

DICLOFENAC

Dernière mise à jour : 28/06/2012

RESPONSABLE DU PROGRAMME

J.-M. BRIGNON : JEAN-MARC.BRIGNON@INERIS.FR

REDACTEUR DE LA FICHE

A. GOUZY : AURELIEN.GOUZY@INERIS.FR

Veillez citer ce document de la manière suivante :
INERIS, 2011. Données technico-économiques sur les substances chimiques en France : Diclofenac, 57 p. (<http://rsde.ineris.fr/> ou <http://www.ineris.fr/substances/fr/>)

DICLOFENAC

SOMMAIRE

1	GENERALITES	3
1.1	DEFINITION ET CARACTÉRISTIQUES CHIMIQUES	3
1.2	RÉGLEMENTATIONS	6
1.3	AUTRES	9
2	PRODUCTION ET UTILISATIONS	10
2.1	PRODUCTION ET VENTE	10
2.2	SECTEURS D'UTILISATION	13
3	REJETS DANS L'ENVIRONNEMENT	17
3.1	EMISSIONS NON-ANTHROPIQUES.....	19
3.2	EMISSIONS ATMOSPHERIQUES	19
3.3	EMISSIONS VERS LES EAUX	20
3.4	EMISSIONS DIFFUSES	21
3.5	FACTEURS D'EMISSIONS.....	22
4	DEVENIR ET PRESENCE DANS L'ENVIRONNEMENT	25
4.1	COMPORTEMENT DANS L'ENVIRONNEMENT	25
4.2	PRESENCE DANS L'ENVIRONNEMENT	29
5	PERSPECTIVES DE RÉDUCTION DES EMISSIONS	39
5.1	LES STATIONS D'EPURATION	39
5.2	RECOMMANDATIONS & MESURES DE PREVENTION	45
6	CONCLUSION	52
7	LISTE DES ABREVIATIONS	53
8	BIBLIOGRAPHIE.....	54

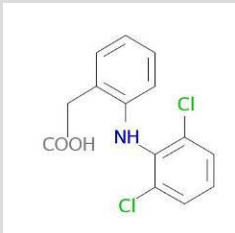
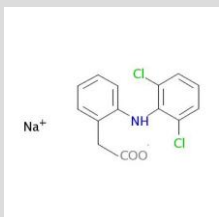
DICLOFENAC

1 GENERALITES

1.1 DEFINITION ET CARACTÉRISTIQUES CHIMIQUES

Le diclofenac est une substance active¹ anti-inflammatoire de la famille des non-stéroïdiens (AINS). Les caractéristiques générales de cette substance et de ses principaux dérivés sont présentées dans le Tableau 1 ci-dessous (Commission Européenne, 2009 et ChemicalBook²). A noter que les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont des médicaments aux propriétés analgésiques, antipyrétiques (pour combattre la fièvre) et anti-inflammatoires.

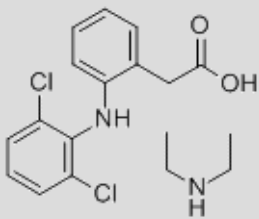
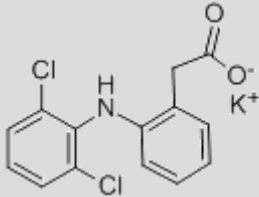
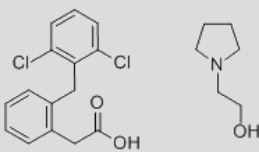
Tableau 1. Caractéristiques générales du diclofenac.

Substance chimique	N° CAS	N° EINECS
<p>Diclofenac</p> 	15307-86-5	239-348-5
<p>Diclofenac Sodique</p> 	15307-79-6	239-346-4

¹ La substance active ou le principe actif d'un médicament est l'ensemble de composants de ce médicament qui possède un effet thérapeutique.

² http://www.chemicalbook.com.cn/ProductIndex_EN.aspx

DICLOFENAC

Substance chimique	N° CAS	N° EINECS
Diclofenac diéthylamine 	78213-16-8	-
Diclofenac potassium 	15307-81-0	-
Diclofenac épolamine 	119623-66-4	-

Selon « les entreprises du médicament » (LEEM), organisation consultée en 2011, il existe actuellement 41 spécialités pharmaceutiques contenant le diclofenac comme principe actif (LEEM, 2011a).

DICLOFENAC

La liste de ces spécialités est présentée dans le Tableau 2 ci-après.

Tableau 2. Liste des spécialités pharmaceutiques contenant du diclofenac comme principe actif (LEEM, 2011a).

Produit	Laboratoire	DCI
ARTOTEC	PFIZER	DICLOFENAC
COMPRALFENE	GIFRER BARBEZAT	DICLOFENAC DIETHYLAMINE
DICLOFENAC BGR	BIOGARAN FRANCE	DICLOFENAC DIETHYLAMINE
DICLOFENAC BIOGARAN	BIOGARAN FRANCE	DICLOFENAC DIETHYLAMINE
DICLOFENAC EG	EG LABO	DICLOFENAC DIETHYLAMINE
DICLOFENAC EG LABO	EG LABO	DICLOFENAC DIETHYLAMINE
DICLOFENAC MYLAN	MYLAN	DICLOFENAC DIETHYLAMINE
DICLOFENAC MYLAN PHARMA	MYLAN	DICLOFENAC DIETHYLAMINE
DICLOFENAC NEPENTHES	NEPENTHES LAB.	DICLOFENAC DIETHYLAMINE
DICLOFENAC RATIO	RATIOPHARM	DICLOFENAC DIETHYLAMINE
DICLOFENAC RATIOPHARM	RATIOPHARM	DICLOFENAC DIETHYLAMINE
DICLOFENAC RATIOPHARM CON	RATIOPHARM	DICLOFENAC DIETHYLAMINE
DICLOFENAC REF	BIOGARAN FRANCE	DICLOFENAC DIETHYLAMINE
DICLOFENAC TEVA	TEVA SANTE	DICLOFENAC DIETHYLAMINE
DICLOFENAC TEVA CLASSICS	TEVA SANTE	DICLOFENAC DIETHYLAMINE
DICLOFENAC TEVA CONSEIL	TEVA SANTE	DICLOFENAC DIETHYLAMINE
DICLOFENAC WINTHROP	SANOFI AVENTI.F	DICLOFENAC DIETHYLAMINE
VOLTARENE EMULGEL	NOVARTIS S.FAMI	DICLOFENAC DIETHYLAMINE
FLECTOR	GENEVRIER	DICLOFENAC EPOLAMINE
XENID	RANBAXY PH.GEN	DICLOFENAC EPOLAMINE
VOLTARENDOLO	NOVARTIS S.FAMI	DICLOFENAC POTASSIQUE
ARTOTEC	PFIZER	DICLOFENAC SODIQUE
DICLOCED	THEA	DICLOFENAC SODIQUE
DICLOFENAC ARROW	ARROW GENERIQUE	DICLOFENAC SODIQUE
DICLOFENAC CRISTERS	CRISTERS	DICLOFENAC SODIQUE
DICLOFENAC EG	EG LABO	DICLOFENAC SODIQUE
DICLOFENAC MYLAN	MYLAN	DICLOFENAC SODIQUE
DICLOFENAC RATIOPHARM CON	RATIOPHARM	DICLOFENAC SODIQUE
DICLOFENAC RPG	RANBAXY PH.GEN	DICLOFENAC SODIQUE
DICLOFENAC SANDOZ	SANDOZ	DICLOFENAC SODIQUE
DICLOFENAC TEVA	TEVA SANTE	DICLOFENAC SODIQUE
FLECTOR	GENEVRIER	DICLOFENAC SODIQUE
FLECTOR TISSUGEL HEPARINE	GENEVRIER	DICLOFENAC SODIQUE
FLECTORTISSUGELEP	GENEVRIER	DICLOFENAC SODIQUE
SOLARAZE	ALMIRALL SAS	DICLOFENAC SODIQUE
TENDOL	NEPENTHES LAB.	DICLOFENAC SODIQUE
TEVALGIESPRAY	TEVA SANTE	DICLOFENAC SODIQUE
VOLTARENACTIGO	NOVARTIS S.FAMI	DICLOFENAC SODIQUE
VOLTARENE	NOVARTIS PHARMA	DICLOFENAC SODIQUE
VOLTARENPLAST	NOVARTIS S.FAMI	DICLOFENAC SODIQUE
XENID	RANBAXY PH.GEN	DICLOFENAC SODIQUE

DCI : dénomination commune internationale

DICLOFENAC

Cette liste de spécialités est cohérente avec celle répertoriée dans le dictionnaire Vidal (édition 2009). Ce dernier précise que ces différentes spécialités sont disponibles pour différents types d'administration :

- par voie cutanée (gel en flacon pressurisé, gel) ;
- par voie orale (comprimé enrobé gasterorésistant) ;
- par voie rectale (suppositoire) ;
- par voie intramusculaire (solution injectable).

1.2 RÉGLEMENTATIONS

Les principaux textes réglementaires sont concernant le diclofenac présentés ci-après.

- Conditions d'autorisation de mise sur le marché des produits pharmaceutiques

Les principaux textes réglementaires concernant les conditions d'autorisation de mise sur le marché des produits pharmaceutiques à usage humain et à usage vétérinaire sont :

- Le **règlement CE n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004** établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant l'Agence Européenne des Médicaments (EMA). A noter que le dernier acte modificatif est le **règlement CE n° 470/2009 du Parlement européen et du conseil du 6 mai 2009** établissant des procédures communautaires pour la fixation des limites de résidus des substances pharmacologiquement actives dans les aliments d'origine animale ;
- Les **directives 2001/83/CE et 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001** instituant respectivement un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain et aux médicaments à usage vétérinaire. Ces directives ont été modifiées par la **directive 2009/53/CE du Parlement européen et du conseil du 18 juin 2009** en ce qui concerne les modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments.

DICLOFENAC

Selon les deux directives 2001/83/CE et 2001/82/CE, une évaluation du risque environnemental est nécessaire pour toutes les demandes d'autorisation de mise sur le marché pour les médicaments à usage humain et vétérinaire. Une procédure d'évaluation du risque environnemental a été développée par l'Agence Européenne des Médicaments pour les nouveaux médicaments mis sur le marché communautaire. Il existe deux guides d'application pour les pharmaceutiques : un à usage humain³ (prenant effet au 1^{er} décembre 2006) et un usage vétérinaire⁴ (prenant effet au 1^{er} décembre 2007 et révisé au 1^{er} mars 2009).

Ces textes considèrent les risques pour l'environnement associés à l'utilisation, le stockage et le rejet des médicaments. Soulignons que les risques associés à leur production ne sont pas mentionnés. De plus, le champ de cette directive ne concerne que les nouveaux médicaments ainsi que ceux concernés par une modification d'importance majeure (Bouvier *et al.*, 2010). Selon la directive 2003/4 du 28 janvier 2003 concernant l'accès du public à l'information en matière d'environnement, il est donc possible d'accéder à une partie de cette évaluation (dans la limite du secret industriel et commercial). Bouvier *et al.* (2010) répertorient, dans l'annexe 11 de leur rapport, les médicaments présentant un chapitre Ecotoxicité/évaluation du risque environnemental sur le site de l'EMA : Le diclofenac ne fait pas partie de ces derniers.

Ces directives spécifient également que, au cas par cas, des mesures appropriées seront prises pour limiter l'impact environnemental de ces substances. Il est également précisé que, par contre, cet impact ne devrait en aucun cas être un critère d'interdiction à la mise sur le marché de ces substances.

- Produits pharmaceutiques et REACH

Concernant les activités de production, les dispositions du Règlement CE n° 1907/2006 REACH ne sont pas applicables aux substances utilisées dans les médicaments à usage humain et vétérinaire excepté pour les titres suivants :

- Titre III concernant les échanges des données et prévention des essais inutiles ;
- Titre IV concernant l'information à l'intérieur de la chaîne d'approvisionnement ;
- Titre VIII concernant les restrictions applicables à la fabrication, la mise sur le marché et l'utilisation de certaines substances et préparations dangereuses et de certains articles dangereux. A notre connaissance, aucune information n'est reportée concernant le diclofenac.

³ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500003978.pdf

⁴ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004386.pdf

DICLOFENAC

- Produits pharmaceutiques et Directive Cadre sur l'Eau

Le diclofenac n'est pas mentionné dans la liste des substances prioritaires de la Directive Cadre sur l'Eau (Directive 2000/60 du 23 octobre 2000) et il n'a pas été retenu en 2008 parmi les substances soumises à révision pour leur possible identification comme substance prioritaire ou comme substance dangereuse prioritaire (Annexe III - Directive 2008/105/EC du Parlement européen et du Conseil établissant des normes de qualité environnementale dans le domaine de l'eau). De la même façon, le diclofenac n'est pas mentionné dans l'arrêté du 08/07/10 établissant la liste des substances prioritaires et fixant les modalités et délais de réduction progressive et d'élimination des déversements, écoulements, rejets directs ou indirects respectivement des substances prioritaires et des substances dangereuses visées à l'article R. 212-9 du code de l'environnement.

La Commission Européenne, en janvier 2012, a proposé d'ajouter quinze substances chimiques à la liste des trente-trois polluants qui sont surveillés et contrôlés dans les eaux de surface de l'Union Européenne. Il s'agit d'une nouvelle mesure visant à améliorer la qualité des eaux des rivières, lacs et eaux côtières. Parmi ces quinze substances figurent des substances pharmaceutiques dont le diclofenac (Commission Européenne, 2012).

- Produits pharmaceutiques et Installations Classées

Concernant la réglementation des installations classées, l'industrie pharmaceutique est classée dans l'industrie des biens de consommation et regroupe 3 secteurs d'activité :

- la fabrication de produits pharmaceutiques de base (244A) ;
- la fabrication de médicaments (244C) ;
- la fabrication d'autres produits pharmaceutiques (244D).

Les 2 derniers secteurs sont à l'usage de la médecine humaine et de la médecine vétérinaire.

- Produits pharmaceutiques et Eau potable

Les eaux potables doivent répondre aux normes européennes transcrites en droit français dans le Code de la Santé Publique. Si les textes spécifient que l'eau de consommation humaine ne doit contenir aucun élément chimique ou microbiologique nuisible à la santé, aucun médicament ne figure dans la liste des paramètres à analyser (Académie de Pharmacie, 2008).

Enfin, le diclofenac n'appartient pas à la liste de micropolluants concernés par la circulaire du 29 septembre 2010 relative à la surveillance de la présence de micropolluants dans les eaux rejetées au milieu naturel par les stations de traitement des eaux usées.

DICLOFENAC

1.3 AUTRES

L'Anses a établi une hiérarchisation, vis-à-vis des risques de présence dans l'eau potable, des résidus de médicaments d'intérêt pour l'analyse des ressources et des eaux traitées (AFSSA, 2008). Trois critères de hiérarchisation ont été sélectionnés : le tonnage, l'activité et l'affinité pour l'eau. Sur les 210 molécules listées initialement pour les médicaments humains, 41 molécules, 11 métabolites et la caféine ont été classées prioritaires. Le diclofenac n'appartient pas à la liste des médicaments humains et de leurs métabolites actifs prioritaires à rechercher dans les eaux. On notera que cette hiérarchisation a servi de base à une campagne nationale de mesures de 45 substances pharmaceutiques (voir paragraphe 4.2.1).

