

DICLOFENAC – n° CAS : 15307-86-5

VALEUR GUIDE ENVIRONNEMENTALE

EAU DOUCE

Moyenne Annuelle dans l'eau : $VGE_{EAU-DOUCE} = 0,15 \mu\text{g/L}$

fondée sur la proposition de norme de qualité pour la protection des organismes de la colonne d'eau

Concentration Maximale Acceptable dans l'eau: $MAC_{EAU-DOUCE} = 60 \mu\text{g/L}$

EAU MARINE

Moyenne Annuelle dans l'eau : $VGE_{EAU-MARINE} = 0,03 \mu\text{g/L}$

fondée sur la proposition de norme de qualité pour la protection des organismes de la colonne d'eau

Concentration Maximale Acceptable dans l'eau: $MAC_{EAU-MARINE} = 6 \mu\text{g/L}$

VALEURS GUIDES POUR LE SEDIMENT

Avec une gamme de Koc comprise entre 79 et 5495 L/kg, la mise en œuvre d'un seuil pour le sédiment peut être recommandée par le guide européen (E.C., 2011c) pour le diclofénac.

Proposition de valeur guide pour les organismes benthiques (eau douce)	0,321	$\mu\text{g/kg}_{\text{sed poids humide}}$
	0,836	$\mu\text{g/kg}_{\text{sed poids sec}}$
Proposition de valeur guide pour les organismes benthiques (eau marine)	0,064	$\mu\text{g/kg}_{\text{sed poids humide}}$
	0,167	$\mu\text{g/kg}_{\text{sed poids sec}}$

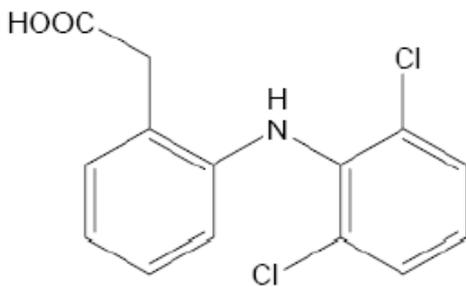
USAGE ET INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Au total, plus de 60 médicaments à usage humain contiennent la substance active seule et 3 la contiendraient en association avec d'autres substances actives.

(<http://www.vidal.fr/substances/6757/diclofenac/>).

Le diclofénac est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) dérivé de l'acide phénylacétique du groupe des acides arylcarboxyliques. Il possède les propriétés pharmaceutiques suivantes : activité antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire et inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires. L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

IDENTIFICATION DE LA SUBSTANCE

Substance chimique	Diclofénac
Autres dénominations/synonymes	2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]benzeneacetic acid
Numéro CAS	15307-86-5
Formule moléculaire	C ₁₄ H ₁₀ Cl ₂ NO ₂
Code SMILES	OC(=O)Cc1cccc1Nc2c(Cl)cccc2Cl
Structure moléculaire	

EVALUATIONS EXISTANTES ET INFORMATIONS REGLEMENTAIRES

Evaluations existantes	Diclofenac EQS Dossier prepared by the Sub-Group on Review of the Priority Substances List under Working Group E on Chemical Aspects in the context of the Common Implementation Strategy for the Water Framework Directive (E.C., 2011a).
Phrases de risque et classification	<i>Annexe VI Règlement (CE) No 1272/2008 (C.E., 2008)</i> Non examiné
Effets endocriniens	Le diclofénac n'est pas cité dans les documents stratégiques communautaires concernant les perturbateurs endocriniens (E.C., 2004 ; E.C., 2007 ; E.C., 2011b) ni dans le rapport d'étude de la DG ENV sur la mise à jour de la liste prioritaire des perturbateurs endocriniens à faible tonnage (Petersen <i>et al.</i> , 2007).
Critères PBT / POP	La substance n'est pas citée dans les listes PBT/vPvB ¹ (C.E., 2006) ou POP ² (PNUE, 2001).
Normes de qualité existantes	- Norme de qualité environnementale pour les eaux douces de surface couvrant la protection des organismes aquatiques et des prédateurs supérieurs de ces organismes – Suisse (Oekotoxzentrum, 2014 ³) : 0,05 µg/l en moyenne annuelle (AA-EQS). Cette valeur est inférieure à la proposition faite par l'INERIS, car elle est déterminée directement sur la base des données d'histopathologie auxquelles sont appliquées un facteur d'extrapolation. La proposition de VGE de l'INERIS faite dans cette fiche, elle, couvre les effets histologiques observés (jusqu'à 0,5 µg/L), mais ceux-ci ne sont pas directement intégrés dans le jeu de données sur la base duquel est déterminé la PNEC (cf. discussion de ce point en page 14).
Mesure de restriction	Aucune connue
Substance(s) associée(s)	Produits de dégradation : 4'-OH-DCF 5-OH-DCF Acyl glucuronide of DCF Sulfate conjugate of 4'-OH-DCF Sulfate conjugate of 5-OH-DCF Acyl glucuronide of 4'-OH-DCF Acyl glucuronide of 5-OH-DCF Acyl glucuronide of 3'-OH-DCF Ether glucuronide of 4'-OH-DCF Diclofenac methyl ester Hydroxydiclofenac glucuronide (potentiellement actif) (8-Chloro-9H-carbazol-1-yl)acetic acid 5-OH-DCF quinine imine (Lahti <i>et al.</i> , 2011 ; Mehinto <i>et al.</i> , 2010 ; Gröning <i>et al.</i> , 2007 ; Agüera <i>et al.</i> , 2005)

¹ Les PBT sont des substances persistantes, bioaccumulables et toxiques et les vPvB sont des substances très persistantes et très bioaccumulables. Les critères utilisés pour la classification des PBT sont ceux fixés par l'Annexe XIII du règlement n° 1907/2006 (REACH).

² Les Polluants Organiques Persistants (POP) sont des substances persistantes (aux dégradations biotiques et abiotiques), fortement liposolubles (et donc fortement bioaccumulables), et volatiles (et peuvent donc être transportées sur de longues distances et être retrouvée de façon ubiquitaire dans l'environnement). Les critères utilisés pour la classification POP sont ceux fixés par l'Annexe 5 de la Convention de Stockholm placée sous l'égide du PNUE (Programme des Nations Unies pour l'Environnement).

³ http://www.oekotoxzentrum.ch/expertenservice/qualitaetskriterien/vorschlaege/index_EN

PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

	Valeurs	Source
Poids moléculaire [g/mol]	296,16	US-EPA, 2012
Hydrosolubilité [mg/L]	Les valeurs de solubilité issues de la littérature sont très disparates entre les différentes espèces chimiques de cette substance. Une étude a été réalisée qui passe au crible un panel de ces valeurs et démontre la robustesse du protocole expérimental ayant donné naissance à la valeur de 857,7 mg/L citée ci-dessous par ces auteurs	Llinàs <i>et al.</i> , 2007
	857,7 à pH neutre et à 25°C (diclofenac sodium commercial)	
	29,9 à 25°C (diclofenac sodium)	Pobudkowska et Domańska, 2014
	2,37 à 25°C (diclofenac forme acide protonée, dans HCl 10 ⁻² M) 1777 à 25°C (diclofenac sodium, dans NaCl 0,5 M)	Fini <i>et al.</i> , 1995
Pression de vapeur [Pa]	8,19 10 ⁻⁶ à 25°C (calculé)	US-EPA, 2012
Constante de Henry [Pa.m ³ /mol]	4,8 10 ⁻⁷ à 25°C (calculé)	US-EPA, 2012
log du coefficient de partage Octanol-eau (log Kow)	4,51 (expérimental, diclofenac)	Avdeef, 1987 cité dans US-EPA, 2012
	0,57 (diclofenac sodium)	van den Brandhof et Montforts, 2010
Log du coefficient de partage carbone organique-eau (Koc) [L/kg]	3,16 – 458 (diclofénac sodium, calculé)	US-EPA, 2012
	79 – 5000 (expérimental)	Scheytt <i>et al.</i> , 2005
	Le coefficient de partition carbone organique – eau (Koc) de substances pharmaceutiques polaires ionisables, telles que le diclofénac ne pouvant être prédit à partir du coefficient de distribution octanol – eau (Scheytt <i>et al.</i> , 2005), les valeurs calculées ne peuvent être considérées et la gamme retenue est celle des valeurs mesurées : 79 - 5000	
Constante de dissociation (pKa)	3,97 – 4,7	Ràfols <i>et al.</i> , 1997

COMPORTEMENT DANS L'ENVIRONNEMENT

PERSISTANCE

Les principaux processus de dégradation du diclofénac sont la photodégradation et la biodégradation (Jiskra et Hollender, 2008 ; Buser *et al.*, 1998).

