pour objectif principal d'évaluer les impacts et les risques écotoxicologiques de certains médicaments dans l'environnement. Les substances évaluées appartiennent à des catégories de produits très utilisés, à savoir, les antibiotiques, les analgésiques et les hormones. Les composés choisis pour la présente évaluation sont l'ibuprofène (analgésique), les tétracyclines (antibiotiques) ainsi que l'oestradiol et l'éthinyl oestradiol (hormones oestrogènes synthétiques). Les impacts et les risques associés au rejet et à la présence de ces médicaments dans l'environnement ont été estimés en fonction d'une démarche d'évaluation écotoxicologique faite en six étapes, laquelle a explicité les éléments mentionnés ci-après.

Après leur consommation ou leur application, les médicaments concernés sont en partie excrétés via les fèces et urines humaines et animales et sont rejetés dans l'environnement par de nombreuses sources ponctuelles et diffuses. Les principales sources de produits pharmaceutiques sont les effluents d'eaux usées municipales, l'excrétion directe au sol par

les élevages agricoles, le lessivage et le ruissellement des terres agricoles fertilisées avec des déjections animales ainsi que la nutrition des élevages aquacoles. La disposition inadéquate des médicaments périmés constitue également une source de rejet non négligeable. Des centaines de tonnes de produits pharmaceutiques sont ainsi rejetés annuellement dans l'environnement.

L'ibuprofène, les antibiotiques tétracyclines et les hormones oestradiol et éthynyl oestradiol sont présents dans l'environnement à des concentrations variant du nanogramme au microgramme par litre d'eau ou kilogramme de sol ou de sédiment. Le devenir et la persistance de ces substances dans les milieux aquatiques et terrestres sont intrinsèquement liés aux propriétés physico-chimiques des médicaments et aux conditions du milieu. Globalement, les produits concernés ont peu d'affinité avec les lipides et sont peu susceptibles de se bioconcentrer dans les organismes et de se bioaccumuler dans la chaîne alimentaire.

Les résultats de bioessais réalisés en laboratoire ont montré que les médicaments concernés ont des toxicités létales et sublétales survenant à des concentrations de l'ordre du milligramme au nanogramme par litre d'eau ou kilogramme de sol chez divers organismes.

En comparant les concentrations environnementales aux mesures de toxicités, l'étude a montré que les médicaments concernés causent des dangers écotoxiques sublétaux chez divers organismes aquatiques comme le gammaré, l'escargot aquatique, la lentille mineure et plusieurs espèces de bactéries et de poissons (truite arc-en-ciel, mené tête-de-boule et poissons zèbre et médaka).

Des effets ont été observés dans l'environnement chez quelques organismes exposés aux antibiotiques tétracyclines et aux hormones oestrogènes. Le développement d'une résistance aux tétracyclines a été observé chez plusieurs espèces de bactéries exposées à de l'eau et des sédiments contaminés par des effluents municipaux et des élevages en aquaculture. Une féminisation, une inhibition du développement des caractères sexuels mâles et des troubles de reproduction ont été observés chez des poissons et des moules exposés à des effluents municipaux contaminés en produits oestrogènes.

L'estimation du risque écotoxicologique menée selon la méthode du quotient préconisée par la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* a montré que les concentrations environnementales actuelles connues de tétracyclines et des hormones oestrogènes

synthétiques représentent un risque écotoxicologique pour l'environnement et les organismes.

Sans être alarmiste, il serait donc prudent de mettre en place des mesures de prévention, de contrôle et de suivi des médicaments dans l'environnement. Les recommandations mentionnées ci-dessous devraient être considérées afin de prévenir, contrôler et suivre l'évolution des rejets de ces derniers.

La sensibilisation du grand public afin de réduire les mauvais usages, la surconsommation et la disposition inadéquate des produits pharmaceutiques est prioritaire et devrait être réalisée à court terme.

Les instances gouvernementales devraient rapidement procéder à l'élaboration et à l'adoption d'une réglementation permettant l'évaluation écotoxicologique des médicaments utilisés au Canada et au Québec. À cette fin, un réseau national et provincial conjoint de mesures et de suivis des médicaments dans l'environnement devrait être mis en place. Un tel réseau permettrait d'améliorer les connaissances sur leurs impacts environnementaux et d'établir des seuils de toxicité et des critères de qualité permettant leur contrôle.

À moyen et long termes et en fonction des ressources financières disponibles, il est important d'équiper les stations d'épuration des eaux municipales de systèmes de traitement adéquats. Un traitement secondaire utilisé en combinaison avec un traitement tertiaire par ozonation constitue un moyen performant pour éliminer des médicaments dans les eaux usées. L'instauration d'un tel système devrait prioritairement s'effectuer aux grandes municipalités disposant d'un système de traitement inadéquat comme c'est le cas pour la Ville de Montréal. Le compostage des boues municipales constitue également une alternative pour éliminer ou réduire les concentrations de médicaments biodégradables et permettre une valorisation agricole sécuritaire pour l'environnement.

## **REMERCIEMENTS**

Je voudrais tout d'abord remercier mon directeur, M. Raymond Van Coillie, pour m'avoir proposé un sujet d'actualité des plus fascinants et sans qui la réalisation de cet essai aurait été impossible. En tant que spécialiste en écotoxicologie et en toxicologie environnementale, il a su me guider et me prodiguer de précieux conseils tout au long de la réalisation et de la rédaction de cet ouvrage.

Un merci particulier à son épouse, Germaine Van Coillie, pour ses encouragements et sa contribution dynamique au processus de rédaction.

Je voudrais également souligner la participation de Karine, ma copine et d'Armande, ma mère pour le soutien moral constant qu'elles m'ont fourni tout au long de cette magnifique aventure.

## TABLE DES MATIÈRES

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
<b>1. SOURCES DE REJETS DANS L'ENVIRONNEMENT .....</b>	<b>4</b>
1.1 Identités, utilités et consommations annuelles des médicaments considérés .....	4
1.1.1 Ibuprofène .....	4
1.1.2 Tétracyclines .....	5
1.1.3 Oestradiol et éthinyl oestradiol .....	6
1.2 Sources de rejets dans l'environnement.....	7
1.2.1 Sources municipales .....	8
1.2.2 Sources agricoles.....	10
1.2.3 Sources aquacoles.....	12
<b>2. CHEMINEMENTS ENVIRONNEMENTAUX.....</b>	<b>13</b>
2.1 Devenir dans l'atmosphère .....	13
2.2 Devenir dans l'eau .....	16
2.2.1 Ibuprofène .....	16
2.2.2 Tétracyclines .....	17
2.2.3 Oestradiol et éthinyl oestradiol .....	17
2.3 Devenir dans les sols et les sédiments.....	18
2.3.1 Ibuprofène .....	18
2.3.2 Tétracyclines .....	19
2.3.3 Oestradiol et éthinyl oestradiol .....	20
2.4 Devenir dans les biotes.....	21
2.5 Concentrations environnementales des médicaments étudiés.....	21
<b>3. TOXICITÉS CHEZ DES ORGANISMES .....</b>	<b>26</b>
3.1 Toxicités létales .....	26
3.1.1 Ibuprofène .....	26
3.1.2 Tétracyclines .....	33
3.1.3 Oestradiol et éthinyl oestradiol .....	33
3.2 Toxicités sublétales.....	33
3.2.1 Ibuprofène .....	34
3.2.2 Tétracyclines .....	34
3.2.3 Oestradiol et éthinyl oestradiol .....	35
3.3 Toxicités chroniques .....	36

<b>4. DANGERS ENVIRONNEMENTAUX .....</b>	<b>37</b>
4.1 Dangers létaux.....	37
4.2 Dangers sublétaux .....	37
4.2.1 Ibuprofène .....	38
4.2.2 Tétracyclines .....	38
4.2.3 Oestradiol et éthinyl oestradiol .....	38
4.3 Dangers chroniques.....	39
<b>5. EXPOSITIONS ET EFFETS DANS L'ENVIRONNEMENT.....</b>	<b>40</b>
5.1 Ibuprofène.....	40
5.2 Tétracyclines.....	40
5.3 Oestradiol et éthinyl oestradiol.....	41
<b>6. RISQUES ÉCOTOXICOLOGIQUES .....</b>	<b>43</b>
6.1 Méthode générale du quotient .....	43
6.2 Triade.....	44
6.3 Approche de la Loi canadienne sur la protection de l'environnement .....	45
6.3.1 Ibuprofène .....	46
6.3.2 Tétracycline .....	47
6.3.3 Oxytétracycline .....	47
6.3.4 Chlorotétracycline.....	48
6.3.5 Oestradiol .....	49
6.3.6 Éthinyl oestradiol .....	50
<b>7. INCERTITUDES.....</b>	<b>51</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>53</b>
<b>RECOMMANDATIONS .....</b>	<b>55</b>



## LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

Figure 1.1	Démarche de l'évaluation écotoxicologique .....	2
Figure 1.2	Principales sources de rejets des médicaments concernés dans l'environnement.....	8
Tableau 1.1	Consommation annuelle des médicaments considérés dans divers pays .....	5
Tableau 1.2	Taux d'excrétion humaine et animale des médicaments considérés .....	9
Tableau 1.3	Quantités maximales estimées de médicaments considérés rejetés annuellement dans l'environnement.....	11
Tableau 2.1	Propriétés physico-chimiques des médicaments étudiés .....	14
Tableau 2.2	Demi-vies des médicaments concernés dans l'environnement.....	15
Tableau 2.3	Concentrations environnementales mesurées dans des milieux aquatiques ...	22
Tableau 2.4	Concentrations environnementales mesurées dans des sols et des sédiments .....	24
Tableau 2.5	Concentrations environnementales mesurées dans des déjections animales .	25
Tableau 3.1	Effets toxiques de l'ibuprofène chez divers organismes .....	27
Tableau 3.2	Effets toxiques de la tétracycline chez divers organismes .....	28
Tableau 3.3	Effets toxiques de l'oxytétracycline chez divers organismes .....	29
Tableau 3.4	Effets toxiques de la chlorotétracycline chez divers organismes.....	30
Tableau 3.5	Effets toxiques de l'oestradiol chez divers organismes .....	31
Tableau 3.6	Effets toxiques de l'éthinyl oestradiol chez divers organismes.....	32
Tableau 3.6	Effets toxiques de l'éthinyl oestradiol chez divers organismes.....	32
Tableau 4.1	Comparaison entre les concentrations environnementales et les concentrations létales mesurées chez divers organismes .....	37
Tableau 6.1	Valeurs attribuées au facteur f d'extrapolation en fonction des renseignements disponibles .....	45
Tableau 6.2.	Estimation du risque écotoxicologique de l'ibuprofène .....	46
Tableau 6.3.	Estimation du risque écotoxicologique de la tétracycline .....	47
Tableau 6.4.	Estimation du risque écotoxicologique de l'oxytétracycline .....	48
Tableau 6.5.	Estimation du risque écotoxicologique de la chlorotétracycline.....	49
Tableau 6.6.	Estimation du risque écotoxicologique de l'oestradiol .....	49
Tableau 6.7.	Estimation du risque écotoxicologique de l'éthinyl oestradiol.....	50

## LISTE DES ACRONYMES, DES SYMBOLES ET DES SIGLES

ACIA	Agence canadienne d'inspection des aliments
BIAM	Banque d'information automatisée sur les médicaments
BPC	Biphényles polychlorés
CE <sub>50, 100</sub>	Concentration avec effet sur 50 ou 100 % des individus testés
CEC	Capacité d'échange cationique
CI	Concentration inhibitrice
CL <sub>50</sub>	Concentration létale causant la mortalité de 50 % des individus testés
CMEO	Concentration minimale avec effet observé
CSEO	Concentration sans effet observé
CPO	Canadian Pharmacy Online
DDT	Dichlorodiphényl 1,1,1-trichloroéthane
E <sub>2</sub>	Oestradiol ou 17 $\beta$ -oestradiol
EE <sub>2</sub>	Éthinyl oestradiol ou 17 $\alpha$ -éthinyl oestradiol
FBC	Facteur de bioconcentration
HCB	Hexachlorobenzène
K <sub>oc</sub>	Coefficient de partage carbone organique-eau
K <sub>d</sub>	Coefficient d'adsorption sol-eau
K <sub>ow</sub>	Coefficient de partage octanol-eau
LCPE	Loi canadienne sur la protection de l'environnement
MES	Matières en suspension
pH	Potentiel hydrogène
pK <sub>a</sub>	Constante de dissociation acide-base
USEPA	United States Environmental Protection Agency
VCT	Valeur critique de la toxicité
VEE	Valeur estimée de l'exposition
VESEO	Valeur estimée sans effet observé

## LEXIQUE

Adsorption	Processus physique par lequel une substance est attirée par une surface solide et y adhère sans la pénétrer. Synonyme de sorption.
Bioaccumulation	Accumulation d'une substance dans un organisme vivant.
Bioamplification	Rétention d'une substance dans les tissus à des teneurs de plus en plus élevées au fur et à mesure que l'on s'élève dans la hiérarchie des organismes d'une chaîne alimentaire.
Bioconcentration	Bioaccumulation s'effectuant uniquement à partir du milieu abiotique.
Cyclo-oxygénase	Enzyme qui permet la formation des prostaglandines (substances synthétisées dans de nombreux tissus et organes et douées d'une très grande activité physiologique).
Écotoxicologie	Étude des impacts écologiques de la pollution de l'environnement.
Hydrolyse	Réaction chimique dans laquelle une substance est décomposée par l'action de l'eau.
Lixiviation	Processus d'extraction par l'eau des constituants solubles d'un milieu perméable; le liquide qui en découle est le lixiviat.
Métabolite	Substance organique participant au métabolisme ou qui est formée dans l'organisme au cours des transformations métaboliques.
Oogenèse	Formation des gamètes femelles (ovules) à partir des ovocytes.
Oxydoéduction	Ensemble des réactions couplées d'oxydation (perte d'électrons) et de réduction (gain d'électrons) variant selon les circonstances.
pH	Unité de mesure de la concentration en ions d'hydrogène; elle évalue l'acidité d'un milieu.
Photolyse	Cassure d'une substance sous l'action de la lumière.
pKa	Mesure de la force d'un acide permettant de déterminer l'état d'ionisation d'un groupement fonctionnel à différents pH.
Toxicité	Capacité d'une substance de provoquer des effets nocifs chez un organisme.
Vitellogenèse	Élaboration du vitellus (réserve ovulaire servant à la nourriture et au développement de l'embryon) par l'ovocyte.
Vitellogenine	Protéine synthétisée dans le foie de femelles et véhiculée par le sang jusqu'aux ovaires.
Xénobiotique	Substance étrangère à un organisme vivant.

## INTRODUCTION

Durant les dernières décennies, les recherches scientifiques réalisées dans le domaine de l'écotoxicologie ont principalement porté sur l'étude des polluants hautement toxiques et persistants tels que les biphényles polychlorés (BPC), le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT), l'hexachlorobenzène (HCB) et les dioxines et furannes chlorés (DF) (Halling-Sorensen *et al.*, 1998; Jorgensen et Halling-Sorensen, 2000 et Weigel *et al.*, 2002). Bien qu'ils soient encore présents dans les différents milieux aquatiques et terrestres, ces produits sont maintenant réglementés, contrôlés ou proscrits dans la plupart des pays industrialisés (Olivier, 2003 et Jones *et al.*, 2005). À partir du début des années 1990, les études se sont davantage intéressées aux produits chimiques moins persistants mais pouvant causer préjudice à l'environnement à de faibles concentrations (Jones *et al.*, 2005).

Parmi les nombreuses substances chimiques pouvant pénétrer dans les milieux aquatiques et terrestres, les médicaments font depuis tout récemment l'objet d'une préoccupation environnementale croissante (Halling-Sorensen *et al.*, 1998; Daughton et Ternes, 1999; Jorgensen et Halling-Sorensen, 2000; Zuccato *et al.*, 2000; Heberer, 2002 et Jones *et al.*, 2005). Ces derniers ont joué un rôle prépondérant dans la hausse de la qualité et de l'espérance de vie des populations au cours des derniers siècles. Chaque année, des milliers de tonnes de produits pharmaceutiques sont utilisées en médecine humaine et en médecine vétérinaire. Chez l'humain, les médicaments sont notamment utilisés pour le traitement des symptômes, des maladies et du stress et pour la prévention des grossesses (Zuccato *et al.*, 2000 et Diaz-Cruz *et al.*, 2003). Dans les domaines de l'agriculture et de l'aquaculture, les produits pharmaceutiques servent principalement au contrôle des parasites et à la stimulation de la croissance des élevages (Zuccato *et al.*, 2000 et Diaz-Cruz *et al.*, 2003).

Des études menées dans plusieurs pays ont permis de montrer la présence de plus de 80 produits pharmaceutiques dans des eaux usées urbaines à des concentrations chimiques variant du nanogramme (ng) au microgramme (µg) par litre (Heberer, 2002). Les temps de résidence des médicaments dans l'environnement varient en fonction de leurs propriétés mais demeurent généralement courts. L'utilisation croissante et la disposition inadéquate de ces derniers engendrent des apports continuels à l'origine de leur présence et de leur « persistance » dans les milieux écologiques.

La problématique environnementale concernant les médicaments est liée au fait qu'ils ont généralement été développés pour occasionner des effets biologiques (Halling-Sorensen *et*

*al.*, 1998). Pour pouvoir pénétrer dans le sang et les organes et traverser les membranes cellulaires des organismes, les médicaments doivent nécessairement être absorbables, hydrosolubles et liposolubles (Halling-Sorensen *et al.*, 1998). De plus, ils doivent être assez persistants dans l'organisme afin de produire leurs effets avant d'être éliminés (Halling-Sorensen *et al.*, 1998). Ces caractéristiques sont comparables à celles de nombreuses substances toxiques et xénobiotiques connues (Olivier, 2003 et Van Coillie, 2005).

De nombreux médicaments possèdent plusieurs propriétés leur permettant d'occasionner des impacts et des effets néfastes chez des organismes terrestres et aquatiques. Les connaissances actuelles sur ce sujet préoccupant demeurent très fragmentaires. En se référant au principe de précaution, les États-Unis et l'Union européenne ont élaboré des exigences réglementaires pour le contrôle des rejets et l'évaluation des médicaments. Le Canada est actuellement à l'élaboration d'un tel projet de règlement (Santé Canada, 2005).

Dans ce contexte d'actualité, le présent essai vise à évaluer les impacts écotoxicologiques de certains médicaments dans l'environnement. Les substances évaluées appartiennent à des catégories de produits très utilisés, à savoir, les antibiotiques, les analgésiques et les hormones. Plus précisément, ce sont l'ibuprofène (analgésique), les tétracyclines (antibiotiques) ainsi que l'oestradiol et l'éthinyl oestradiol (hormones oestrogènes synthétiques) qui constituent l'objet de la présente évaluation. Les impacts et les risques associés au rejet et à la présence de ces médicaments dans l'environnement ont été évalués en fonction d'une démarche d'évaluation écotoxicologique en six étapes. Cette démarche d'évaluation est illustrée à la figure 1-1.

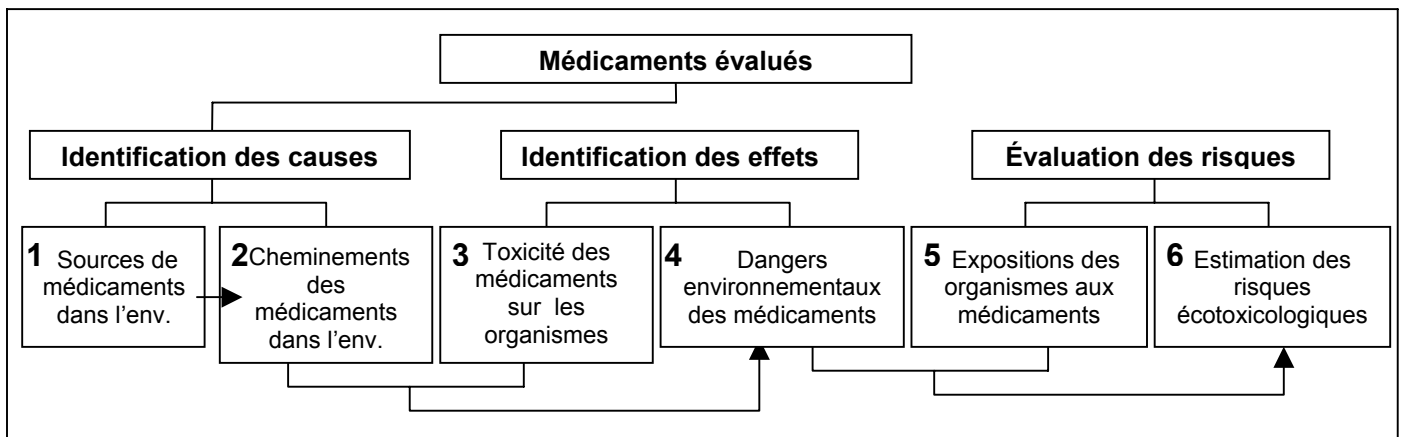


Figure 1.1 Démarche de l'évaluation écotoxicologique. Source : modifiée de Van Coillie (2005), p. 3.