Besse et Garric (2008) ont également publié une méthodologie de priorisation, vis-à-vis des risques pour l'environnement, des produits pharmaceutiques basée sur trois étapes :

- Une classification en classes d'exposition (6 classes) de 120 molécules et 30 métabolites basée sur l'utilisation des PEC (Predicted Environmental Concentration) ;
- Une classification au cas par cas basée sur les données disponibles (données écotoxicologiques, pharmacologiques, physico-chimiques et mécanismes d'action) ;
- Une priorisation parmi les molécules ayant des structures chimiques et des mécanismes d'action semblables.

Ils ont ainsi retenu 40 molécules-mères et 11 métabolites dont le diclofenac.

DICLOFENAC

2 PRODUCTION ET UTILISATIONS

2.1 PRODUCTION ET VENTE

2.1.1 DONNEES ECONOMIQUES

En 2009, la France était parmi les principaux producteurs européens de médicaments, après l'Allemagne et la Suisse comme le montre la Figure 1 ci-après.

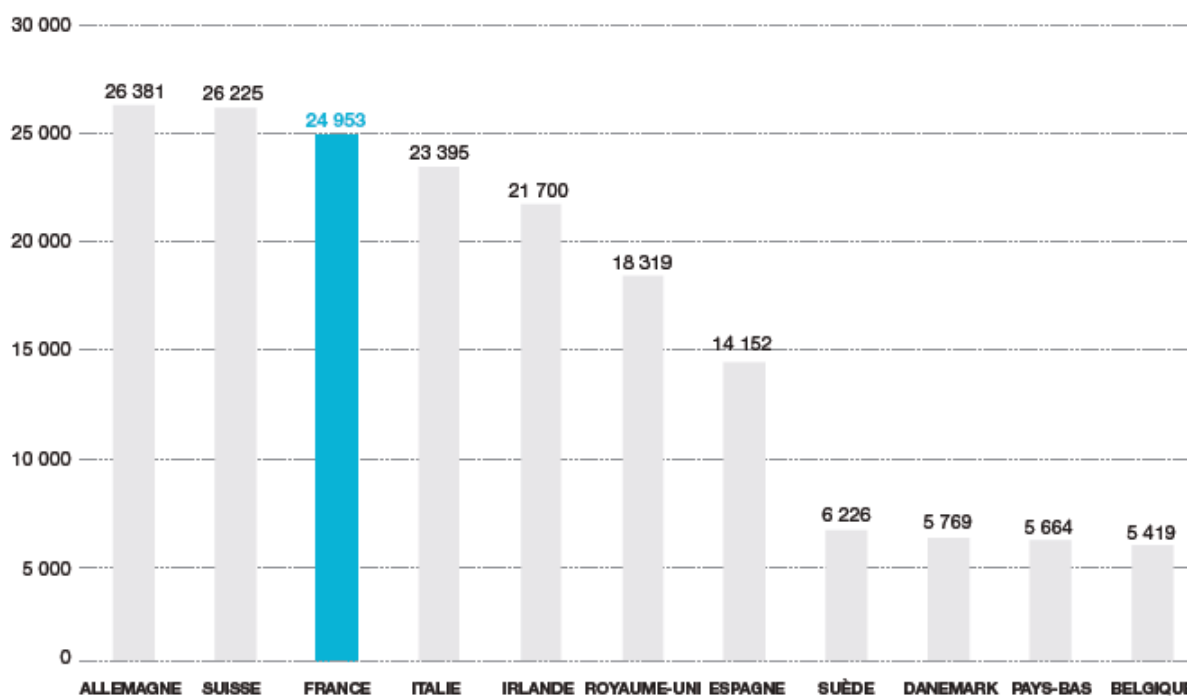
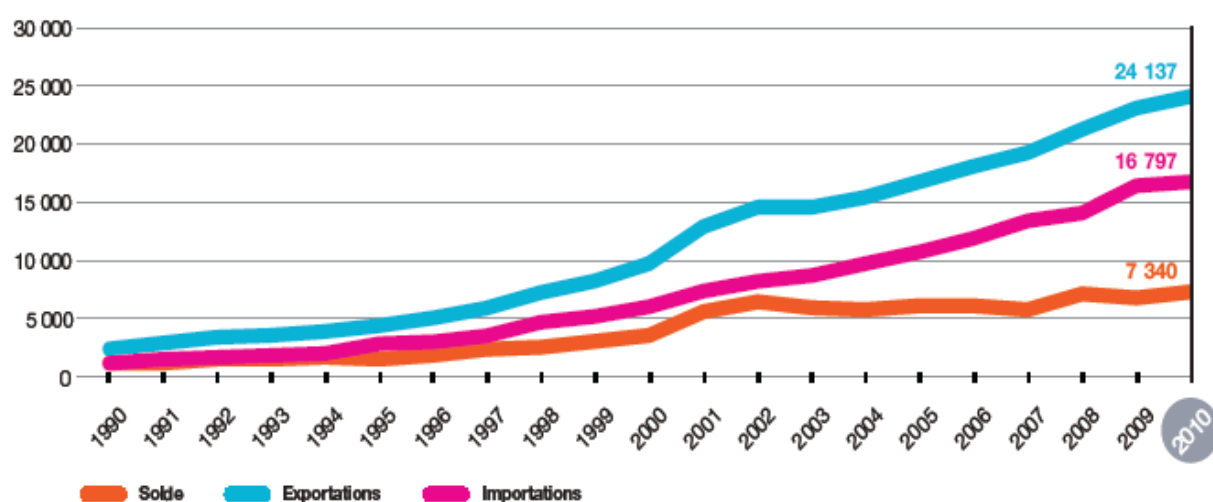


Figure 1. Production pharmaceutique en Europe : principaux pays producteurs européens en 2009 (en millions d'euros) (LEEM, 2011b).

Toutefois, nous n'avons pas identifié d'informations concernant une potentielle production française de diclofenac.

DICLOFENAC

L'évolution des exportations et des importations françaises de médicaments est présentée sur la Figure 2 ci-après.



(1) Avant 1997, médicaments à usage vétérinaire inclus.

Figure 2. Evolution des exportations et des importations françaises de médicaments en millions d'euros (LEEM, 2011b).

Nous n'avons néanmoins pas d'information sur l'évolution des exportations/importations pour le diclofenac.

2.1.2 PROCEDES DE PRODUCTION DU DICLOFENAC

Deux mécanismes réactionnels permettent de synthétiser le diclofenac selon Buschmann, 2002.

Le premier à partir du N-Phényl- 2,6 -dichloroaniline, développé par Moser et *al.* (1990), est présenté sur la Figure 3 ci-après :

DICLOFENAC

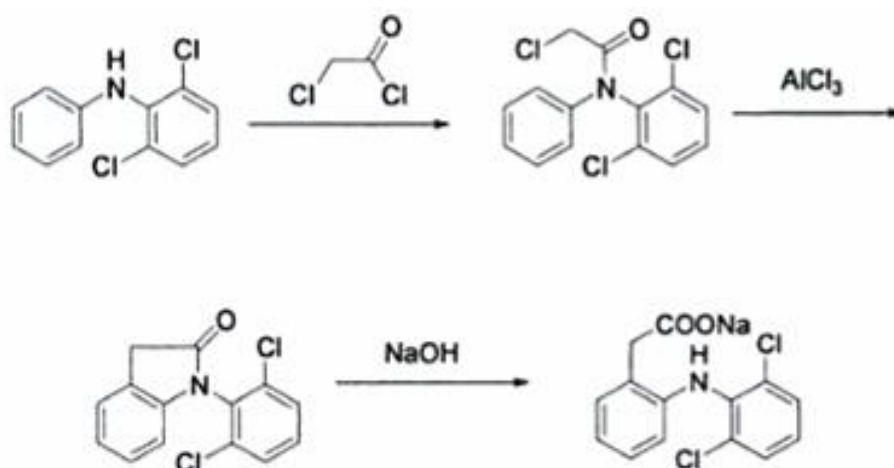


Figure 3. Synthèse du diclofenac par Moser et *al.* (1990).

Une autre synthèse à partir de l'acide chloro-2-benzoïque est également utilisée (citée par Buschmann, 2002) et est présentée sur la Figure 4 ci-après :

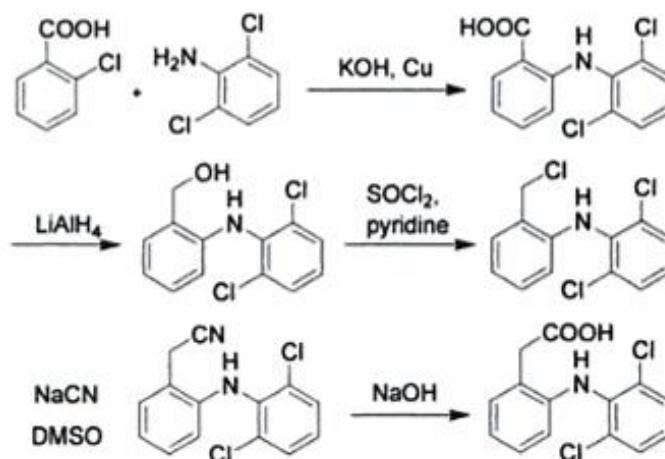


Figure 4. Synthèse du diclofenac (issu de Buschmann, 2002).

Lors de ce travail, nous n'avons pas identifié d'informations concernant la voie de synthèse utilisée en pratique.

DICLOFENAC

2.2 SECTEURS D'UTILISATION

2.2.1 DONNEES ECONOMIQUES

La France était le quatrième consommateur mondial de médicaments après les Etats-Unis (197 802 millions de dollars), le Japon (56 675 millions de dollars) et l'Allemagne (27 668 millions de dollars) avec 25 630 millions de dollars en 2006 (Académie de Pharmacie, 2008). En 2009, la France avec l'Allemagne est devenue le premier consommateur de médicaments au sein de l'Union Européenne aussi bien de médicaments à usage humain que de médicaments à usage vétérinaire (Bouvier *et al.*, 2010). Concernant le marché des médicaments vétérinaires en Union Européenne, cela peut s'expliquer par l'importance de l'élevage français, tous cheptels confondus.

A défaut d'informations concernant les tonnages de médicament consommés en France, l'évolution du chiffre d'affaires en médicaments est présentée sur la Figure 5 ci-dessous.

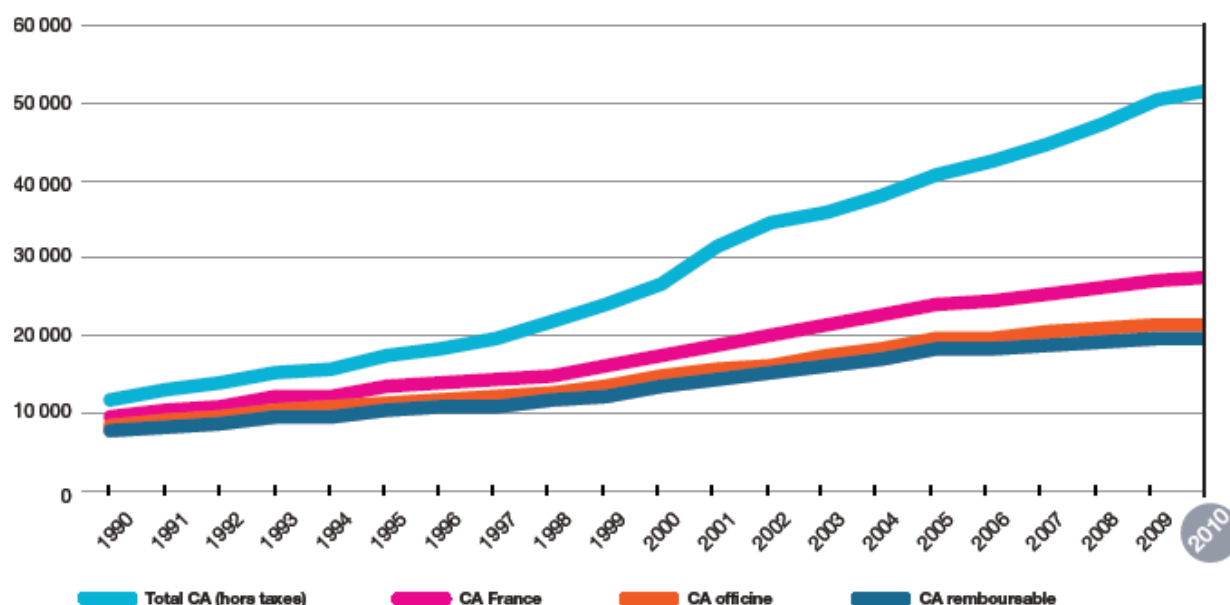


Figure 5. Evolution du chiffre d'affaires (CA) concernant les médicaments (prix fabricant HT, millions d'euros) d'après LEEM, 2011b.

DICLOFENAC

On constate ainsi une augmentation constante du chiffre d'affaires depuis 1990 pour atteindre 51 471 millions d'euros en 2010.

L'évolution de la consommation de médicaments en France depuis 1990 par les ménages est présentée sur le Tableau 3 ci-après. Cette consommation est rapportée en nombre d'unité. Le nombre d'unités (une unité équivaut à une boîte ou un flacon ou un tube...) est un indicateur de l'évolution de la consommation dans la mesure où il y a peu de changements de conditionnement ou de dosage. Cependant, une forte pathologie hivernale augmente le nombre de petits conditionnements consommés par rapport à une année moyenne (c'est le contraire pour une faible pathologie saisonnière). Par ailleurs, le développement récent des conditionnements trimestriels diminue artificiellement la consommation en volume (LEEM, 2011b).

Tableau 3. Evolution de la consommation de médicaments en France par les ménages en nombre d'unité (LEEM, 2011b).

Année	Nombre d'unités (millions)	Croissance annuelle
1990	2712	—
1995	2952	—
2000	3010	—
2005	3 125	2,5%
2006	3030	- 3,0 %
2007	3035	0,2 %
2008	2956	- 2,6 %
2009	3023	2,3 %
2010	2982	- 1,4 %

L'évolution du nombre d'unités de médicaments consommés en France ne suit pas de tendance nette depuis 2005. Celle-ci fluctue autour de + ou - 3 % environ.

L'évolution de la consommation des médicaments des ménages (en millions d'euros) est présentée dans le Tableau 4 ci-après.

DICLOFENAC

Tableau 4. Evolution de la consommation des médicaments des ménages (y compris autres produits pharmaceutiques, produits sanguins, préparations magistrales, honoraires spéciaux du pharmacien d'officine mais hors médicaments hospitaliers) d'après LEEM (2010).

Année	Consommation de médicaments ⁽¹⁾ en millions d'euros	Consommation par personne et par an en euros
1980	5 136	95
1985	9 787	177
1990	14 654	258
1995	19 258	331
2000	25 069	414
2005	31 463	547
2006	31 942	504
2007	33 637	526
2008	34 531	537
2009	35 383	547

(1) Y compris autres produits pharmaceutiques, produits sanguins, préparations magistrales, honoraires spéciaux du pharmacien d'officine, mais hors médicaments hospitaliers.