D'après le rapport de l'Anses sur l'occurrence des résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine, la demi-vie dans l'eau du diclofénac serait inférieure à 1 jour (Anses, 2011).

		Source
Hydrolyse	Les substances pharmaceutiques prévues pour être administrées par voie orale, dont le diclofénac fait partie, sont souvent résistantes à l'hydrolyse.	Andreozzi <i>et al.</i> , 2003
Photolyse	L'efficacité de la photodégradation du diclofénac est dépendante de la radiation lumineuse qui dépend elle-même de la profondeur, de la saison, de la latitude et des phénomènes météorologiques.	Jiskra et Hollender, 2008
	Etude sur l'occurrence et le comportement du diclofénac dans les eaux d'un lac suisse : <ul style="list-style-type: none"> - DT₅₀ < 1h (lumière naturelle, octobre, 47° N latitude) - Caractérisation de plusieurs produits de photodégradation en laboratoire, mais ces sous-produits n'ont pas été détectés dans les conditions naturelles en milieu lacustre 	Buser <i>et al.</i> , 1998
	- DT ₅₀ = 5j (lumière naturelle, hiver, 50° N latitude)	Andreozzi <i>et al.</i> , 2003
	Des expérimentations de photodégradation du diclofénac dans l'eau après irradiation solaire directe ont été réalisées afin de générer, d'identifier et de caractériser les produits de photodégradation de cette substance pharmaceutique. La détermination des composés, faite à l'aide de 2 techniques analytiques complémentaires (spectrométrie de masse couplée à de la chromatographie gazeuse d'une part et spectrométrie de masse à temps de vol couplée à de la chromatographie liquide d'autre part), a permis l'identification de 13 produits de transformation. Cette étude a permis de démontrer que la photolyse du diclofénac induit deux voies de dégradation principales : l'une est la cyclisation du diclofénac en dérivés carbazolés et l'autre est la décarboxylation du diclofénac en un composé subissant ensuite une oxydation. Le produit de photodégradation principal identifié est l'acide 8-chloro-9H-carbazole-1yl-acétique .	Agüera <i>et al.</i> , 2005
Biodégradabilité	La biodégradation est, avec la photodégradation, l'un des processus principaux de dégradation du diclofénac.	Jiskra et Hollender, 2008
	Etude de la dégradation microbienne dans des sédiments de rivière en Allemagne (expérimentation en bioréacteur à lit fixe) : diminution drastique (93%) des concentrations en diclofénac après 5 jours. Les auteurs ont détecté 2 produits de transformation issus de cette biodégradation : <ul style="list-style-type: none"> - le 5-hydroxy-diclofénac, qui se dégrade ensuite en 	Gröning <i>et al.</i> , 2007

Validation groupe d'experts : 01/10/2015

Version 2 : mars 2016

DRC-15-136849-12544B

	Source
<p>- 5-hydroxydiclofénac quinone imine</p> <p>Etude en systèmes eau-sédiment à l'obscurité avec test de 2 cinétiques d'hydraulique différentes :</p> <p>- DT₅₀ =5,5 j (rapide) – 18,6 j (lente)</p> <p>Ces valeurs sont données en tant que « temps de dissipation », mais peuvent s'apparenter à des demi-vies de biodégradation pour le système entier, dans la mesure où la photolyse n'a pas pu avoir lieu (expériences étant menées dans l'obscurité).</p>	<p>Kunkel et Radke, 2008</p>

DISTRIBUTION DANS L'ENVIRONNEMENT

	Source	
Adsorption	<p>Dans la mesure où le diclofénac est un acide faible (pKa compris entre 3,97 et 4,7), celui-ci est sous forme d'anion dans les milieux de pH neutre, ce qui lui confère une faible capacité – confirmée par un faible Koc – à s'adsorber sur les matières solides. Cette capacité est corrélée négativement au pH. A pH neutre, l'anion diclofénac est donc principalement retrouvé sous forme dissoute dans la phase aqueuse.</p>	<p>Fent et al., 2006</p>
	<p>La faible adsorption du diclofénac sur les particules solides a été confirmée notamment par une étude sur l'occurrence et le comportement du diclofénac dans des eaux lacustres suisses, avec peu d'adsorption sur les particules sédimentaires en laboratoire et pas de détection de la substance dans les sédiments du lac.</p>	<p>Buser et al., 1998</p>
	<p>Dans certaines conditions néanmoins (selon les caractéristiques du sédiment étudié et la méthode de détermination du Koc employée), la gamme de Koc peut s'étendre de 79 à 5495 L/kg. Le diclofénac est donc susceptible de migrer vers le sédiment et de s'adsorber sur les particules solides dans certaines conditions.</p>	<p>Scheytt <i>et al.</i>, 2005</p>
Volatilisation	<p>D'après sa faible valeur de constante de Henry ($4,8 * 10^{-7}$ Pa.m³/mol), le diclofénac est peu susceptible de se volatiliser.</p>	<p>-</p>

		Source
Bioaccumulation	BCF = 3,16 (calculé, méthode de régression) BAF = 1490 (calculé, modèle Arnot et Gobas, 2003)	US-EPA, 2012
	BCF POISSONS :	
	- organisme entier : < 10 (2 conc. d'exposition : 2,1 – 18,7 µg/l, OCDE 305)	Memmert <i>et al.</i> , 2013
	- plasma sanguin : 4,9 – 5,7 (exposition des poissons à un mélange de substances actives pharmaceutiques parmi lesquels d'autres anti-inflammatoires ; 3 concentrations d'exposition ; exposition durant 10 jours seulement)	Lahti <i>et al.</i> , 2011
- bile :		
509 – 657 (3 conc. d'exposition : 0,5 – 5 – 25 µg/l)	Mehinto <i>et al.</i> , 2010	
320 – 950 (1 seule conc. d'exposition à 1,7µg/l)	Kallio <i>et al.</i> , 2010	
- foie : 12 – 2732	Schwaiger <i>et al.</i> , 2004	
- rein : 5 – 971	Schwaiger <i>et al.</i> , 2004	
- branchies : 3 – 763	Schwaiger <i>et al.</i> , 2004	
- muscle : 0,3 – 69 (5 concentrations d'exposition, les BCF sont d'autant plus forts que les concentrations d'exposition sont faibles)	Schwaiger <i>et al.</i> , 2004	
BCF MOULES :		
- organisme entier : 10 – 180 (2 conc. d'exposition : 1 et 10 000 µg/l)	Ericson <i>et al.</i> , 2010	
Un BCF de 10 (poisson, organisme entier, pire cas) est utilisé dans la détermination des normes de qualité. En l'absence de BMF mesuré, le document guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2011c) pour la dérivation des NQE recommande l'utilisation des valeurs par défaut suivantes pour ce qui est de la prise en compte de la bioamplification : $BMF_1 = BMF_2 = 1$.	-	

ECOTOXICITE ET TOXICITE

MECANISMES D’ACTION

Le mécanisme d’action anti-inflammatoire du DCF correspond à une inhibition de la synthèse de la prostaglandine (une hormone responsable de la douleur) à partir de l’acide arachidonique et une inhibition de la migration des leucocytes depuis les vaisseaux sanguins *via* l’inhibition des enzymes cyclooxygénases COX1 et COX2 (Cuklev *et al.*, 2012 ;Cuklev *et al.*, 2011 ;Christen *et al.*, 2010 ; Gan, 2010 ;Rowlinson *et al.*, 2003).