Les six premiers chapitres du présent essai relatent chacune des étapes de la démarche d'évaluation écotoxicologique menée. Le premier chapitre présente les différentes sources de rejets d'ibuprofène, de tétracyclines, d'oestradiol et d'éthinyl oestradiol dans l'environnement. Le deuxième chapitre décrit les cheminements environnementaux (comportements physico-chimiques, cycles de vie et concentrations) des médicaments concernés dans des milieux aquatiques et terrestres. Le troisième chapitre de l'essai mentionne les effets toxiques des médicaments sur les organismes aquatiques et terrestres et les concentrations auxquelles ils affectent ces derniers. Le quatrième chapitre évalue les dangers environnementaux associés à la présence environnementale des contaminants considérés. Le cinquième chapitre expose quelques scénarios d'exposition des organismes aux médicaments en fonction des données disponibles. Le sixième chapitre estime des risques écotoxicologiques associés à la présence de l'ibuprofène, des tétracyclines, de l'oestradiol et de l'éthinyl oestradiol dans l'environnement.

Les incertitudes reliées à la démarche d'évaluation écotoxicologique menée dans cet essai sont présentées dans le septième chapitre.

La conclusion générale de l'essai et des recommandations pour un contrôle des rejets de médicaments dans l'environnement font l'objet des deux dernières sections du présent document.

## **1. SOURCES DE REJETS DANS L'ENVIRONNEMENT**

L'ibuprofène, les antibiotiques de la famille des tétracyclines et les hormones oestrogènes synthétiques sont rejetés dans l'environnement par plusieurs sources ponctuelles et diffuses. L'importance respective de ces différentes sources est étroitement liée à la nature, aux utilisations et aux quantités de médicaments consommées annuellement. La connaissance de ces facteurs est donc préalable à l'identification et à la description des sources de rejets.

### **1.1 Identités, utilités et consommations annuelles des médicaments considérés**

Cette section vise la présentation générale des médicaments concernés, la description de leurs principales utilités et applications en médecine humaine et vétérinaire ainsi qu'une estimation des quantités consommées annuellement dans divers pays.

#### **1.1.1 Ibuprofène**

L'ibuprofène est un produit analgésique et anti-inflammatoire non stéroïdien utilisé en médecine humaine pour fluidiser le sang et pour traiter des maux de tête, des douleurs musculaires et menstruelles douloureuses, la fièvre et l'arthrite (BIAM, 2001). L'action de ce médicament provoque l'inhibition de la cyclo-oxygénase et de la synthèse des prostaglandines; ces deux produits de l'organisme humain sont responsables de la douleur et de l'inflammation (BIAM, 2001).

L'ibuprofène est vendu au Canada sous les noms commerciaux de Motrin, Advil et Ibuprofène et entre également dans la composition de nombreuses préparations pharmaceutiques en vente libre (CPO, 2006).

Le tableau 1.1 présente les données disponibles concernant la consommation annuelle totale d'ibuprofène dans divers pays. Ces données indiquent des consommations variant entre 1,9 et 2 400 tonnes annuellement (Stuer-Lauridsen *et al.*, 2000; Beausse, 2004; Metcalfe *et al.*, 2004; Schwab *et al.*, 2005 et Fent *et al.*, 2006).

Tableau 1.1 Consommation annuelle des médicaments considérés dans divers pays

Pays	Consommations annuelles (tonnes / an)			
	Ibuprofène	Tétracyclines	Hormones oestrogènes	
			17 $\alpha$ -Éthinyl oestradiol	17 $\beta$ -Oestradiol
<b>Allemagne (2001)</b>	344,89 <sup>(1)</sup>	82,36 <sup>(6)</sup>	0,05 <sup>(8)</sup> (1997)	---
<b>Australie (1998)</b>	14,2 <sup>(1)</sup>	---	---	---
<b>Autriche (1997)</b>	6,7 <sup>(1)</sup>	3,84 <sup>(6)</sup>	---	---
<b>Canada (2001)</b>	250 <sup>(2)</sup>	---	0,08 <sup>(2)</sup>	---
<b>Danemark (1997)</b>	33,79 <sup>(3)</sup>	13 <sup>(7)</sup>	0,0038 <sup>(1)</sup>	0,119 <sup>(3)</sup>
<b>États-Unis (2000)</b>	2 300 <sup>(4)</sup>	2575 <sup>(7)</sup>	---	---
<b>France (1998)</b>	166 <sup>(5)</sup>	63,25 <sup>(6)</sup>	---	---
<b>Italie (2001)</b>	1,9 <sup>(1)</sup>	10,87 <sup>(6)</sup>	---	---
<b>Royaume-Uni (2000)</b>	162,2 <sup>(1)</sup>	228 <sup>(7)</sup>	0,029 <sup>(9)</sup>	---
<b>Suisse (2004)</b>	25,0 <sup>(1)</sup>	1,0 <sup>(7)</sup> (1997)	---	---

(1) Fent *et al.* (2006)

(2) Metcalfe *et al.* (2004)

(3) Stuer-Lauridsen *et al.* (2000)

(4) Schwab *et al.* (2005)

(5) Beausse (2004)

(6) ESAC (2005)

(7) Thiele-Bruhn (2003)

(8) Ternes (2001)

(9) Webb (2001)

### 1.1.2 Tétracyclines

Les principaux antibiotiques de la famille des tétracyclines sont la tétracycline, l'oxytétracycline et la chlorotétracycline (Halling-Sorensen *et al.*, 2002). Les tétracyclines sont utilisées en médecine humaine pour le traitement des ulcères stomacaux et des infections bactériennes pulmonaires, cutanées, génitales et urinaires (BIAM, 2001). L'action antibactérienne des tétracyclines engendre l'inhibition de la synthèse des protéines chez les bactéries et subséquemment une diminution de leur croissance et de leur multiplication (BIAM, 2001).

En médecine vétérinaire, des dérivés d'oxytétracycline et de chlorotétracycline sont administrés aux élevages agricoles pour stimuler la croissance et pour traiter le stress, les allergies, les maladies osseuses, respiratoires et intestinales ainsi que les infections bactériennes entériques et rénales des bétails (ACIA, 2006). L'oxytétracycline est aussi utilisée comme pesticide pour le contrôle des parasites et des maladies bactériennes et



fongiques affectant les végétaux et les cultures céréalières (USEPA, 1998b). En aquaculture, cet antibiotique est principalement utilisé pour favoriser la croissance des élevages et pour traiter des ulcères, des furoncles et des maladies infectieuses affectant les poissons (maladies des eaux froides et de la bouche rouge) (ACIA, 2006).

Ces antibiotiques de la famille des tétracyclines sont vendus au Canada sous les noms commerciaux Achromycin, Aureomycin, CHLOROSOL, CHLOR 50 et 100, Doxycyn, OXY, OXY SOL, Sumycin, Tetracyn, Tetramycin, Vibramycin, etc (CPO, 2006).

Les données sur la consommation annuelle des tétracyclines à des fins humaines et vétérinaires demeurent fragmentaires. Les données disponibles pour divers pays indiquent une consommation totale de tétracyclines variant entre 1 et 2 575 tonnes annuellement (Thiele-Bruhn, 2003 et ESAC, 2005). Selon Sanderson *et al.* (2005), 60 % des antibiotiques utilisés en 1997 pour la médecine animale en Europe étaient des tétracyclines. En 2001, plus de 2 500 tonnes de tétracyclines ont été utilisées en Europe pour des soins vétérinaires (Halling-Sorensen, 2002).

Le tableau 1.1 présente les données disponibles relatives à la consommation annuelle totale de tétracyclines dans divers pays.

### **1.1.3 Oestradiol et éthinyl oestradiol**

L'oestradiol et l'éthinyl oestradiol sont des hormones oestrogènes synthétiques très utilisées dans les pays industrialisés. L'oestradiol est la plus active des hormones oestrogènes et constitue la principale hormone naturelle sécrétée par la femme (Okkerman et Groshart, 2001). La sécrétion de cette hormone permet le maintien de la fertilité et des caractères sexuels féminins (Okkerman et Groshart, 2001). L'oestradiol synthétique, aussi appelé 17 $\beta$ -oestradiol ou E<sub>2</sub>, est fabriqué à partir de l'hormone naturelle et est utilisé en médecine humaine pour traiter des déficits hormonaux féminins, des irrégularités du cycle menstruel, certaines stérilités ainsi que des symptômes de la ménopause (Okkerman et Groshart, 2001). Cette hormone de synthèse est également recommandée pour prévenir l'ostéoporose post-ménopausique.

L'oestradiol est aussi utilisé en médecine agricole comme agent thérapeutique hormonal ou comme additif alimentaire permettant l'augmentation du poids des bêtes et l'amélioration de la prise en charge des nutriments par leur métabolisme (Okkerman et Groshart, 2001 et

ACIA, 2006). L'oestradiol synthétique est vendu au Canada sous les noms commerciaux Climara, Delestrogen, Estrace, Estradiol, Estraderm, Vagifem et autres (CPO, 2006)

L'éthinyl oestradiol, aussi appelé 17 $\alpha$ -éthinyl oestradiol ou EE<sub>2</sub> constitue le composé le plus utilisé dans les contraceptifs oraux (pilules anticonceptionnelles) pour empêcher la survenue des grossesses et réguler le cycle menstruel (Desbrow *et al.*, 1998 et Okkerman et Groshart, 2001). Les produits contenant de l'éthinyl oestradiol sont disponibles au Canada sous les noms commerciaux Alesse, Apri, Brevicon, Desogen, Levle, Levora, Modico, Norinyl, Ortho, Triphasil et plusieurs autres (CPO, 2006).

Les données sur la consommation annuelle de l'oestradiol et de l'éthinyl oestradiol sont fragmentaires. Les données disponibles pour divers pays indiquent une consommation totale de ces hormones variant entre 0,0038 et 0,119 tonne annuellement (Stuer-Lauridsen *et al.*, 2000; Ternes, 2001; Webb, 2001; Metcalfe *et al.*, 2004 et Fent *et al.*, 2006).

Le tableau 1.1 présente les quelques données de consommation annuelle totale d'oestradiol et d'éthinyl oestradiol de divers pays.

## **1.2 Sources de rejets dans l'environnement**

La présence d'ibuprofène, de tétracyclines et d'hormones oestrogènes synthétiques dans l'environnement est occasionnée par les rejets de nombreuses sources diffuses et ponctuelles. Les principales sources environnementales de produits pharmaceutiques sont les effluents d'eaux usées municipales, le lessivage et le ruissellement des terres agricoles ainsi que les activités aquacoles (Daughton et Ternes, 1999; Diaz-Cruz *et al.*, 2003; Bound et Voulvoulis, 2004; Brain *et al.*, 2004 et Thomas et Hilton, 2004).

Ces sources de rejets sont difficiles à quantifier du fait qu'une bonne proportion est diffuse et que peu d'études ont été réalisées à ce sujet. Les études les plus complètes réalisées dans ce domaine concernent les effluents d'eaux usées municipales rejetés dans le milieu aquatique.

Les différentes sources ponctuelles et diffuses des médicaments concernés sont schématisées à la figure 1.2.

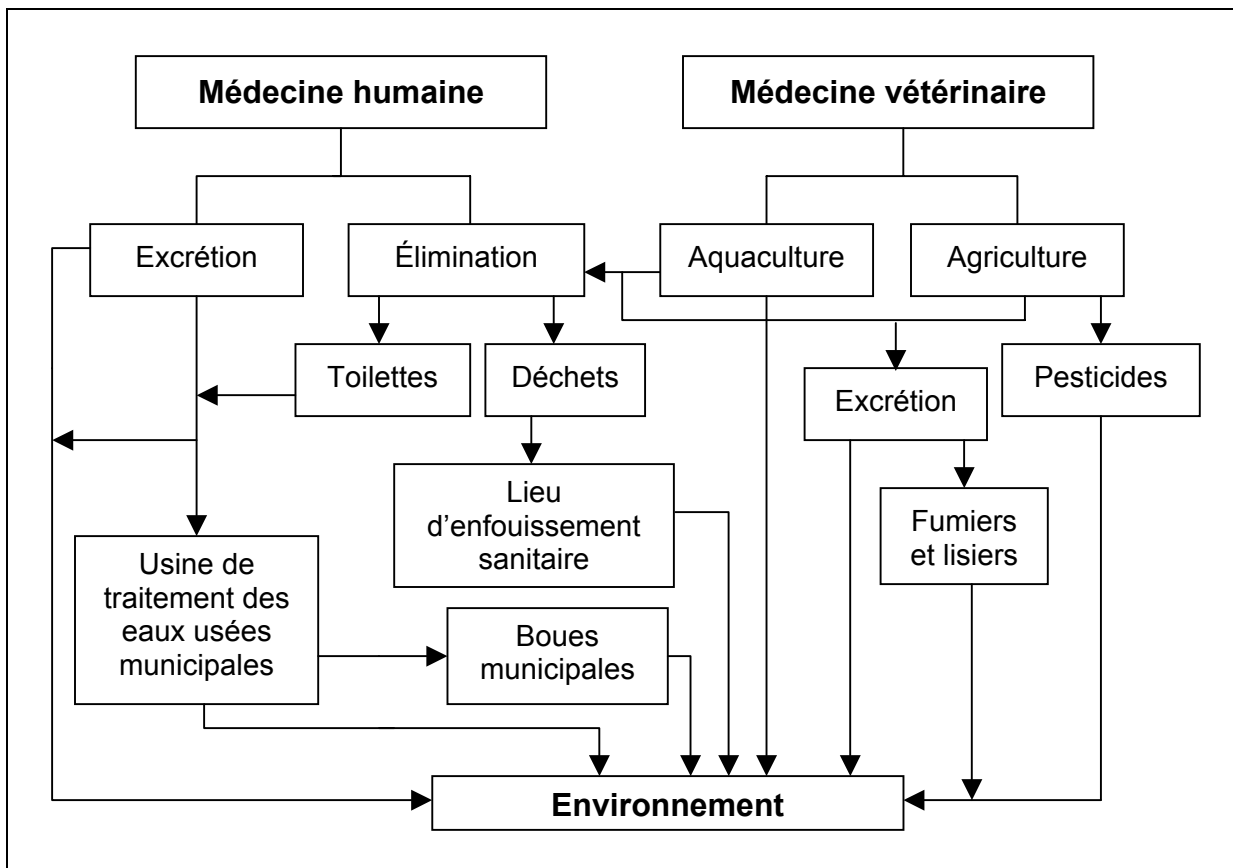


Figure 1.2 Principales sources de rejets des médicaments concernés dans l'environnement. Source : modifiée de Diaz-Cruz *et al.* (2003), p. 342.

### 1.2.1 Sources municipales

À la suite de leur consommation ou de leur application, les médicaments concernés sont totalement, partiellement ou aucunement métabolisés par l'organisme humain avant d'être excrétés, via l'urine et les fèces, dans un réseau sanitaire municipal (Halling-Sorensen, 2000; Jorgensen et Halling-Sorensen, 2000 et Daughton et Jones-Lepp, 2001). Le tableau 1.2 présente les données disponibles concernant les taux d'excrétion des médicaments considérés chez l'humain.

Les produits médicaux consommés sont évacués avec les eaux usées résidentielles et hospitalières sous forme de métabolites et/ou de produits intacts (Halling-Sorensen, 2000; Jorgensen et Halling-Sorensen, 2000 et Daughton et Jones-Lepp, 2001). Ces eaux usées sont généralement acheminées vers les stations d'épuration municipales; dépendamment de l'efficacité du traitement, une quantité variable de médicaments est rejetée dans le milieu

aquatique via les effluents municipaux. Lors de surverses ou lorsque la municipalité ne dispose d'aucune installation de traitement, les eaux usées chargées en produits pharmaceutiques sont directement rejetées dans un cours d'eau récepteur. Le rejet des eaux usées urbaines traitées ou non dans l'environnement constitue donc une source ponctuelle majeure de médicaments dans l'environnement.

Tableau 1.2 Taux d'excrétion humaine et animale des médicaments considérés

Médicaments		Taux d'excrétion	Références
Ibuprofène		1-8 % (h)	Ternes, 1998 et Jjemba, 2002
		10 % (h)	Calamari <i>et al.</i> , 2003 et Zuccato <i>et al.</i> , 2005
		15 % (h)	Wiegel <i>et al.</i> , 2004
Tétracyclines	Tétracycline	80-90 % (h)	Hirsch <i>et al.</i> , 1999
		> 70 % (h)	Jjemba, 2006
	Oxytétracycline	> 80 % (h)	Jjemba, 2002
		20 % (ag)	
	Chlorotétracycline	70-80 % (aq)	Delépée <i>et al.</i> , 2004 et Rigos <i>et al.</i> , 2004
		> 70 % (h)	Jjemba, 2002
		17-75 % (ag)	
Hormones oestrogènes	17 $\beta$ -Oestradiol	60-96 % (h)	Huschek <i>et al.</i> , 2004
		90% (ag)	Riis et Suresh, 1976
	17 $\alpha$ -Éthinyl oestradiol	70-80 % (h)	Okkerman et Groshart, 2001
		50-60 % (h)	Jjemba, 2006
		85 % (h)	Huschek <i>et al.</i> , 2004

(h) humaine (ag) élevages agricoles (aq) élevages aquacoles

Une disposition inadéquate des médicaments périmés occasionne également le rejet de ces derniers dans l'environnement. De façon générale, 40 % de ces produits sont éliminés dans les toilettes et lavabos et 70 % sont inclus dans des déchets conventionnels (Bound *et al.*, 2006). Ils se retrouvent donc dans les eaux usées urbaines ou aux sites d'enfouissement sanitaires et pénètrent dans l'environnement via les effluents municipaux ou les eaux de lixiviation de ces sites.

Des fuites des réseaux d'égouts, des fosses septiques débordantes, des effluents de manufactures de produits pharmaceutiques, le ruissellement, l'épandage et la lixiviation de

boues municipales épandues ainsi que l'enfouissement de cadavres animaux constituent d'autres sources diffuses et ponctuelles de rejet de médicaments dans des milieux aquatiques et terrestres (Daughton et Jones-Lepp, 2001).

Les quantités rejetées dans l'environnement peuvent être estimées en tenant compte des quantités consommées, des taux d'excrétion et des taux d'enlèvement lors du traitement des eaux usées. Le tableau 1.3 présente une estimation des quantités maximales des médicaments concernés rejetés annuellement dans l'environnement de certains pays.

### **1.2.2 Sources agricoles**

En médecine vétérinaire, les antibiotiques tétracyclines et les hormones oestrogènes synthétiques sont administrés aux animaux d'élevage agricole sous forme de vaccins ou de nourriture. Tout comme chez l'humain, les animaux excrètent une partie de ces médicaments métabolisés ou non via leurs urines et fèces. Le tableau 1.2 présente les données disponibles concernant les taux d'excrétion des médicaments considérés chez les animaux d'élevage. Ces excrétions sont directement rejetées au sol lorsque les bêtes sont au champ ou sont conservées comme fertilisants agricoles (fumiers et lisiers) pour être épandus ultérieurement. L'excrétion au sol et l'épandage des déjections animales ou de boues municipales sur les terres agricoles constituent d'importantes sources diffuses de médicaments dans l'environnement (Daughton et Ternes, 1999). L'érosion, le lessivage, le ruissellement et la lixiviation de ces terres, à la suite d'une pluie contaminent les sols, les eaux souterraines et les eaux de surface.

Des dérivés d'oxytétracycline et de chlorotétracycline sont utilisés en agriculture céréalière et fruitière comme pesticides et agents de contrôle des parasites. Les produits ainsi épandus constituent des sources diffuses de médicaments dans différents milieux .

Les quantités rejetées dans l'environnement peuvent être estimées en tenant compte des quantités consommées et des taux d'excrétion par les animaux. Le tableau 1.3 présente une estimation des quantités annuelles maximales de tétracyclines rejetées dans l'environnement de certains pays.

Tableau 1.3 Quantités maximales estimées de médicaments considérés rejetés annuellement dans l'environnement

Médicaments	Pays	Quantités consommées, excrétées et rejetées annuellement dans l'environnement (tonnes)				
		Consommations (1-7)	Excrétions max. (8-10)	Quantités excrétées	Efficacités du traitement (1)	Quantités max. rejetées dans l'environnement
Ibuprofène	Allemagne	344,89	15 %	51,73	0-90 %	5,17 - 51,73
	Australie	14,2		2,13		0,21 - 2,13
	Autriche	6,7		1,005		0,1 - 1,005
	Canada	250		37,5		3,75 - 37,5
	Danemark	33,79		5,07		0,51 - 5,07
	États-Unis	2 300		345		34,5 - 345
	France	166		24,9		2,49 - 24,9
	Italie	1,9		0,29		0,029 - 0,29
	Royaume-Uni	162,2		24,33		2,43 - 24,33
	Suisse	25,0		3,8		0,38 - 3,8
Tétracyclines	Europe	2500 (vétérin.)	90 %	2065	Aucun (rejet au sol)	2065
17β-Oestradiol	Danemark	0,119	90 %	0,11	0-75 %	0,028 - 0,11
17α-Éthinyl-oestradiol	Allemagne	0,05	85 %	0,043	0-85 %	0,006 - 0,044
	Canada	0,08		0,068		0,01 - 0,068
	Danemark	0,0038		0,003		0,0005 - 0,003
	Royaume-Uni	0,029		0,025		0,004 - 0,025

(1) Beausse (2004)

(2) Fent et al. (2006)

(3) Metcalfe *et al.* (2004)

(4) Schwab *et al.* (2005)

(5) Stuer-Lauridsen *et al.* (2000)

(6) Ternes (2001)

(7) Webb (2001)

(8) Hirsh *et al.* (1999)

(9) Huschek *et al.* (2004)

(10) Wiegel *et al.* (2004)

### **1.2.3 Sources aquacoles**

Les antibiotiques tétracyclines et les hormones oestrogènes synthétiques sont administrés aux élevages aquacoles (algues, poissons, crustacés ou mollusques) sous forme de nutriments alimentaires (Okkerman et Groshart, 2001). La nourriture non consommée, l'excrétion des différents élevages et les effluents aquacoles constituent d'importantes sources diffuses et ponctuelles des médicaments concernés dans l'eau et les sédiments. Le tableau 1.2 présente les données disponibles concernant les taux d'excrétion moyens pour l'ensemble des élevages aquacoles. Les quantités de médicaments concernés rejetées dans l'environnement par les activités aquacoles sont très peu connues.