Rapportée à la population française, la consommation de médicaments et autres produits pharmaceutiques a été en moyenne de 547 euros par habitant en 2009. Il s'agit d'une moyenne qui recouvre une très grande diversité puisque ce sont surtout les personnes âgées et celles atteintes de maladies graves qui consomment le plus.

Les médicaments à usage humain les plus prescrits en France sont des antalgiques à base de paracétamol et des anti-inflammatoires (Dulio et Morin, 2009).

DICLOFENAC

En 2004, la consommation française de diclofenac était de 9 896 kg (Besse *et al.*, 2008). Celle-ci aurait augmenté de plus de 20 % en 2007 (rapport 2007/2004 environ égal à 1,27) d'après Besse (2010).

Selon une autre source (Sadezky *et al.*, 2008) cohérente avec la précédente, la consommation moyenne annuelle française de diclofenac est de 10 tonnes/an (consommation calculée, dans le cadre du programme KNAPPE, à partir des données de 1999 à 2006).

Cela correspond à une consommation moyenne de 0,167 g en diclofenac par habitant et par an.

2.2.2 SECTEURS D'UTILISATION

Le diclofenac est principalement utilisé dans les médicaments à usage humain.

Concernant les médicaments à usage vétérinaire, cette substance n'est plus utilisée en France. Aucune spécialité à destination des animaux n'est recensée dans le dictionnaire des Médicaments Vétérinaires⁵. D'une façon plus générale, les animaux sont extrêmement sensibles aux principes actifs des anti-inflammatoires non stéroïdiens humains⁶. Selon le Professeur Enriquez, 2011, une gamme spécifique d'anti-inflammatoire pour les animaux a été ainsi développée. Néanmoins, l'usage du diclofenac à destination vétérinaire est encore recensé dans différents pays⁷.

A notre connaissance, il n'existe aucun usage non médical du diclofenac.

⁵ <http://www.wk-vet.fr/mybdd/index.php>

⁶ A titre d'exemple, la population de trois espèces de vautours a diminué jusqu'à 99 % en Inde en raison d'une large utilisation de diclofenac chez le bétail. En se nourrissant de carcasses d'animaux ainsi traités, les vautours développeraient une insuffisance rénale mortelle en absorbant de très fortes doses d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens (The Economist. (2007). "Vultures." from http://www.economist.com/node/8521912?story_id=E1_RVNTJTN).

⁷ http://www.oie.int/fileadmin/Home/fr/Publications_%20%26_Documentation/docs/pdf/Bull_2008-2-FRA.pdf

DICLOFENAC

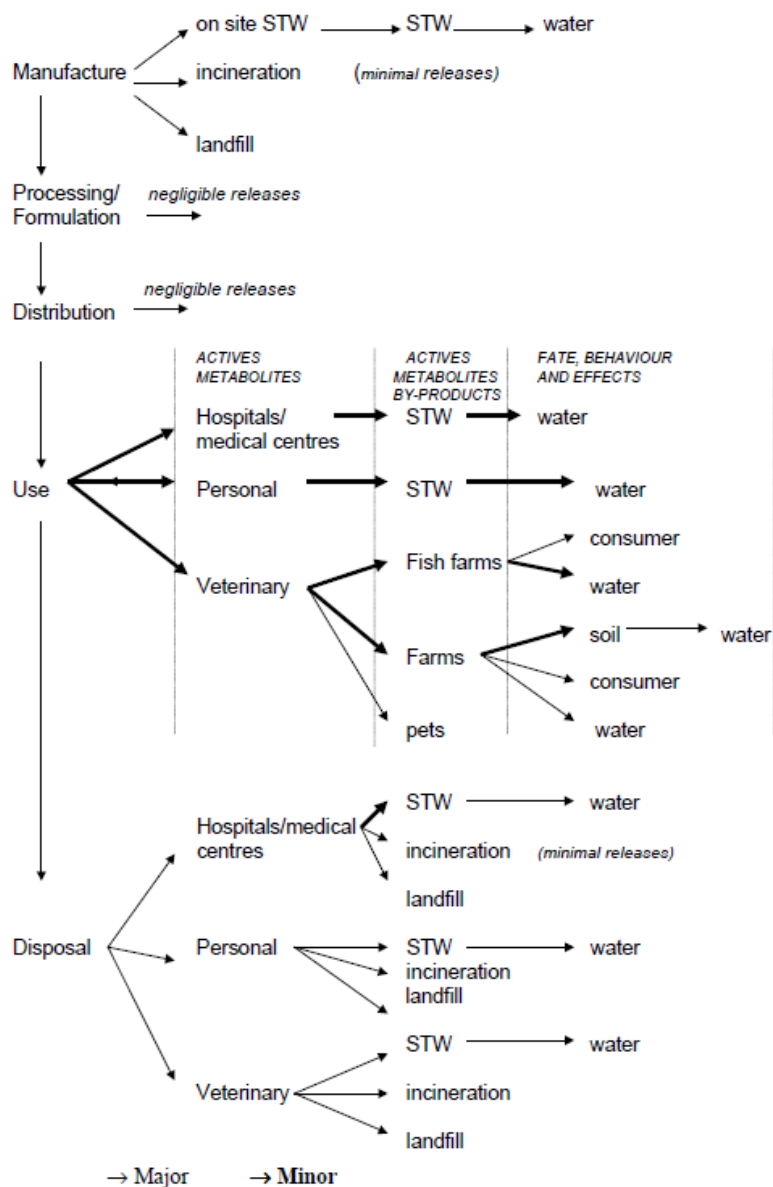
3 REJETS DANS L'ENVIRONNEMENT

Il existe différentes voies de rejet des médicaments dans l'environnement (Dulio et Morin, 2009 ; Académie de Pharmacie, 2008) :

- les rejets lors des procédés industriels de fabrication des substances (source mineure) ;
- les rejets directs des médicaments non utilisés via les déchets ménagers ou via les réseaux d'assainissement (source non négligeable) ;
- les rejets par excrétion suite à l'utilisation par le patient (source principale de contamination) ;
- les rejets d'élevages animaux (ne concerne pas le diclofénac).

Ayscough *et al.* (2002) résumant les différentes voies possibles d'émissions de substances pharmaceutiques dans l'environnement (voir Figure 6 ci-après).

DICLOFENAC



STW : Sewage treatment works - Stations de traitement des eaux usées

Figure 6. Voies de contamination de l'environnement par les médicaments (Ayscough et al., 2002).

DICLOFENAC

A partir de ces sources, les principales voies d'apport aux eaux de surface sont les effluents d'eaux usées municipales, le lessivage et le ruissellement des terres agricoles ainsi que les activités aquacoles (Pépin, 2006).

3.1 EMISSIONS NON-ANTHROPIQUES

Le diclofenac n'est pas présent naturellement dans l'environnement. Aucune émission non anthropique n'est donc observée.

3.2 EMISSIONS ATMOSPHERIQUES

3.2.1 LES EMISSIONS INDUSTRIELLES DANS LE MILIEU ATMOSPHERIQUE

- Industrie du médicament

Il n'existe que très peu de données concernant les émissions vers le milieu naturel de composés pharmaceutiques par les usines de fabrication de ces produits. Il est généralement admis que les émissions de composés thérapeutiques sont proches de zéro dans le mode de fonctionnement normal des sites de fabrication, comme en témoignent les bonnes pratiques de fabrication et la régulation des émissions suivies par les industries pharmaceutiques, aussi bien au niveau des solvants que des résidus de composés (Velagaleti *et al.*, 2002).

Lors de ce travail, nous n'avons pas identifié d'informations spécifiques concernant les rejets atmosphériques des usines de production de diclofenac. Néanmoins, celles-ci peuvent être considérées comme faibles voire négligeables.

- Incinération des médicaments

Parmi les circuits de fin de vie du diclofenac, seule l'incinération est susceptible d'émettre cette substance vers l'atmosphère. Compte tenu du fait que les médicaments non utilisés (MNU) et les déchets médicamenteux hospitaliers sont incinérés dans des installations répondant aux normes environnementales les plus strictes, avec notamment des traitements de fumées, les rejets afférents devraient être a priori insignifiants (Académie de Pharmacie, 2008) et en particulier pour le diclofenac.

A noter que depuis le 1^{er} janvier 2009, tous les médicaments collectés en pharmacie par l'association Cyclamed ne sont plus recyclés et redistribués mais incinérés.

DICLOFENAC

3.2.2 LES EMISSIONS NON INDUSTRIELLES DANS LE MILIEU ATMOSPHERIQUE

Les rejets atmosphériques de médicaments concernent un nombre limité de molécules, mais essentiellement des anesthésiques volatils de type fluothane qui sont consommés en milieu hospitalier mais aussi des médicaments comme l'eucalyptol qui sont éliminés par voie pulmonaire (Académie de Pharmacie, 2008).

Concernant le diclofenac, les émissions dans l'air semblent très faibles (voir paragraphe 4.1.3).

3.3 EMISSIONS VERS LES EAUX

3.3.1 LES EMISSIONS INDUSTRIELLES DANS LE MILIEU AQUATIQUE

Il n'existe que très peu de données concernant les émissions vers le milieu naturel de composés pharmaceutiques par les usines de fabrication de ces produits. Il est généralement admis que les émissions de composés thérapeutiques sont proches de zéro dans le mode de fonctionnement normal des sites de fabrication, comme en témoignent les bonnes pratiques de fabrication et la régulation des émissions suivies par les industries pharmaceutiques, aussi bien au niveau des solvants que des résidus de composés (Velagaleti *et al.*, 2002).

Néanmoins, il n'est pas impossible que des rejets de substances pharmaceutiques puissent se produire. Une étude allemande rapporte une évaluation de rejets de 45 kg/jour de diclofenac dans le Rhin, à Mayence, à proximité de plusieurs sites de production (Ternes, 2001 cité par Académie de Pharmacie, 2008).

3.3.2 LES EMISSIONS NON INDUSTRIELLES DANS LE MILIEU AQUATIQUE

Dans la majorité des cas, les stations d'épuration constituent le premier réceptacle des rejets humains de substances pharmaceutiques. On y retrouve les rejets issus des agglomérations et les rejets plus spécifiques des structures hospitalières (Togola, 2006).

Les apports urbains sont très variables, selon les modes de consommation, voire par région (Bussi, 2000). D'autre part, selon les saisons, la consommation en substances, et donc les apports à la station varient (Castiglioni *et al.*, 2005).

DICLOFENAC

Les flux émis par les hôpitaux peuvent être conséquents. Si on considère en moyenne que la consommation domestique d'eau est d'environ 100 litres/personne/jour (Halling-Sørensen *et al.*, 1998), la consommation en milieu hospitalier est estimée à 750 litres/lit/jour en France (Emmanuel *et al.*, 2005). Généralement, ces effluents hospitaliers subissent un premier traitement dans une station d'épuration interne au complexe, avant de rejoindre les réseaux urbains et les stations d'épuration classiques (Togola, 2006).

A ce jour, nous n'avons pas identifié d'informations spécifiques à ce sujet concernant le diclofenac.

3.4 EMISSIONS DIFFUSES

Selon l'Académie de Pharmacie (2008), l'une des principales voies d'introduction des médicaments dans l'environnement est la dispersion des médicaments au travers des déchets ménagers. En effet, les médicaments jetés avec les déchets ménagers peuvent polluer les sols et les eaux en cas d'enfouissement en décharge (Togola *et al.*, 2008).

En France, depuis 1995, une étude barométrique auprès du grand public est réalisée chaque année sur les comportements en matière de tri sélectif des MNU. L'étude est effectuée sur un panel de 1 000 personnes représentatif de la population française âgée de 18 ans et plus. En 2010, l'enquête confirme un niveau de tri élevé, puisque les $\frac{3}{4}$ des Français (74 %) déclarent déposer leurs Médicaments Non Utilisés chez le pharmacien. Ce chiffre est quasiment stable depuis dix ans (Cyclamed, 2010). En 2011, Cyclamed a fait réaliser une autre étude pour évaluer le « gisement » des médicaments non utilisés des médicaments français (Cyclamed, 2011). Cette enquête a permis d'évaluer un « gisement » en masse annuel de MNU des ménages français se situant entre 24 000 et 29 000 tonnes. Il en a été déduit que Cyclamed récupérait environ 50 % des MNU. On notera un certain écart entre les deux études. Néanmoins, comparativement au Royaume-Uni, une importante quantité des médicaments est envoyé en incinération et donc ne se retrouve pas dans les eaux de surface. Concernant le diclofenac, par un calcul « grossier » et en se basant sur une consommation de 10 tonnes/an, **on peut estimer qu'entre 2,6 et 5 tonnes par an sont jetées dans les ordures ménagères ou dans les eaux usées.**

Les pertes/fuites dans les réseaux d'assainissement, variant entre 5 et 25 %, peuvent également être à l'origine d'émissions de substances pharmaceutiques dans l'environnement. De plus, pendant des périodes de fortes pluies, si la capacité de traitement de la station d'épuration est dépassée, cela donne lieu à une émission incontrôlée de substances pharmaceutiques dans le milieu aquatique (Dulio et Morin, 2009 ; Académie de Pharmacie, 2008).

DICLOFENAC

Les animaux d'élevage sont également une source d'émissions de substances pharmaceutiques dans l'environnement par les produits vétérinaires (notamment les antiparasitaires et les antibiotiques) (Togola *et al.*, 2008). Néanmoins, comme nous l'avons vu précédemment, le diclofenac n'a plus d'usage vétérinaire en France.

Les sols peuvent être également contaminés par l'épandage sur les champs des boues des stations d'épuration (Académie de Pharmacie, 2008). L'Académie nationale de Pharmacie a fait un calcul concernant ces rejets avec pour hypothèses que :

- le rendement moyen d'élimination des médicaments est d'environ 60 % (via leur « capture » par les boues) ;
- un quart de ces produits « capturés » est stocké (soit 15 % du total des médicaments introduits dans les stations d'épuration) ;
- 50 % des boues de stations d'épuration font l'objet d'un épandage agricole.

La conclusion de ce calcul approximatif est qu'environ 7,5 % de tous les médicaments rejetés dans les eaux se retrouvent dans le milieu terrestre.

Sur cette base, on peut ainsi, toujours de manière grossière, évaluer la quantité de diclofenac émis dans le milieu terrestre via les boues d'épandage. Cette quantité serait de l'ordre de 195 à 375 kg par an pour une consommation de 10 tonnes/an.

3.5 FACTEURS D'EMISSIONS

3.5.1 FACTEURS D'EMISSIONS DES PARTICULIERS AVANT TRAITEMENT EN STATION D'EPURATION

Différentes sources de la littérature ont estimé les facteurs d'émissions pour le diclofenac et cela, avant traitement en station d'épuration. Ces études sont présentées ci-après.

Radke *et al.* (2009) ont déterminé les bilans en masse de plusieurs produits pharmaceutiques acides sur une distance de 15 km le long d'une rivière située dans le nord de la Bavière, en Allemagne. Dans ce cadre, ils ont calculé un rejet horaire moyen en amont de la station d'épuration de 63 ± 38 g/jour en diclofenac, correspondant à un rejet par habitant de 870 ± 520 µg/hab/jour.

DICLOFENAC

Kasprzyk-Hordern *et al.* (2009) ont estimé la consommation en différentes substances pharmaceutiques de communes du sud du Pays de Galles à partir des mesures réalisées à l'entrée de stations d'épuration et les données du National Health Service du Pays de Galles. Concernant le diclofenac, les valeurs varient entre 0,2 et 2,3 g/jour/1 000 habitants soit entre 200 à 2 300 µg/jour/hab.