Bien d’autres mécanismes d’action moins décrits sont évoqués ou pressentis dans la littérature, tels que la stimulation des canaux potassium ATP-sensibles, l’augmentation des niveaux d’endorphine beta, etc. (Gan, 2010).

En termes d’effets secondaires, les premiers effets attendus sont cardiovasculaires, mais le DCF présente également un fort potentiel hépatotoxique (Lauer *et al.*, 2009). Il est largement métabolisé chez l’humain et le rat par les cytochromes P450 (CYP) 3A4 et 3A1 en formant des quinones intermédiaires réactives capables de se lier aux protéines (Evans *et al.*, 2003) et aux acides nucléiques. De plus, le DCF semble être lié partiellement au CYP 2C9 chez les humains (Yan *et al.*, 2005). Les métabolites du DCF peuvent produire en outre du stress oxydatif (génération d’espèces réactives à l’oxygène, etc.)(Boelsterli, 2003). L’ensemble de ces éléments concourent à la nécrose des hépatocytes, à leur mort cellulaire et en dernier lieu à des effets sévères sur le foie (Tang, 2003 ; Kretzrommel et Boelsterli, 1993).

Le DCF bioconcentré dans les poissons a des effets sur l’expression de l’ARN messager hépatique à des concentrations aussi basses que 1.6 mg/L, démontrant ainsi une réponse pharmacologique chez les poissons à des concentrations internes similaires ou inférieures à celles rencontrées chez les patients humains traités avec cet anti-inflammatoire. Les processus biologiques affectés chez les poissons incluent des effets immunitaires et inflammatoires, qui impliquent des mécanismes d’action similaires de cette substance chez les poissons et les humains (Cuklev *et al.*, 2011).

EFFETS OBSERVES ET ORGANISMES CIBLES

Chez les poissons, les organes cibles identifiés comme sensibles sont les branchies, le foie et les reins, soit du fait de leur contact direct avec la substance, soit du fait de leur rôle dans les processus de détoxification.

Espèce	Organe cible	Effets	Concentrations d'effets/sans effets	Source
Invertébrés	Non reporté	Etudes traditionnelles d'écotoxicité ciblant les critères d'effets conventionnels (mortalité, inhibition de la motilité, inhibition de la croissance, effets sur le succès reproducteur) et ne permettant pas d'émettre d'hypothèse sur les modes d'action.		Ferrari <i>et al.</i> , 2003; Ferrari <i>et al.</i> , 2004
Poissons		Altérations histologiques / lésions des tissus :		
<i>Oncorhynchus mykiss</i>	rein	<ul style="list-style-type: none"> - dégénérescence du tube épithélial, néphrite interstitielle - nécrose tubulaire - effets immunitaires et inflammatoires 	LOEC = 1 – 5 µg/l NOEC = 0,5 – 1 µg/l	Schwaiger <i>et al.</i> , 2004 Mehinto <i>et al.</i> , 2010 Cuklev <i>et al.</i> , 2011
<i>Salmo trutta f. fario</i>			LOEC = 1 µg/l NOEC = 0,5 µg/l	Hoeger <i>et al.</i> , 2005
<i>Oncorhynchus mykiss</i>	branchies	<ul style="list-style-type: none"> - dégénérescence des cellules souches, dilatation des parois capillaires (angiectasie), augmentation de la nécrose des cellules épithéliales - dilatation des vaisseaux (télangiectasie) - augmentation du nb et de la sévérité de la prolifération focale des cellules à chlorures et des cellules interlamellaires, et épaississement de l'extrémité des lamelles. Dilatation des parois capillaires (angiectasie). 	LOEC = 5 µg/L NOEC = 1 µg/l	Schwaiger <i>et al.</i> , 2004
<i>Oncorhynchus mykiss</i>			LOEC = 10 – 1000 µg/l	Memmert <i>et al.</i> , 2013
<i>Salmo trutta f. fario</i>			LOEC = 1 µg/l NOEC = 0,5 µg/l	Hoeger <i>et al.</i> , 2005

Espèce	Organe cible	Effets	Concentrations d'effets/sans effets	Source
Poisson <i>Salmo trutta f. fario</i>	foie	- augmentation de l'infiltration des monocytes - Effets immunitaires et inflammatoires, altération de l'expression de l'ARN messager hépatique	LOEC = 1 µg/l NOEC = 0,5 µg/l	Hoeger <i>et al.</i> , 2005
Poisson <i>Oncorhynchus mykiss</i>	intestins	- hyperplasie et fusion des villosités	LOEC = 1 µg/l NOEC = 0,5 µg/l	Mehinto <i>et al.</i> , 2010
Oiseaux – Vautours <i>Gyps</i>	Reins et organes internes	Insuffisance rénale provoquant une hyperuricémie puis un dépôt d'acide urique dans les organes internes (microlésions rénales, anorexie, maigreur)	Non reporté	Oaks <i>et al.</i> , 2004; Gilbert <i>et al.</i> , 2006
Humain	Rein	Aigu : ischémie rénale Chronique : néphropathie	Non reporté	Murray et Brater, 1993 ;Clive et Stoff, 1984
	Foie	Lésions cellulaires (rougeurs, fièvre, éosinophilie)	Non reporté	Banks <i>et al.</i> , 1995
	Intestin inférieur et œsophage	Altérations dégénératives et inflammatoires	Non reporté	Bjorkman, 1998

ORGANISMES AQUATIQUES

Dans les tableaux ci-dessous, sont reportés pour chaque taxon, uniquement les résultats des tests d'écotoxicité montrant la plus forte sensibilité à la substance. Toutes les données présentées ont fait l'objet d'un examen par l'INERIS.

Ces résultats d'écotoxicité sont principalement exprimés sous forme de NOEC (*No Observed Effect Concentration*), concentration sans effet observé, d'EC₁₀ concentration produisant 10% d'effets et équivalente à la NOEC, ou de EC₅₀, concentration produisant 50% d'effets. Les NOEC sont principalement rattachées à des tests chroniques, qui mesurent l'apparition d'effets sub-létaux à long terme, alors que les EC₅₀ sont plutôt utilisées pour caractériser les effets à court terme.

ECOTOXICITE

Sauf mention contraire, l'ensemble des espèces ont été exposées à la forme commercialement disponible du diclofénac : le diclofénac sodium.

Suite à l'examen des études par l'INERIS, ont été invalidées pour tout ou partie⁴ ou non évaluées en raison d'un manque d'informations des données des études suivantes (et donc non répertoriées dans les tableaux ci-dessous) : Boström and Berglund, 2015, Cleuvers and heinrich, 2008 in Lee et al, 2011, Cleuvers et al, 2003, Cleuvers et al, 2003/2004, Cleuvers et al, 2004, Damanesco de Oliveira et al, 2015, DeLorenzo, 2008, Dietrich et al, 1999, Ericson et al, 2010, Ferrari et al, 2003/2004, Ferrari et al, 2004, Garric et al. 2006, Haap, 2008, Han et al., 2006, Islas-Flores et al, 2013, Lee et al, 2011, Lfw, 2003, Maletzki, 2010, Oskarsson et al., 2012, Oviedo-gomez et al., 2010, Quinn et al, 2011, Schmidt et al, 2011, Stepanova et al, 2013.