## 2. CHEMINEMENTS ENVIRONNEMENTAUX

Ce chapitre a pour objectif de présenter le cheminement des médicaments étudiés ainsi que les concentrations de ces derniers dans les différents milieux de l'environnement.

En considérant l'ensemble des sources ponctuelles et diffuses, il est possible de constater que les rejets environnementaux d'ibuprofène, de tétracyclines et d'hormones oestrogènes synthétiques s'effectuent principalement vers les milieux aquatiques et terrestres. Le devenir et le comportement (dispersions, destins et cycles de vie) des médicaments concernés dans ces milieux demeurent peu connus mais peuvent être estimés à partir de leurs caractéristiques physico-chimiques. La solubilité dans l'eau, la constante de dissociation acide-base (pKa), la tension de vapeur, la constante de la loi de Henry ainsi que les coefficients de partage octanol-eau (log K<sub>ow</sub>), de partage carbone organique-eau (log K<sub>oc</sub>) et d'adsorption (K<sub>d</sub>) constituent les principales caractéristiques permettant d'estimer le comportement des produits pharmaceutiques à l'étude dans l'environnement (Cunningham, 2004). Les caractéristiques physico-chimiques, propres à chacun des médicaments, sont présentées au tableau 2.1.

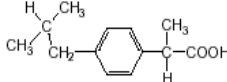
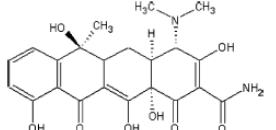
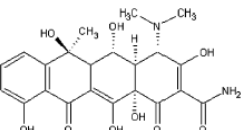
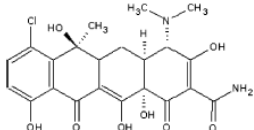
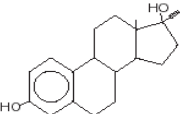
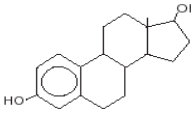
### 2.1 Devenir dans l'atmosphère

Les médicaments à l'étude sont principalement rejetés vers les milieux aquatiques et terrestres et très peu vers l'atmosphère. Les tensions de vapeur de l'ibuprofène, des tétracyclines, de l'oestradiol et de l'éthinyl oestradiol varient entre  $2,48 \times 10^{-2}$  et  $6,96 \times 10^{-22}$  Pa, ce qui indique qu'ils sont très peu volatils (USEPA, 2000). Les faibles tensions de vapeur et les faibles constantes de la loi de Henry indiquent que les médicaments à l'étude sont peu propices à se diffuser vers l'air à partir des milieux terrestres et aquatiques.

Le cheminement des médicaments à l'étude dans l'atmosphère est principalement contrôlé par les réactions avec les radicaux hydroxyles ( $\bullet$ OH) (USEPA, 2000 et Okkerman et Groshart, 2001). Ces radicaux jouent un rôle prépondérant dans le temps de résidence de ces derniers dans la troposphère. De plus, la photolyse directe, les réactions avec les radicaux nitrates (NO<sub>3</sub>) et avec l'ozone (O<sub>3</sub>) contribuent à leur élimination de l'atmosphère (USEPA, 2000). Les demi-vies des médicaments à l'étude dans l'atmosphère ont été estimées à moins de 11 heures (tableau 2.2). Ces substances ont peu de chance d'être transportées sur de longues distances (USEPA, 2000; Okkerman et Groshart, 2001 et Zukowska *et al.*, 2005).



Tableau 2.1 Propriétés physico-chimiques des médicaments étudiés

Caractéristiques physico-chimiques	Médicaments à l'étude					
	Ibuprofène	Tétracyclines			Hormones oestrogènes	
		Tétracycline	Oxytétracycline	Chlorotétracycline	17 $\alpha$ -Éthilnyl oestradiol	17 $\beta$ -Oestradiol
Poids mol. (g/mole) <sup>(1-4)</sup>	206,28	444,4	460,4	478,9	296,41	272,4
Formule chimique <sup>(1-4)</sup>	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>8</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub>
Structure chimique <sup>(3-5)</sup>						
Solubilité (mg/l) (25°C) <sup>(6)</sup>	21	231	313			3,6
Kd (l/kg) <sup>(7-9)</sup>	453,79	1140-1620	420-1030 3020	---	8-260	4-123 1468
log K <sub>oe</sub> <sup>(6-7,10)</sup>	3,94	-1,19	-1,22	-0,62	4,15	3,94
log K <sub>ce</sub> <sup>(6)</sup>	2,6	1,76	1,99	1,98	4,68	4,2
pKa (20°C) <sup>(6,10-11)</sup>	4,91	3,3 / 7,7 / 9,3			10,4	10,6
Tension de vapeur (Pa) <sup>(6)</sup>	2,48 X 10 <sup>-2</sup>	4,12 X 10 <sup>-21</sup>	1,29 X 10 <sup>-22</sup>	6,96 X 10 <sup>-22</sup>	3,55 X 10 <sup>-7</sup>	1,68 X 10 <sup>-6</sup>
Constante de la loi de Henry (atm/m <sup>3</sup> /mole) <sup>(6)</sup>	1,5 X 10 <sup>-7</sup>	14,66 X 10 <sup>-24</sup>	1,7 X 10 <sup>-25</sup>	3,45 X 10 <sup>-24</sup>	7,94 X 10 <sup>-12</sup>	3,64 X 10 <sup>-11</sup>

(1) Daughton et Ternes (1999)

(2) Halling-Sorensen *et al.* (2002)

(3) Carballa *et al.* (2004)

(4) Sanderson *et al.* (2005)

(5) Scheytt *et al.* (2005)

(6) USEPA (2000)

(7) Beausse (2004)

(8) Ying et Kookana (2005)

(9) Holthaus *et al.* (2002)

(10) Jones *et al.* (2002)

(11) Hanselman *et al.* (2003)

(12) Thiele-Bruhn (2003)

Tableau 2.2 Demi-vies des médicaments concernés dans l'environnement

Milieux	Demi-vies des médicaments concernés					
	Ibuprofène	Tétracyclines			Hormones oestrogènes	
		Tétracycline	Oxytétracycline	Chlorotétracycline	17 $\alpha$ -Ethilnyl oestradiol	17 $\beta$ -Oestradiol
<b>Atmosphère</b>	10,8 heures <sup>(1)</sup>	0,5 heure <sup>(1)</sup>	0,5 heure <sup>(1)</sup>	0,6 heure <sup>(1)</sup>	1 heure <sup>(1)</sup> 2 heures <sup>(8)</sup>	1,04 heure <sup>(1,12)</sup>
<b>Eau douce</b>	15 jours <sup>(1)</sup> 20 jours <sup>(10-11)</sup> 50 jours <sup>(13)</sup> 1 jour <sup>(13,15)</sup>	60 jours <sup>(1)</sup> 1,06-2,6 jours <sup>(6)</sup>	60 jours <sup>(1)</sup> < 9 jours <sup>(2)</sup> 42-46 jours <sup>(3)</sup> 1,4-4 jours <sup>(6,9)</sup>	180 jours <sup>(1)</sup> 0,33-1,69 jour <sup>(6)</sup>	81 jours <sup>(5)</sup> 60 jours <sup>(8)</sup> 46 jours <sup>(16)</sup>	38 jours <sup>(1)</sup> 2 jours <sup>(5)</sup> 107 jours <sup>(5)</sup> 0,2-9 jours <sup>(7)</sup> 10 jours <sup>(12)</sup> 3-27 jours <sup>(16)</sup>
<b>Sols</b>	30 jours <sup>(1)</sup>	2-270 jours <sup>(6)</sup>	120 jours <sup>(1)</sup> 2-270 jours <sup>(6)</sup> > 180 jours <sup>(14)</sup>	360 jours <sup>(1)</sup> > 30 jours <sup>(14)</sup> 30 jours <sup>(14)</sup>	120 jours <sup>(1)</sup> 4,5 jours <sup>(4)</sup> >70 jours <sup>(4)</sup> 60 jours <sup>(8)</sup>	75 jours <sup>(1)</sup> 3 jours <sup>(4)</sup> 24 jours <sup>(4)</sup>
<b>Sédiments</b>	135 jours <sup>(1)</sup>	540 jours <sup>(1)</sup>	540 jours <sup>(1)</sup> 9-414 jours <sup>(2)</sup> > 300 jours <sup>(3)</sup> 151-300 jours <sup>(6)</sup> 70 jours <sup>(10)</sup> 150-1000 jours <sup>(10)</sup>	1620 jours <sup>(1)</sup>	540 jours <sup>(1)</sup> 240 jours <sup>(7)</sup>	335 jours <sup>(1)</sup>

(1) USEPA (2000)

(2) Boxall *et al.*, (2004)

(3) Boxall *et al.* (2000)

(4) Ying et Kookana (2005)

(5) Ying *et al.* (2003)

(6) Brain *et al.* (2005)

(7) Hanselman *et al.* (2003)

(8) Zukoska *et al.* (2005)

(9) Sanderson *et al.* (2005)

(10) Halling-Sorensen *et al.* (1998)

(11) Buser *et al.* (1999)

(12) Okkerman et Groshart (2001)

(13) Ashton *et al.*, 2004)

(14) Thiele-Bruhn (2003)

(15) Zuccato *et al.* (2005)

(16) Kuster *et al.* (2004)

## 2.2 Devenir dans l'eau

Dans les milieux aquatiques, le devenir des médicaments étudiés est fonction de leurs propriétés physico-chimiques et des conditions du milieu. Les facteurs physiques et chimiques locaux tels que le pH, la température, la dureté, la concentration en matières en suspension et le potentiel d'oxydoréduction expliquent en grande partie le comportement environnemental des médicaments dans l'eau.

### 2.2.1 Ibuprofène

L'ibuprofène se caractérise par une faible solubilité dans l'eau (21 mg/l) et un coefficient de partage octanol-eau élevé ( $\log K_{ow} = 3,94$ ), ce qui indique que cette substance est lipophile. Les substances hydrophobes ont généralement une affinité pour les matières en suspension (MES) présentes dans la colonne d'eau (Beausse, 2004). L'ibuprofène fait partie de la famille des acides carboxyliques et possède une constante pKa de 4,91, ce qui explique sa présence sous forme d'ions négativement chargés dans les eaux au pH supérieur à 5 (Scheytt *et al.*, 2005 et Fent *et al.*, 2006). Malgré son potentiel d'adsorption aux particules solides ( $K_d$  de 453,79), la propriété acide de l'ibuprofène limite grandement son adsorption aux MES dans les eaux naturelles (Scheytt *et al.*, 2005 et Fent *et al.*, 2006). Par contre, l'efficacité de ce mécanisme augmente avec l'acidité du milieu (Fent, 2006).

L'adsorption joue un rôle mineur dans l'élimination de l'ibuprofène dans les eaux naturelles (Fent, 2006). Plusieurs études ont montré que la biodégradation aérobie et anaérobie par des microorganismes constitue le principal processus d'élimination de cette substance dans le milieu aquatique (Ternes, 1998; Buser *et al.*, 1999; Winkler *et al.*, 2001; Zuccato *et al.*, 2005 et Fent *et al.*, 2006). Ces études ont également explicité que les processus abiotiques de dégradation (photodégradation, photolyse, hydrolyse, etc.) contribuaient peu à l'élimination de l'ibuprofène dans la colonne d'eau.

La demi-vie de l'ibuprofène dans l'eau varie en fonction des conditions du milieu. Les études menées à ce sujet rapportent des demi-vies de un jour (Ashton *et al.*, 2004 et Zuccato *et al.*, 2005), de 15 à 20 jours (Halling-Sorensen *et al.*, 1998; Buser *et al.*, 1999 et USEPA, 2000) et de 50 jours (Ashton *et al.*, 2004). La variabilité du pH, de l'oxygène dissout et des matières en suspension sont à l'origine de ces disparités. Les demi-vies de l'ibuprofène dans l'eau sont présentées au tableau 2.2.

### 2.2.2 Tétracyclines

Les antibiotiques de la famille des tétracyclines sont des produits hydrophiles du fait qu'ils sont facilement solubilisés dans l'eau (230 à 630 mg/l) et qu'ils ont de faibles coefficients de partage octanol-eau (log K<sub>ow</sub> entre -0,62 et -1,22) (USEPA, 2000). Ces produits sont présents dans les eaux naturelles sous forme dissoute tant en milieu aérobie que qu'anaérobie (Halling-Sorensen *et al.*, 2003). En milieu neutre ou basique, les tétracyclines sont principalement présentes sous forme anionique (pK<sub>a</sub> de 3,3, 7,7 et 9,1). Malgré leur caractère lipophile, les antibiotiques tétracyclines ont des coefficients d'adsorption plutôt élevés (K<sub>d</sub> variant de 420 à 3020) : ceci suggère qu'ils ont tendance à s'adsorber aux matières en suspension dans l'eau. De plus, les tétracyclines forment facilement des complexes avec les cations métalliques calcium (Ca<sup>2+</sup>), magnésium (Mg<sup>2+</sup>), zinc (Zn<sup>2+</sup>), fer (Fe<sup>3+</sup>) et aluminium (Al<sup>3+</sup>) présents dans le milieu (Daughton et Ternes, 1999 et Halling-Sorensen *et al.*, 2002). Ces antibiotiques ont donc tendance à précipiter et s'incorporer aux sédiments.

L'adsorption aux sédiments, l'hydrolyse, la biodégradation par les microorganismes, la photodégradation et la photolyse constituent les principaux mécanismes d'élimination des tétracyclines dans le milieu aquatique (Alexy *et al.*, 2004a; Beausse, 2004 et Boxall *et al.*, 2004).

Les demi-vies, estimées ou mesurées, des tétracyclines dans l'eau sont inférieures ou égales à 160 jours. Ces dernières sont présentées en détail au tableau 2.2.

### 2.2.3 Oestradiol et éthinyl oestradiol

L'oestradiol et l'éthinyl oestradiol sont des substances lipophiles caractérisées par une faible solubilité dans l'eau (3,6 et 11,3 mg/l) et des coefficients de partage octanol-eau élevés (3,94 et 4,15) (USEPA, 2000). Ces substances basiques et non polaires ont une affinité avec les matières en suspension et ont tendance à s'y adsorber (Holthaus *et al.*, 2002; Beausse, 2004; Kuster *et al.*, 2004 et Fent *et al.*, 2006). Les coefficients d'adsorption de l'oestradiol (K<sub>d</sub> entre 4 et 123 l/kg) et l'éthinyl oestradiol (K<sub>d</sub> entre 4 et 1 468 l/kg) indiquent qu'ils s'adsorbent aux particules solides en suspension dans les eaux naturelles. Ces deux hormones ont tendance à former des liens covalents avec les acides humiques et fulviques ainsi qu'avec les particules minérales présentes dans l'eau (Lai *et al.*, 2002 et Yu *et al.*, 2004). Ces hormones sont ainsi susceptibles d'être transportées sur de longues distances avant de

sédimenter vers le fond des cours d'eau, ce qui contribue significativement à leur élimination du milieu aquatique (Lai *et al.*, 2002 et Yu *et al.*, 2004).

La photolyse et la biodégradation aérobie sont les autres principaux processus d'élimination de ces hormones dans l'eau (Kuster *et al.*, 2004 et Urase et Kikuta, 2005). Ces processus sont très efficaces lorsque les hormones sont adsorbées aux acides humiques et fulviques (Kuster *et al.*, 2004 et Urase et Kikuta, 2005). Il est reconnu que ces phénomènes biotiques et abiotiques oxydent et transforment chimiquement l'oestradiol en oestrone (Okkerman et Groshart, 2001 et Kuster *et al.*, 2004), un produit facilement dégradé par les microorganismes. L'éthinyl oestradiol est beaucoup moins biodégradable que l'oestradiol; l'hydrolyse, la photolyse et la photodégradation sont principalement à l'origine de l'élimination de cette substance dans la colonne d'eau (Kuster *et al.*, 2004 et Urase et Kikuta, 2005).

Les demi-vies de ces hormones dans les milieux aquatiques varient en fonction des conditions du milieu (pH, potentiel d'oxydoréduction, matières en suspension, etc.). Ces dernières ont été estimées entre 46 et 81 jours pour l'éthinyl oestradiol et entre 0,2 et 107 jours pour l'oestradiol (USEPA, 2000; Okkerman et Groshart, 2001; Hanselman *et al.*, 2003; Ying *et al.*, 2003; Kuster *et al.*, 2004 et Zukowska *et al.*, 2005). Les demi-vies estimées et mesurées pour les hormones concernées dans l'eau sont présentées au tableau 2.2.

## **2.3 Devenir dans les sols et les sédiments**

Le comportement des médicaments à l'étude dans les sols et les sédiments est fonction des conditions du milieu et des propriétés physico-chimiques spécifiques à chaque médicament. Les facteurs influençant le devenir des médicaments dans ces milieux sont le pH, la température, la capacité d'échange cationique (CEC), l'humidité ainsi que les concentrations de nutriments, d'argiles, de matières organiques et de matières humiques (Boxall *et al.*, 2004).

### **2.3.1 Ibuprofène**

Dans les sols et les sédiments, l'ibuprofène est caractérisé par une faible mobilité puisque sa valeur log K<sub>oc</sub> est de 2,6. Une telle valeur implique que cette substance est adsorbée aux particules solides (colloïdes argileux, silts et matières organiques) et qu'elle est peu sujette à migrer dans le sol. Les mécanismes généraux de migration des substances dans les sols

sont la percolation, le ruissellement et le lessivage. Dans les sédiments, l'ibuprofène a tendance à être adsorbé aux particules et à être peu mobile (Scheytt, 2005)

L'ibuprofène est beaucoup plus propice à migrer dans les sols acides (pH inférieur à 4) que dans les sols neutres ou basiques (Oppel *et al.*, 2004). L'étude d'Oppel *et al.* (2004) a démontré qu'à un pH de 5,8, l'ibuprofène est adsorbé aux particules de sol et aucunement présent dans les eaux de lixiviation. Les concentrations en matières organiques et en argiles influencent aussi le degré d'adsorption de l'ibuprofène aux particules de sol (Beausse, 2004).

Le principal mécanisme d'élimination de l'ibuprofène dans les sols et les sédiments est la biodégradation par les microorganismes (Boxall *et al.*, 2004). Les demi-vies de l'ibuprofène dans ces deux milieux ont été estimées par l'USEPA (2000) à 30 et 135 jours respectivement.

### **2.3.2 Tétracyclines**

Dans les sols et les sédiments, les antibiotiques tétracyclines sont considérés comme très mobiles du fait qu'ils sont très solubles (230 à 630 mg/l) et que leurs valeurs log K<sub>oc</sub> varient entre 1,76 et 1,99. En théorie, ces produits devraient être adsorbés aux particules solides mais sont sujets à migrer dans la matrice du sol, dépendamment des caractéristiques physico-chimiques prévalant dans cette dernière. Les tétracyclines sont présentes sous forme anionique dans les solutions de sol neutres ou basiques (Beausse, 2004).

Plusieurs études ont montré que les tétracyclines sont peu mobiles dans les sols et les sédiments et qu'elles ont tendance à être adsorbées aux particules argileuses et organiques. Cette adsorption s'explique par la particularité des tétracyclines à former des complexes avec les cations métalliques calcium (Ca<sup>2+</sup>), magnésium (Mg<sup>2+</sup>), zinc (Zn<sup>2+</sup>), fer (Fe<sup>3+</sup>) et aluminium (Al<sup>3+</sup>) présents dans les sols (Tolls, 2001; Halling-Sorensen *et al.*, 2002; Diaz-Cruz *et al.*, 2003 et Beausse, 2004). La sorption des tétracyclines est moins élevée dans les sols composés de particules grossières (sable) que dans les sols composés de particules fines (silt, argile) du fait que ces derniers ont une plus grande capacité d'échange cationique (Tolls, 2001).

L'hydrolyse, la biodégradation par les microorganismes ainsi que la photodégradation et la photolyse dans les premiers centimètres du sol constituent les principaux mécanismes d'élimination des tétracyclines dans ce milieu (Thiele-Bruhn, 2003; Alexy *et al.*, 2004a;

Beausse, 2004 et Boxall *et al.*, 2004). La biodégradation anaérobie constitue le principal processus d'élimination de ces substances dans les sédiments (Boxall *et al.*, 2004).