Sadezky *et al.* (2008) reportent une consommation moyenne en diclofenac de 0,167 g par an et par habitant pour la France (valeurs estimées à partir des données recueillies entre 1999 et 2006) soit 457 µg/jour/hab.

Heberer et Feldmann, 2005 ont étudié la contribution d'un hôpital militaire et des ménages sur la charge totale en diclofenac et carbamazépine dans les effluents en entrée d'une station d'épuration municipale à Berlin. Au total, 4,4 kg de diclofenac par semaine (226 kg/an) sont déversés dans les eaux de surface par la station d'épuration, qui traite les eaux usées domestiques à la fois d'environ un million d'habitants et de grandes quantités d'effluents hospitaliers (environ 12 060 lits d'hôpital).

En résumé, les différents facteurs d'émission de diclofenac vers les stations d'épuration sont regroupés dans le Tableau 5 ci-après.

Tableau 5. Facteurs d'émission de diclofenac avant traitement.

Pays	Facteur d'émissions en µg/hab/jour	Références
Allemagne	870 ± 520	Radke <i>et al.</i> , 2009
Royaume-Uni	200 à 2 300	Kasprzyk-Hordern <i>et al.</i> , 2009
France	457	Sadezky <i>et al.</i> , 2008
Allemagne	226	Heberer et Feldmann, 2005

DICLOFENAC

3.5.2 FACTEURS D'EMISSIONS DES PARTICULIERS APRES TRAITEMENT EN STATION D'EPURATION

Des modélisations de concentrations dans les eaux de rivière ont été établies par Johnson *et al.* (2007) pour le diclofenac à partir des quantités consommées, de leur élimination chez l'homme et leur devenir potentiel dans les stations d'épuration d'un même bassin versant. Le facteur d'émissions utilisé, dans le cadre de la modélisation, pour les stations d'épuration (après traitement) est de 105 µg/hab/jour.

Miege *et al.* (2009) ont conçu une base de données afin d'évaluer l'occurrence et l'efficacité d'élimination des composés pharmaceutiques et cosmétiques dans les stations d'épuration. Ils ont répertorié 6 641 données concernant 184 composés, issues de 117 publications scientifiques (cf. paragraphe 4.2.1). De cette base de données, des concentrations moyennes en diclofenac en entrée et sortie dans les stations d'épuration (procédé à boues activées) ont été déterminées de 1,34 et 0,680 µg/L respectivement soit un rendement moyen d'environ 50 %. En confrontant ce rendement d'élimination avec les facteurs d'émissions avant traitement présentés ci-dessus, on peut calculer, de façon grossière, des facteurs d'émissions après traitement (par boues activées) en station d'épuration. Ces chiffres sont présentés dans le Tableau 6 ci-après.

Tableau 6. Facteurs d'émissions de diclofenac après traitement par boues activées.

Pays	Facteur d'émissions en µg/hab/jour
Allemagne	435
Royaume-Uni	100 à 1 150
France	228
Allemagne	113

DICLOFENAC

4 DEVENIR ET PRESENCE DANS L'ENVIRONNEMENT

4.1 COMPORTEMENT DANS L'ENVIRONNEMENT

Le comportement du diclofenac a été décrit dans les différents compartiments de l'environnement. La photodégradation et la biodégradation ont été identifiées comme les principaux processus de dégradation de la substance (Jiskra et Hollender, 2008 ; Buser *et al.*, 1998).

On notera que dans le rapport de l'Anses daté de juin 2010, l'annexe II présente, de façon générale, les différents processus influençant le comportement des résidus de médicaments dans l'environnement (AFSSA, 2010) sans précision spécifique par rapport au diclofenac.

4.1.1 DANS LE MILIEU AQUATIQUE

Dans le milieu aquatique, le devenir des médicaments 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 (Pépin, 2006). Le diclofenac présente une solubilité de 2,37 mg/L et est très peu volatil (pression de vapeur de $8,17 \cdot 10^{-6}$ Pa et constante de Henry de $1 \cdot 10^{-10}$) (Jiskra et Hollender, 2008).

Le diclofenac fait partie de la famille des acides carboxyliques et possède une constante pKa de 4,16, expliquant sa présence sous forme d'ions négativement chargés dans les eaux de pH supérieur à 5.

o Bioaccumulation

Selon Stamm *et al.* (2008) cités par Jiskra et Hollender (2008), pour les produits pharmaceutiques polaires dont le coefficient de partage octanol-eau (log Kow) est inférieur à 4,5, la bioaccumulation n'est généralement pas significative. Concernant le diclofenac, ce coefficient est de 4,51 donc il est possible qu'il possède une tendance à la bioaccumulation.

DICLOFENAC

○ Hydrolyse

Comme les produits pharmaceutiques sont principalement fabriqués pour être absorbés par voie orale, ils sont conçus de façon à être insensibles aux réactions chimiques comme l'hydrolyse (Andreozzi *et al.*, 2003).

○ Photodégradation

Le processus de photodégradation se différencie entre deux mécanismes : photolyse directe et indirecte. En ce qui concerne la photolyse directe, la molécule pharmaceutique absorbe le rayonnement solaire, ce qui conduit à une rupture de la molécule. La photolyse indirecte implique des molécules naturelles (photo-sensibilisantes) tels que les nitrates générant des espèces réactives sous l'effet des radiations solaires.

La photodégradation dépendant de l'intensité lumineuse : Andreozzi *et al.* (2003) ont exposé des échantillons de diclofenac dilués dans l'eau à différentes intensités lumineuses, simulant différentes latitudes et les saisons. Ils ont montré que la situation géographique n'est pas vraiment importante pour l'efficacité de la photodégradation en été, mais que des différences importantes entre les différentes latitudes, en particulier en hiver, peuvent se produire. Un temps de demi-vie aquatique de 5 jours a été estimé pour le diclofenac à une latitude de 50°N et en hiver. De faibles intensités lumineuses au nord en hiver peuvent réduire l'efficacité de la photodégradation de façon drastique. Le spectre d'adsorption du diclofenac et du rayonnement UV se chevauche entre 300 à 330 nm. Bartels et von Tümpling (2007) ont constaté une diminution beaucoup plus lente du diclofenac par temps de pluie et nuageux par rapport aux jours ensoleillés. La photodégradation est également fonction de la profondeur de la colonne d'eau.

Buser *et al.* (1998) ont déterminé expérimentalement un temps de demi-vie par photodégradation inférieur à 1 heure pour le diclofenac dans les lacs (en octobre et à une latitude 47° N) montrant ainsi que le processus de photodégradation pouvait contribuer à l'élimination rapide du diclofenac dans les milieux.

Andreozzi *et al.* (2003) ont également étudié le rôle des molécules naturelles photo-sensibilisantes. Les résultats pour le diclofenac ont montré un temps de demi-vie jusqu'à 1,6 fois plus rapide pour des concentrations en nitrate de 10 mg/L. D'autre part, une concentration en acide humique de 5 mg/L réduit le taux de photodégradation du diclofenac en absorbant la lumière (temps de demi-vie 2,2 fois plus important).

A noter qu'Aguera *et al.* (2005) ont identifié plusieurs produits de photodégradation.

DICLOFENAC

○ Biodégradation

Selon Stamm *et al.* (2008), la biodégradation joue un rôle majeur en tant que « puits » pour de nombreux produits pharmaceutiques et a lieu principalement dans les stations d'épuration. La biodégradation se produit également dans le milieu aquatique. Par exemple, Gröning *et al.* (2007) ont détecté trois métabolites issus de la biodégradation du diclofenac (le 4'hydroxy-diclofenac, 5-hydroxy-diclofenac et le 5-hydroxydiclofenac quinone imine).

4.1.2 DANS LE MILIEU TERRESTRE

Le comportement des médicaments 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, 2008).

Les mécanismes généraux de migration des substances dans les sols sont la percolation, le ruissellement et le lessivage.

Scheytt *et al.* (2005) ont déterminé des coefficients de sorption du diclofenac dans des sédiments sableux. Cette étude a montré une sorption très dépendante du type de sédiment. Même des sédiments possédant un contenu en carbone organique comparable montrent des valeurs de sorption différentes. Ainsi, ces travaux ont montré que la sorption du diclofenac, même dans les sols sableux, est confirmée.

De plus, si le produit pharmaceutique est apporté en surface du sol, avant de parvenir à la nappe, celui-ci doit s'infiltrer au travers de la zone non saturée de l'aquifère et en premier lieu au travers des horizons pédologiques. Un retard à l'infiltration et/ou une rétention des produits peuvent être alors observés. Chefetz *et al.* (2008) signalent ainsi la rétention de la carbamazépine et du diclofenac dans les 5 à 15 premiers centimètres du sol. A titre d'exemple, des essais sur colonnes (Scheytt *et al.*, 2006) montrent aussi un facteur de retard⁸ au transfert qui est de 4,8 pour le diclofenac.

⁸ Exprime le retard d'un contaminant pendant son transport dans l'eau dû à son adsorption sur la matière organique du sol.

DICLOFENAC

4.1.3 DANS L'ATMOSPHERE

Comme nous l'avons vu précédemment, les rejets médicamenteux vers l'atmosphère sont faibles (Académie de Pharmacie, 2008). La tension de vapeur et la constante d'Henry du diclofenac, respectivement de $8,17 \cdot 10^{-6}$ Pa et constante de Henry de $1 \cdot 10^{-10}$, indiquent qu'il est très peu volatil et peu enclin à se diffuser vers l'air à partir des milieux terrestres et aquatiques (Jiskra et Hollender, 2008).

Dans l'atmosphère, le comportement des médicaments va être, comme pour la plupart des composés organiques, principalement contrôlé par les réactions avec les radicaux hydroxyles (OH) en influençant leur temps de résidence dans la troposphère (US EPA, 2000 cité par Pépin, 2006). De plus, d'après cette même source, la photolyse directe et les réactions avec les radicaux nitrates et avec l'ozone contribuent à leur élimination de l'atmosphère.

Le temps de demi-vie dans l'atmosphère du diclofenac a été calculé à 2 heures (HSDB, 2011).

DICLOFENAC

4.2 PRESENCE DANS L'ENVIRONNEMENT

De nombreuses initiatives (campagnes de surveillance et projets de recherche) ont à ce jour été menées pour évaluer les niveaux d'occurrence des résidus médicamenteux dans l'environnement. En France, par exemple, les agences de l'eau ont été chargées, dans le cadre de l'Action 11 du PNSE1 (Plan National Santé-Environnement), d'investiguer la présence des résidus médicamenteux dans les eaux naturelles (surface, souterraines) et quelques rejets de station d'épuration domestique.

L'eau de surface est sans doute le milieu environnemental le plus concerné (pour les médicaments à usage humain) et aussi le plus étudié, compte tenu du fait que la source principale de médicaments dans l'environnement est le résultat de l'utilisation par le patient et du traitement des rejets domestiques et hospitaliers dans les stations d'épuration (Dulio et Morin, 2009). Toutefois, comme nous l'avons vu précédemment, le milieu terrestre peut également être concerné de façon non négligeable par la présence de diclofenac.

Un mélange de composés pharmaceutiques sous forme inchangée et des produits de dégradation se retrouvent dans les eaux brutes et dans les eaux traitées à la sortie des stations d'épuration à des niveaux de concentration qui peuvent aller du ng/L jusqu'à quelques µg/L (Dulio et Morin, 2009).

4.2.1 DANS LE MILIEU AQUATIQUE

Un recensement non exhaustif de différentes études de la littérature est présenté ci-après. Celui-ci est organisé suivant le type de milieu aquatique (eau de surface, souterraine, boissons...). Un tableau de synthèse est présenté à la fin de ce paragraphe.

- Dans les eaux de surface

Les résultats de l'étude de Budzinski et Togola (2006) réalisée entre mars 2002 et juin 2005 dans différents estuaires français et concernant le diclofenac sont présentés dans le Tableau 7 ci-après :

DICLOFENAC

Tableau 7. Concentrations extrêmes (ng/L) mesurées dans les différents estuaires en France (Budzinski et Togola, 2006).

	Gironde	Loire	Adour	Seine
Concentration en diclofenac	LD à 1	LD à 6	8 à 23	0 à 28

LD : Limite de Détection

Togola et Budzinski (2008) ont également mis en évidence une contamination des eaux de surface de l'Hérault par, entre autre, le diclofenac avec des concentrations minimales et maximales, respectivement de 1,36 et 33,2 ng/L.

Des modélisations de concentrations dans les eaux de rivière ont été établies par Johnson *et al.* (2007) pour le diclofenac à partir des quantités consommées, de leur élimination chez l'homme et leur devenir potentiel dans les stations d'épuration d'un même bassin versant. Les résultats de cette étude ont mis en évidence des teneurs en diclofenac de l'ordre de 1 ng/L. Néanmoins, à quelques endroits, notamment en aval de petites stations d'épuration, des concentrations supérieures à 25 ng/L ont été calculées.

Une campagne de mesure exploratoire a été menée par l'Agence de l'Eau Artois-Picardie (2010) dans le but de dresser une image ponctuelle de la présence des substances médicamenteuses dans les eaux de surface du bassin Artois-Picardie (Agence de l'eau Artois-Picardie, 2010). Les prélèvements ont été effectués en juin 2010 sur des milieux soumis à de faibles pressions anthropiques ainsi que sur des milieux où les pressions sont identifiées. Au total, 38 sites ont été sélectionnés et 54 substances médicamenteuses analysées (dont le diclofenac), à usage humain et/ou vétérinaire, représentant différentes classes thérapeutiques. Les résultats ont mis en évidence la présence de 8 substances médicamenteuses appartenant à 6 classes thérapeutiques différentes, sur un total de 20 stations. La carbamazépine (anti-épileptique) et le diclofenac sont les substances les plus présentes dans le bassin. La gamme de concentration en Artois-Picardie pour le diclofenac est de 0,02 à 0,2 µg/L. Cette gamme de concentrations est cohérente avec celle rapportée d'après la littérature par Garric et Ferrari (2005) et Johnson *et al.* (2007) (cf. ci-dessus) dans les eaux de surface, à savoir entre 0,001 et 0,2 µg/L. A noter que dans le rapport de l'Agence de l'Eau Artois-Picardie, il est bien spécifié que les résultats sont à nuancer : les limites de quantification des laboratoires sont trop élevées par rapport aux niveaux de concentrations des substances médicamenteuses habituellement retrouvées dans les eaux de surface. La limite de quantification du diclofenac était de 0,02 µg/L.

DICLOFENAC

Une campagne de mesure lancée en 2006 par l'Agence de l'Eau Adour-Garonne a mis en évidence des concentrations en diclofenac inférieures à 62 ng/L dans 10 % des échantillons d'eaux brutes analysés (Dulio et Morin, 2009).

Dans le cadre d'une campagne de surveillance organisée par le Joint Research Centre, plus de 100 rivières des 27 pays européens ont été échantillonnées afin d'évaluer l'occurrence des polluants organiques polaires persistants en Europe. 35 composés ont été sélectionnés et analysés dont des substances pharmaceutiques (Loos *et al.*, 2009). Pour l'ensemble de ces pays, la fréquence de détection du diclofenac était de 83 %, la concentration moyenne de 17 ng/L, la médiane de 5 ng/L et une concentration maximale de 247 ng/L (maximum mesuré en Hongrie) et une limite de détection de 1 ng/L.