Compte tenu des capacités de dégradation rapide de la substance (photodégradation et biodégradation), ont été invalidées toutes les données issues d'essais réalisés en conditions statiques ou avec simple renouvellement (inférieur ou égal à 24h) du milieu et basées sur des concentrations nominales d'exposition uniquement. Cela concerne notamment de nombreuses études réalisées sur l'inhibition de la croissance des algues en aigu comme en chronique, ainsi que sur la mortalité et la reproduction des crustacés.

⁴ « tout ou partie », dans le sens où il se peut que, par exemple, des données issues d'une même référence bibliographique soient invalidées pour une espèce, et non pour une autre, ou invalidées en aigu et non en chronique, ou encore que certaines EC₅₀ soient invalidées mais que des NOEC soient retenues, etc.

ECOTOXICITE AQUATIQUE AIGUË

Organisme		Espèce	Critère d'effet	Valeur [mg/L]	Validité	Source
Bactéries	Eau douce	<i>Vibrio fischeri</i>	EC50 (30min) Inhibition biolumin.	11,45 (S/N)	Valide restrictions	Ferrari <i>et al.</i> , 2003 Ferrari <i>et al.</i> , 2004
		<i>Vibrio fischeri</i>	EC50 (30min) Inhibition biolumin.	13,7 (S/N)	Valide restrictions	Farré <i>et al.</i> , 2001
	Milieu marin	Pas de données valides disponibles				
Algues plantes aquatiques	Eau douce	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> (V)	EC50 (72h) Croissance	131,23 (R/M)	Valide	Joachim <i>et al.</i> , 2016
	Milieu marin	Pas de données valides disponibles				
Invertébrés	Eau douce	<i>Daphnia magna</i>	EC50 (48h) Motilité	ca. 40 - 50 (R/N)	Valide restrictions (M=67- 111%N)	Lee <i>et al.</i> , 2011
		<i>Daphnia magna</i>	EC50 (48h) Motilité	49,54 (S/M)	Valide	Joachim <i>et al.</i> , 2016
	Milieu marin	Pas de données valides disponibles				
	Sédiment	Pas de données valides disponibles				
Poissons	Eau douce	<i>Danio rerio</i> (embryons)	LOEC (96h) NOEC (96h) Mortalité	>2 (R/N) ≥2 (R/N)	Valide restrictions	Hallare <i>et al.</i> , 2004
		<i>Danio rerio</i> (embryons)	LC50 (144h) paramètres ELS	6,11 (R)	Valide restrictions	Praskova <i>et al.</i>, 2011
		<i>Danio rerio</i> (juveniles)	LC50 (96h) Mortalité	166,6 (R)	Valide restrictions	Praskova <i>et al.</i> , 2011
	Milieu marin	Pas de données valides disponibles				

Signification des initiales suivant le nom d'espèce des algues et plantes aquatiques : VB pour algues vertes et bleues, V pour algues vertes, D pour diatomées et M pour macrophytes.

Régime des expérimentations réalisées : S = statique ; R = avec renouvellement du milieu toutes les 24h ou 48h ; FC = flux continu

Analyse des concentrations d'exposition dans le milieu : N = concentrations d'effets exprimées en concentrations nominales ; N* = concentrations d'effets exprimées en concentrations nominales, avec mesures des concentrations d'exposition réelles démontrant une perte de moins de 20% ; M = concentrations d'effets exprimées en concentrations effectivement mesurées.

ECOTOXICITE AQUATIQUE CHRONIQUE

Parmi les données reportées ci-dessous, une étude menée par l'INERIS (Joachim *et al.*, 2016) a été réalisée dans un mésocosme pour étudier les effets du diclofénac sur un écosystème lotique incluant diverses espèces (macrophytes, macro-invertébrés et Epinoche à trois épines). Cette exposition a eu lieu en flux continu durant une période de 172 jours.

Organisme		Espèce	Critère d'effet	Valeur [mg/L]	Validité	Source
Algues plantes aquatiques	Eau douce	<i>Synechococcus leopoliensis</i> (VB)	NOEC (96h) Croissance	10 (S/N)	Valide restrictions	Ferrari <i>et al.</i> , 2004
		<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> (V)	NOEC (72h) Croissance	45,37 (R/M)	Valide	Joachim <i>et al.</i> , 2016
			EC10 (72h) Croissance	88,74 (R/M)		
			LOEC (72h) Croissance	122,3 (R/M)		
		Périphyton (exposition en mésocosmes)	NOEC (172j) Biomasse moyenne	>0,0041 (FC/M)	Valide	Joachim <i>et al.</i> , 2016
Macrophytes (cresson, callitriche, myriophyllum, spirogyre) (exposition en mésocosmes)	NOAEC (172j) Structure comm.	0,00045 (FC/M)	Valide	Joachim <i>et al.</i> , 2016		
Milieu marin		Pas de données valides disponibles				
Invertébrés	Eau douce	<i>Daphnia magna</i>	NOEC (21j) Reproduction	1,2 (R/M)	Valide	Joachim <i>et al.</i> , 2016
			EC10 (21j) Reproduction	1,34 (R/M)		
			LOEC (21j) Reproduction	2,65 (R/M)		
		<i>Daphnia magna</i>	NOEC (21j) Reproduction	6,2 (R/N (M=67- 111%N))	Valide restrictions	Lee <i>et al.</i> , 2011
		<i>Daphnia magna</i>	NOEC (21j) Mortalité	17,6 (R/N (M=67- 111%N))	Valide restrictions	Lee <i>et al.</i> , 2011
		Zooplancton (cladocères, copépodes, cyclopodes, rotifères, nauplii) (exposition en mésocosmes)	NOAEC (172j) Structure comm.	0,00045 (FC/M)	Valide	Joachim <i>et al.</i> , 2016
	Macroinvertébrés (exposition en mésocosmes)	NOAEC (172j) Structure comm.	0,00045 (FC/M)	Valide	Joachim <i>et al.</i> , 2016	
Milieu marin	<i>Palaemon serratus</i>	NOEC ((4)) Mortalité, Reproduction, Dvp, Croissance	>=896 (R/M)	Valide	González-Ortegón <i>et al.</i> , 2013	
Sédiment		Pas de données valides disponibles				
Poissons	Eau douce	<i>Danio rerio</i> (embryons)	NOEC (34j) Croissance	0,0111 (FC/M)	Valide	Memmert <i>et al.</i> , 2013
		<i>Danio rerio</i> (embryons)	LOEC (30j) Dvp, Reproduction	0,125 (FC/N)	Valide restrictions	Garric <i>et al.</i> , 2006
		<i>Danio rerio</i> (embryons)	NOEC (34j) Mortalité	0,336 (FC/M)	Valide	Memmert <i>et al.</i> , 2013
		<i>Oncorhynchus mykiss</i> (embryons)	NOEC (95j) Mortalité, Eclosion, Dvp, Croissance	>=1,084 (FC/M)	Valide	Memmert <i>et al.</i> , 2013
		<i>Danio rerio</i> (embryons)	NOEC (34j) Eclosion, Dvp	1,131 (FC/M)	Valide	Memmert <i>et al.</i> , 2013

Validation groupe d'experts : 01/10/2015

Version 2 : mars 2016

DRC-15-136849-12544B

Organisme	Espèce	Critère d'effet	Valeur [mg/L]	Validité	Source
	<i>Danio rerio (embryons)</i>	NOEC (10j) Ecllosion	4 (FC/N)	Valide restrictions	Ferrari <i>et al.</i> , 2003 Ferrari <i>et al.</i> , 2004
	<i>Danio rerio (juveniles)</i>	NOEC (28j) Croissance	5 (R/N (M>=80% N))	Valide restrictions	Praskova <i>et al.</i> , 2014
	<i>Danio rerio (juveniles)</i>	NOEC (28j) Mortalité	30 (R/N (M>=80% N))	Valide restrictions	Praskova <i>et al.</i> , 2014
	<i>Gasterosteus aculeatus</i> (exposition en mésocosmes)	NOEC_{pop} (172j) Abondance, % d'adultes et de juvéniles, sex ratio, dérive des larves, taille moyenne des individus adultes et fréquence de distribution des tailles	0,00045 (FC/M)	Valide	Joachim <i>et al.</i>, 2016
Milieu marin	Pas de données valides disponibles				

Signification des initiales suivant le nom d'espèce des algues et plantes aquatiques : VB pour algues vertes et bleues, V pour algues vertes, D pour diatomées et M pour macrophytes.