Les tétracyclines sont reconnues comme persistantes dans les sols et les sédiments et les temps de résidence de ces substances varient en fonction des conditions physico-chimiques locales des milieux. De manière générale, les demi-vies estimées ou mesurées des tétracyclines dans les sols sont inférieures à 360 jours dans les sols et varient entre 9 et 1620 jours dans les sédiments (Halling-Sorensen *et al.*, 1998; USEPA, 2000; Thiele-Bruhn, 2003; Boxall *et al.*, 2004 et Brain *et al.*, 2005). Les demi-vies des tétracyclines dans les sols sont présentées au tableau 2.2.

### **2.3.3 Oestradiol et éthynyl oestradiol**

Les hormones synthétiques oestradiol et éthynyl oestradiol ont des coefficients de partage carbone organique-eau élevés (log K<sub>oc</sub> de 4,20 et de 4,68), ce qui indique qu'elles sont peu mobiles dans les sols et les sédiments. Ces substances sont fortement adsorbées aux sédiments et particules solides des sols (colloïdes argileux, silts, matières organiques) et ont peu tendance à migrer par percolation, ruissellement et lessivage dans les sols au pH neutre ou basique. Le degré d'adsorption de l'oestradiol et de l'éthynyl oestradiol est étroitement relié à la concentration de matières organiques dans le sol (Ying et Kookana, 2005). La migration de ces hormones est probablement plus importante dans les sols acides.

La photolyse, l'hydrolyse et la biodégradation en conditions aérobies et anaérobies sont les principaux processus d'élimination de ces hormones dans les sols et les sédiments (Okkerman et Groshart, 2001; Kuster *et al.*, 2004 et Ying et Kookana, 2005). En milieu anaérobie, ces hormones synthétiques sont plus persistantes (Ying et Kookana, 2005). De façon générale, l'éthynyl oestradiol est plus difficilement biodégradable que l'oestradiol (Okkerman et Groshart, 2001 et Ying et Kookana, 2005). La température, le potentiel d'oxydoréduction et le pH constituent les facteurs influençant le degré de dégradation de ces produits par les microorganismes.

Les demi-vies de ces hormones dans les sols et les sédiments varient en fonction des conditions du milieu. Ces dernières ont été estimées entre 3 et 120 jours dans les sols et entre 240 et 540 jours dans les sédiments (USEPA, 2000; Hanselman *et al.*, 2003; Ying et Kookana, 2005 et Zukowska *et al.*, 2005). Les demi-vies estimées et mesurées pour les hormones étudiées dans les sols et les sédiments sont présentées au tableau 2.2.

## 2.4 Devenir dans les biotes

Peu d'études ont été réalisées au sujet du devenir et de la bioaccumulation des médicaments concernés dans les différents biotes. Les facteurs de bioconcentration (FBC) de ces substances peuvent être estimés en fonction des coefficients de partage octanol-eau. L'ibuprofène, la tétracycline, l'oxytétracycline, la chlorotétracycline, l'oestradiol et l'éthinyl oestradiol ont des log K<sub>ow</sub> de 3,94, -1,19, -1,22, -0,62, 4,14 et 3,94 respectivement (USEPA, 2000). Une valeur log K<sub>ow</sub> inférieure à 5 ou un facteur de bioconcentration inférieur à 5000 indiquent qu'il y a peu de risque d'accumulation dans la chaîne alimentaire (EC, 2005). Une faible valeur de ce coefficient indique qu'une substance a peu d'affinité avec les lipides, qu'elle pénètre difficilement dans les organismes et qu'elle se bioaccumule peu dans la chaîne alimentaire.

L'USEPA (2000) a calculé des facteurs de bioconcentration de 3,162 pour l'ibuprofène et les tétracyclines, ce qui indique que ces substances ont peu tendance à se bioconcentrer dans les biotes ou à se bioamplifier dans la chaîne alimentaire. Quelques études ont cependant montré que l'oxytétracycline pouvait se bioaccumuler chez la moule bleue (*Mytilus edulis*) et le bryophyte *Fontinalis antipyretica* (Delépée *et al.*, 2004 et Le Bris et Pouliquen, 2004).

L'étude de Okkerman et Groshart (2001) relate que les hormones oestrogènes synthétiques sont susceptibles de se bioaccumuler modérément dans les biotes aquatiques. L'USEPA (2000) a calculé des facteurs de bioconcentration de 239,9 pour l'oestradiol et de 133,6 pour l'éthinyl oestradiol, ce qui indique que ces substances sont faiblement sujettes à la bioaccumulation.

## 2.5 Concentrations environnementales des médicaments étudiés

L'analyse des données disponibles permet de conclure que les médicaments étudiés sont présents dans l'environnement à des concentrations très variables. Les concentrations de médicaments dans des milieux aquatiques et terrestres sont présentées dans les tableaux 2.3 et 2.4. Quelques études ont aussi permis de mesurer les concentrations de médicaments dans les déjections des animaux d'élevage; ces teneurs sont présentées dans le tableau 2.5.



Tableau 2.3 Concentrations environnementales mesurées dans des milieux aquatiques

Médicaments	Localisations	Concentrations dans l'environnement			Références
		Minimales	Moyennes	Maximales	
<b>Effluents municipaux</b>					
<b>Ibuprofène</b>	Non spécifiée	---	---	12 µg/l	Halling-Sorensen <i>et al.</i> , 1998
	Canada	0,3 µg/l	4 µg/l	24,6 µg/l	Metcalf <i>et al.</i> , 2003a
	Allemagne	0,05 µg/l	---	3,4 µg/l	Ternes, 1998 et Zwiener <i>et al.</i> , 2001
	Espagne	0,87 µg/l	24,6 µg/l	85 µg/l	Heberer, 2002
	Suède	0,05 µg/l	---	7,11 µg/l	Andreozzi <i>et al.</i> , 2003
	Royaume-Uni	< 0,02 µg/l	4,2 µg/l	27,3 µg/l	Ashton <i>et al.</i> , 2004
<b>Tétracycline</b>	Canada	---	0,151 µg/l	0,977 µg/l	Metcalf <i>et al.</i> , 2004
	Pays-Bas	0,14 µg/l	---	0,56 µg/l	Batt <i>et al.</i> , sous presse
<b>17β-Oestradiol</b>	Allemagne	---	---	15 ng/l	Ternes <i>et al.</i> , 1999
	Canada	---	6 ng/l	64 ng/l	
	Pays-Bas	< 0,1 ng/l	---	5,5 ng/l	Belfroid <i>et al.</i> , 1999
	Angleterre	3,7 ng/l	---	48 ng/l	Desbrow <i>et al.</i> , 1998
	Israël	48 ng/l	---	148 ng/l	Kozak <i>et al.</i> , 2001
	Autriche	21 ng/l	---	131 ng/l	
<b>17α-éthinyloestradiol</b>	Non spécifiée	0,3 ng/l	---	0,5 ng/l	Halling-Sorensen <i>et al.</i> , 1998
	Italie	0,3 ng/l	---	1,7 ng/l	Baronti <i>et al.</i> , 2000
	Pays-Bas	< 0,2 ng/l	---	7,5 ng/l	Belfroid <i>et al.</i> , 1999
	Angleterre	0,2 ng/l	---	7 ng/l	Desbrow <i>et al.</i> , 1998
	Allemagne	---	17 ng/l	---	Heberer, 2002
<b>Effluent d'hôpital</b>					
<b>Ibuprofène</b>	Suède	0,01 µg/l	---	116,3 µg/l	SMPA, 2004
<b>Eau souterraine</b>					
<b>Ibuprofène</b>	Allemagne	0,2 µg/l			Ternes, 1998 et Zwiener <i>et al.</i> , 2001
	Lixiviat (site d'enfouissement)	20,7 µg/l			
<b>17β-Oestradiol</b>	Arkansas	6 ng/l	---	66 ng/l	Yu <i>et al.</i> , 2004
<b>17α-éthinyloestradiol</b>	Allemagne	2,4 ng/l			Heberer, 2002

Tableau 2.3 Concentrations environnementales mesurées dans des milieux aquatiques

Médicaments	Localisations	Concentrations dans l'environnement			Références
		Minimales	Moyennes	Maximales	
<b>Eaux de surface</b>					
<b>Ibuprofène</b>	Fleuve Rhin	6 ng/l	---	41 ng/l	Halling-Sorensen <i>et al.</i> , 1998
	Rivières non spécifiées	17 ng/l	---	139 ng/l	
	Rivière Détroit (Canada)	---	141 ng/l	790 ng/l	Metcalfe <i>et al.</i> , 2003b
	Eau de surface (Allemagne)	0,05 µg/l	---	0,53 µg/l	Ternes, 1998 et Zwiener <i>et al.</i> , 2001
	Eau de surface (Italie)	1 ng/l	---	92,4 ng/l	Zuccato <i>et al.</i> , 2000
	Eau de surface (États-Unis)	< 0,018 µg/l	---	0,45 µg/l	Kolpin <i>et al.</i> , 2002
	Eau de surface (Espagne)	---	---	2,7 µg/l	Heberer, 2002
	Fleuve Elbe (Allemagne)	30 ng/l	---	146 ng/l	Wiegel <i>et al.</i> , 2004
	Eau de surface (Royaume-Uni)	< 0,02 µg/l	0,432 µg/l	1,55 µg/l	Ashton <i>et al.</i> , 2004
	Estuaires (Royaume-Uni)	< 8 ng/l	---	928 ng/l	Thomas et Hilton, 2004
<b>Tétracycline</b>	Eau de surface	1 µg/l			Halling-Sorensen <i>et al.</i> , 1998
	Eau de surface (Canada)	16 ng/l			Metcalfe <i>et al.</i> , 2004
	Eau de surface (États-Unis)	< 0,10 µg/l	---	0,11 µg/l	Kolpin <i>et al.</i> , 2002
	Eau de surface (Alberta)	0,081 µg/l	---	0,320 µg/l	Alberta Environment, 2005
<b>Oxytétracycline</b>	Eau de surface (USA)	< 0,10 µg/l	---	0,34 µg/l	Kolpin <i>et al.</i> , 2002
<b>Chlorotétracycline</b>	Eau de surface (USA)	< 0,10 µg/l	0,42 µg/l	0,69 µg/l	Kolpin <i>et al.</i> , 2002
<b>17β-Oestradiol</b>	Lac Mead	0,19 ng/l	---	2,67 ng/l	Snyder <i>et al.</i> , 1999
	Eau de surface (États-Unis)	< 0,005 µg/l	0,16 µg/l	0,2 µg/l	Kolpin <i>et al.</i> , 2002
	Eau de surface (Alberta)	0,21 ng/l	---	2,73 ng/l	Alberta Environment, 2005
<b>17α-éthinyloestradiol</b>	Eau de rivière	< 0,2 ng/l	---	15 ng/l	Halling-Sorensen <i>et al.</i> , 1998
	Lac	0,25 ng/l	---	0,52 ng/l	Snyder <i>et al.</i> , 1999
	Eau de surface (États-Unis)	< 0,005 µg/l	0,073 µg/l	0,831 µg/l	Kolpin <i>et al.</i> , 2002
	Fleuve Rhin	---	---	4,3 ng/l	Daughton et Ternes, 1999
	Eau de surface (Alberta)	8,47 ng/l			Alberta Environment, 2005

Tableau 2.4 Concentrations environnementales mesurées dans des sols et des sédiments

Médicaments	Localisations	Concentrations dans l'environnement			Références
		Minimales	Moyennes	Maximales	
<b>Ibuprofène</b>	Sédiments	220 ng/kg			Zuccato <i>et al.</i> , 2000
<b>Tétracycline</b>	Sol agricole	0,31 mg/kg			Hamscher <i>et al.</i> , 2004
	Sol	198,7 µg/kg			Alexy <i>et al.</i> , 2004b
	Sol	50 µg/kg	---	300 µg/kg	Thiele-Bruhn, 2003
	Sol	---	---	20 mg/kg	Kummerer, 2001
<b>Oxytétracycline</b>	Sédiments (aquaculture)	0,1 mg/kg	---	11 mg/kg	Halling-Sorensen <i>et al.</i> , 1998
	Sédiments (aquaculture)	0,1 mg/kg	---	4,9 mg/kg	
	Sédiments	0,1 mg/kg	---	285 mg/kg	
	Sol agricole	---	---	< 0,01 mg/kg	Hamscher <i>et al.</i> , 2004
	Sédiments organiques	10,9 mg/kg	---	285 mg/kg	Thiele-Bruhn, 2003
	Sol	2,5 mg/kg	---	50 mg/kg	Thiele-Bruhn, 2003
	Sédiments (aquaculture)	200 mg/kg			Hektoen <i>et al.</i> , 1995
<b>Chlorotétracycline</b>	Sol agricole	0,03 mg/kg			Hamscher <i>et al.</i> , 2004
	Sol	4,6 µg/kg		7,3 µg/kg	Alexy <i>et al.</i> , 2004b
	Sol	4,7 µg/kg	---	5,6 mg/kg	Thiele-Bruhn, 2003
	Sédiments		578 ng/kg	---	Hernando <i>et al.</i> , sous presse
<b>17β-Oestradiol</b>	Sédiments	<0,2 µg/kg	---	2 µg/kg	Kuster <i>et al.</i> , 2004
<b>17α-éthinyloestradiol</b>	Sédiments	22,8 µg/kg			Kuster <i>et al.</i> , 2004

Tableau 2.5 Concentrations environnementales mesurées dans des déjections animales

Médicaments	Localisations	Concentrations dans l'environnement			Références
		Minimales	Moyennes	Maximales	
Tétracycline	Porc ou bétail bovin	66 mg/kg			Hamscher <i>et al.</i> , 2004
	Lagune de lisier de porc	5 µg/l	---	700 µg/l	Meyer <i>et al.</i> , 2000
Oxytétracycline	Porc ou bétail bovin	19 mg/kg			Hamscher <i>et al.</i> , 2004
	Porc	21 mg/kg			NGWA, 2001
	Porc	232 µg/l			
	Lagune de lisier	5 µg/l	---	700 µg/l	Meyer <i>et al.</i> , 2000
Chlorotétracycline	Porc ou bétail bovin	2,7 mg/kg			Hamscher <i>et al.</i> , 2004
	Porc	37 mg/kg	---	133 mg/kg	NGWA, 2001
	Lisier de porc	---	---	406 µg/l	
	Lagune de lisier	5 µg/l	---	700 µg/l	Meyer <i>et al.</i> , 2000
17β-Oestradiol	Volaille	95 µg/kg			NGWA, 2001
	Volaille	65 µg/kg			
	Volaille	14 µg/kg	---	904 µg/kg	Hanselman <i>et al.</i> , 2003
	Porc	160 µg/kg	---	1215 µg/kg	
	Bétail bovins	113 µg/kg	---	239 µg/kg	

### 3. TOXICITÉS CHEZ DES ORGANISMES

La toxicité constitue la mesure des effets nocifs d'une substance chez un organisme exposé pendant une période de temps à cette dernière. Dans l'environnement, le caractère toxique d'un médicament est généralement de trois types; il peut causer la mort (toxicité létale), altérer le comportement et la productivité biologique (toxicité sublétales) ou troubler les fonctions génétiques d'un organisme (toxicité chronique ou insidieuse). Le présent chapitre expose les effets toxiques des médicaments concernés chez une variété d'organismes en fonction des trois principaux types de toxicités susmentionnés.

#### 3.1 Toxicités létales

La toxicité létale d'une substance (son pouvoir de causer la mort d'un organisme exposé) est généralement décrite par la concentration létale ( $CL_{50}$ ) (Van Coillie, 2005). Il s'agit de la concentration occasionnant la mortalité de la moitié (50 %) des individus étudiés. La procédure consiste à tester une gamme de différentes concentrations de médicaments afin de déterminer la concentration causant la mortalité de 50 % des organismes à la fin du temps d'exposition. Les données ne sont pas disponibles pour toutes les espèces sauvages mais la réalisation de bioessais en laboratoire a permis de mesurer la létalité des médicaments concernés chez divers organismes. Les concentrations létales mesurées par quelques études en lien avec les médicaments concernés sont présentées aux tableaux 3.1 à 3.6.

##### 3.1.1 Ibuprofène

Les données concernant la létalité de l'ibuprofène chez les organismes aquatiques et terrestres demeurent fragmentaires. Selon les données disponibles, la crevette mysidé (*Mysidopsis bahia*) est l'espèce aquatique la plus sensible à l'ibuprofène; une  $CL_{50}$  de 2,55 mg/l a été déterminée pour cette espèce à la suite d'une exposition à l'ibuprofène pendant 96 heures (USEPA, 2000). Lorsque la puce d'eau (*Daphnia magna*) et le crapet arlequin (*Lepomis macrochirus*) sont exposés à l'ibuprofène pendant 48 heures et 96 heures respectivement, les  $CL_{50}$  de ce médicament correspondent à 38 et 173 mg/l (Halling-Sorensen, 1998 et Han *et al.*, 2006).

La seule espèce terrestre pour laquelle une concentration létale d'ibuprofène a été mesurée est un vers de terre non spécifié; la  $CL_{50}$  de cette substance est de 3 566 mg/kg de sol lors d'une exposition de 14 jours (USEPA, 2000).

Tableau 3.1 Effets toxiques de l'ibuprofène chez divers organismes

Médicaments	Organismes testés	Toxicités	Durées des tests	Effets observés	Références
Ibuprofène	<i>Trichphyton rubrum</i>	CMEO = 5-10 mg/l	Non spécifiées	Inhibition de la croissance	Halling-Sorensen <i>et al.</i> , 1998
	<i>Microsporium fulva</i>	CMEO = 10-40 mg/l			
	<i>Straphylococcus aureus</i>	CMEO = 40-80 mg/l			
	<i>Daphnia magna</i>	CE <sub>50</sub> = 9,06 mg/l CSEO = 3 mg/l CE <sub>50</sub> = 4,3 mg/l CL <sub>50</sub> = 38 mg/l	48 heures	Inhibition de la mobilité Mortalité	Halling-Sorensen <i>et al.</i> , 1998; USEPA, 2000 et Han <i>et al.</i> , 2006
	<i>Lepomis macrochirus</i>	CL <sub>50</sub> = 173 mg/l CSEO = 10 mg/l	96 heures	Mortalité Inhibition de la croissance	Halling-Sorensen <i>et al.</i> , 1998
	<i>Mysidopsis bahia</i>	CL <sub>50</sub> = 2,55 mg/l	96 heures	Mortalité	Halling-Sorensen <i>et al.</i> , 1998 et USEPA, 2000
	<i>Skeletonema costatum</i>	CE <sub>50</sub> = 7,1 mg/l	96 heures	Inhibition de la croissance	Halling-Sorensen <i>et al.</i> , 1998
	<i>Vibrio fisheri</i>	CE <sub>50</sub> = 12,3 mg/l	5 minutes	Inhibition de la bioluminescence	
	<i>Gammarus pulex</i>	CMEO = 10 ng/l	1,5 heure	Réduction de l'activité	De Lange <i>et al.</i> , 2006
	<i>Synechocystis</i> sp.	CMEO = 1 µg/l	5 jours	Stimulation de la croissance	Pamonti <i>et al.</i> , 2004
	<i>Lemma minor</i>	CMEO = 1 µg/l CE <sub>50</sub> = 4,01 mg/l	5 jours 7 jours	Inhibition de la croissance	
	Poisson non spécifié	CL <sub>50</sub> = 5,46 mg/l	14 jours	Mortalité	USEPA, 2000
	Vers de terre non spécifié	CL <sub>50</sub> = 3566 mg/kg	14 jours	Mortalité	

Tableau 3.2 Effets toxiques de la tétracycline chez divers organismes

Médicaments	Organismes testés	Toxicités	Durées des tests	Effets observés	Références
Tétracycline	<i>Daphnia magna</i>	CSEO = 340 mg/l	96 heures	Inhibition de la mobilité	Carlsson <i>et al.</i> , 2005
	<i>Nitzschia closterium</i>	CE <sub>50</sub> = 16 mg/l	72 heures	Non spécifiés	Webb, 2001
	<i>Salvelinus namaycush</i>	CL <sub>50</sub> = 220 mg/l	96 heures	Mortalité	
	<i>Morone saxatilis</i>	CL <sub>50</sub> > 182 mg/l	96 heures	Mortalité	
	<i>Vibrio fisheri</i> (bactérie)	CE <sub>50</sub> = 25 µg/l	24 heures	Inhibition de la biosynthèse des protéines	Backhaus et Grimme, 1999
	<i>Selenastrum capricornutum</i>	CE <sub>50</sub> = 2,2 mg/l	7 jours	Inhibition de la croissance	Halling-Sorensen <i>et al.</i> , 2002
	<i>Microcystis aeruginosa</i>	CE <sub>50</sub> = 0,09 mg/l	3 jours		
	<i>Lemma minor</i>	CME0 = 1 µg/l CE <sub>50</sub> = 1,06 mg/l	5 jours 7 jours	Stimulation de la croissance Inhibition de la croissance	Pamonti <i>et al.</i> , 2004
	<i>Synechocystis</i> sp.	CME0 = 10 µg/l	5 jours	Inhibition de la croissance	
	Bactéries non spécifiées (sol)	CME0 = 1-10 µg/l	Non spécifiée	Inhibition de la croissance	Thiele-Bruhn, 2003
Bactéries non spécifiées (boues municipales)	CE <sub>50</sub> = 0,08 mg/l	21 jours	Inhibition de la reproduction	Wollenberger <i>et al.</i> , 2000	