Dans le cadre du programme européen KNAPPE (Knowledge and Need Assessment on Pharmaceutical Products in Environmental waters) dont l'objectif est de définir l'état de l'art sur les produits pharmaceutiques à usage humain dans les milieux aquatiques, des mesures de substances pharmaceutiques ont été réalisées en Europe. Les principaux résultats pour les concentrations mesurées dans les eaux de surface en diclofenac sont présentés dans le Tableau 8 ci-dessous (Sadezky *et al.*, 2008) :

Tableau 8. Concentrations en diclofenac mesurées dans le cadre du programme KNAPPE - eaux de surface (Sadezky *et al.*, 2008).

	Eau de surface		
	Nombre d'échantillons	Conc. moyenne en µg/L	Conc. maximale en µg/L
Diclofenac	85	0,0023	0,173

DICLOFENAC

L'Agence de l'eau Seine Normandie a ciblé des sites destinés à la production d'eau pour consommation humaine - nappes souterraines peu profondes non captives, sources et forages (certains karstiques) - caractérisés par un environnement de surface représentatif d'une pression homogène (ex. élevage, industrie, domestique, etc.). Quatre campagnes de mesure ont été réalisées entre 2006 et 2008. Sur chacun des 151 échantillons prélevés, 30 molécules médicamenteuses ou dérivés, appartenant à 8 classes thérapeutiques particulièrement utilisées et dotées d'une certaine persistance dans l'environnement ont été recherchées, y compris des métabolites (Tracol et Duchemin, 2009). Le diclofenac faisait partie des molécules médicamenteuses recherchées lors de ces campagnes de mesure. Dans les eaux souterraines, le diclofenac appartient au groupe de molécules les plus souvent détectées avec des concentrations comprises entre 5 et 30 ng/L. Dans les eaux superficielles, les concentrations en diclofenac se sont révélées inférieures à 10 ng/L (limite de quantification de l'ordre du ng/L).

- Dans les eaux souterraines

Les eaux souterraines n'englobent pas que les nappes phréatiques. Elles représentent un ensemble assez hétérogène dont la vulnérabilité est très variable selon la profondeur, la nature des terrains et la protection géologique (Académie de Pharmacie, 2008). Les écarts de concentration suivants ont été observés pour de nombreux médicaments à Berlin (mesures réalisées entre le mois de mai et celui de décembre 1999) par Heberer (2002). Concernant le diclofenac, la gamme de concentrations est de « non détecté » à 380 ng/L⁹.

⁹ Cette source ne précise la limite de détection associée à ces mesures.

DICLOFENAC

- Dans les eaux de boisson

Une étude sur les résidus médicamenteux dans les eaux de consommation a été confiée à l'Anses par la Direction générale de la santé afin d'estimer l'occurrence de ces résidus (Anses, 2011). Ainsi, une campagne nationale de mesures de 45 substances pharmaceutiques d'origine humaine, vétérinaire ou de leurs métabolites a été lancée sur la base d'une liste établie par l'Anses et l'Afssaps¹⁰. Bien que le diclofenac n'appartienne pas à la liste des molécules prioritaires établie par l'Anses et l'Afssaps, il a été ajouté à la liste des molécules recherchées en raison de sa présence dans l'essai inter-laboratoire et du fait qu'il est fréquemment cité dans la littérature. La stratégie de sélection des sites de prélèvements a permis de couvrir près d'un quart de la population en France métropolitaine et dans les DOM. Tous les départements ont pu être investigués. Les prélèvements ont été effectués sur des ressources utilisées pour la production d'eau destinée à la consommation humaine (eau de surface et eau souterraine) et sur des eaux traitées, en sortie de station de potabilisation.

Concernant le diclofenac, une concentration maximale de 16 ng/L a été mesurée dans les eaux brutes avec une fréquence de détection de 2,6 % et une fréquence de résultats quantifiables de 1,1 %. Dans les eaux traitées, ce composé n'a pas été détecté, ni quantifié.

Les principaux résultats de cette étude sont les suivants :

- pour environ 75 % des échantillons d'eau traitée qu'elles soient d'origine souterraine ou superficielle, aucune des 45 molécules n'a été quantifiée (hors caféine qui est, par ailleurs, un marqueur de l'activité humaine) ;
- pour les 25 % d'échantillons positifs, les analyses révèlent généralement la présence simultanée d'une à quatre molécules ;
- parmi les 45 molécules recherchées, 26 n'ont jamais été retrouvées, dix-neuf ont été détectées au moins 1 fois, parmi lesquelles 5 étaient présentes à des concentrations trop faibles pour pouvoir être quantifiées ;
- hormis la caféine, les molécules les plus fréquemment retrouvées sont, selon un ordre décroissant, la carbamazépine (anti-épileptique) et son principal métabolite (10-11 époxycarbamazépine) ainsi que l'oxazépam (anxiolytique) qui est à la fois une molécule mère et un métabolite de benzodiazépines et l'hydroxyibuprofène, métabolite de l'ibuprofène (la fréquence de détection de du diclofenac dans les eaux traitées est de l'ordre de 1,4 %) ;
- plus de 90 % des échantillons présentent une concentration maximale cumulée inférieure à 25 ng/L et moins de 5 % des échantillons présentent une concentration maximale cumulée supérieure à 100 ng/L ;

¹⁰ AFSSA (2008). Hiérarchisation des résidus de médicaments d'intérêt pour l'analyse des ressources et des eaux traitées.

DICLOFENAC

- la comparaison entre les eaux traitées et les eaux brutes montre un bon abattement (60 %) obtenu par désinfection (chlore) et une efficacité de l'ordre de 75 à 80 % pour les filières de filtration et les traitements poussés.

Jones *et al.* (2005) ont fait une revue des contaminations des eaux de boisson à travers le monde. Le diclofenac est parmi les composés présents avec une concentration maximale de 6 ng/L mesurée en Allemagne.

- Dans les stations d'épuration

Ce paragraphe traite des différents niveaux de concentrations en diclofenac mesurées dans les eaux brutes et les effluents de stations d'épuration afin d'évaluer la présence de cette substance dans le milieu aquatique. L'efficacité des différents types de traitement en station d'épuration est explicitée dans la dernière partie de cette fiche technico-économique, partie relative aux traitements des rejets de diclofenac (voir paragraphe 5.1).

Les concentrations mesurées en station d'épuration pour le diclofenac dans le cadre du programme Knappe, sont présentées dans le Tableau 9 ci-après (Sadezky *et al.*, 2008).

Tableau 9. Concentrations en diclofenac mesurées dans le cadre du programme Knappe - stations d'épuration (Sadezky *et al.*, 2008).

	En entrée de station d'épuration			En sortie de station d'épuration		
	Nombre d'échantillons	Conc. moyenne en µg/L	Conc. maximale en µg/L	Nombre d'échantillons	Conc. moyenne en µg/L	Conc. maximale en µg/L
Diclofenac	5	3,309	5,218	46	0,313	0,92

Le projet AMPERES a pour objectifs de mesurer la composition en micropolluants des eaux usées et traitées et de quantifier l'efficacité d'élimination de différentes filières d'épuration vis-à-vis de ces contaminants (boues activées, biofiltration, filtres plantés de roseaux, bioréacteurs à membranes immergées, traitement tertiaire oxydant ou filtrant).

DICLOFENAC

Dans le cadre de ce projet, 33 substances pharmaceutiques (dont le diclofenac) et 5 hormones ont été choisies en tant que substances cibles à retenir dans le projet. Soulier *et al.* (2011) ont montré que les anti-inflammatoires sont quantifiés dans 80 à 97 % des échantillons dans les eaux brutes, entre 80 et 100 % dans les eaux traitées secondaires et sont légèrement moins souvent quantifiées dans les eaux traitées tertiaires (de 50 à 81 %). Concernant le diclofenac, il est quantifié dans plus de 90 % des échantillons d'eaux brutes, 100 % des échantillons dans les eaux traitées secondaires et plus de 80 % dans les échantillons d'eaux traitées tertiaires. On notera que, dans le cas du traitement secondaire, le diclofenac appartient au groupe de substances pour lequel il existe une grande variabilité sur les rendements d'élimination avec des écarts supérieurs à 20 %.

En entrée de station d'épuration, le diclofenac appartient au groupe de substances, quantifié dans des gammes de concentrations allant du centième de $\mu\text{g/L}$ à la dizaine de $\mu\text{g/L}$. En aval de traitement secondaire, le diclofenac appartient au groupe de substances quantifié dans des gammes de concentrations allant de quelques dixièmes de $\mu\text{g/L}$ à quelques $\mu\text{g/L}$.

Miege *et al.* (2009) ont conçu une base de données afin d'évaluer l'occurrence et l'efficacité d'élimination des composés pharmaceutiques et cosmétiques dans les stations d'épuration. Ils ont répertorié 6 641 données concernant 184 composés, issues de 117 publications scientifiques. L'exploitation de ces données a permis, d'une part, d'identifier les composés les plus étudiés et, d'autre part, de déterminer des valeurs étayées :

- de fréquences de quantification ;
- de concentrations dans la phase dissoute des eaux résiduaires urbaines [influent] et des eaux épurées [effluent] ;
- de rendements d'élimination de ces composés dans les stations d'épuration.

Le diclofenac fait partie des produits pharmaceutiques et cosmétiques les plus recherchés dans les eaux résiduaires brutes et traitées. Le diclofenac est donc parmi les substances les plus documentées car souvent prescrites par les médecins et donc rejetées régulièrement dans l'environnement via les stations d'épuration. L'étude de Miege *et al.* (2009) a mis en évidence les valeurs suivantes pour le diclofenac dans les stations d'épurations avec un procédé à boues activées (Tableau 10) :

DICLOFENAC

Tableau 10. Concentrations en diclofenac dans les stations d'épuration avec un procédé à boues activées (Miege *et al.*, 2009).

	Moyenne	RSD (%)	Médiane	Minimale	Maximale	n	Fréquence de quantification (%)
Concentrations dans les eaux brutes (µg/L)	1,34	83	0,997	0,105	4,11	91	81
Concentrations dans l'effluent (µg/L)	0,680	82	0,420	0,0350	1,95	101	85

RSD : écart type relatif

Les concentrations en produits pharmaceutiques dans les eaux brutes dépendent essentiellement du degré de prescription et de la métabolisation par l'organisme humain. Elles peuvent également varier en fonction de la transformation des composés dans les réseaux de collecte (en amont de la station d'épuration) et de la dilution par les eaux claires parasites (pouvant atteindre 50 % dans les réseaux) selon les auteurs.

Les concentrations dans les effluents vont, quant-à-elles, dépendre principalement des concentrations dans les eaux brutes et du rendement d'élimination dans la station d'épuration (Miege *et al.*, 2009).

- Dans les eaux marines

En France, des prélèvements ont été réalisés dans la Calanque de Cortiou à environ 300 m du rejet de la station d'épuration de Marseille qui ne réalise pas de traitement biologique. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (dont le diclofenac) présentent de très forts niveaux de concentrations, compris entre 200 et 8 000 ng/L selon les composés (Budzinski et Togola, 2006).

Les données sur la contamination de ce milieu par les substances pharmaceutiques sont relativement peu nombreuses. Un rapport du projet KNAPPE réunit des données de mesures de contamination des eaux marines côtières dans le monde (Sadezky *et al.*, 2008). Concernant le diclofenac, les concentrations marines côtières rapportées en France sont de 0,032 µg/L pour la moyenne des concentrations et de 0,101 µg/L pour la concentration maximale (ces valeurs sont calculées à partir de 8 données).

Thomas *et al.* (2007) ont noté des concentrations en diclofenac dans les eaux marines côtières comprises entre < 0,008 et 0,195 µg/L pour une concentration médiane de 0,008 µg/L (concentrations mesurées dans des estuaires au Royaume-Uni). Ces valeurs sont comparables à celles mesurées dans le cadre du projet KNAPPE.

DICLOFENAC

Le Tableau 11 ci-après reprend de façon synthétique les différentes concentrations mesurées en diclofenac dans les différents compartiments du milieu aquatique.

Tableau 11. Concentrations en diclofenac mesurées dans le milieu aquatique.

	Localisation	Concentration en diclofenac [ng/L]	Références
Eaux de surface & eaux souterraines	France (Hérault)	1,36 à 33,2	Togola et Budzinski, 2008
	France (Bassin Artois-Picardie)	20 à 200	Agence de l'eau Artois-Picardie, 2010
	Allemagne (Rhin)	150	Ternes, 1998
	Europe	17 (moyenne) 5 (médiane) 247 (max)	Loos <i>et al.</i> , 2009
	Allemagne (Berlin)	n.d. à 380	Heberer, 2002
	France	2,3 (moyenne) 173 (max)	Sadezky <i>et al.</i> , 2008 - Knappe
Eaux de boisson	France	16 (max eaux brutes) non détecté (eaux traitées)	Anses, 2011
	France (bassin Seine Normandie)	5 à 30 (eaux souterraines) < 10 (eaux superficielles)	Tracol et Duchemin, 2009
	Allemagne	6 (max)	Jones <i>et al.</i> , 2005
Stations d'épuration	France	entrée : 3 309 (moy) et 5 218 (max) sortie : 313 (moy) et 920 (max)	Sadezky <i>et al.</i> , 2008 - Knappe
	Synthèse bibliographique (littérature internationale)	entrée : 1 340 (moy), 997 (med) et 4 110 (max) sortie : 680 (moy), 420 (med) et 1 950 (max)	Miege <i>et al.</i> , 2009
Estuaires	France	entre 0 et 28 (Seine)	Budzinski et Togola, 2006
Eaux marines	France	32 (moy) et 101 (max)	Sadezky <i>et al.</i> , 2008 - Knappe
	Royaume-Uni	< 8 et 195 avec 8 (med)	Thomas <i>et al.</i> , 2007

n.d. : non détecté

DICLOFENAC

- Dans les sédiments

Lors de ce travail, nous n'avons identifié que peu de données sur les concentrations en produits pharmaceutiques dans les sédiments. Les principales sources de médicaments dans le sol et les sédiments sont considérés être les antibiotiques et les hormones de croissance qui sont utilisés dans l'agriculture plutôt qu'en médecine humaine (Stockholm County Council, 2005 ; Thiele-Bruhn, 2003).

Le BRGM a réalisé des campagnes de mesure dans le bassin Loire-Bretagne en 2006 (Togola *et al.*, 2008). Une douzaine de points de prélèvements répartis sur le bassin ont été suivis. Ces points comprenaient des eaux de surface, des eaux côtières/estuariennes, des eaux souterraines et des sédiments. Le diclofenac fait parti des substances pharmaceutiques étudiées lors de ces campagnes de mesure. Néanmoins, le diclofenac n'appartient pas au groupe de substances les plus fréquemment détectées dans cette matrice (au contraire du propranolol, un bêtabloquant ou l'acide salicylique).

4.2.2 DANS LE MILIEU TERRESTRE

Les principales sources de médicaments dans le sol et les sédiments sont considérés être les antibiotiques et les hormones de croissance qui sont utilisés dans l'agriculture et plutôt qu'en médecine humaine (Stockholm County Council, 2005 ; Thiele-Bruhn, 2003).