Régime des expérimentations réalisées : S = statique ; R = avec renouvellement du milieu toutes les 12h, 24h ou 48h ; FC = flux continu

Analyse des concentrations d'exposition dans le milieu : N = concentrations d'effets exprimées en concentrations nominales ; N* = concentrations d'effets exprimées en concentrations nominales, avec mesures des concentrations d'exposition réelles démontrant une perte de moins de 20% ; M = concentrations d'effets exprimées en concentrations effectivement mesurées.

Les études validées et ci-dessus reportées démontrent que lors d'expositions chroniques, le poisson est le taxon le plus sévèrement affecté par l'exposition au diclofénac sodium, y compris pour l'observation d'effets tels que la croissance. Il est à noter que la NOEC de 0,011 mg/L reportée dans le tableau ci-dessus sur la base des travaux de Memmert et ses collaborateurs (2013) n'est pas celle retenue par les auteurs de cette publication mais celle retenue par l'INERIS sur la base de l'expertise des données brutes de celle-ci.

De nombreuses études, dont le détail n'est pas mentionné dans ce document, ont porté sur l'observation d'effets hépatiques et rénaux chez les poissons et plus spécifiquement sur la manifestation d'effets histologiques sur les tissus des organes internes (parmi lesquels Schwaiger *et al.*, 2004 ; Triebkorn *et al.*, 2007 ; Triebkorn *et al.*, 2004 ; Hoeger *et al.*, 2005 ; Mehinto *et al.*, 2010). Ces publications rapportent des effets à des NOEC aussi basses que 1, voir 0,5 µg/L. La prise en compte de ces résultats a été très débattue (cf. Wolf *et al.*, 2014) au motif de la pertinence écologique des effets histologiques.

Enfin, de très nombreuses autres données d'effets écotoxicologiques réalisées avec observations de critères dits « non conventionnels » sont également disponibles pour le diclofénac sodium (biomarqueurs d'effets, notamment cytochromes, espèces réactives à l'oxygène et critères d'immunotoxicité).

Dans le cadre de la détermination de la présente Valeur Guide Environnementale, les effets non conventionnels n'ont pas été pris en compte afin de suivre les recommandations du guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2011c). Pour ce qui est des effets histologiques, ils n'entrent pas directement en compte dans la détermination de la VGE pour les raisons suscitée, mais ils seront couverts par la VGE.

NORMES DE QUALITE POUR LA COLONNE D'EAU

Les normes de qualité pour les organismes de la colonne d'eau sont calculées conformément aux recommandations du guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2011c). Elles sont obtenues en divisant la plus faible valeur de NOEC ou d'EC₅₀ valide par un facteur d'extrapolation (AF, *Assessment Factor*).

La valeur de ce facteur d'extrapolation dépend du nombre et du type de tests pour lesquels des résultats valides sont disponibles. Les règles détaillées pour le choix des facteurs sont données dans le guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2011c).

En ce qui concerne les organismes marins, selon le guide technique pour la détermination de normes de qualité environnementales (E.C., 2011c), la sensibilité des espèces marines à la toxicité des substances organiques peut être considérée comme équivalente à celle des espèces dulçaquicoles, à moins qu'une différence ne soit montrée.

- **Moyenne annuelle (AA-QS_{water_eco} et AA-QS_{marine_eco}) :**

Une concentration annuelle moyenne est déterminée pour protéger les organismes de la colonne d'eau d'une possible exposition prolongée.

Pour le diclofénac, on dispose de données pour les algues et plantes aquatiques, les crustacés et les poissons lors d'essais en expositions aiguës et chroniques. De plus, en exposition chronique, des données sont disponibles pour les rotifères et les échinodermes. Les données sans effet les plus faibles sont obtenues pour l'étude réalisée en mésocosmes sur 172 jours, avec des NOEC population et communauté de 0,45 10⁻³ mg/L. Compte tenu de la complétude de cette étude (milieu mésocosme, effets communauté et populationnel observés, durée d'exposition), un facteur d'extrapolation de 3 s'applique à cette NOEC, conformément au guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2011c). L'INERIS propose donc la valeur suivante :

$$\begin{aligned} \text{AA-QS}_{\text{water_eco}} &= 4,5 \cdot 10^{-4} / 3 = 1,5 \cdot 10^{-4} \text{ mg/L, soit} \\ \text{AA-QS}_{\text{water_eco}} &= 0,15 \text{ } \mu\text{g/L} \end{aligned}$$

Cette proposition d'AA-QS_{water_eco} de 0,15 µg/L couvre les potentielles altérations histologiques observées par certains auteurs à 1, voir 0,5 µg/L.

En ce qui concerne les organismes marins, le jeu de données disponibles pour le diclofénac ne permet pas de mettre en évidence une différence de sensibilité entre les espèces marines et dulçaquicoles. Pour le milieu marin, le facteur d'extrapolation appliqué doit prendre en compte les incertitudes additionnelles telles que la sous-représentation des taxons clés et une diversité d'espèces plus importante. Des données valides sont disponibles pour un seul taxon additionnel marin (échinodermes), les crustacés étant déjà représentés dans le jeu de données d'eau douce. Ainsi, conformément au guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2011c) un facteur d'extrapolation additionnel de 5 s'applique pour déterminer la AA-QS_{marine_eco}, par rapport à l'eau douce. L'INERIS propose donc la valeur suivante :

$$\begin{aligned} \text{AA-QS}_{\text{marine_eco}} &= 4,5 \cdot 10^{-4} / 15 = 3 \cdot 10^{-5} \text{ mg/L, soit} \\ \text{AA-QS}_{\text{marine_eco}} &= 0,03 \text{ } \mu\text{g/L} \end{aligned}$$

Cette proposition d'AA-QS_{marine_eco} de 0,03 µg/L couvre les potentielles altérations histologiques observées par certains auteurs à 1, voir 0,5 µg/L.

- **Concentration Maximum Acceptable (MAC et MAC_{marine})**

La concentration maximale acceptable est calculée afin de protéger les organismes de la colonne d'eau de possibles effets de pics de concentrations de courtes durées (E.C., 2011c).

Pour le diclofénac, on dispose de données pour plus de 3 niveaux trophiques (algues, plantes aquatiques, rotifères, crustacés, poissons). Un facteur d'extrapolation de 10 s'applique donc, conformément au guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2011c), sur la plus faible EC₅₀ disponible dans le jeu de données. L'INERIS propose donc la valeur suivante :

$$\text{MAC} = 6,11 / 100 = 0,0611 \text{ mg/L, soit}$$

$$\text{MAC} = 61,1 \text{ } \mu\text{g/L}$$

Cette proposition de MAC couvre les effets intervenant potentiellement sur les stades précoces de la vie chez les poissons entre 2 et 6 mg/L (NOEC_{mortalité embryons} ≥ 2 mg/L selon Hallare et al., 2004).