Tableau 3.3 Effets toxiques de l'oxytétracycline chez divers organismes

Médicaments	Organismes testés	Toxicités	Durées des tests	Effets observés	Références
Oxytétracycline	<i>Daphnia magna</i>	CE <sub>50</sub> = 46,2 mg/l	48 heures	Inhibition de la mobilité	Carlsson <i>et al.</i> , 2005
	<i>Phaseolus vulgaris</i>	(Eau d'arrosage) CL <sub>100</sub> = 160 mg/l CE <sub>50</sub> < 160 mg/l	Non spécifiées	Mortalité Réduction de la biomasse	Halling-Sorensen <i>et al.</i> , 1998
	<i>Raphanus sativus</i>	(Eau d'arrosage) CE <sub>50</sub> < 160 mg/l		Stimulation de la croissance	
	<i>Panaeus setiferus</i>	CL <sub>50</sub> > 5 mg/l	24 heures	Mortalité	Webb, 2001
	<i>Morone saxatilis</i>	CL <sub>50</sub> > 62,5 mg/l	96 heures		
	<i>Salvelinus namaycush</i>	CL <sub>50</sub> < 200 mg/l	96 heures		
	<i>Microsystis aeruginosa</i>	CE <sub>50</sub> = 0,207 mg/l	Non spécifiées	Non spécifiés	
	<i>Selenastrum capricornutum</i>	CE <sub>50</sub> = 5 mg/l			
	<i>Rhodomonas salina</i>	CE <sub>50</sub> = 1,7 mg/l			
	<i>Enchytraeus crypticus</i>	CE <sub>50</sub> = 4420 mg/kg CME0 = 5000 mg/kg CSEO = 3000 mg/kg	21 jours	Inhibition de la reproduction	Baguer <i>et al.</i> , 2000
	<i>Aporrectodea caliginosa</i> et <i>Folsomia fimetaria</i>	CE <sub>50</sub> > 5000 mg/kg CME0 > 5000 mg/kg CSEO = 5000 mg/kg			
	<i>Selenastrum capricornutum</i>	CE <sub>50</sub> = 0,342 mg/l CSEO = 0,183 mg/l	21 jours	Inhibition de la croissance	Eguchi <i>et al.</i> , 2004
	<i>Chlorella vulgaris</i>	CE <sub>50</sub> = 7,05 mg/l CSEO = 3,58 mg/l	21 jours		
	<i>Lemma minor</i>	CE <sub>50</sub> = 4,92 mg/l	7 jours		
	Bactéries non spécifiées (eau)	CE <sub>50</sub> = 0,14 mg/l	5 jours	Non spécifiées	Carlsson <i>et al.</i> , 2005
Bactéries non spécifiées (sol)	CME0 = 0,81 mg/kg		De Liguoro <i>et al.</i> , 2003		
Bactéries non spécifiées (boues municipales)	CE <sub>50</sub> = 0,08 mg/l		Thiele-Bruhn, 2003		
				Halling-Sorensen <i>et al.</i> , 2002	



Tableau 3.4 Effets toxiques de la chlorotétracycline chez divers organismes

Médicaments	Organismes testés	Toxicités	Durées des tests	Effets observés	Références
Chlorotétracycline	Bactérie nitrifiante	CSEO = 22,5 mg/kg	Non spécifiées	Réduction de la nitrification	Halling-Sorensen <i>et al.</i> , 1998
	<i>Phaseolus vulgaris</i>	(Eau d'arrosage)		Mortalité	
		CL <sub>100</sub> = 160 mg/l		Réduction de la biomasse	
		CE <sub>50</sub> < 160 mg/l		Stimulation de la croissance	
	<i>Raphanus sativus</i>	Eau d'arrosage	7 jours	Inhibition de la digestion	Halling-Sorensen <i>et al.</i> , 2002
	Bactérie anaérobique	CE <sub>50</sub> = 18 mg/l		Stimulation de la croissance	
	<i>Selenastrum capricornutum</i>	CE <sub>50</sub> = 3,1 mg/l			
<i>Microcystis aeruginosa</i>	CE <sub>50</sub> = 0,05 mg/l	3 jours	Stimulation de la croissance		
Bactéries non spécifiées (boues municipales)	CE <sub>50</sub> = 0,03 mg/l	Non spécifiée			

Tableau 3.5 Effets toxiques de l'oestradiol chez divers organismes

Médicaments	Organismes testés	Toxicités	Durées des tests	Effets observés	Références
<b>17β-Oestradiol</b>	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	CE <sub>50</sub> = 27 ng/l CE <sub>100</sub> = 0,5 mg/kg (diète)  CE <sub>50</sub> = 0,05 mg/kg (diète)	96 heures 6 jours  76 jours	Induction du vitellus Développement des gonades et des testicules Augmentation du vitellus	Okkerman et Groshart, 2001; Webb, 2001 et Fent, 2006
	<i>Pimephales promelas</i>	CME0 = 0,1 µg/l CSEO = 32 ng/l	21 jours	Induction du vitellus et inhibition de la croissance des testicules	
	<i>Leuciscus idus</i>	CME0 = 0,1 ng/l	10 jours	Induction du vitellus	
	<i>Poecilia reticulata</i>	CE <sub>100</sub> = 10 µg/l	4 semaines	Inhibition du développement des caractères sexuels	
	<i>Xenopus laevis</i>	CME0 = 0,272 µg/l CL <sub>50</sub> = 16,7 µg/l CSEO = 50 ng/l	36 heures 8 jours	Augmentation du vitellus Inhibition de la synthèse des protéines	
	<i>Cyprinus carpio</i>	CE <sub>50</sub> = 10 µg/l	90 jours	Réversion totale des sexes	
	<i>Balanus amphitrite</i>	CME0 = 0,1 µg/l	24 heures	Retard du développement	
	Poisson non spécifié	CL <sub>50</sub> = 2,55 mg/l	96 heures	Mortalité	Okkerman et Groshart, 2001 et USEPA, 2000
	<i>Daphnia magna</i>	CL <sub>50</sub> = 1,09 mg/l	48 heures	Mortalité	
	<i>Oryzias latipes</i>	CME0 = 4 ng/l CSEO = 0,4 ng/l	90 jours	Non spécifiés	Carlsson <i>et al.</i> , 2005
Algue non spécifiée	CE <sub>50</sub> = 2,59 mg/l	96 heures	USEPA, 2000		

Tableau 3.6 Effets toxiques de l'éthinyl oestradiol chez divers organismes

Médicaments	Organismes testés	Toxicités	Durées des tests	Effets observés	Références
17 $\alpha$ -Éthinyl oestradiol	Algue non spécifiée	CE <sub>50</sub> = 0,84 mg/l	Non spécifiée	Inhibition de la croissance	Halling-Sorensen <i>et al.</i> , 1998
	<i>Daphnia magna</i>	CL <sub>50</sub> = 9,06 mg/l CSEO = 0,01 mg/l CE <sub>50</sub> = 0,105 mg/l CME0 = 0,387 mg/l CL <sub>50</sub> = 2,17 mg/l	48 heures 21 jours 21 jours 96 heures Non spécifiée	Mortalité	Halling-Sorensen <i>et al.</i> , 1998
				Inhibition de la reproduction	Webb, 2001
				Mortalité	USEPA, 2000
	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	CE <sub>50</sub> = 1,6 mg/l CME0 = 0,1 ng/l CME0 = 0,8 ng/l	96 heures 10 jours 4 jours	Induction du vitellus Changements morphologiques du plasma	Webb, 2001 et Okkerman et Groshart, 2001
	<i>Pimephales promelas</i>	CME0 = 10 ng/l CME0 = 4 ng/l CSEO = 1 ng/l	28 jours 9 mois 9 mois	Reproduction Retard de croissance	Webb, 2001
	<i>Lymnaea stagnalis</i>	CME0 = 1,25 ng/l	50-60 jours	Réduction de la croissance	
	<i>Bithynia tentaculata</i>	CME0 = 0,125 ng/l	50-60 jours	Réduction de la croissance	
	<i>Marisa cornuarietis</i>	CME0 = 100 ng/l CME0 = 10 ng/l CME0 = 1 ng/l	Non spécifiées	Féminisation et réduction de la fécondité	Schulte-Oehlmann <i>et al.</i> , 2004
	<i>Danio rerio</i> (poisson zèbre)	CME0 = 0,96 ng/l CE = 3 ng/l	90 jours	Féminisation Féminisation des gonades	Carlsson <i>et al.</i> , 2005
<i>Oryzias latipes</i>	CME0 = 0,03 ng/l	90 jours	Induction du développement des caractères sexuels secondaires et induction du vitellus	Carlsson <i>et al.</i> , 2005	
Poisson non spécifié	CME0 = 4 ng/l CE <sub>50</sub> = 1 ng/l CL <sub>50</sub> = 2,15 mg/l	96 heures	Mortalité	USEPA, 2000 et Fent <i>et al.</i> , 2006	

### 3.1.2 Tétracyclines

Les données concernant la létalité des antibiotiques tétracyclines sur les organismes aquatiques et terrestres sont plutôt rares. Le tableau 3.1 montre que la crevette ligubam du Nord (*Panaeus setiferus*) est l'espèce aquatique la plus sensible aux tétracyclines; la CL<sub>50</sub> est supérieure à 5 mg/l après 24 heures d'exposition de cette espèce pour l'oxytétracycline (Webb, 2001). Une CL<sub>50</sub> de 220 mg/l a été déterminée pour l'omble de lac (*Salvelinus namaycush*) exposé à la tétracycline pendant 96 heures (Webb, 2001). Une CL<sub>50</sub> inférieure à 200 mg/l a été observée pour l'oxytétracycline chez cette même espèce (Webb, 2001).

Parmi les espèces terrestres, des concentrations létales d'oxytétracycline et de chlorotétracycline ont été déterminées pour le haricot commun (*Phaseolus vulgaris*); leurs CL<sub>100</sub> sont de 160 mg/l dans l'eau d'arrosage (Halling-Sorensen, 1998).

### 3.1.3 Oestradiol et éthinyl oestradiol

Selon les données disponibles, la puce d'eau (*Daphnia magna*) apparaît comme l'espèce aquatique la plus sensible à ces médicaments; la CL<sub>50</sub> de l'oestradiol pendant 48 heures est 1,09 mg/l pour cette espèce (Okkerman et Groshart, 2001). Des CL<sub>50</sub> de 2,17 et 2,15 mg/l ont été déterminées pour la puce d'eau et un poisson non spécifié exposés à l'éthinyl oestradiol pendant 96 heures (USEPA, 2000).

Aucune donnée n'a été répertoriée concernant la létalité de l'oestradiol et de l'éthinyl oestradiol chez des organismes terrestres.

## 3.2 Toxicités sublétales

À des teneurs plus faibles que celles occasionnant des toxicités létales, divers médicaments peuvent aussi altérer le comportement ou la productivité biologique des organismes exposés (Van Coillie, 2005). La sublétalité est décrite par la concentration minimale avec effet observé (CMEO), la concentration inhibitrice sur 50 % des individus testés (CI<sub>50</sub>) et les concentrations avec effets sur 50 ou 100 % des individus testés (CE<sub>50,100</sub>). Les concentrations sublétales des médicaments concernés sont présentées aux tableaux 3.1 à 3.6.

### 3.2.1 Ibuprofène

La littérature consultée indique que le gammare (*Gammarus pulex*) est l'espèce aquatique la plus sensible; une CMEO de 10 ng/l en ibuprofène réduit l'activité biologique de cette espèce à la suite d'une exposition pendant 1,5 heure (De Lange *et al.*, 2006). Pamonti *et al.* (2004) ont mesuré des CMEO de 1 µg/l en ibuprofène pour la lentille mineure (*Lemma minor*) et la cyanobactérie *Synechocystis* sp. exposées pendant 5 jours à ce médicament. Une stimulation de la croissance a alors été observée chez la cyanobactérie alors que l'effet inverse est survenu chez la lentille d'eau (Pamonti *et al.*, 2004). D'autres effets toxiques ont été mesurés chez diverses espèces aquatiques testées avec l'ibuprofène; ils apparaissent à des concentrations d'ibuprofène supérieures à 4 mg/l.

Aucune mesure de toxicité sublétales chez des organismes terrestres n'a été trouvée dans la littérature consultée.

### 3.2.2 Tétracyclines

Tel qu'indiqué dans le tableau 3.1, la lentille mineure (*Lemma minor*) et une cyanobactérie *Synechocystis* sp. semblent être les espèces aquatiques les plus sensibles à la tétracycline avec des concentrations sublétales de 1 et 10 µg/l respectivement (Backhaus et Grimme, 1999 et Pamonti *et al.*, 2004). Une inhibition de la croissance a été constatée chez la cyanobactérie tandis que l'effet contraire a été vu chez la lentille mineure (Pamonti *et al.*, 2004). Une réduction de la biosynthèse des protéines a été observée chez la bactérie *Vibrio fisheri* traitée avec 25 µg/l de tétracycline (Backhaus et Grimme, 1999). Des effets toxiques sublétaux pour la tétracycline ont aussi été mesurés à des concentrations variant entre 25 µg/l et 29,4 mg/l chez d'autres espèces aquatiques.

Des bactéries terrestres et aquatiques non spécifiées sont également des organismes sensibles aux tétracyclines. Des CE<sub>50</sub> de 0,08 et 0,14 mg/l ont été mesurées chez des bactéries aquatiques à la suite d'expositions à l'oxytétracycline pendant une période indéterminée. Des CE<sub>50</sub> de 0,03 et 0,05 mg/l de chlorotétracycline ont aussi été respectivement mesurées pour des bactéries présentes dans des boues municipales (durée non spécifiée) et pour l'algue d'eau douce *Microcystis aeruginosa* (durée de 3 jours).

L'inhibition de la croissance de certaines bactéries de sol non spécifiées a été observée à des CMEO des concentrations de tétracycline variant entre 1 et 10 µg/l dans l'eau d'arrosage

des sols (Thiele-Bruhn, 2003). Ce même effet a été constaté chez d'autres bactéries de sol exposées à des concentrations d'oxytétracycline variant entre 0,81 et 0,93 mg/kg de sol (Thiele-Bruhn, 2003).

Des effets toxiques ont été observés chez des vers de terre *Enchytraeus crypticus* et *Aporrectodea coliginosa* et chez le collembole *Folsomia fimetaria* exposés à des concentrations supérieures à 4 420 mg d'oxytétracycline par kg de sol pendant 21 jours (Baguer *et al.*, 2000).

Une réduction de la biomasse a été remarquée chez le haricot commun (*Phaseolus vulgaris*) exposé pendant un temps indéterminé à la chlorotétracycline; cet effet est survenu à une CMEC de 10 mg/L de cette substance dans l'eau d'arrosage. (Thiele-Bruhn, 2003).

### **3.2.3 Oestradiol et éthynyl oestradiol**

Les résultats des tests d'écotoxicité (tableau 3.5) montrent que l'ide doré (*Leuciscus idus*) est l'espèce aquatique la plus sensible à l'oestradiol. Une induction du vitellus a été observée chez cette espèce à une CMEC de 0,1 ng/l lors d'une exposition de 10 jours à l'oestradiol (Okkerman et Groshart, 2001). Des effets toxiques de l'oestradiol ont été observés chez d'autres espèces aquatiques à des concentrations variant entre à 4 ng/l et 2,59 mg/l.

Le poisson medaka (*Oryzias latipes*), le poisson zèbre (*Danio rerio*), la truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*) et l'escargot (*Bythinia tentaculata*) s'avèrent les espèces aquatiques les plus sensibles à l'éthynyl oestradiol avec des CMEC respectives de 0,03, 0,96, 0,1 et 0,125 ng/l (Webb, 2001; Schulte-Oehlmann *et al.*, 2004 et Carlsson *et al.*, 2005). Les effets observés chez ces espèces sont respectivement une induction du vitellus et du développement des caractères sexuels secondaires, une féminisation des individus, une vitellogenèse ainsi qu'une réduction de croissance. Des effets toxiques de l'éthynyl oestradiol ont aussi été constatés chez des espèces aquatiques à des concentrations variant entre à 1 ng/l et 1,6 mg/l.

Aucune information n'a pu être répertoriée concernant la toxicité sublétales de l'oestradiol ou d'éthynyl oestradiol pour les organismes terrestres.

### 3.3 Toxicités chroniques

La toxicité chronique (insidieuse) se définit par le pouvoir d'une substance à troubler les fonctions d'un organisme à long terme. Ceci se développe lorsque la substance toxique a une longue durée de vie et peut dès lors être bioaccumulée, voire bioamplifiée le long d'une chaîne alimentaire ou lorsque les effets de la substance sont cumulatifs, notamment lors de la génotoxicité.

L'USEPA (2000) a calculé des facteurs de bioconcentration inférieurs à 240 pour les médicaments concernés, ce qui indique qu'ils ont peu tendance à se bioconcentrer dans les biotes ou à se bioaccumuler dans la chaîne alimentaire. Quelques études ont montré que l'oxytétracycline pouvait se bioaccumuler chez la moule bleue (*Mytilus edulis*) et le bryophyte *Fontinalis antipyretica* (Delépée *et al.*, 2004 et Le Bris et Pouliquen, 2004). Par contre, aucune étude ne mentionne des mesures de génotoxicité en lien avec les médicaments concernés pour des organismes aquatiques ou terrestres.

## 4. DANGERS ENVIRONNEMENTAUX

Le danger environnemental d'une substance est précisé en comparant ses concentrations chimiques constatées dans l'environnement avec ses mesures de toxicité chez les organismes. Un danger environnemental survient lorsque les concentrations environnementales sont supérieures aux concentrations affectant les organismes étudiés.

### 4.1 Dangers létaux

Un danger léthal est présent lorsque les concentrations environnementales des médicaments concernés sont supérieures à leurs  $CL_{50}$  pour des organismes aquatiques et terrestres. Le tableau 4.1 présente la comparaison entre les concentrations environnementales maximales et les plus faibles concentrations létales mesurées chez des organismes.

Tableau 4.1 Comparaison entre les concentrations environnementales et les concentrations létales mesurées chez divers organismes

Médicaments	Concentrations maximales mesurées dans l'environnement	$CL_{50}$ mesurées
Ibuprofène	Effluent d'hôpital : 116,3 µg/l Sédiments : 220 ng/kg	2,55 mg/l 3566 mg/kg
Tétracycline	Eau de surface : 1 µg/l	> 182 mg/l
Oxytétracycline	Eau de surface : 0,34 µg/l	> 5 mg/l
Chlorotétracycline	Eau de surface : 0,69 µg/l	160 mg/l
17β-oestradiol	Effluent municipal : 148 ng/l	1,09 mg/l
17α-éthinyloestradiol	Eau de surface : 0,831 µg/l	2,15 mg/l

Les valeurs de toxicités létales sont plus élevées que les concentrations chimiques maximales des médicaments concernés dans l'environnement. Aucun de ces médicaments ne cause un danger au niveau léthal pour les organismes étudiés.

### 4.2 Dangers sublétaux

Il y a un danger sublétal lorsque les concentrations environnementales sont supérieures aux valeurs de toxicités sublétales ( $CMEO$ ,  $CE_{50,100}$  ou  $CI_{50}$ ) déterminées pour des organismes aquatiques et terrestres.



#### 4.2.1 Ibuprofène

Les concentrations environnementales d'ibuprofène constatées peuvent occasionner des dangers environnementaux pour le gammare (*Gammarus pulex*), la lentille mineure (*Lemma minor*) et la cyanobactérie *Synechocystis* sp. En effet, les CMEO de ce médicament mesurées pour ces espèces varient entre 10 ng/l et 1 µg/l (tableau 3.1) alors que les concentrations environnementales moyennes mesurées dans divers milieux aquatiques se situent entre 141 ng/l et 24,6 µg/l (tableau 2.3).

Les valeurs toxiques sublétales de l'ibuprofène déterminées pour d'autres organismes aquatiques et terrestres sont supérieures à ses concentrations environnementales.

#### 4.2.2 Tétracyclines

Les teneurs environnementales de la tétracycline constituent des dangers environnementaux pour la lentille mineure (*Lemma minor*) et des bactéries présentes dans des sols. De fait, les CMEO de cette substance pour les organismes susmentionnés varient entre 1 et 10 µg/l (tableau 3.2) et sont ainsi très proches des concentrations environnementales moyennes de tétracycline mesurées dans l'eau de surface aux États-Unis, à savoir, 1 µg/l (tableau 2.3). Une étude a montré qu'une lagune de lisier de porc contenait 700 µg/l de tétracycline (tableau 2.5). Lorsque ces déjections sont épandues sur un sol, un danger environnemental peut survenir pour les bactéries de ce sol exposées à ces dernières. Les valeurs toxiques sublétales de la tétracycline mesurées pour les autres organismes aquatiques et terrestres sont supérieures à leurs concentrations environnementales.

Les valeurs de toxicités sublétales de l'oxytétracycline et de la chlorotétracycline (tableaux 3.3 et 3.4) sont plus élevées que leurs concentrations environnementales; ces deux médicaments ne représentent pas de danger sublétal pour les organismes aquatiques et terrestres étudiés.

#### 4.2.3 Oestradiol et éthinyl oestradiol

Les concentrations environnementales d'oestradiol peuvent être dangereuses pour l'ide doré (*Leuciscus idus*), le poisson medaka (*Orizias latipes*), le méné tête-de-boule (*Pimephales promelas*), la truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*) et le cirripède *Balanus amphitrite*. Les CMEO d'oestradiol mesurées pour ces espèces varient entre 0,1 et 27 ng/l (tableau 3.5) et

chevauchent ainsi ses concentrations environnementales moyennes qui varient entre 6 et 160 ng/l (tableau 2.3). Les valeurs toxiques sublétales de l'oestradiol pour d'autres organismes aquatiques et terrestres dépassent ses concentrations environnementales et ne sont pas des dangers pour ces organismes.