Toutefois, lors de ce travail, nous n'avons pas identifié d'informations spécifiques sur les concentrations en diclofenac dans les sols.

4.2.3 DANS L'ATMOSPHERE

Lors de ce travail, nous n'avons pas identifié d'informations spécifiques sur les concentrations en diclofenac dans l'atmosphère.

DICLOFENAC

5 PERSPECTIVES DE RÉDUCTION DES EMISSIONS

Les médicaments apportent une contribution majeure à l'amélioration de la santé des populations humaines à l'accroissement de l'espérance de vie ainsi qu'à la qualité des soins. Néanmoins, depuis plusieurs années, les conséquences environnementales de leur utilisation humaine et animale sont étudiées. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, les progrès de l'analyse physico-chimique ont permis de mettre en évidence la présence de traces de substances médicamenteuses et de leurs dérivés ou métabolites dans des eaux superficielles et souterraines, dans des eaux résiduaires, dans des boues de stations d'épuration, ... Les risques pour l'homme et l'environnement, sont actuellement encore peu connus. Mais la présence dans l'environnement de ces substances pourraient s'accroître dans les années à venir, vu l'évolution démographique en Europe vers des sociétés de plus en plus vieillissantes, conduisant à un accroissement sensible de la consommation de produits pharmaceutiques.

5.1 LES STATIONS D'EPURATION

L'élimination des résidus pharmaceutiques dans les stations d'épuration et dans les usines de production d'eau potable a été étudiée dans le cadre du projet KNAPPE (cf. paragraphe 4.2.1 ; Buntner, 2008). L'influence de la configuration du réacteur, le temps de séjour des boues (SRT), le temps de séjour hydraulique (HRT), la température (saison), les conditions redox et la concentration des substances pharmaceutiques spécifiques dans les eaux usées en entrée et sortie de stations d'épuration sont les paramètres recensés pour la comparaison des différentes technologies.

Concernant le diclofenac, les conclusions sont les suivantes :

Cette substance est faiblement éliminée pour un temps de séjour dans les boues inférieur à boues inférieur à 20 jours. L'augmentation du SRT (pour des périodes supérieures à 20 jours) supérieures à 20 jours) semble améliorer l'élimination de cette substance (cf. CASP : *Conventional Activated Sludge Processes (boues actives)* ; CASP-TF - *Conventional Activated Sludge Processes combined with Trickling Filter (boues actives couplé à un lit bactérien)*, SBR - *Sequencing Batch Reactor (boues actives par traitement séquentiel)*; MBR - *Membrane Biological Reactor (bioréacteur à membrane)*; FBR - *Fixed Bed Reactor* ; Lagoon (*lagunes*).

- Figure 7 a) ;

DICLOFENAC

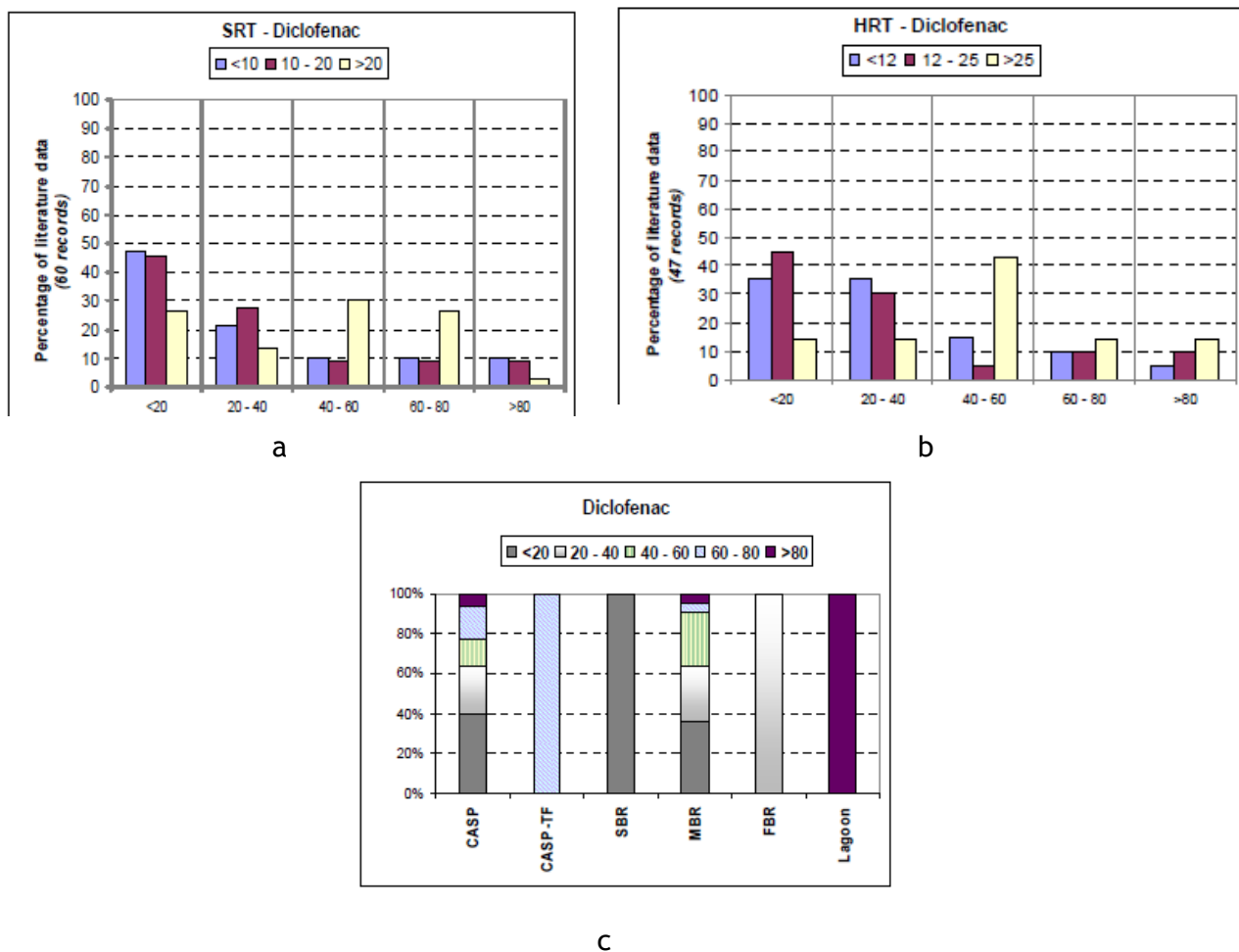
Le diclofenac se révèle être plus sensible aux temps de rétention hydraulique supérieurs à 25 heures (cf. *CASP : Conventional Activated Sludge Processes (boues actives)* ; *CASP-TF - Conventional Activated Sludge Processes combined with Trickling Filter (boues actives couplé à un lit bactérien)*, *SBR - Sequencing Batch Reactor (boues actives par traitement séquentiel)*; *MBR - Membrane Biological Reactor (bioréacteur à membrane)*; *FBR - Fixed Bed Reactor ; Lagoon (lagunes)*).

- Figure 7 b) ;

Concernant l'influence de la configuration du réacteur, les réacteurs de boues activées activées couplés avec un filtre biologique ou les lagunes montrent un bon abattement du diclofenac (cf. *CASP : Conventional Activated Sludge Processes (boues actives)* ; *CASP-TF - Conventional Activated Sludge Processes combined with Trickling Filter (boues actives couplé à un lit bactérien)*, *SBR - Sequencing Batch Reactor (boues actives par traitement séquentiel)*; *MBR - Membrane Biological Reactor (bioréacteur à membrane)*; *FBR - Fixed Bed Reactor ; Lagoon (lagunes)*).

- Figure 7 c) ;
- Il y a très peu d'informations disponibles sur l'influence des conditions redox sur l'élimination des substances médicamenteuses ;
- Il n'y a pas d'influence des conditions climatiques sur l'élimination des substances médicamenteuses ;
- Les solutions de pré ou post-traitement telle que l'ozonation peuvent se révéler efficace (A noter que les données sont essentiellement disponibles concernant les process d'ozonation).

DICLOFENAC



CASP : Conventional Activated Sludge Processes (boues actives) ; CASP-TF - Conventional Activated Sludge Processes combined with Trickling Filter (boues actives couplé à un lit bactérien), SBR - Sequencing Batch Reactor (boues actives par traitement séquentiel); MBR - Membrane Biological Reactor (bioréacteur à membrane); FBR - Fixed Bed Reactor ; Lagoon (lagunes).

Figure 7. Elimination du diclofenac dans les stations d'épuration en fonction du temps de séjour des boues en jour (a), du temps de séjour hydraulique en heure (b) et du type de réacteur (c) (Buntner, 2008).

DICLOFENAC

Dans le cadre du projet AMPERES, des études ont été conduites sur 21 stations d'épuration afin d'estimer la composition en substances pharmaceutiques des eaux usées et traitées. Au cours du projet, 21 stations d'épuration ont été étudiées dont 12 filières différentes. Les analyses ont porté sur 81 échantillons d'eaux dont 32 eaux usées brutes, 33 eaux traitées secondaires et 16 eaux traitées tertiaires. Cette étude a permis de comparer l'efficacité de différents procédés d'épuration sur la base des rendements d'épuration. En comparant les concentrations en entrée et en sortie de traitements secondaires (boues activées, biofiltration, bioréacteur à membrane immergées, filtres plantés de roseaux, lit bactérien), il a été mis en évidence que les procédés d'épuration secondaires permettent une « bonne » élimination des substances pharmaceutiques, sans les éliminer totalement (les traitements biologiques secondaires de type boues activées en aération prolongée imposent des rendements supérieurs à 70 % pour 50 % des substances pharmaceutiques étudiées). Néanmoins, on notera que le diclofenac appartient au groupe de substances pour lequel il existe une grande variabilité sur les rendements d'élimination avec des écarts supérieurs à 20 %. (Soulie *et al.*, 2011).

Concernant les traitements tertiaires, deux types ont été étudiés lors des campagnes de mesure : les traitements d'affinage (décantation rapide, filtration sur sable et lagunage tertiaire) et les traitements avancés (ozonation, filtration sur charbon actif et osmose inverse). Il a été montré que les traitements tertiaires appliquent une élimination plus poussée des substances pharmaceutiques des eaux. Cette diminution est plus importante dans le cas de traitement tertiaires avancés. Le Tableau 12 ci-dessous indiquent les rendements d'élimination complémentaires (%) de la filière eau par traitement tertiaire (Soulie *et al.*, 2011).

DICLOFENAC

Tableau 12. Rendements d'élimination complémentaire (%) de la filière eau par traitement tertiaire (Soulie *et al.*, 2011).

Substance	Filières tertiaires d'affinage			Filières tertiaires avancées		
	décantation rapide	filtration sur sable	Lagunage de finition	Ozonation	Filtration sur charbon actif	Osmose inverse
Diclofenac						
Rendement inférieur à 30 %						
Rendement compris entre 30 et 70 %						
Rendement supérieur à 70 %						

Les valeurs de concentration des substances pharmaceutiques dans les boues sont faibles, elles sont de l'ordre de la centaine de ng/g de masse sèche. Les bilans de matières montrent que le phénomène prépondérant pour les substances pharmaceutiques n'est pas l'accumulation dans les boues, mais la dégradation.

D'autre part, Miege *et al.* (2009) ont montré que les rendements d'élimination des produits pharmaceutiques obtenus par décantation primaire sans addition de réactifs physico-chimiques sont faibles (inférieurs à 40 %) au regard de ceux obtenus avec des procédés biologiques pouvant dépasser 90 %. Les rendements des bioréacteurs à membranes immergées sont équivalents à ceux d'un procédé à boues activées faible charge pour plusieurs composés comme le diclofenac. Les rendements des lagunes naturelles semblent également comparables à ceux des procédés à boues activées faible charge. Cela peut s'expliquer par les forts temps de séjour hydraulique, un temps de séjour des boues élevé (plusieurs années) et par le phénomène de photodégradation.

Pour chaque type de procédé, Miege *et al.* (2009) se sont également intéressés à l'effet de concentration dans les eaux brutes sur le rendement vis-à-vis des produits pharmaceutiques et cosmétiques. Ils ont observé un rendement d'élimination plus élevé pour le diclofenac lorsque la concentration dans les eaux brutes est plus forte avec le procédé à boues activées faible charge. Les données collectées dans la base de données ne permettent cependant pas de conclure quand à l'influence des paramètres opératoires (temps de rétention hydraulique, temps de séjour des boues ou température au sein des réacteurs biologiques).

DICLOFENAC

Un autre axe de réduction des émissions au niveau des stations d'épuration est la réduction des pertes/fuites dans les réseaux d'assainissement qui peuvent varier entre 5 et 25 % (Dulio et Morin, 2009 ; Académie de Pharmacie, 2008).

Selon le rapport de l'Académie de Pharmacie (2008), le coût engendré par une optimisation des STEP pour l'élimination de traces de molécules indésirables est considérable et pourrait conduire à réaliser des filières technologiques proches de celles utilisées en production d'eau potable ce qui serait économiquement très important. Un rapport de l'Agence de la Protection Environnementale (EPA) de Suède montre que des traitements supplémentaires dans les STEP doubleraient leur consommation d'énergie et augmenteraient la facture d'eau des particuliers de 10 à 100 % (Bocaly, 2010).

Dans un premier temps, les préconisations du rapport de l'Académie de Pharmacie, 2008 sont les suivantes :

- réaliser une collecte la plus large possible des rejets et réduire les fuites des réseaux ;
- limiter les rejets liés aux déversoirs d'orage qui rejettent directement dans le milieu les eaux usées non traitées dans les cas d'orage afin de protéger la STEP ;
- fiabiliser et mettre aux normes européennes la totalité des unités existantes avec un système d'assurance de la qualité.

Afin de réduire les volumes d'eau à traiter et de pouvoir ainsi utiliser des traitements très efficaces qui peuvent être très onéreux, une technologie (appelée NoMix) permettant la collecte séparée des urines est actuellement en cours (Programme Novaquatis¹¹). La majorité des produits pharmaceutiques (67 % à 27 % selon Rossi, 2008, 80 à 90 % selon Montiel, 2006) est excrétée via les urines. Ainsi, cette technique permettrait de récupérer une proportion significative des médicaments consommés par la population à une concentration 100 fois plus élevée que dans les effluents d'eaux usées municipaux (Zabczynsky, 2008) et 150 à 500 fois plus élevée dans les effluents d'hôpitaux (Montiel, 2006). L'investissement dans la technologie NoMix : 900 à 1 300 euros par toilette (Rossi, 2008).

Des expériences ont été menées dans des établissements de soin pour équiper des toilettes de ce type de technologie permettant de séparer les solides des liquides afin de traiter spécifiquement et localement les urines pour ne pas rejeter les résidus dans les égouts. Mais, l'étude coût/bénéfice reste à faire (Académie de Pharmacie, 2008).

¹¹ http://www.novaquatis.eawag.ch/index_EN

DICLOFENAC

Remarquons que concernant les installations d'eau potable, le diclofenac est efficacement éliminé par ozonation avec des concentrations supérieures $0,5 \text{ mg O}_3 \cdot \text{L}^{-1}$ (Huber *et al.*, 2003). Le couplage ozone-peroxyde d'hydrogène permet une dégradation complète du diclofenac (Zwiener et Frimmel, 2000).