En ce qui concerne les organismes marins, le jeu de données disponible pour le diclofénac ne permet pas de mettre en évidence une différence de sensibilité entre les espèces marines et dulçaquicoles. Pour le milieu marin, le facteur d'extrapolation appliqué doit prendre en compte les incertitudes additionnelles telles que la sous-représentation des taxons clés et une diversité d'espèces plus importante. Aucune donnée pour un taxon additionnel marin n'étant disponible par rapport au jeu de données d'eau douce, conformément au guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2011c), un facteur d'extrapolation de 1000 s'applique pour déterminer la MAC_{marine}. L'INERIS propose donc la valeur suivante :

$$\text{MAC}_{\text{marine}} = 6,11 / 1000 = 6,11 \cdot 10^{-3} \text{ mg/L, soit}$$

$$\text{MAC}_{\text{marine}} = 6,11 \text{ } \mu\text{g/L}$$

Cette proposition de MAC_{marine} couvre les effets intervenant potentiellement sur les stades précoces de la vie chez les poissons entre 2 et 6 mg/L (NOEC_{mortalité embryons} ≥ 2 mg/L, selon Hallare et al., 2004).

Proposition de norme de qualité pour les organismes de la colonne d'eau (eau douce)		
Moyenne annuelle [AA-QS_{water_eco}]	0,15	μg/L
Concentration Maximum Acceptable [MAC]	60	μg/L
Proposition de norme de qualité pour les organismes de la colonne d'eau (eau marine)		
Moyenne annuelle [AA-QS_{marine_eco}]	0,03	μg/L
Concentration Maximum Acceptable [MAC_{marine_eco}]	6	μg/L

VALEUR GUIDE POUR LES ORGANISMES BENTHIQUES (QS_{SED} ET QS_{SED-MARIN})

Un seuil de qualité dans le sédiment est nécessaire (i) pour protéger les espèces benthiques et (ii) protéger les autres organismes d'un risque d'empoisonnement secondaire résultant de la consommation de proies provenant du benthos. Les principaux rôles des normes de qualité pour les sédiments sont de :

1. Identifier les sites soumis à un risque de détérioration chimique (la norme sédiment est dépassée)
2. Déclencher des études pour l'évaluation qui peuvent conduire à des études plus poussées et potentiellement à des programmes de mesures
3. Identifier des tendances à long terme de la qualité environnementale (Art. 4 Directive 2000/60/CE).

Aucune information d'écotoxicité pour les organismes benthiques n'a été trouvée dans la littérature pour les organismes aquatiques.

A défaut, une valeur guide pour le sédiment peut être calculée à partir du modèle de l'équilibre de partage.

Ce modèle suppose que :

- il existe un équilibre entre la fraction de substances adsorbées sur les particules sédimentaires et la fraction de substances dissoutes dans l'eau interstitielle du sédiment,
- la fraction de substances adsorbées sur les particules sédimentaires n'est pas biodisponible pour les organismes et que seule la fraction de substances dissoutes dans l'eau interstitielle est susceptible d'impacter les organismes,
- la sensibilité intrinsèque des organismes benthiques aux toxiques est équivalente à celle des organismes vivant dans la colonne d'eau. Ainsi, la norme de qualité pour la colonne d'eau peut être utilisée pour définir la concentration à ne pas dépasser dans l'eau interstitielle.

Une valeur guide de qualité pour le sédiment peut être alors calculée selon l'équation suivante (E.C., 2011c) :

$$QS_{\text{sed wet weight}} [\mu\text{g}/\text{kg}] = \frac{K_{\text{sed-eau}}}{RHO_{\text{sed}}} * AA-QS_{\text{water_eco}} [\mu\text{g}/\text{L}] * 1000$$

Avec

RHO_{sed} : masse volumique du sédiment en $[\text{kg}_{\text{sed}}/\text{m}^3_{\text{sed}}]$. En l'absence d'une valeur exacte, la valeur générique proposée par le document guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2011c) est utilisée : $1300 \text{ kg}/\text{m}^3$.

$K_{\text{sed-eau}}$: coefficient de partage sédiment/eau en m^3/m^3 . En l'absence d'une valeur exacte, les valeurs génériques proposées par le guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2011c) sont utilisées. Le coefficient est alors calculé selon la formule suivante : $0,8 + 0,025 * K_{\text{oc}}$ soit $K_{\text{sed-eau}} = 2,8 - 138 \text{ m}^3/\text{m}^3$

Pour le diclofénac, on obtient :

$$QS_{\text{sed wet weight}} [\mu\text{g}/\text{kg}] = \frac{2,8}{1300} * 0,15 * 1000$$

$$QS_{\text{sed wet weight}} = 0,321 \mu\text{g}/\text{kg}_{\text{poids humide}}$$

La concentration correspondante en poids sec peut être estimée en tenant compte du facteur de conversion suivant :

$$\frac{RHO_{\text{sed}}}{F_{\text{solide}} * RHO_{\text{solide}}} = \frac{1300}{500} = 2,6$$

Avec $F_{\text{solide}_{\text{sed}}}$: fraction volumique en solide dans les sédiments en $[\text{m}^3_{\text{solide}}/\text{m}^3_{\text{susp}}]$. En l'absence d'une valeur exacte, la valeur générique proposée par le document guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2011c) est utilisée : $0,2 \text{ m}^3/\text{m}^3$.

RHO_{solide} : masse volumique de la partie sèche en $[\text{kg}_{\text{solide}}/\text{m}^3_{\text{solide}}]$. En l'absence d'une valeur exacte, la valeur générique proposée par le document guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2011c) est utilisée : $2500 \text{ kg}/\text{m}^3$.

Pour le diclofénac, la concentration correspondante en poids sec est :

$$QS_{\text{sed dry weight}} = QS_{\text{sed wet weight}} * 2,6 = 0,321 * 2,6 = 0,836 \mu\text{g}/\text{kg}_{\text{sed poids sec}}$$

Selon la même approche que pour le sédiment d'eau douce, une valeur guide de qualité pour le sédiment marin peut être calculée selon la formule suivante :

$$QS_{\text{sed-marin wet weight}} [\mu\text{g}/\text{kg}] = \frac{K_{\text{sed-eau}}}{RHO_{\text{sed}}} * AA-QS_{\text{marin_eco}} [\mu\text{g}/\text{L}] * 1000$$

Pour le diclofénac, on obtient :

$$QS_{\text{sed-marin wet weight}} [\mu\text{g}/\text{kg}] = \frac{2,8}{1300} * 0,05 * 1000$$

$$QS_{\text{sed-marin wet weight}} = 0,064 \mu\text{g}/\text{kg}_{\text{poids humide}}$$

La concentration correspondante en poids sec est alors la suivante:

$$QS_{\text{sed-marin dry weight}} = 0,167 \mu\text{g}/\text{kg}_{\text{sed poids sec}}$$

Le log Kow de la substance étant inférieur à 5, un facteur additionnel de 10 n'est pas jugé nécessaire.

Il faut rappeler que les incertitudes liées à l'application du modèle de l'équilibre de partage sont importantes. Les sédiments naturels peuvent avoir des propriétés très variables en termes de composition (nature et quantité de matières organiques, composition minéralogique), de granulométrie, de conditions physico-chimiques, de conditions dynamiques (taux de déposition/taux de resuspension). Par ailleurs ces propriétés peuvent évoluer dans le temps en fonction notamment des conditions météorologiques et de la morphologie de la masse d'eau. Si bien que le partage entre la fraction de substance adsorbée et la fraction de substance dissoute peut être extrêmement variable d'un sédiment à un autre et l'hypothèse d'un équilibre entre ces deux fractions ne semble pas très réaliste pour des conditions naturelles.