Les teneurs d'éthinyl oestradiol détectées dans l'environnement occasionnent des dangers environnementaux pour la truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*), le poisson medaka (*Orizias latipes*), le méné tête-de-boule (*Pimephales promelas*), le poisson zèbre (*Danio rerio*) ainsi que les escargots *Marisa cornuarietis*, *Bithynia tentaculata* et *Lymnaea stagnalis*. Ceci ressort si on compare les CMEQ de ce médicament pour ces espèces (0,03-100 ng/l : tableau 3.6) et ses concentrations dans divers milieux aquatiques (0,25 à 831 ng/l : tableau 2.3). Les valeurs toxiques sublétales de l'oestradiol mesurées pour les autres organismes aquatiques et terrestres s'avèrent supérieures à ses concentrations environnementales qui sont ainsi non dangereuses.

#### **4.3 Dangers chroniques**

Une substance qui s'avère persistante et bioaccumulable constitue un danger chronique ou insidieux. Les facteurs de bioconcentration des médicaments concernés sont faibles (inférieurs à 240), ce qui soutient qu'ils sont peu sujets à une bioaccumulation dans les organismes et à une bioamplification dans la chaîne alimentaire d'autant plus qu'ils sont rapidement biotransformés (USEPA, 2000). Vu qu'aucune donnée n'est disponible concernant des toxicités chroniques évidentes des médicaments concernés (section 3.3), leurs dangers environnementaux chroniques n'ont pu être évalués.

## **5. EXPOSITIONS ET EFFETS DANS L'ENVIRONNEMENT**

L'évaluation des expositions aux dangers potentiels d'une substance dans l'environnement est complexe et dépend de nombreuses variables dont les conditions physico-chimiques du milieu, les propriétés et la persistance de la substance et les organismes exposés (Van Coillie, 2005).

Il est reconnu que les produits persistants ont plus de chance de causer des effets environnementaux importants parce que l'exposition des organismes est généralement plus longue.

Les travaux en lien avec les médicaments concernés ont été réalisés en laboratoire sous des conditions contrôlées et ne reproduisent pas nécessairement les mêmes conditions et les mêmes effets que dans les milieux aquatiques et terrestres. Aucune donnée relative aux voies d'exposition des organismes (taux d'inhalation, d'ingestion de nourriture et d'eau, contact cutané, etc.) ni aucune dose de référence n'ont été repérées dans la littérature consultée. Il n'a donc pas été possible de préciser des doses journalières d'exposition aux médicaments concernés pour des organismes aquatiques et terrestres.

Malgré cette lacune, cette section expose des effets observés dans l'environnement à la suite de l'exposition de certains organismes aux médicaments étudiés.

### **5.1 Ibuprofène**

Aucune donnée relative à l'exposition d'organismes à l'ibuprofène ou à des effets de cette substance dans l'environnement n'a été répertoriée dans la littérature consultée.

### **5.2 Tétracyclines**

Les antibiotiques tétracyclines sont utilisés en médecine humaine et vétérinaire pour traiter les infections bactériennes. Les bactéries, les champignons et les algues microscopiques sont les principaux organismes affectés par ces antibiotiques. Il est scientifiquement reconnu que des bactéries et des champignons exposés à des agents antibactériens développent une résistance à ces produits, ce qui rend de plus en plus difficile le traitement des infections (Halling-Sorensen *et al.*, 1998). Le développement de cette résistance est généralement occasionné par la mutation de gènes survenant à la suite d'une exposition des bactéries et

d'autres microorganismes aux antibiotiques (Halling-Sorensen *et al.*, 1998). Cette mutation permet aux individus qui survivent à l'exposition d'être plus résistants à la substance et de fournir une lignée de bactéries résistantes.

L'étude d'Attarassi *et al.* (1993) a rapporté une résistance à la tétracycline chez des bactéries exposées à des effluents municipaux contenant ce produit. L'USEPA (2000) a constaté une demi-vie de 60 jours pour la tétracycline dans l'eau. Les apports continuels de cette substance par les effluents et la persistance de ce produit entraînent une forte exposition des bactéries généralement peu mobiles du milieu receveur.

L'élevage de poissons occasionne une importante contamination des sédiments en tétracyclines. L'étude de Hecktoen *et al.* (1995) a montré que l'oxytétracycline reste dans les sédiments des fermes aquacoles avec une demi-vie variant entre 151 et 300 jours. Les bactéries vivant dans ces sédiments constituent donc des organismes susceptibles d'être fortement exposés aux antibiotiques. Plusieurs études ont observé qu'une haute fréquence de bactéries et de microorganismes exposés à des sédiments marins contaminés aux tétracyclines induit une résistance à ces produits (Husevag *et al.*, 1991; Samuelson *et al.*, 1992; Kerry *et al.*, 1995, 1996; Depaolo *et al.*, 1995; Schmidt *et al.*, 2000 et Miranda et Zemelman, 2002).

### **5.3 Oestradiol et éthynyl oestradiol**

L'oestradiol et l'éthynyl oestradiol sont des perturbateurs endocriniens capables de « mimer » des hormones oestrogènes femelles chez différents organismes aquatiques (Okkerman et Groshart, 2001 et Van Coillie, 2006). En effet, ces substances se lient aux récepteurs oestrogènes dans les ovaires et y déclenchent des phénomènes qui caractérisent la physiologie et la morphologie des organismes femelles (Van Coillie, 2006).

Certains effluents municipaux traités causent des inductions oestrogéniques chez des poissons et des moules en déclenchant la production de vitellogénine femelle (Van Coillie, 2006). La détérioration des fonctions reproductives et la féminisation des individus mâles ont été observées chez des truites, des menés queues à tache noire et des moules dulcicoles exposés à des effluents municipaux (Aravindakshan *et al.*, 2004; Gagné *et al.*, 2004 et Van Coillie, 2006). Il s'agit des seuls effets environnementaux mentionnés pour les hormones oestrogènes dans la littérature consultée.

Les demi-vies de ces hormones dans les milieux aquatiques sont relativement longues; entre 0,2 et 107 jours pour l'oestradiol et entre 46 et 81 jours pour l'éthinyl oestradiol (Hanselman *et al.*, 2003; Ying *et al.*, 2003 et Kuster *et al.*, 2004).

Le degré et la fréquence d'exposition des poissons et des moules aux hormones des effluents municipaux sont difficiles à évaluer. Face à un renouvellement quasi-continu de ces hormones, l'exposition des poissons et des moules est probablement moins importante que celle des bactéries car ces organismes sont mobiles (poissons) ou demeurent sur le fond du cours d'eau (moules). Ils ne sont donc pas directement ou constamment exposés aux contaminants.

## 6. RISQUES ÉCOTOXICOLOGIQUES

L'estimation du risque écotoxicologique que représente une substance tient compte des dangers écotoxiques ainsi que de la fréquence et du niveau d'exposition des biotes et des organismes à cette substance. Cette estimation peut être faite selon différentes approches en fonction de la disponibilité des données et des modes d'évaluation des expositions (Van Coillie, 2005).

Les méthodes du quotient de risque et de la Triade ainsi que l'approche de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (LCPE) constituent les principales techniques d'évaluation du risque écotoxicologique utilisées au Canada (Van Coillie, 2005).

### 6.1 Méthode générale du quotient

La méthode générale du quotient est principalement employée lorsqu'un calcul des expositions d'un organisme à une substance a pu être effectué. La formule préconisée par l'USEPA (1998a) et Environnement Canada (1999) pour calculer un quotient de risque écotoxicologique est la suivante :

$$Q = VEE / VESEO \text{ où}$$

VEE = valeur estimée d'exposition

VESEO = valeur estimée sans effet observé.

La VEE constitue le total des expositions d'une substance calculé pour un organisme. Cette valeur se traduit par une dose journalière à laquelle un organisme est exposé. Cette valeur varie en fonction des concentrations environnementales du contaminant et tient compte des différentes voies d'exposition de l'organisme (inhalation, ingestion, contact cutané, lait maternel, etc.), ce qui implique que la biologie de l'organisme étudié est connue. La valeur estimée sans effet observé (VESEO) constitue la dose de référence à laquelle l'organisme peut être exposé sans l'affecter.

Lorsque le quotient Q est supérieur à 1 ou que la VEE est supérieure à la VESEO, la substance représente un risque écotoxicologique pour l'organisme. Lorsque le quotient est inférieur à 1, la substance ne représente pas de risque écotoxicologique évident.

Dans le cadre du présent essai, le calcul du quotient de risque écotoxicologique selon cette méthode est impossible du fait qu'aucune dose de référence n'a été répertoriée dans la littérature pour les trois médicaments considérés. De plus, chez les espèces pour lesquelles des effets toxiques ont été observés, le calcul des différentes voies expositions n'est guère possible car leurs taux d'ingestion et d'inhalation sont peu connus.

## **6.2 Triade**

La « Triade » constitue une approche multidisciplinaire incluant à la fois des analyses chimiques, des tests de toxicités des mesures des effets dans l'environnement. Cette méthode a été conçue pour l'évaluation des sédiments mais peut être adaptée à la problématique des sols et des eaux contaminés.

L'approche triade consiste d'abord à mesurer les concentrations chimiques de substances dans un milieu spécifique et ensuite à comparer ces dernières aux critères de qualité applicables. Afin d'évaluer la toxicité réelle globale de ces substances, un bioessai est réalisé en laboratoire avec un échantillon du milieu afin de mesurer la toxicité de ces contaminants chez des organismes communs. La Triade vérifie finalement si la toxicité du milieu contaminé affecte les organismes locaux. Un risque écotoxicologique est déduit par cumul de preuves lorsque les concentrations chimiques du milieu dépassent les critères applicables, le milieu contaminé est toxique pour des organismes en laboratoire et sa biodiversité est amoindrie.

Dans le cadre du présent essai, l'approche Triade n'a pas pu être utilisée pour évaluer le risque écotoxicologique des trois médicaments concernés car il n'existe aucun critère de qualité environnementale de ces produits. De plus, aucun effet dans l'environnement n'a été répertorié dans la littérature consultée pour l'ibuprofène.

Des concentrations chimiques, des mesures de toxicité en laboratoire et des effets environnementaux sont disponibles pour les antibiotiques tétracyclines et les hormones oestrogènes synthétiques mais il n'existe aucune unité de lieu entre ces trois éléments. Cette unité de lieu est indispensable pour prouver hors de tout doute raisonnable que la contamination excédant un critère à un site précis est toxique et affecte les organismes biologiques de ce site.

### 6.3 Approche de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*

L'approche de la LCPE est basée sur la méthode générale du quotient. La formule préconisée par Environnement Canada (1999) pour calculer le quotient de risque écotoxicologique est la suivante :

$Q = \text{VEE non calculée} / \text{VESEO calculée}$  où

VEE non calculée = concentration la plus élevée d'un contaminant dans l'environnement

VESEO calculée = VCT / facteur f d'application, d'évaluation ou d'extrapolation où

VCT = valeur critique de la toxicité =  $CL_{50}$ ,  $CE_{50}$ ,  $CI_{50}$ ,  $CI_{25}$ , CMEO et/ou CSEO les plus basses.

Le facteur f d'extrapolation varie en fonction de la disponibilité des données et de l'incertitude associée à l'estimation de la toxicité des substances étudiées (Environnement Canada, 1999). Les différentes valeurs du facteur f en lien avec les renseignements disponibles sont présentées au tableau 6.1

Tableau 6.1 Valeurs attribuées au facteur f d'extrapolation en fonction des renseignements disponibles<sup>(1)</sup>

Renseignements disponibles	Facteurs f
$CL_{50}$ ou $CE_{50}$ minimales dans un ensemble de données sur une ou deux espèces	1000
$CL_{50}$ , $CE_{50}$ ou $CI_{50}$ minimales dans un ensemble de données sur au moins une algue, un crustacé et un poisson	100
CSEO minimale dans un ensemble de données sur au moins une algue, un crustacé et un poisson	10
CMEO minimale (seuil de toxicité sublétales)	
Résultats d'essais sur le terrain	1

(1) Environnement Canada (1999)

Si le quotient Q obtenu à partir de cette approche est inférieur à 1, la substance ne représente pas de risque écotoxicologique évident alors qu'il y a présence de risque si le quotient est supérieur à 1.



L'approche de la LCPE a été utilisée pour estimer les risques écotoxicologiques associés à la présence environnementale de l'ibuprofène, de la tétracycline, de l'oxytétracycline, de la chlorotétracycline, de l'oestradiol et de l'éthinyl oestradiol. Les facteurs f de 1 et de 1000 n'ont pas été considérés pour le calcul du risque de chacun de ces médicaments du fait que les mesures de toxicités trouvées dans la littérature sont issues de bioessais en laboratoire (et non d'essais sur le terrain) et couvrent un ensemble de données concernant plus de deux espèces.

### 6.3.1 Ibuprofène

Les concentrations d'ibuprofène les plus élevées (VEE) mesurées dans de l'eau de surface et de l'eau souterraine sont respectivement de 928 ng/l et de 20,7 µg/l (tableaux 2.3). Les VESEO pour les organismes aquatiques ont été définies en divisant les VCT par des facteurs f de 10 et 100. Les valeurs critiques de toxicité les plus basses (tableau 3.1) ainsi que les VESEO et les quotients Q obtenus pour les organismes aquatiques exposés à l'ibuprofène sont présentés au tableau 6.2.

Tableau 6.2. Estimation du risque écotoxicologique de l'ibuprofène

VEE	VCT	Facteurs f	VESEO (VCT / facteur f)	Quotient Q (VEE / VESEO)
<b>Organismes aquatiques</b>				
928 ng/l (eau de surface)	CL <sub>50</sub> = 2,55 mg/l	100	0,0255 mg/l	0,037
	CME0 = 10 ng/l	10	1 ng/l	928
	CSEO = 3 mg/l	10	0,30 mg/l	0,0031
20,7 µg/l (eau souterraine)	CL <sub>50</sub> = 2,55 mg/l	100	0,025 mg/l	0,83
	CME0 = 10 ng/l	10	1 ng/l	20 700
	CSEO = 3 mg/l	10	0,30 mg/l	0,07

Les quotients Q de 928 et 20 700 indiquent que l'ibuprofène représente un risque écotoxicologique pour les organismes aquatiques. Par contre, la VESEO de 1 ng/l utilisée pour calculer ces quotients constitue une valeur excentrique par rapport aux autres valeurs. Il est peu approprié de considérer cette valeur dans l'estimation du risque écotoxicologique de l'ibuprofène du fait qu'elle est issue d'une seule étude où l'effet mesuré chez le gammare est très imprécis (réduction de l'activité) après une exposition très courte (1,5 heure).

Les quotients Q obtenus à partir des autres valeurs sont tous inférieurs à 1, ce qui soutient que l'ibuprofène ne représente pas de risque écotoxicologique évident pour les organismes aquatiques. La présente étude n'a pas permis d'évaluer le risque que représente l'ibuprofène pour des organismes terrestres à cause du manque de mesures de toxicités.

### 6.3.2 Tétracycline

La concentration de tétracycline la plus élevée (VEE) dans de l'eau de surface est de 1 µg/l (tableau 2.3). Les VESEO pour les organismes aquatiques sont obtenues en divisant les VCT par des facteurs f de 10 et 100. Les VCT les plus sévères (tableau 3.2) ainsi que les VESEO et les quotients Q obtenus pour les organismes aquatiques exposés à l'éthinyl oestradiol sont présentés au tableau 6.3.

Tableau 6.3. Estimation du risque écotoxicologique de la tétracycline

VEE	VCT	Facteurs f	VESEO (VCT / facteur f)	Quotient Q (VEE / VESEO)
<b>Organismes aquatiques</b>				
1 µg/l (eau de surface)	CE <sub>50</sub> = 25 µg/l	100	0,25 µg/l	4
	CME0 = 1 µg/l	10	0,1 µg/l	10
	CSEO = 340 mg/l	10	34 mg/l	0,00034

Les quotients Q de 4 et de 10 obtenus sont supérieurs à 1; ceci indique que l'oxytétracycline représente un risque écotoxicologique pour les organismes aquatiques. Le risque que représente la tétracycline pour les organismes terrestres n'a pu être évalué car des données de mesures de toxicités pour ces derniers ne sont pas disponibles.

### 6.3.3 Oxytétracycline

Les teneurs supérieures d'oxytétracycline (VEE) dans des eaux de surface et des sols sont respectivement 0,34 µg/l et 50 mg/kg (tableaux 2.3 et 2.4). Les VESEO pour les organismes aquatiques sont obtenues en divisant les VCT par des facteurs f de 10 et 100. Les VCT les plus basses (tableau 3.3) ainsi que les VESEO et les quotients Q obtenus pour les organismes exposés à l'éthinyl oestradiol sont indiqués au tableau 6.4.

Tableau 6.4. Estimation du risque écotoxicologique de l'oxytétracycline

VEE	VCT	Facteurs f	VESEO (VCT / facteur f)	Quotient Q (VEE / VESEO)
<b>Organismes aquatiques</b>				
0,34 µg/l (eau de surface)	CE <sub>50</sub> = 0,08 mg/l	100	0,8 µg/l	0,425
	CSEO = 0,183 mg/l	10	0,018 mg/l	0,019
<b>Organisme terrestres</b>				
50 mg/kg (sol)	CE <sub>50</sub> = 4420 mg/kg	100	44,2 mg/kg	1,13
	CMEO = 0,81 mg/kg	10	0,081 mg/kg	617
	CSEO = 3000 mg/kg	10	300 mg/kg	0,17

Un quotient Q de 1,13 a été obtenu pour un vers de terre non spécifié exposé à des sols contaminés en oxytétracycline. Un quotient de 617 a été obtenu pour une bactérie de sol non spécifiée exposée à l'oxytétracycline. Ces deux quotients sont supérieurs à 1; subséquemment, l'oxytétracycline représente un risque pour les organismes terrestres exposés.

Par contre, cet antibiotique n'a pas de risque écotoxicologique pour les organismes aquatiques, vu que ses quotients de risque sont inférieurs à 1.

#### 6.3.4 Chlorotétracycline

Les concentrations de chlorotétracycline maximales (VEE) dans des eaux de surface et des sols sont respectivement de 0,69 µg/l et de 5,6 mg/kg (tableaux 2.3 et 2.4). Les VESEO pour les organismes aquatiques et terrestres sont calculées en divisant les VCT par des facteurs f de 10 et 100. Les VCT les plus basses pour les organismes aquatiques et terrestres exposés (tableau 3.4) ainsi que les VESEO et les quotients Q obtenus pour l'éthinyl oestradiol figurent au tableau 6.5.

Les quotients Q de 1,38 et 2,49 sont supérieurs à 1 et révèlent ainsi que la chlorotétracycline constitue un faible risque pour les organismes aquatiques et terrestres exposés.

Tableau 6.5. Estimation du risque écotoxicologique de la chlorotétracycline

VEE	VCT	Facteurs f	VESEO (VCT / facteur f)	Quotient Q (VEE / VESEO)
<b>Organismes aquatiques</b>				
0,69 µg/l (eau de surface)	CE <sub>50</sub> = 0,05 mg/l	100	0,5 µg/l	1,38
	CME0 = 10 mg/l	10	1 mg/l	0,00069
<b>Organisme terrestre</b>				
5,6 mg/kg (sol)	CSEO = 22,5 mg/kg	10	2,25 mg/kg	2,49

### 6.3.5 Oestradiol

Les concentrations d'oestradiol les plus élevées (VEE) dans les eaux de surface et les eaux souterraines sont respectivement de 200 et de 66 ng/l (tableau 2.3). Les VESEO pour les organismes aquatiques sont obtenues en divisant les VCT par des facteurs f de 10 et 100. Les VCT les plus basses (tableau 3.5) ainsi que les VESEO et les quotients Q obtenus pour les organismes exposés à l'éthinyl estradiol dans l'eau sont exposés au tableau 6.6.

Tableau 6.6. Estimation du risque écotoxicologique de l'oestradiol

VEE	VCT	Facteurs f	VESEO (VCT / facteur f)	Quotient Q (VEE / VESEO)
<b>Organismes aquatiques</b>				
200 ng/l (eau de surface)	CE <sub>50</sub> = 27 ng/l	100	0,27 ng/l	740,7
	CME0 = 0,1 ng/l	10	0,01 ng/l	20 000
	CSEO = 0,4 ng/l	10	0,04 ng/l	5000
66 ng/l (eau souterraine)	CE <sub>50</sub> = 27 ng/l	100	0,27 ng/l	244,4
	CME0 = 0,1 ng/l	10	0,01 ng/l	6 600
	CSEO = 0,4 ng/l	10	0,04 ng/l	1 650

Les quotients Q obtenus sont supérieurs à 1; l'oestradiol représente un risque écotoxicologique évident pour les organismes aquatiques aux plus hautes concentrations chimiques mesurées dans l'eau.

Le risque que représente l'oestradiol pour des organismes terrestres n'a pu être évalué du au manque de données concernant des mesures chimiques dans des sols.