Vogna *et al.* (2004) ont étudié l'efficacité de dégradation du diclofenac par l'ozonation et le couplage UV-H₂O₂. Ce composé peut être dégradé soit par déchloration ou soit par minéralisation.

Toutefois, il est nécessaire :

- de considérer que le contact avec l'ozone ou le chlore peut induire la production de sous-produits ou de métabolites de dégradation auxquels il convient de prêter attention pour en évaluer les effets biologiques potentiels (Académie de Pharmacie, 2008) ;
- de garder en mémoire que ces techniques à coût abordable pour la potabilisation de l'eau n'ont pas été étudiées du point de vue de leur faisabilité en tant que procédés de réduction des émissions.

5.2 RECOMMANDATIONS & MESURES DE PREVENTION

- Académie nationale de Pharmacie (Académie de Pharmacie, 2008)

Les recommandations de l'Académie nationale de Pharmacie se regroupent en trois axes :

- Limiter et contrôler les rejets (optimisation de la fabrication, amélioration des traitements de rejets ponctuels, optimisation de l'efficacité des stations d'épuration) ;
- Evaluer les risques liés aux rejets ;
- Développer des actions de formation et d'éducation (sensibilisation des étudiants qui se destinent à la chimie pharmaceutique et aux professions de la santé, éviter par principe toute surconsommation de substances médicamenteuse et développer le rôle des pharmaciens dans la sensibilisation et l'éducation thérapeutique et environnementale du public).

Afin de limiter les rejets, en particulier pour les industries chimiques et pharmaceutiques, l'Académie Nationale de Pharmacie propose les mesures de prévention suivantes :

- Utilisation sur les eaux usées de techniques physiques telles que l'osmose inverse, la nano-filtration ou l'adsorption sur charbon actif, méthodes efficaces mais très coûteuses ;

DICLOFENAC

- Traitement des concentras obtenus, limitant ainsi les transferts vers l'environnement ;
- Mise en place de traitements complémentaires tels que l'ozonation si nécessaires (comme nous l'avons vu précédemment pour le diclofenac). On notera, néanmoins, que ce traitement d'ozonation/peroxyde d'oxygène est susceptible de former des sous-produits nocifs pour l'homme.

- **AQUAREF (Dulio et Morin, 2009)**

En ce qui concerne les mesures de prévention, les consommateurs devraient être sensibilisés sur le fait qu'ils peuvent contribuer directement à la protection de l'environnement en évitant de rejeter dans le réseau d'assainissement ou les déchets municipaux, les produits pharmaceutiques expirés ou non utilisés.

Des réseaux de récupération sont actuellement en place dans environ 20 pays européens pour permettre la récolte des produits expirés ou non utilisés et ainsi éviter qu'ils soient rejetés, mélangés aux autres déchets urbains.

- **OIEau (Bocaly, 2010)**

Dans son rapport, Bocaly, 2010 propose également que les rejets hospitaliers soient traités sur place pour limiter les rejets dans les eaux usées municipales, et par la suite dans l'environnement, des grandes quantités de substances qu'ils contiennent.

DICLOFENAC

- **Modèle suédois (Janusinfo, 2011)**

Un classement des substances pharmaceutiques en fonction du risque environnemental qu'elles présentent et un système d'information sur ce classement ont été réalisés en Suède. Ce système, qualifié en Europe de « modèle suédois », permet de choisir le composé le plus « vert » c'est à dire présentant le plus faible risque pour l'environnement lorsque plusieurs composés de même efficacité peuvent être utilisés. Les informations résultant de ce schéma sont fournies aux médecins et aux patients et sont disponibles sur le site <http://www.janusinfo.se/>. Les critères de classification sont basés sur le risque environnemental (rapport PEC¹²/PNEC¹³) ainsi que le danger pour l'environnement : PBT index (persistance, bioaccumulation et toxicité).

En France, le C2DS (Comité Développement Durable Santé) a pris exemple sur l'initiative suédoise et devrait pouvoir tester ce système préventif dans une dizaine d'établissements français (Actu-Environnement, 2011).

- **Programme KNAPPE (Zabczynsky, 2008)**

Différentes stratégies de réduction des produits pharmaceutiques dans l'environnement ont été proposées dans le cadre du programme KNAPPE. Celles-ci sont présentées sur la Figure 8 ci-après.

¹² PEC : Concentration Environnementale prévisible

¹³ PNEC : Concentration Prédite Sans Effet - concentration d'une substance chimique au-dessous de laquelle il ne devrait pas y avoir d'effets nocifs sur les organismes des écosystèmes considérés (Annexe I du règlement REACH)

DICLOFENAC

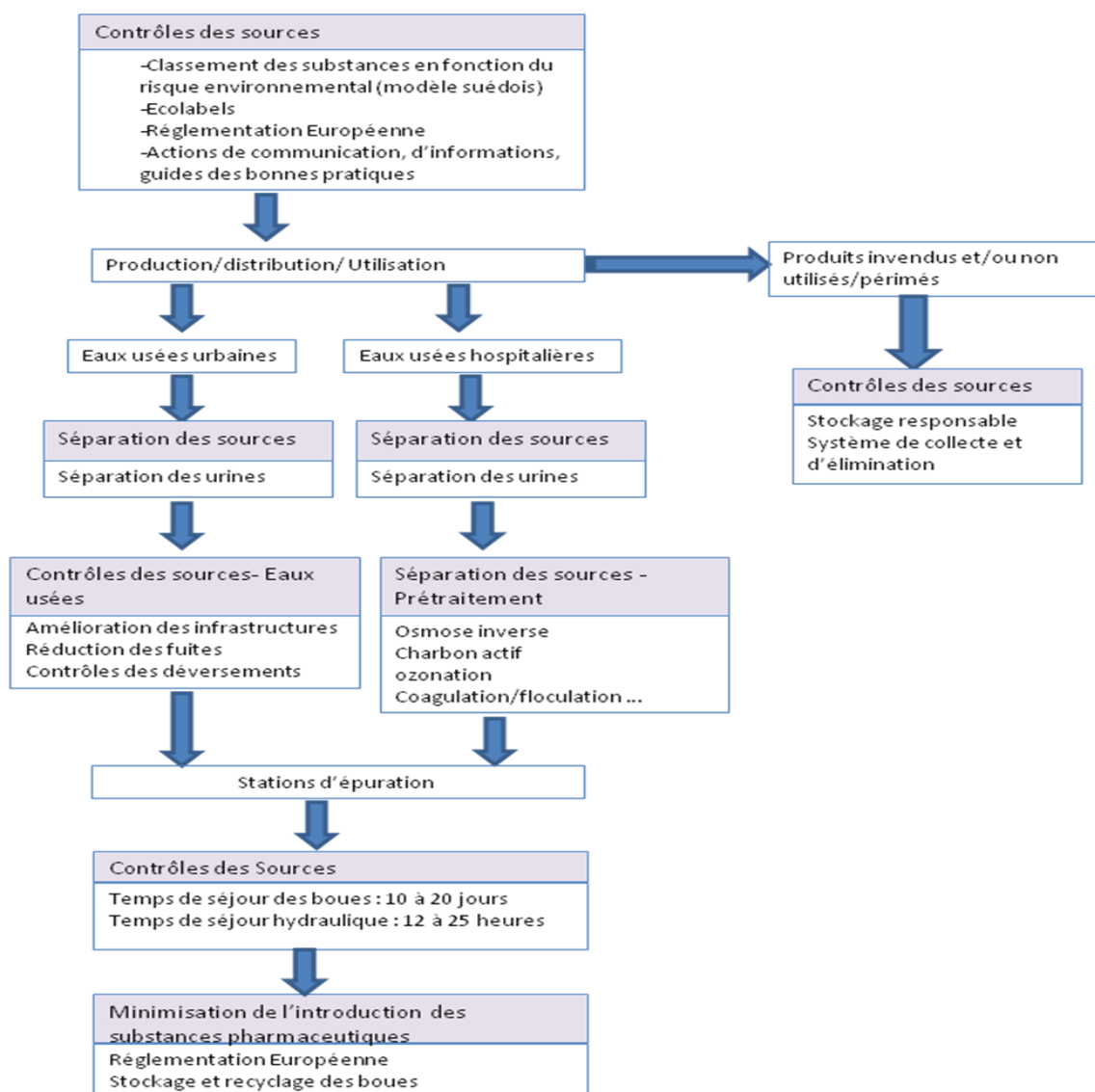


Figure 8. Stratégies de réduction des substances pharmaceutiques dans l'environnement (programme Knappe, Zabczynsky, 2008).

DICLOFENAC

Kampa et Vidaurre (2008) ont identifié les outils possibles pour réduire les substances pharmaceutiques dans l'environnement (outils techniques, économiques...). Une des propositions serait de soutenir l'achat de substances « vertes » par les consommateurs et par le biais par exemple d'une subvention couvrant les différences de prix entre les médicaments « verts » et leurs homologues plus « dangereux » pour l'environnement (mise en place d'un ecolabel visant entre autre les processus de production).

Ils proposent également de convaincre les hôpitaux d'ajouter le profil environnemental parmi leurs critères de choix des médicaments lors des achats.

- **Plan national pour limiter les résidus médicamenteux dans l'eau (Ministères de l'Ecologie et de la Santé, 2011)**

Le 30 mai 2011, un Plan national sur les résidus de médicaments dans l'eau a été lancé en France. Ce plan est structuré en une action transversale (prioriser les différentes molécules et métabolites pour lesquels les travaux doivent être engagés) ainsi qu'en 3 grands axes :

- **Axe A** : évaluation des risques environnementaux et sanitaires (renforcement de la connaissance de l'état des milieux, amélioration des connaissances sur l'exposition aux résidus de médicaments et ses effets sur l'environnement et la santé) ;
- **Axe B** : gestion des risques environnementaux et sanitaires (mise en place d'un dispositif de surveillance, **réduction des émissions dans l'environnement, former les professionnels et informer le grand public et les professionnels**, plan de communication sur les résidus de médicaments dans les eaux) ;
- **Axe C** : renforcer et structurer les actions de recherche (lancement d'études économiques et sociales pour mesurer l'acceptabilité du risque et renforcement et structuration des actions de recherche).

Concernant la réduction des émissions, les ateliers de travail sont les suivants :

- Amélioration de l'évaluation réglementaire de l'impact environnemental des médicaments ;
- Développement de la surveillance ciblée des différents rejets potentiels de substances médicamenteuses (définition de valeurs limites d'émission) ;
- Analyse de la faisabilité de mesures de réduction à la source des rejets médicamenteux (limitation de leur dispersion) ;
- Analyse de la pertinence d'améliorer les traitements des eaux usées et potables (appréciation du coût-efficacité et évaluation des sous-produits générés).

DICLOFENAC

On notera que dans ce cadre, une méthode d'évaluation des risques sanitaires est attendue pour fin 2011¹⁴. Cette méthode sera proposée par l'AFSSAPS et l'ANSES et sera appliquée notamment à la carbamazépine puis aux autres molécules identifiées lors de la campagne nationale (Anses, 2011).

- Divers

Kümmerer (2009) présente dans une partie de son article, l'état de l'art en matière de gestion du risque concernant les substances pharmaceutiques. Actuellement, il existe trois axes stratégiques pour réduire la présence de ces substances dans l'environnement :

- une approche technique (traitements avancés) pour une gestion du risque à court et moyen terme ;
- l'éducation, la formation et l'information (médecins, infirmières, patients...) pour une gestion à moyen terme ;
- le développement de la chimie « verte » (pour la substitution des composés « dangereux ») pour une gestion à long terme.

Concernant l'approche technique, une des propositions actuelles est de séparer les effluents des hôpitaux des eaux usées urbaines. Néanmoins, Kümmerer (2009) se demande si cette solution est pertinente du point de vue économique et environnemental étant donné que la contribution totale des hôpitaux à la charge totale des effluents d'une station d'épuration urbaine est de moins de 10 % pour la majorité des substances et même très fréquemment inférieure à 3 %. L'auteur dresse également un bilan des carences des technologies avancées actuellement proposées pour le traitement des substances pharmaceutiques (telles que les processus d'oxydation, la filtration, le charbon actif ...) dont les suivantes :

- l'efficacité dépend du type de substance ;
- aucune des technologies ne peut éliminer tous les composés pharmaceutiques ;
- certains produits de la réaction des processus d'(photo)oxydation présentent des propriétés mutagènes et toxiques....

¹⁴ <http://www.actu-environnement.com/ae/news/pollution-eaux-rivieres-medicaments-pnrm-13189.php4>

DICLOFENAC

A Bellecombe, en Haute-Savoie, un nouveau centre hospitalier ouvrira ses portes au public en 2012. Localisé à proximité de la station d'épuration de la ville, le site pilote de Bellecombe (**Sipibel**) constitue un lieu d'expérimentation unique pour mesurer, en les comparant avec les rejets urbains, si les rejets hospitaliers présentent un risque en termes de résidus. Une première campagne de mesure a eu lieu en février 2011 et une seconde se déroulera en décembre 2011. Les résultats de ces mesures permettront d'établir un état des lieux précis de la qualité de l'eau avant la mise en service de l'hôpital. Une période de trois ans permettra ensuite de conduire des analyses et essais de traitement, la finalité du projet étant d'apporter un éclairage sur l'impact des rejets hospitaliers et sur l'intérêt d'un traitement spécifique avant la station d'épuration, afin de minimiser les rejets dans le milieu naturel (Agence de l'eau Rhône Méditerranée Corse, 2011 et Actu-Environnement, 2011).

L'Allemagne a également mis à disposition un guide pratique : Les moyens d'intervention pour réduire la pollution de l'eau : principes actifs de médicaments pour l'homme. Ce guide est disponible sur internet : <http://www.start-project.de/index.htm> (Start Project, 2009).

DICLOFENAC

6 CONCLUSION

Le diclofenac est un médicament appartenant à la classe des anti-inflammatoires non-stéroïdien. En France, son usage est limité à l'homme (pas d'usage vétérinaire).

Depuis une quinzaine d'années, les techniques analytiques se sont suffisamment améliorées pour permettre de quantifier la présence des médicaments dans l'environnement. Le diclofenac fait partie des substances pharmaceutiques les plus étudiées et rencontrées dans l'environnement. Les émissions de diclofenac se font principalement vers le milieu aquatique via les rejets en stations d'épuration urbaines et sont le résultat de l'utilisation par le patient. Son abattement en station d'épuration peut varier selon le mode de traitement entre 40 et 90 %.

Afin de réduire les émissions de diclofenac dans l'environnement et de manière plus générale les substances médicamenteuses, dont les risques pour l'homme et l'environnement sont encore incertains, des préconisations ont été proposées ou mises en place. Celles-ci se déclinent sur 3 grands axes :

- Un axe technique avec l'utilisation des traitements des eaux avancés et une réduction des pertes par les réseaux d'assainissement ;
- Un axe éducatif et informatif auprès des professionnels de la santé et des patients ;
- Un axe de développement de la pharmacie « écologique » ou chimie verte.