Par ailleurs, certains organismes benthiques peuvent ingérer les particules sédimentaires, et donc être contaminés par la fraction de substance adsorbée sur ces particules, ce qui n'est pas pris en compte par la méthode.

Proposition de valeur guide pour les organismes benthiques (eau douce)	0,321	µg/kg _{sed poids humide}
	0,836	µg/kg _{sed poids sec}
Proposition de valeur guide pour les organismes benthiques (eau marine)	0,064	µg/kg _{sed poids humide}
	0,167	µg/kg _{sed poids sec}
Conditions particulières	Avec une gamme de Koc comprise entre 79 et 5495 L/kg, la mise en œuvre d'un seuil pour le sédiment peut être recommandée par le guide européen (E.C., 2011c) pour le diclofénac.	

EMPOISONNEMENT SECONDAIRE

Ce chapitre traite de la toxicité chronique induite par la substance sur les prédateurs *via* la consommation d'organismes aquatiques contaminés (appelés biote, i.e. poissons ou invertébrés vivant dans la colonne d'eau ou dans les sédiments). Il s'agit donc d'évaluer la toxicité chronique de la substance par la voie d'exposition orale uniquement.

Dans les tableaux ci-dessous, ne sont reportés pour chaque type de test que les résultats permettant d'obtenir les NOEC ou la valeur toxicologique de référence (VTR) les plus protectrices. N'ont été recherchés que des tests sur mammifères ou oiseaux exposés par voie orale (exposition par l'alimentation ou par gavage). Toutes les données présentées ont été validées par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA⁵).

Les résultats de toxicité sont principalement donnés sous forme de doses journalières : NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*), ou LOAEL (*Lowest Observed Adverse Effect Level*). NOAEL et LOAEL sont exprimées en termes de quantité de substance administrée par unité de masse corporelle de l'animal testé, et par jour.

Pour calculer la norme de qualité liée à l'empoisonnement secondaire des prédateurs, il est nécessaire de connaître la concentration de substance dans le biote n'induisant pas d'effets observés pour les prédateurs (exprimée sous forme de NOEC). Il est possible de déduire une NOEC à partir d'une NOAEL grâce à des facteurs de conversion empiriques variables selon les espèces testées. Les facteurs utilisés ici sont ceux recommandés par le guide technique européen pour la détermination de normes de qualité (E.C., 2011c). Les valeurs de ces facteurs de conversion dépendent de la masse corporelle des animaux et de leur consommation journalière de nourriture. Celles-ci peuvent donc varier d'une façon importante selon le niveau d'activité et le métabolisme de l'animal, la valeur nutritive de sa nourriture, etc. En particulier elles peuvent être très différentes entre un animal élevé en laboratoire et un animal sauvage.

Afin de couvrir ces sources de variabilité, mais aussi pour tenir compte des autres sources de variabilité ou d'incertitude (variabilité inter et intra-espèces, extrapolation du court terme au long terme, etc.) des facteurs d'extrapolation sont nécessaires pour le calcul de la $QS_{\text{biota_sec pois}}$. Les valeurs recommandées pour ces facteurs d'extrapolation sont données dans le guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2011c). Un facteur d'extrapolation supplémentaire ($AF_{\text{dose-réponse}}$) est utilisé dans le cas où la toxicité a été établie à partir d'une LOAEL plutôt que d'une NOAEL.

⁵ L'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a porté jusqu'en 2004 le nom d'Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments (*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* : EMEA).

ECOTOXICITE POUR LES VERTEBRES TERRESTRES**TOXICITE ORALE POUR LES MAMMIFERES**

	Type de test	NOAEL [mg/kg _{corporel} /j]	Source	Facteur de conversion	NOEC [mg/kg _{biota}]
Toxicité sub-chronique et/ou chronique	Rats Fisher Durée : 91 j Administration orale diclofenac de sodium à 0,5 – 2,5 – 5,0 mg/kg _{corporel} /j Effets : diminution du poids absolu et relatif du foie et du poids de l'épididyme chez les mâles à la plus forte dose	NOEL = 2,5 LOEL = 5	Cité dans le rapport EMEA, 2003	10	25
	Chiens (4/sexe/dose) Durée : 90 jours Administration orale par gavage au diclofenac de sodium à 0,03 – 0,1 – 0,3 mg/kg _{corporel} /j Effets : Aucun effet à l'ensemble des doses	NOEL = 0,3	Cité dans le rapport EMEA, 2003	40	12
	Rat mâle Durée : 65 jours Administration orale au diclofenac de sodium à 1 – 2 mg/kg _{corporel} /j. Effets : diminution du poids des testicules, du nombre de cellules spermatiques dans l'épididyme, de la motilité et du nombre de spermatozoïdes et augmentation du niveau sérique de testostérone. Dégénérescence histologique des testicules et glandes annexes.	LOAEL = 1	Cité dans le rapport EMEA, 2003	10	10

	Type de test	NOAEL [mg/kg _{corporel} /j]	Source	Facteur de conversion	NOEC [mg/kg _{biota}]
Toxicité sur la reproduction	<p>Sur deux générations</p> <p>Rat</p> <p>Administration orale au diclofenac de sodium à 0,25 – 1,25 – 2,5 – mg/kg_{corporel}/j</p> <p>Effets chez les parents ^(P) : diminution de la consommation alimentaire (P₁ et F₁).</p> <p>Effets sur la reproduction ^(R) : Diminution de taux d'accouplement des femelles (F₁), de la taille des portées (F₁ et F₂) et du poids de l'épididyme chez les mâles (F₁).</p> <p>Effets chez la descendance ^(D) : Avortements, de la viabilité fœtale (F₁ et F₂), altération du sex ratio.</p>	<p>NOAEL_P = 0,25 NOEL_R = 1,25 NOAEL_D = 0,25</p>	<p>Cité dans le rapport EMEA, 2003</p>	<p>10</p>	<p>2,5</p>
	<p>Sur une génération</p> <p>Rat</p> <p>Administration orale au diclofenac de sodium à 0,5 – 2,5 – 5,0 – mg/kg_{corporel}/j.</p> <p>Effets chez les parents ^(P) : diminution de la consommation alimentaire et du poids corporel (P₁ et F₁), du poids absolu et relatif du foie, la rate.</p> <p>Effets sur la reproduction ^(R) : Diminution du taux de fertilité, du taux d'accouplement des femelles, du nombre et de la taille des portées de l'index des petits vivants, du poids absolu et relatif de l'utérus, du nombre de corps jaunes.</p> <p>Effets chez la descendance ^(D) : de la viabilité fœtale.</p>	<p>LOAEL_P = 0,5 LOAEL_R = 0,5 LOAEL_D = 0,5</p>	<p>Cité dans le rapport EMEA, 2003</p>	<p>10</p>	<p>5</p>

Type de test	NOAEL [mg/kg _{corporel} /j]	Source	Facteur de conversion	NOEC [mg/kg _{biota}]
<p>Sur le développement</p> <p>Rats</p> <p>Durée : entre les jours de gestation 5 – 15.</p> <p>Administration orale via gavage de diclofenac de sodium à (2,5 – 5,0 – 10 mg/kg_{corporel}/j)</p> <p>Effets chez la mère^(M) : diminution de la consommation alimentaire et du poids corporel. Mortalité de 4 animaux par hémorragies gastriques et nécroses des muqueuses et sous muqueuses</p> <p>Pas d'effet sur le développement^(D).</p>	<p>NOAEL_M = 5</p> <p>NOAEL_D = 2,5</p>	<p>Cité dans le rapport EMEA, 2003</p>	<p>10</p>	<p>25</p>
<p>Sur le développement</p> <p>Lapine</p> <p>Durée : entre les jours 6 – 18 de gestation.</p> <p>Administration orale via gavage de diclofenac de sodium à (2,5 – 5,0 – 10 mg/kg_{corporel}/j)</p> <p>Effets chez la mère^(M) : diminution du gain de poids corporel et de la consommation alimentaire.</p> <p>Effets chez la descendance^(D) : augmentation du nombre d'avortements, significative du nombre de résorption et diminution significative du nombre de fœtus vivants.</p>	<p>LOAEL_M =2,5</p> <p>NOAEL_D =2,5</p>	<p>Cité dans le rapport EMEA, 2003</p>	<p>33,3</p>	<p>83,25</p>

Parmi les études de toxicité chronique présentées dans le tableau ci-dessus, celle rapportant l'effet le plus sensible est l'étude de 90 jours chez le chien (Cité dans le rapport EMEA, 2003). Dans cette étude, un NOAEL de 0,3 mg/kg pc/j.