### 6.3.6 Éthinyl oestradiol

Les concentrations d'éthinyl oestradiol les plus hautes (VEE) dans des eaux de surface et des eaux souterraines sont respectivement de 831 et de 2,4 ng/l (tableau 2.3). Les VESEO pour les organismes aquatiques proviennent des VCT divisées par des facteurs f de 10 et 100. Les VCT les plus sévères (tableau 3.6) ainsi que les VESEO et les quotients Q obtenus pour les organismes aquatiques exposés à l'éthinyl estradiol sont présentés au tableau 6.7.

Tableau 6.7. Estimation du risque écotoxicologique de l'éthinyl oestradiol

VEE	VCT	Facteurs f	VESEO (VCT / facteur f)	Quotient Q (VEE / VESEO)
<b>Organismes aquatiques</b>				
831 ng/l (eau de surface)	CE <sub>50</sub> = 1 ng/l	100	0,01 ng/l	83 100
	CME0 = 0,1 ng/l	10	0,01 ng/l	83 100
	CSEO = 1 ng/l	10	0,1 ng/l	8 310
2,4 ng/l (eau souterraine)	CE <sub>50</sub> = 1 ng/l	100	0,01 ng/l	240
	CME0 = 0,1 ng/l	10	0,01 ng/l	240
	CSEO = 1 ng/l	10	0,1 ng/l	24

Les quotients Q du tableau 6.7 sont très supérieurs à 1; l'éthinyl oestradiol s'avère donc un risque écotoxicologique pour les organismes aquatiques.

Étant donné qu'aucune donnée concernant des concentrations d'éthinyl oestradiol dans des sols n'a été trouvée dans la littérature consultée, le risque écotoxicologique de cette substance pour des organismes terrestres n'a pu être estimé.

## 7. INCERTITUDES

La démarche d'évaluation écotoxicologique employée pour évaluer le risque associé à la présence de l'ibuprofène, des antibiotiques tétracyclines, de l'oestradiol et de l'éthinyl oestradiol dans l'environnement comporte plusieurs sources d'incertitudes.

Plusieurs sources de rejets de ces médicaments sont diffuses et impossibles à quantifier. De plus, le comportement environnemental de ceux-ci est estimé à partir de leurs caractéristiques physico-chimiques, ce qui ne correspond pas nécessairement à leur comportement réel dans les milieux aquatiques et terrestres.

Leurs mesures chimiques dans les composantes de l'environnement (air, eau, et sol) sont limitées. Les méthodes employées pour mesurer leurs concentrations chimiques dans les milieux sont de plus en plus précises avec le temps, ce qui peut expliquer les concentrations de médicaments plus élevées mesurées par les études récentes. De plus, des concentrations environnementales de ces médicaments supérieures à celles relevées et utilisées dans le cadre de la présente évaluation existent probablement et pourraient changer les estimations effectuées.

Il y a peu d'études qui ont été réalisées concernant les effets toxiques des trois médicaments dans l'environnement. Les espèces sauvages pourraient réagir autrement et à différentes concentrations par rapport aux espèces testées en laboratoire. Il faut aussi mentionner qu'un organisme est généralement exposé à plusieurs contaminants dans l'environnement et que l'effet observé chez ce dernier peut être attribuable à un toxique autre que celui étudié ou à une mixture de contaminants.

En ce qui concerne l'exposition environnementale, il n'existe aucune dose d'exposition de référence aux médicaments évalués pour des organismes. La méthode d'évaluation utilisée se limite aux plus hautes concentrations mesurées dans différents milieux comme valeurs estimées d'exposition (VEE). De plus, les VESEO utilisées ne correspondent pas à des doses d'exposition de référence. Elles sont obtenues en divisant les mesures les plus sensibles relevées lors des tests de toxicités réalisés sur différents organismes par des facteurs  $f$  d'extrapolation de 10 et 100. Ces facteurs sont utilisés pour combler les incertitudes liées au manque de données concernant les effets des médicaments concernés sur les organismes aquatiques et terrestres.

Les VCT les plus basses utilisées pour évaluer le risque écotoxicologique ont généralement été obtenues pour un organisme vivant dans un milieu précis. L'utilisation de la même VCT pour des organismes d'autres milieux peut donc biaiser le calcul du risque.

L'approche de la LCPE employée ne permet pas d'estimer, de façon représentative, le risque écotoxicologique des médicaments concernés dans un milieu précis mais permet d'estimer le risque selon un scénario très sévère.

## CONCLUSION

L'évaluation écotoxicologique menée en six étapes dans le cadre de la présente étude a mis en relief les éléments mentionnés ci-après.

Suite à leur consommation ou leur application, les médicaments concernés sont en partie excrétés via les fèces et urines humaines et animales et sont rejetés dans l'environnement par de nombreuses sources ponctuelles et diffuses. Les principales sources de produits pharmaceutiques sont les effluents d'eaux usées municipales, l'excrétion directe au sol par les élevages agricoles, le lessivage et le ruissellement des terres agricoles, l'excrétion des élevages aquacoles et la disposition inadéquate des médicaments périmés. Des centaines de tonnes de produits pharmaceutiques sont ainsi rejetés annuellement dans l'environnement.

L'ibuprofène, les antibiotiques tétracyclines et les hormones oestradiol et éthynyl oestradiol sont présents dans l'environnement à des concentrations variant du nanogramme au microgramme par litre ou kilogramme de sol en poids sec. Le devenir et la persistance de ces substances dans les milieux aquatiques et terrestres sont intrinsèquement liés aux propriétés physico-chimiques des médicaments et aux conditions du milieu. Les produits concernés ont des demi-vies environnementales variant entre 0,2 et 1620 jours. Les sédiments et les sols constituent les milieux où ces derniers persistent le plus longuement. Globalement, les substances ont peu tendance à se bioaccumuler dans les organismes ou à se bioconcentrer dans la chaîne alimentaire.

Les résultats des mesures de toxicités ont montré que l'ibuprofène, les antibiotiques tétracyclines et les hormones oestradiol et éthynyl oestradiol ont des toxicités létales et sublétales chez divers organismes à des concentrations variant du milligramme au nanogramme par litre ou kilogramme. En comparant les concentrations environnementales aux mesures de toxicité, l'étude a montré que les médicaments concernés causent des dangers écotoxiques sublétaux chez divers organismes aquatiques comme le gammare, l'escargot aquatique, la lentille mineure et plusieurs espèces de bactéries et de poisson (truite arc-en-ciel, méné tête-de-boule et poissons zèbre et médaka).

Des effets dans l'environnement ont été observés chez des organismes exposés aux antibiotiques tétracyclines et aux hormones oestradiol et éthynyl oestradiol. Le développement d'une résistance aux tétracyclines a été observé chez plusieurs espèces de



bactéries exposées à de l'eau et des sédiments contaminés par des effluents municipaux et des élevages aquacoles. Une féminisation, une inhibition du développement des caractères sexuels et des troubles de reproduction ont été observés chez des poissons et des moules exposés à des effluents municipaux contaminés en produits oestrogènes.

L'évaluation écotoxicologique menée dans cet essai a permis d'évaluer le risque en tenant compte du principe de précaution, c'est-à-dire, en fonction des scénarios les plus sévères. L'estimation du risque selon la méthode du quotient préconisée par la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* a montré qu'en fonction des concentrations environnementales actuelles connues, les tétracyclines et les hormones synthétiques représentent un risque écotoxicologique pour l'environnement.

Malgré de nombreuses incertitudes, il existe des raisons de croire que les médicaments concernés risquent de causer des dommages à la santé de plusieurs organismes dans l'environnement. De plus, des études ont en effet mesuré des concentrations de médicaments de l'ordre du nanogramme par litre dans l'eau de quelques usines d'eau potable. Face à ces indications, il serait prudent d'appliquer le principe de précaution et de commencer à mettre en oeuvre des mesures de prévention, de contrôle et de suivi environnemental des médicaments au Québec et au Canada.

Les recommandations proposées à la section suivante vont dans ce sens en vu d'inciter les instances gouvernementales à limiter et prévenir le phénomène de contamination de l'environnement en médicaments et notamment en ibuprofène, en tétracyclines et en hormones oestrogènes synthétiques, trois catégories de produits pharmaceutiques très utilisées au Canada.

## RECOMMANDATIONS

La démarche d'évaluation écotoxicologique employée dans le cadre de cet ouvrage a permis de montrer, malgré plusieurs sources d'incertitudes, que la présence d'ibuprofène, d'antibiotiques tétracyclines et d'hormones oestrogènes synthétiques dans l'environnement avait des impacts écotoxicologiques néfastes sur la faune et la flore des milieux aquatiques et terrestres.

L'utilisation ou l'application d'un médicament ne se limite pas seulement à des bienfaits chez un individu mais peut aussi affecter les écosystèmes dont dépendent indirectement tous les êtres vivants. Cette réalité oblige donc la société actuelle à se questionner et revoir le rapport qu'elle entretient avec les produits pharmaceutiques.

La sensibilisation soutenue du public et la mise en place de mesures préventives constituent des actions prioritaires à réaliser. Ces mesures devraient être accentuées sur la réduction des mauvais usages, de la surutilisation et de la disposition inadéquate des produits pharmaceutiques, ce qui permettrait de réduire la pression environnementale engendrée par ces derniers. Dans plusieurs municipalités, il est interdit de jeter des médicaments dans les ordures ménagères. Une telle mesure devrait être appliquée dans toutes les municipalités. En plus des pharmacies, d'autres lieux ou institutions comme les écocentres, les déchetteries et les municipalités devraient collecter les médicaments périmés.

L'agriculture et l'aquaculture constituent des activités importantes de rejets d'antibiotiques vers les sols et les sédiments. Ces activités devraient faire l'objet d'un suivi et d'exigences particulières. Les mécanismes d'approbation des produits pharmaceutiques utilisés dans ces domaines devraient être renforcés en autorisant seulement l'utilisation de nouveaux médicaments offrant un avantage démontré par rapport aux pharmacothérapies actuelles.

Parallèlement à ces actions, les instances gouvernementales devraient élaborer et adopter une réglementation permettant le contrôle et l'évaluation environnementale des médicaments. Le Canada prépare depuis 2001 un projet de règlement visant l'évaluation environnementale des nouveaux produits ainsi que ceux commercialisés entre 1987 et 2001 pour déterminer si l'exposition environnementale à ceux-ci constitue un danger pour l'écosystème ou la santé humaine. Ce projet de règlement devrait être adopté le plus tôt possible.

Au Canada, les connaissances sur les médicaments et les espèces affectées par ces derniers demeurent à l'heure actuelle très fragmentaires. Il est urgent de combler les lacunes à ce niveau afin d'établir des seuils de toxicité et des critères de qualité pour les différents milieux. Des études plus poussées devraient aussi être réalisées pour établir des doses journalières admissibles de médicaments pour des espèces aquatiques et terrestres de manière à faciliter le processus d'analyse de risques. Les instances gouvernementales fédérales et provinciales devraient aussi mettre sur pied un réseau de mesures et de suivis des médicaments dans l'environnement.

Les actions recommandées ci-haut permettraient de prévenir et de réduire la contamination de l'environnement par des produits pharmaceutiques. De plus, des mesures de traitement s'avèrent essentielles pour éliminer les rejets environnementaux de médicaments. À cette fin, plusieurs études ont montré l'efficacité d'un traitement secondaire utilisant des microorganismes et d'un traitement tertiaire par ozonation pour réduire les quantités de ces produits dans les effluents municipaux. Au Canada et au Québec, plusieurs municipalités ne disposent d'aucun système ou d'un système inadéquat de traitement des eaux usées urbaines. L'instauration de tels traitements devrait être prioritaire pour les grandes municipalités ne disposant pas d'un système de traitement adéquat. La Ville de Montréal totalise près de la moitié de la population du Québec et dispose seulement d'un traitement primaire par décantation. Un tel traitement n'est pas suffisamment efficace et engendre le rejet de plusieurs contaminants incluant des médicaments.

Le compostage constitue une alternative pour éliminer les médicaments biodégradables présents dans les boues municipales. L'action des microorganismes permettrait de réduire considérablement les teneurs de médicaments dans les boues et permettrait une valorisation agricole plus sécuritaire pour l'environnement.

Il est donc nécessaire de doter les municipalités de moyens économiques adéquats pour financer l'instauration de traitements des eaux usées et des boues municipales plus performants pour une élimination maximale des produits pharmaceutiques.

La réalisation des actions recommandées permettrait d'obtenir de meilleures connaissances sur les médicaments, sur leurs impacts environnementaux et sur l'état des écosystèmes receveurs. La prévention et le contrôle des rejets des médicaments demandent une sensibilisation du public, l'élaboration d'exigences réglementaires adéquates et l'instauration de systèmes de traitement des eaux usées plus performants.

## RÉFÉRENCES

- ACIA (2006). Site Internet officiel de l'Agence canadienne d'inspection des aliments, <http://www.inspection.gc.ca/english/anima/feebet/mib/drguse1e.shtml>. Consulté le 12 février 2006.
- ALBERTA ENVIRONMENT (2005). A preliminary survey of pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in treated municipal wastewaters and receiving rivers of Alberta. Environmental Monitoring and Evaluation Branch, Alberta Environment. ISBN: 0-7785-3935-0, September 2005, Edmonton, 64 p.
- ALEXY, R., KUMPEL, T. et KUMMERER, K. (2004a). Assessment of degradation of 18 antibiotics in the Closed Bottle Test. *Chemosphere*, vol. 57, no 6, p. 505-512.
- ALEXY, R., SCHOLL, A., KUMPEL, T. et KUMMERER, K. (2004b). What do we know about antibiotics in the environment? In: Kummerer, K. (Ed.), Second edition, *Pharmaceuticals in the environment. Sources, fate, effects and risks*, Springer-Verlag, Berlin, p. 209-221.
- ANDREOZZI, R., RAFFAELE, M. et NICKLAS, P. (2003). Pharmaceuticals in STP effluents and their solar photodegradation in aquatic environment. *Chemosphere*, vol. 50, no 10, p. 1319-1330.
- ARAVINDAKSHAM, J., PAQUET, V., GREGORY, M., DUFRESNE, J., FOURNIER, M., MARCOGLIESE, D. J. et CYR, D. G. (2004). Consequences of xenoestrogen exposure on male reproductive function in spottail shiners (*Notropis hudsonius*). *Toxicology Science*, vol. 78, no 2, p. 156-165.
- ASHTON, D., HILTON, M. et THOMAS, K. V. (2004). Investigating the environmental transport of human pharmaceuticals to streams in the United Kingdom. *Science of The Total Environment*, vol. 333, no 1-3, p. 167-184.
- ATTARASSI, B., SAGHI, M. et FLATAU, G. (1993). Multiple antibiotic resistance of bacteria in atlantic coast (Marocco). *Environmental Technology*, vol. 14, no 12, p.1179-1186.
- BACKHAUS, T. et GRIMME, L. H. (1999). The toxicity of antibiotic agents to the luminescent bacterium *Vibrio fischeri*. *Chemosphere*, vol. 38, no 14, p. 3291-3301.
- BAGUER, A. J., JENSEN, J. et KROGH, P. H. (2000). Effects of the antibiotics oxytetracycline and tylosin on soil fauna. *Chemosphere*, vol. 40, no 7, p. 751-757.
- BARONTI, C., CURINI, R., D'ASENZO, G., DI CORCIA, A., GENTILI, A. et SAMPERI, R. (2000). Monitoring natural and synthetic estrogens at activated sludge treatment plants and in a receiving river water. *Environmental Science & Technology*, vol. 34, no 24, p. 5059-5066.
- BATT, A. L., BRUCE, I. B. et AGA, D. S. (2005). Evaluating the vulnerability of surface waters to antibiotic contamination from varying wastewater treatment plant discharges. *Environmental Pollution*, sous presse.

- BATT, S. (2003). La boucle bouclée : les médicaments, l'environnement et notre santé. Action pour la protection de la santé des femmes, Toronto, 25 p.
- BEAUSSE, J. (2004). Selected drugs in solid matrices: a review of environmental determination, occurrence and properties of principal substances. Trends in Analytical Chemistry, vol. 23, no 10-11, p. 753-761.
- BELFROID, A. C., VAN DER HORST, A., VETHAAK, A. D., SCHAFER, A. J., RIJS, G. B. J., WEGENER, J. et COFINO, W. P. (1999). Analysis and occurrence of estrogenic hormones and their glucuronides in surface water and waste water in The Netherlands. The Science of The Total Environment, vol. 225, no 1-2, p. 101-108.
- BIAM (2001). Banque d'information automatisée sur les médicaments. Site Internet officiel de la BIAM, <http://www.biam2.org>. Consulté le 6 février 2006.
- BOUND, J. P., KITSOU, K. et VOULVOULIS, N. (2006). Household disposal of pharmaceuticals and perception of risk to the environment. Environmental Toxicology and Pharmacology, sous presse.
- BOUND, J. P. et VOULVOULIS, N. (2004). Pharmaceuticals in the aquatic environment - a comparison of risk assessment strategies. Chemosphere, vol. 56, no 11, p. 1143-1155.
- BOXALL, A. B. A., KAY, P. et BLACKWELL, P. (2000). Assessing the environmental fate and effects of veterinary medicines, [http://agriculture.de/acms1/conf6/ws4other.htm&xdocopen=0&xdoc=1,0,0,0,0#XDOC\\_01](http://agriculture.de/acms1/conf6/ws4other.htm&xdocopen=0&xdoc=1,0,0,0,0#XDOC_01). Consulté le 12 février 2006.
- BOXALL, A. B. A., KAY, P., BLACKWELL, P. A. et FOGG, L. A. (2004). Fate of veterinary medicines applied to soils. In: Kummerer, K. (Ed.), Second edition, Pharmaceuticals in the environment. Sources, fate, effects and risks, Springer-Verlag, Berlin, p. 165-180.
- BRAIN, R. A., JOHNSON, D. J., RICHARDS, S. M., HANSON, M. L., SANDERSON, H., LAM, M. W., YOUNG, C., MABURY, S. A., SIBLEY, P. K. et SOLOMON, K. R. (2004). Microcosm evaluation of the effects of an eight pharmaceutical mixture to the aquatic macrophytes *Lemna gibba* and *Myriophyllum sibiricum*. Aquatic Toxicology, vol. 70, no 1, p. 23-40.
- BRAIN, R. A., WILSON, C. J., JOHNSON, D. J., SANDERSON, H., BESTARI, K. J., HANSON, M. L., SIBLEY, P. K. et SOLOMON, K. R. (2005). Effects of a mixture of tetracyclines to *Lemna gibba* and *Myriophyllum sibiricum* evaluated in aquatic microcosms. Environmental Pollution, vol. 138, no 3, p. 425-442.
- BUSER, H.-R., POIGER, T. et MULLER, M. D. (1999). Occurrence and environmental behavior of chiral pharmaceutical drug ibuprofen in surface waters and wastewater. Environmental Science & Technology, vol. 33, no 15, p. 2529-2535.
- CALAMARI, D., ZUCCATO, E., CASTIGLIONI, S., BAGNALI, R. et FANELLI, R. (2003). Strategic survey of therapeutic drugs in the rivers Po and Lambro in northern Italy. Environmental Science & Technology, vol. 37, no 7, p. 1241-1248.

- CARBALLA, M., OMIL, F., LEMA, J. M. J. M., LLOMPART, M., GARCIA-JARES, C., RODRIGUEZ, I., GOMEZ, M. et TERNES, T. (2004). Behavior of pharmaceuticals, cosmetics and hormones in a sewage treatment plant. *Water Research*, vol. 38, no 12, p. 2918-2926.
- CARLSSON, C., JOHANSSON, A.-K., ALVAN, G., BERGMAN, K. et KUHNER, T. (2005). Are pharmaceuticals potent environmental pollutants? Part I: Environmental risk assessments of selected active pharmaceutical ingredients. *Science of the Total Environment*, sous presse.
- CPO (2006). Site Internet officiel de Canadian Pharmacy Online, <http://www.canadadrugs.com>. Consulté le 14 février 2006.
- CUNNINGHAM, V. L. (2004). Special characteristics of pharmaceuticals related to environmental fate. In: Kummerer, K. (Ed.), *Pharmaceuticals in the environment. Sources, fate, effects and risks*, Springer-Verlag, Berlin, p. 13-24.
- DAUGHTON, C. G. et JONES-LEPP, T. L. (2001). *Pharmaceuticals and personal care products in the environment. Scientific and regulatory issues*. ACS Symposium Series 791, American Chemical Society, Jones-Lepp, T. L. (Ed.), Washington DC, 396 p.
- DAUGHTON, C. G. et TERNES, T. A. (1999). *Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: Agents of Subtle Change?* *Environmental Health Perspectives*, vol. 107, no 6, p. 907-938.
- DE LANGE, H. J., NOORDOVEN, W., MURK, A. J., LURLING, M. et PEETERS, E. T. (2006). Behavioural responses of *Gammarus pulex* (crustacea, amphipoda) to low concentrations of pharmaceuticals. *Aquatic Toxicology*, sous presse.
- DE LIGUORO, M., CIBIN, V., CAPOLONGO, F., HALLING-SORENSEN, B. et MONTESISSA, C. (2003). Use of oxytetracycline and tylosin in intensive calf farming: evaluation of transfer to manure and soil. *Chemosphere*, vol. 52, no 1, p. 203-212.
- DELÉPÉE, R., POULIQUEN, H. et LE BRIS, H. (2004). The bryophyte *Fontinalis antipyretica* Hedw. bioaccumulates oxytetracycline, flumequine and oxolinic acid in the freshwater environment. *Science of The Total Environment*, vol. 322, no 1-3, p. 243-253.
- DEPAOLA, A., PEELER, J. T. et RODRICK, G.E. (1995). Effect of oxytetracycline-medicated feed on antibiotic resistance of gram-negative bacteria in catfish ponds. *Applied Environmental Microbiology*, vol. 61, no 6, p. 2335-2340.
- DESBROW, C., ROUTLEDGE, E. J., BRIGHTY, G. C., SUMPTER, J. P. et WALDOCK, M. (1998). Identification of estrogenic chemicals in STP effluent : chemical fractionation and in vitro screening. *Environmental Science & Technology*, vol. 32, no 11, p. 1549-1558.
- DIAZ-CRUZ, M. S., LOPEZ DE ALDA, M. J. et BARCELO, D. (2003). Environmental behavior and analysis of veterinary and human drugs in soils, sediments and sludge. *Trends in Analytical Chemistry*, vol. 22, no 6, p. 340-351.