DICLOFENAC

7 LISTE DES ABREVIATIONS

AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AFSSA	Agence française de sécurité sanitaire des aliments
AINS	Anti-inflammatoire anti-stéroïdien
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
BRGM	Bureau de Recherches Géologiques et Minières
LEEM	Les entreprises du médicament (http://www.leem.org/)
KNAPPE	Knowledge and Need Assessment on Pharmaceutical Products in Environmental waters
MNU	Médicaments non utilisés
PEC	Concentration Environnementale prévisible
PNEC	Concentration Prédite Sans Effet
PNSE	Plan National Santé Environnement
Programme KNAPPE	Knowledge and Need Assessment on Pharmaceutical Products in Environmental waters
Projet AMPERES	Analyse des Micropolluants Prioritaires et Emergents dans les Rejets et les Eaux de Surface
REACH	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemical substances REACH est le règlement sur l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation et les restrictions des substances chimiques. Il est entré en vigueur le 1er juin 2007. REACH rationalise et améliore l'ancien cadre
STEP	STation d'EPuration

DICLOFENAC

8 BIBLIOGRAPHIE

- Académie de Pharmacie. (2008). "Médicaments et Environnement", from http://www.acadpharm.org/dos_public/1_Rapport_Med_Env_version_JMH_def_JPC.pdf.
- Actu-Environnement. (2011). "Eau : la problématique des effluents hospitaliers peu prise en compte." 2011, from <http://www.actu-environnement.com/ae/news/eau-residus-medicaments-effluents-hospitaliers-13241.php4#xtor=EPR-1>.
- AFSSA (2008). Hierarchisation des residus de medicaments d'interet pour l'analyse des ressources et des eaux traitées.
- AFSSA (2010). Résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine : Volet « Méthodologie générale d'évaluation de l'exposition de l'Homme aux résidus de médicaments via l'eau destinée à la consommation humaine ». *Saisine 2009-SA-0210*.
- Agence de l'eau Artois-Picardie (2010). Les médicaments dans les cours d'eau du bassin Artois-Picardie- Résultats de la campagne exploratoire 2010.
- Agence de l'eau Rhône Méditerranée Corse. (2011). "Eaux de Rhône-Méditerranée & Corse." 2011, from http://www.eaurmc.fr/fileadmin/actualites/documents/journal_eau_n16_web.pdf.
- Aguera, A., L. A. Perez Estrada, et al. (2005). "Application of time-of-flight mass spectrometry to the analysis of phototransformation products of diclofenac in water under natural sunlight." *J. Mass Spectrom.* **40**(7): 908-915.
- Andreozzi, R., M. Raffaele, et al. (2003). "Pharmaceuticals in STP effluents and their solar photodegradation in aquatic environment." *Chemosphere* **50**(10): 1319-1330.
- Anses (2011). Campagne nationale d'occurrence des résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine -Ressources en eaux brutes et eaux traitées.
- Ayscough, N. J., J. Fawell, et al. (2002). Review of Human Pharmaceuticals in the Environment. R&D Technical Report P390, Environment Agency, Bristol, UK.
- Bartels, P. and J. W. von Tümpling (2007). "Solar radiation influence on the decomposition process of diclofenac in surface waters." *Science of The Total Environment* **374**(1): 143-155.
- Besse, J.-P. (2010). Impact environnemental des médicaments à usage humain sur le milieu récepteur : évaluation de l'exposition et des effets biologiques pour les écosystèmes d'eau douce. *CEMAGREF*, Université de Metz.
- Besse, J.-P. and J. Garric (2008). "Human pharmaceuticals in surface waters: Implementation of a prioritization methodology and application to the French situation." *Toxicology Letters* **176**(2): 104-123.
- Besse, J.-P., C. Kausch-Barreto, et al. (2008). "Exposure Assessment of Pharmaceuticals and Their Metabolites in the Aquatic Environment: Application to the French Situation and Preliminary Prioritization." *Human and Ecological Risk Assessment* **14**: 665-695.
- Bocaly, M. (2010). Impacts des substances pharmaceutiques sur l'eau et les milieux aquatiques, ONEMA - Agences de l'Eau - OIEau.
- Bouvier, M., F. Durand, et al. (2010). Médicament et Environnement - La régulation du médicament vis-à-vis du risque environnemental *Conseil Général de l'Environnement et du développement durable - Rapport n° : 007058-01*.
- Boxall, A. B. A. (2008). Fate of Veterinary Medicines Applied to Soils. *Pharmaceuticals in the Environment*. K. Kummerer, Springer Berlin Heidelberg: 103-119.
- Budzinski, H. and A. Togola (2006). "Présence des résidus de médicaments dans différents compartiments du milieu aquatique." *Environnement, Risques et Santé* **5**: 248-253.

DICLOFENAC

- Buntner, D. (2008). Report of the limitations of conventional treatment processes of the most resistant PPs and new development. Knappe Project.
- Buschmann, H. (2002). *Analgesics: From Chemistry and Pharmacology to Clinical Application* Wiley-VCH.
- Buser, H.-R., T. Poiger, et al. (1998). "Occurrence and Fate of the Pharmaceutical Drug Diclofenac in Surface Waters: Rapid Photodegradation in a Lake." *Environmental Science & Technology* **32**(22): 3449-3456.
- Bussi, M. (2000). "Inégalités de santé en France." *Festival International de Géographie : Géographie de la santé*, from http://fig-stdie.education.fr/actes/actes_2000/bussi/article.htm.
- Castiglioni, S., R. Bagnati, et al. (2005). "Removal of Pharmaceuticals in Sewage Treatment Plants in Italy." *Environmental Science & Technology* **40**(1): 357-363.
- Chefetz, B., T. Mualem, et al. (2008). "Sorption and mobility of pharmaceutical compounds in soil irrigated with reclaimed wastewater." *Chemosphere* **73**(8): 1335-1343.
- Commission Européenne. (2009). "ESIS." *European chemical Substances Information System* from <http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis/>.
- Commission Européenne (2012). Proposal for a directive of the European Parliament and of the council - amending Directives 2000/60/EC and 2008/105/EC as regards priority substances in the field of water polic. **COM(2011) 876 final - 2011/0429 (COD)**.
- Cyclamed. (2010). "Etude sociologique - Comportement en matière de tri des MNU." 2011, from <http://www.cyclamed.org/images/fichier/tri-des-mnu-comportements-2010.pdf>.
- Cyclamed. (2011). "Évaluation du gisement des Médicaments Non Utilisés des ménages français." 2011, from <http://www.cyclamed.org/images/fichier/le-gisement-des-mnu-des-menages-francais-2010-11.pdf>.
- Dulio, V. and A. Morin (2009). Les substances émergentes dans l'environnement. Note de synthèse sur l'état de l'art concernant les produits pharmaceutiques, les cosmétiques et les produits d'hygiène corporelle. *Point sur les résidus pharmaceutiques et cosmétiques rejetés dans les milie. Rapport final*. Convention ONEMA INERIS.
- Emmanuel, E., Y. Perrodin, et al. (2005). "Ecotoxicological risk assessment of hospital wastewater: a proposed framework for raw effluents discharging into urban sewer network." *Journal of Hazardous Materials* **117**(1): 1-11.
- Garric, J. and B. Ferrari (2005). "Les substances pharmaceutiques dans les milieux aquatiques. Niveaux d'exposition et effet biologique : que savons nous?" *Revue des sciences de l'eau / Journal of Water Science* **18**(3): 307-330.
- Gröning, J., C. Held, et al. (2007). "Transformation of diclofenac by the indigenous microflora of river sediments and identification of a major intermediate." *Chemosphere* **69**(4): 509-516.
- Halling-Sørensen, B., S. Nors Nielsen, et al. (1998). "Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment- A review." *Chemosphere* **36**(2): 357-393.
- Heberer, T. (2002). "Tracking persistent pharmaceutical residues from municipal sewage to drinking water." *Journal of Hydrology* **266**(3-4): 175-189.
- Heberer, T. and D. Feldmann (2005). "Contribution of effluents from hospitals and private households to the total loads of diclofenac and carbamazepine in municipal sewage effluents--modeling versus measurements." *Journal of Hazardous Materials* **122**(3): 211-218.
- HSDB. (2011). "Diclofenac." *Hazardous Substances Data Bank* Retrieved mai, 2011, from <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+7234>.
- Janusinfo. (2011). "Environmentally classified pharmaceuticals." *Stockholm- Janusinfo*, 2011, from http://www.janusinfo.se/Global/Miljo_och_lakemedel/miljobroschyr_2011_uppslag_eng.pdf.
- Jiskra, M. and J. Hollender. (2008). "Fate of the pharmaceutical diclofenac " *Swiss Federal Institute of Technology Zurich*, from http://www.up.ethz.ch/education/term_paper/termpaper_hs07/JISKRA_rev_termpaper_hs07.pdf.
- Johnson, A. C., V. Keller, et al. (2007). "A practical demonstration in modelling diclofenac and propranolol river water concentrations using a GIS hydrology model in a rural UK catchment." *Environmental Pollution* **146**(1): 155-165.

DICLOFENAC

- Jones, O. A., J. N. Lester, et al. (2005). "Pharmaceuticals: a threat to drinking water?" Trends in Biotechnology **23**(4): 163-167.
- Kampa, E. and R. Vidaurre (2008). Identification of options for the design of future instruments to limit pollution from PPs into water. Knappe Project.
- Kasprzyk-Hordern, B., R. M. Dinsdale, et al. (2009). "Illicit drugs and pharmaceuticals in the environment - Forensic applications of environmental data. Part 1: Estimation of the usage of drugs in local communities." Environmental Pollution **157**(6): 1773-1777.
- Kümmerer, K. (2009). "The presence of pharmaceuticals in the environment due to human use - present knowledge and future challenges." Journal of Environmental Management **90**(8): 2354-2366.
- LEEM (2010). L'industrie du médicament en France- Faits et chiffres 2009. Les entreprises du Médicament.
- LEEM (2011a). Communication personnelle- liste des spécialités pharmaceutiques contenant les principes actifs ibuprofène et diclofenac.
- LEEM (2011b). L'industrie du médicament en France- Elements chiffrés - édition 2011. Les entreprises du Médicament.
- Loos, R., B. M. Gawlik, et al. (2009). "EU-wide survey of polar organic persistent pollutants in European river waters." Environmental Pollution **157**(2): 561-568.
- Miege, C., J.-M. Choubert, et al. (2009). "Le devenir des résidus pharmaceutiques dans les stations d'épuration d'eaux usées." Techniques - Sciences - Méthodes **11**: 75-94.
- Ministères de l'Ecologie et de la Santé (2011). Plan National sur les Residus de Medicamntes dans les eaux.
- Montiel, A. (2006). "Les résidus de médicaments et le traitement des effluents d'hôpitaux." Environnement, Risques et Santé **5**(4): 296-299.
- Moser, P., A. Sallmann, et al. (1990). "Synthesis and quantitative structure-activity relationships of diclofenac analogues." Journal of Medicinal Chemistry **33**(9): 2358-2368.
- Pépin, J.-M. (2006). Impacts écotoxicologiques de certains médicaments dans l'environnement. Centre universitaire de formation en environnement - Université de Sherbrooke.
- Professeur Enriquez (2011). Informations concernant l'ibuprofène et le diclofenac à usage vétérinaire (Communication personnelle). Ecole Vétérinaire de Maisons-Alfort.
- Radke, M., H. Ulrich, et al. (2009). Dynamics and attenuation of acidic pharmaceuticals in the river Roter Main, Bavaria, Germany. SETAC Europe : 19th Annual Meeting, Göteborg, Sweden.
- Rossi, L. (2008). NoMix : une stratégie pour la réduction des apports de substances médicamenteuses. 2eme conference Eau et Santé : Assainissement et Micropolluants. Lyon-Villeurbanne, GRAIE-Grand Lyon- ASTEE.
- Sadezky, A., D. Löffler, et al. (2008). Knappe : Proposal of an environmental indicator and classification system of pharmaceutical product residues for environmental management. Knappe Project.
- Scheytt, T., P. Mersmann, et al. (2005). "Determination of sorption coefficients of pharmaceutically active substances carbamazepine, diclofenac, and ibuprofen, in sandy sediments." Chemosphere **60**(2): 245-253.
- Scheytt, T. J., P. Mersmann, et al. (2006). "Mobility of pharmaceuticals carbamazepine, diclofenac, ibuprofen, and propyphenazone in miscible-displacement experiments." Journal of Contaminant Hydrology **83**(1-2): 53-69.
- Soulier, C., V. Gabet, et al. (2011). "Zoom sur les substances pharmaceutiques : présence, partition, devenir en station d'épuration." Techniques Sciences et Méthodes **1-2**.
- Stamm, C., A. C. Alder, et al. (2008). "Spatial and Temporal Patterns of Pharmaceuticals in the Aquatic Environment: A Review." Geography Compass **2**(3): 920-955.
- Start Project. (2009). "Les Moyens d'Intervention pour Réduire la Pollution de l'Eau : Principes Actifs de Médicaments pour l'Homme – Guide Pratique." 2011, from <http://www.start-project.de/french.htm>.
- Stockholm County Council. (2005). "Environment and Pharmaceuticals." from <http://www.janusinfo.se/v/About-the-environment-and-pharmaceuticals/Environmentally-classified-medications---printable-folder-and-book/?id=9935>.

DICLOFENAC

- Ternes, T. A. (2001). Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: Scientific and Regulatory Issues. C. G. Daughton, Jones-Lepp, T. (Eds.). Washington, DC, American Chemical Society.
- The Economist. (2007). "Vultures." from http://www.economist.com/node/8521912?story_id=E1_RVNTJTN.
- Thiele-Bruhn, S. (2003). "Pharmaceutical antibiotic compounds in soils - a review." Journal of Plant Nutrition and Soil Science **166**(2): 145-167.
- Thomas, K. V., K. Langford, et al. (2007). Chapter 3.1 Occurrence of pharmaceuticals in the aqueous environment. Comprehensive Analytical Chemistry, Elsevier. **Volume 50**: 337-359.
- Togola, A. (2006). Presence et devenir des substances pharmaceutiques dans les écosystèmes aquatiques. Thèse, Université de Bordeaux 1.
- Togola, A., L. Amalric, et al. (2008). Les substances pharmaceutiques dans les eaux superficielles et souterraines du bassin Loire-Bretagne, BRGM/RP-55578-FR.
- Togola, A. and H. Budzinski (2008). "Multi-residue analysis of pharmaceutical compounds in aqueous samples." Journal of Chromatography A **1177**(1): 150-158.
- Tracol, R. and J. Duchemin (2009). Evaluation de l'occurrence des résidus de médicaments dans un échantillon de nappes souterraines vulnérables du bassin Seine-Normandie utilisées pour la production d'eau destinée à la consommation humaine. AESN/DRASS 14 - Rapport de synthèse.
- US EPA. (2000). "Estimation Program Interface (EPI). Suite, V3.12. USEPA." Office of Pollution Prevention and Toxics, Washington DC.
- Velagaleti, R., P. K. Burns, et al. (2002). "Impact of Current Good Manufacturing Practices and Emission Regulations and Guidances on the Discharge of Pharmaceutical Chemicals into the Environment from Manufacturing, Use, and Disposal." Environ Health Perspect **110**(3).
- Zabczynsky, S. (2008). Report of new strategies for minimise PPs discharge. KNAPE Project.