- EGUCHI, K., NAGASE, H., OZAWA, M., ENDOH, Y. S., GOTO, K., HIRATA, K., MIYAMOTO, K. et YOSHIMURA, H. (2004). Evaluation of antimicrobial agents for veterinary use in the ecotoxicity test using microalgae. *Chemosphere*, vol. 57, no 11, p. 1733-1738.
- ENVIRONNEMENT CANADA (1999). Guide des essais écotoxicologiques employant une seule espèce et de l'interprétation de leurs résultats. Environnement Canada, Centre de technologie environnementale, Ottawa, SPE1/RM/34, 209 p.
- ENVIRONNEMENT CANADA (2005). Site Internet officiel d'Environnement Canada. Politique de gestion des substances toxiques, Les critères de sélection des substances de la voie 1 - Élimination virtuelle de l'environnement, <http://www.ec.gc.ca/toxics/TSM/FR/criteria.cfm>. Consulté le 26 février 2006.
- ESAC (2005). Site Officiel de l'European Surveillance of Antimicrobial Consumption, <http://www.esac.ua.ac.be>. Consulté le 2 février 2006.
- FENT, K., WESTON, A. A. et CAMINADA, D. (2006). Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquatic Toxicology*, vol. 76, no 2, p. 122-159.
- GAGNÉ, F., BLAISE, C., HELLOU, J. (2004). Endocrine disruption and health effects of caged mussels, *Elliptio complanata*, placed downstream from a primary-treated municipal effluent plume for one year. *Complement of. Biochemistry and Physiology*, vol. 138C, no 1, p. 33-44.
- HALLING-SORENSEN, B. (2000). Algal toxicity of antibacterial agents used in intensive farming. *Chemosphere*, vol. 40, no 7, p. 731-739.
- HALLING-SORENSEN, B., NORS NIELSEN, S., LANZKY, P. F., INGERSLEV, F., HOLTEN LUTZHOFT, H. C. et JORGENSEN, S. E. (1998). Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment - A review. *Chemosphere*, vol. 36, no 2, p. 357-393.
- HALLING-SORENSEN, B., SENGELOV, G., INGERSLEV, F. et JENSEN, L. B. (2003). Reduced antimicrobial potencies of oxytetracycline, tylosin, sulfadiazin, streptomycin, ciprofloxacin, and olaquinox due to environmental processes. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, vol. 44, no 1, p. 7-16.
- HALLING-SORENSEN, B., SENGELOV, G. et TJORNELUND, J. (2002). Toxicity of tetracyclines and tetracycline degradation products to environmentally relevant bacteria, including selected tetracycline-resistant bacteria. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, vol. 42, no 2, p. 263-271.
- HAMSCHER, G., PAWELZICK, H. T., HOPER, H. et NAU, H. (2004). Antibiotics in soil: routes of entry, environmental concentrations, fate and possible effects. In: Kummerer, K. (Ed.), Second edition, *Pharmaceuticals in the environment. Sources, fate, effects and risks*, Springer-Verlag, Berlin, p. 139-147.
- HAN, G. H., HUR, H. G. et KIM, S. D. (2006). Ecotoxicological risk of pharmaceuticals from wastewater treatment plants in Korea: occurrence and toxicity to *Daphnia magna*. *Environmental Toxicology and Chemistry*, vol. 25, no 1, p. 265-271.

- HANSELMAN, T. A., GRAETZ, D. A. et WILKIE, A. C. (2003). Manure-borne estrogens as potential environmental contaminants: a review. *Environmental Science & Technology*, vol. 37, no 24, p. 5471-5478.
- HEBERER, T. (2002). Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data. *Toxicology Letters*, vol. 131, no 1-2, p. 5-17.
- HEKTOEN, H., BERGE, J. A., HORMAZABAL, V. et YNDESTAD, M. (1995). Persistence of antibacterial agents in marine sediments. *Aquaculture*, vol. 133, no 3-4, p. 175-184.
- HERNANDO, M. D., MEZCUA, M., FERNANDEZ-ALBA, A. R. et BARCELO, D. (2005). Environmental risk assessment of pharmaceutical residues in wastewater effluents, surface waters and sediments. *Talanta*, sous presse.
- HIRSCH, R., TERNES, T., HABERER, K. et KRATZ, K.-L. (1999). Occurrence of antibiotics in the aquatic environment. *The Science of The Total Environment*, vol. 225, no 1-2, p. 109-118.
- HOLTHAUS, K. I. E., JOHNSON, A. C., JURGENS, M. D., WILLIAMS, R. J., SMITH, J. L. et CARTER, J. E. (2002). The potential for estradiol and ethinylestradiol to sorb to suspended and bed sediments in some english rivers. *Environmental Toxicology and Chemistry*, vol. 21, no 12, p. 2526-2535.
- HUSCHEK, G., HANSEN, P. D., MAURER, H. H., KRENGEL, D. et KAYSER, A. (2004). Environmental risk assessment of medicinal products for human use according to european commission recommendations. *Environmental Toxicology*, vol. 19, no 3, p. 226-240.
- HUSEVAG, B., LUNESTAD, B. T., JOHANNESSEN, P. J., ENGER, O. et SAMUELSEN, O. B. (1991). Simultaneous occurrence of *Vibrio salmonicida* and antibiotic-resistant bacteria in sediments at abandoned aquaculture sites. *Journal of Fish Diseases*, vol. 14, no 6, p. 631-640.
- JJEMBA, P. K. (2002). The potential impact of veterinary and human therapeutic agents in manure and biosolids on plants grown on arable land: a review. *Agriculture, Ecosystems & Environment*, vol. 93, no 1-3, p. 267-278.
- JJEMBA, P. K. (2006). Excretion and ecotoxicity of pharmaceutical and personal care products in the environment. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, vol. 63, no 1, p. 113-130.
- JONES, O. A., LESTER, J. N. et VOULVOULIS, N. (2005). Pharmaceuticals: a threat to drinking water? *Trends in Biotechnology*, vol. 23, no 4, p. 163-167.
- JONES, O. A. H., VOULVOULIS, N. et LESTER, J. N. (2002). Aquatic environmental assessment of the top 25 English prescription pharmaceuticals. *Water Research*, vol. 36, no 20, p. 5013-5022.
- JORGENSEN, S. E. et HALLING-SORENSEN, B. (2000). Drugs in the environment. *Chemosphere*, vol. 40, no 7, p. 691-699.



- KERRY, J., HINEY, M., COYNE, R., NICGABHAINN, S., GILROY, D., CAZABON, D. et SMITH, P. (1995). Fish feed as a source of oxytetracycline-resistant bacteria in the sediments under fish farms. *Aquaculture*, vol. 131, no 1-2, p. 101-113.
- KERRY, J., COYNE, R., GILROY, D. et SMITH, P. (1996). Spatial distribution of oxytetracycline and elevated frequencies oxytetracycline resistance in sediments beneath a marine salmon farm following oxytetracycline therapy. *Aquaculture* 145, no 1-4, p. 31-39.
- KOLPIN, D. W., FURLONG, E. T., MEYER, M. T., THURNMAN, E. M., ZAUGG, S. D., BARBER, L. B. et BUXTON, H. T. (2002). Pharmaceuticals, hormones and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999-2000: a national reconnaissance. *Environmental Science & Technology*, vol. 36, no 6, p. 1202-1211.
- KOZAK, R. G., D'HAESE, I. et VERSTRAETE, W. (2001). Pharmaceuticals in the environment: focus on 17 $\alpha$ -ethinyloestradiol. In: Kummerer, K. (Ed.), First edition, *Pharmaceuticals in the environment. Sources, fate, effects and risks*, Springer-Verlag, Berlin, p. 49-65.
- KUMMERER, K. (2001). Drugs in the environment: emission of drugs, diagnostic aids and disinfectants into wastewater by hospitals in relation to other sources - a review. *Chemosphere*, vol. 45, no 6-7, p. 957-969.
- KUMMERER, K. (2004). *Pharmaceuticals in the environment. Sources, fate, effects and risks*. Second edition, Springer-Verlag, (Ed.), Berlin, 567 p.
- KUSTER, M., LOPEZ DE ALDA, M. J. et BARCELO, D. (2004). Analysis and distribution of estrogens and progestogens in sewage sludge, soils and sediments. *Trends in Analytical Chemistry*, vol. 23, no 10-11, p. 790-798.
- LAI, K. M., SCRIMSHAW, M. D. et LESTER, J. N. (2002). The effects of natural and synthetic steroid estrogens in relation to their environmental occurrence. *Critical Review of Toxicology*, vol. 32, no 2, p. 113-132.
- LE BRIS, H. et POULIQUEN, H. (2004). Experimental study on the bioaccumulation of oxytetracycline and oxolinic acid by the blue mussel (*Mytilus edulis*). An evaluation of its ability to bio-monitor antibiotics in the marine environment. *Marine Pollution Bulletin*, vol. 48, no 5-6, p. 434-440.
- METCALFE, C., MIAO, X.-S., HUA, W., LETCHER, R. et SERVOS, M. (2004). Pharmaceuticals in the canadian environment. In: Kummerer, K. (Ed.), Second edition, *Pharmaceuticals in the environment. Sources, fate, effects and risks*, Springer-Verlag, Berlin, p. 67-90.
- METCALFE, C., KOENIG, B. G., BENNIE, D. T., SERVOS, M. et TERNES, T. A. (2003a). Occurrence of neutral and acidic drugs in the effluents of canadian sewage treatment plants. *Environmental Toxicology and Chemistry*, vol. 22, no 12, p. 2872-2880.
- METCALFE, C., MIAO, X.-S., KOENIG, B. G. et STRUGER, J. (2003b). Distribution of acidic and neutral drugs in surface waters near sewage treatment plants in the lower Great Lakes, Canada. *Environmental Toxicology and Chemistry*, vol. 22, no 12, p. 2881-2889.

- MEYER, M. T., BUMGARNER, J. E., VARNIS, J. L., DAUGHTRIDGE, J. V., THURMAN, E. M. et HOSTETLER, K. A. (2000). Use of radioimmunoassay as a screen for antibiotics in confined animal feeding operations and confirmation by liquid chromatography/mass spectrometry. *The Science of The Total Environment*, vol. 248, no 2-3, p. 181-187.
- MIRANDA, C. D. et ZEMELMAN, R. (2002). Bacterial resistance to oxytetracycline in Chilean salmon farming. *Aquaculture*, vol. 212, no 1-2, p.31-47.
- NGWA (2001). International conference on pharmaceuticals and endocrine disrupting chemicals in water. Second edition, NGWA, Minneapolis, Minnesota, 306 p.
- OKKERMAN, P. C. et GROSHART, C. P. (2001). Chemical study on estrogens. Ministerie van Verkeer en Waterstaat. RIKZ/2001.028, July 2001, Den Haag, 105 p.
- OLIVIER, M. J. (2003). *Chimie de l'environnement*. 4e édition, 1996), Les productions Jacques Bernier (Ed.), Saint-Lambert-de-Lauzon, 303 p.
- OPPEL, J., BROLL, G., LOFFLER, D., MELLER, M., ROMBKE, J. et TERNES, T. (2004). Leaching behaviour of pharmaceuticals in soil-testing-systems: a part of an environmental risk assessment for groundwater protection. *Science of The Total Environment*, vol. 328, no 1-3, p. 265-273.
- PAMONTI, F., NETTING, A. G., CALAMARI, D. et NEILAN, B. A. (2004). Effects of erythromycin, tetracycline and ibuprofen on the growth of *Synechocystis* sp. and *Lemna minor*. *Aquatic Toxicology*, vol. 67, no 3, p. 387-396.
- RIGOS, G., NENGAS, I., ALEXIS, M. et TROISI, G. M. (2004). Potential drug (oxytetracycline and oxolinic acid) pollution from mediterranean sparid fish farms. *Aquatic Toxicology*, vol. 69, no 3, p. 281-288.
- RIIS, P. M. et SURESH, T. P. (1976). The effect of a synthetic steroid (trenbolone) on the rate of release and excretion of subcutaneously administered estradiol in calves. *Steroids*, vol. 27, no p. 5-15.
- SAMUELSEN, O. B., TORSVIK, V. et ERVIK, A. (1992). Long-range changes in oxytetracycline concentration and bacterial resistance towards oxytetracycline in a fish farm sediment after medication. *Science of the Total Environment*, vol. 114, no 1, p.25-36.
- SANDERSON, H., INGERSLEV, F., BRAIN, R. A., HALLING-SORENSEN, B., BESTARI, J. K., WILSON, C. J., JOHNSON, D. J. et SOLOMON, K. R. (2005). Dissipation of oxytetracycline, chlortetracycline, tetracycline and doxycycline using HPLC-UV and LC/MS/MS under aquatic semi-field microcosm conditions. *Chemosphere*, vol. 60, no 5, p. 619-629.
- SANTÉ CANADA (2005). Site Internet officiel de Santé Canada. Votre santé et vous. Médicaments, comment s'en défaire, [http://www.hc-sc.gc.ca/iyh-vsv/med/disposal-defaire\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/iyh-vsv/med/disposal-defaire_f.html). Consulté le 4 février 2006.

- SCHEYTT, T., MERSMANN, P., LINDSTADT, R. et HEBERER, T. (2005). Determination of sorption coefficients of pharmaceutically active substances carbamazepine, diclofenac, and ibuprofen, in sandy sediments. *Chemosphere*, vol. 60, no 2, p. 245-253.
- SCHMIDT, A. S., BRUUN, M. S., DALSGAARD, I., PEDERSEN, K. et LARSEN, J. L. (2000). Occurrence of antimicrobial resistance in fish-pathogenic and environmental bacteria associated with four Danish rainbow trout farms. *Applied Environmental Microbioloy*, vol. 66, no 11, p. 4908-4915.
- SCHULTE-OEHLMANN, U., OETKEN, M., BACHMAN, J. et OEHLMANN, J. (2004). Effects of ethinyloestradiol and methinyltestosterone in prosobranch snails. In: Kummerer, K. (Ed.), Second edition, *Pharmaceuticals in the environment. Sources, fate, effects and risks*, Springer-Verlag, Berlin, p. 233-247.
- SCHWAB, B. W., HAYES, E. P., FIORI, J. M., MASTROCCO, F. J., RODEN, N. M., CRAGIN, D., MEYERHOFF, R. D., D'ACO, V. J. et ANDERSON, P. D. (2005). Human pharmaceuticals in US surface waters: A human health risk assessment. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol. 42, no 3, p. 296-312.
- SMPA (2004). Environmental effects of pharmaceuticals, cosmetics and hygiene products. Swedish Medical Products Agency. Report. August 2004, Uppsala, 60 p.
- SNYDER, S. A., KEITH, L. T., VERBRUGGE, D. A., SNYDER, E., GROSS, T., KANNAN, K. et GIESY, J. P. (1999). Analytical methods for detection of selected estrogenic compounds in aqueous mixtures. *Environmental Science & Technology*, vol. 33, no 16, p. 2814-2820.
- STUER-LAURIDSEN, F., BIRKVED, M., HANSEN, L. P., HOLTEN LUTZHOFT, H.-C. et HALLING-SORENSEN, B. (2000). Environmental risk assessment of human pharmaceuticals in Denmark after normal therapeutic use. *Chemosphere*, vol. 40, no 7, p. 783-793.
- TERNES, T. A. (1998). Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. *Water Research*, vol. 32, no 11, p. 3245-3260.
- TERNES, T. A. (2001). Pharmaceuticals and metabolites as contaminants of the aquatic environment. In: Daughton, C. G. and Jones-Lepp, T. L. (Ed.), *Pharmaceuticals and personal care products in the environment. Scientific and regulatory issues*, American Chemical Society, Washington DC, p. 39-54.
- THIELE-BRUHN, S. (2003). Pharmaceutical antibiotic compounds in soils - a review. *Journal of Plant Nutrition and Soil Science*, vol. 166, no 2, p. 145-167.
- THOMAS, K. V. et HILTON, M. J. (2004). The occurrence of selected human pharmaceutical compounds in UK estuaries. *Marine Pollution Bulletin*, vol. 49, no 5-6, p. 436-444.
- TOLLS, J. (2001). Sorption of veterinary pharmaceuticals in soils: a review. *Environmental Science & Technology*, vol. 35, no 17, p. 3397-3406.

- URASE, T. et KIKUTA, T. (2005). Separate estimation of adsorption and degradation of pharmaceutical substances and estrogens in the activated sludge process. *Water Research*, vol. 39, no 7, p. 1289-1300.
- USEPA (1998a). Guidelines for ecological risk assessment. USEPA, Washington, EPA 630/R95/002 F, 153 p.
- USEPA (1998b). Status of pesticides in registration, reregistration and special review. Rainbow Report. Office of pesticide programs. Washington DC, 461 p.
- USEPA (2000). Estimation Program Interface (EPI). Suite, V3.12. USEPA, Office of Pollution Prevention and Toxics, Washington DC.
- VAN COILLIE, R. (2005). Analyse de risques écotoxicologiques (ENV-789). Recueil de notes. Cours d'analyse de risques écotoxicologiques, Centre de formation universitaire en environnement, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, 292 p.
- VAN COILLIE, R. (2006). Éléments d'écotoxicologie. En édition, Presses de l'Université du Québec, Québec, 301 p.
- WEBB, S. (2001). A data bases perspective on the environmental risk assessment of human pharmaceuticals. Aquatic risk characterization. In: Kummerer, K. (Ed.), first edition, *Pharmaceuticals in the environment. Sources, fate, effects and risks*, Springer-Verlag, Berlin, p. 205-219.
- WEIGEL, S., KUHLMANN, J. et HUHNERFUSS, H. (2002). Drugs and personal care products as ubiquitous pollutants: occurrence and distribution of clofibric acid, caffeine and DEET in the North Sea. *The Science of The Total Environment*, vol. 295, no 1-3, p. 131-141.
- WIEGEL, S., AULINGER, A., BROCKMEYER, R., HARMS, H., LOFFLER, J., REINCKE, H., SCHMIDT, R., STACHEL, B., VON TUMPLING, W. et WANKE, A. (2004). Pharmaceuticals in the river Elbe and its tributaries. *Chemosphere*, vol. 57, no 2, p. 107-126.
- WINKLER, M., LAWRENCE, J. R. et NEU, T. R. (2001). Selective degradation of ibuprofen and clofibric acid in two model river biofilm systems. *Water Research*, vol. 35, no 13, p. 3197-3205.
- WOLLENBERGER, L., HALLING-SORENSEN, B. et KUSK, K. O. (2000). Acute and chronic toxicity of veterinary antibiotics to *Daphnia magna*. *Chemosphere*, vol. 40, no 7, p. 723-730.
- YING, G.-G. et KOOKANA, R. S. (2005). Sorption and degradation of estrogen-like-endocrine disrupting chemicals in soil. *Environmental Toxicology and Chemistry*, vol. 24, no 10, p. 2640-2645.
- YING, G.-G., KOOKANA, R. S. et DILLON, P. (2003). Sorption and degradation of selected endocrine disrupting chemicals in aquifer material. *Water Research*, vol. 37, no 15, p. 3785-3791.

- YU, Z., XIAO, B., WHUANG, W. et AN PENG, P. (2004). Sorption of steroid estrogens to soils and sediments. *Environmental Toxicology and Chemistry*, vol. 23, no 3, p. 531-539.
- ZUCCATO, E., CALAMARI, D., NATANGELO, M. et FANELLI, R. (2000). Presence of therapeutic drugs in the environment. *The Lancet*, vol. 355, no 9217, p. 1789-1790.
- ZUCCATO, E., CASTIGLIONI, S. et FANELLI, R. (2005). Identification of the pharmaceuticals for human use contaminating the Italian aquatic environment. *Journal of Hazardous Materials*, vol. 122, no 3, p. 205-209.
- ZUKOWSKA, B., BREIVIK, K. et WANIA, F. (2005). Evaluating the environmental fate of pharmaceuticals using a level III model based on poly-parameter linear free energy relationships. *Science of The Total Environment*, sous presse.
- ZWIENER, C., GREMM, T. J. et FRIMMEL, F. H. (2001). Pharmaceutical residues in the aquatic environment and their significance for drinking water production. In: Kummerer, K. (Ed.), *Pharmaceuticals in the environment. Sources, fate, effects and risk*, Springer-Verlag, Berlin, p. 81-89.