Concernant les études sur la reproduction, les niveaux à retenir sont similaires avec une valeur minimale de 0,25 mg/kg pc/j pour l'étude deux générations chez le rat, soit une NOEC de 2,5 mg/kg_{biot}, (EMEA, 2003).

TOXICITE ORALE POUR LES OISEAUX

	Type de test	DL ₅₀ / NOAEL [mg/kg _{corporel} /j]	Source	Facteur de conversion	NOEC [mg/kg _{biota}]
Toxicité chronique	Aucune dose reportée à proprement parler Oaks et al. (2004) cite une corrélation entre les symptômes d'hyperuricémie chez les vautours et les concentrations mesurées dans les reins de leurs cadavres. Tous les individus présentant ces symptômes ont des concentrations rénales comprises entre 0,051 et 0,643 µg/g, alors que tous les individus ne présentant pas ces symptômes présentent des concentrations rénales en diclofénac inférieures à la limite de détection.				

NORME DE QUALITE EMPOISONNEMENT SECONDAIRE (QS_{BIOTA_SEC POIS})

La norme de qualité pour l’empoisonnement secondaire (QS_{biota_sec pois}) est calculée conformément aux recommandations du guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2011c). Elle est obtenue en divisant la plus faible valeur de NOEC valide par les facteurs d’extrapolation recommandés (E.C., 2011c).

Pour le diclofénac, un facteur de 30 est appliqué car la NOEC retenue (2,5 mg/kg_{biota}) correspond à un test sur la reproduction des rats, sur 2 générations. On obtient donc :

$$QS_{biota_sec\ pois} = 2,5 [mg/kg_{biota}] / 30 = 0,083 mg/kg_{biota} = 83 \mu g/kg_{biota}$$

Cette valeur de norme de qualité pour l’empoisonnement secondaire peut être ramenée :

- à une concentration dans l’eau douce selon la formule suivante :

$$QS_{water\ sp} [\mu g/L] = \frac{QS_{biota_sec\ pois} [\mu g/kg_{biota}]}{BCF [L/kg_{biota}] * BMF_1}$$

- à une concentration dans l’eau marine selon la formule suivante :

$$QS_{marin\ sp} [\mu g/L] = \frac{QS_{biota_sec\ pois} [\mu g/kg_{biota}]}{BCF [L/kg_{biota}] * BMF_1 * BMF_2}$$

Avec :

BCF : facteur de bioconcentration,

BMF₁ : facteur de bioamplification,

BMF₂ : facteur de bioamplification additionnel pour les organismes marins.

Ce calcul tient compte du fait que la substance présente dans l’eau du milieu peut se bioaccumuler dans le biote. Il donne la concentration à ne pas dépasser dans l’eau afin de respecter la valeur de la norme de qualité pour l’empoisonnement secondaire déterminée dans le biote.

La bioaccumulation tient compte à la fois du facteur de bioconcentration (BCF, ratio entre la concentration dans le biote et la concentration dans l'eau) et du facteur de bioamplification (BMF, ratio entre la concentration dans l'organisme du prédateur en bout de chaîne alimentaire, et la concentration dans l'organisme de la proie au début de la chaîne alimentaire). En l'absence de valeurs mesurées pour le BMF, celles-ci peuvent être estimées à partir du BCF selon le tableau 4-6, page 123, du guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2011c).

Ce calcul n'est donné qu'à titre indicatif. Il fait en effet l'hypothèse qu'un équilibre a été atteint entre l'eau et le biote, ce qui n'est pas véritablement réaliste dans les conditions du milieu naturel. Par ailleurs il repose sur un facteur de bioaccumulation qui peut varier de façon importante entre les espèces considérées.

Pour le diclofénac, un BCF de 10 et un $BMF_1 = BMF_2$ de 1 (cf.E.C., 2011c) ont été retenus. On a donc :

$$QS_{\text{water sp}} = 83 \text{ } [\mu\text{g/kg}_{\text{biota}}] / (10 * 1) = 8,3 \text{ } \mu\text{g/L}$$

$$QS_{\text{marin sp}} = 83 \text{ } [\mu\text{g/kg}_{\text{biota}}] / (10 * 1 * 1) = 8,3 \text{ } \mu\text{g/L}$$

Proposition de norme de qualité pour l'empoisonnement secondaire des prédateurs	80	$\mu\text{g/kg}_{\text{biota}}$
valeur correspondante dans l'eau (douce et marine)	8	$\mu\text{g/L}$

SANTE HUMAINE

Ce chapitre traite de la toxicité chronique induite par la substance sur l'homme soit *via* la consommation d'organismes aquatiques contaminés, soit *via* l'eau de boisson.

Pour l'évaluation des effets sur la santé humaine, seuls les résultats sur mammifères sont considérés comme pertinents. Contrairement à l'évaluation des effets pour les prédateurs, les effets de type cancérogène ou mutagène sont également pris en compte.

	Classement CMR	Source
Cancérogénèse	Non évalué	ECHA, IARC, US-EPA
Mutagenèse	Non évalué	
Toxicité pour la reproduction	Non évalué	

Le diclofénac n'a pas fait l'objet d'une évaluation par les organismes ECHA, IARC, US EPA mais a été largement étudié par les autorités sanitaires des médicaments qui n'ont pas alerté sur ces effets. Deux études de cancérogénèse ont été réalisées l'une chez le rat et l'autre chez la souris pour des expositions par voie orale (Novartis, 2012). Chez le rat, il n'a pas été induit d'augmentation statistiquement significative de l'incidence des tumeurs à 2 mg/kg pc/j. Chez la souris, aucun effet n'a été observé jusqu'à 2 mg/kg pc/j. Aucun effet mutagénique n'a été identifié par le test d'Ames.

Dans les tableaux ci-dessous, ne sont reportés pour chaque type de test que les résultats permettant d'obtenir les NOEC ou la valeur toxicologique de référence (VTR) les plus protectrices. Compte tenu du

Validation groupe d'experts : 01/10/2015

Version 2 : mars 2016

DRC-15-136849-12544B

mode d'exposition envisagée, seuls les tests sur mammifères exposés par voie orale (dans l'alimentation ou par gavage) ont été recherchés.

Les résultats de toxicité sont principalement donnés sous forme de doses journalières : NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*), ou LOAEL (*Lowest Observed Adverse Effect Level*). NOAEL et LOAEL sont exprimées en termes de quantité de substance administrée par unité de masse corporelle de l'animal testé, et par jour.

TOXICITE

	Type de test ou donnée humaine	NOAEL/LOAEL [mg/kg _{corporel} /j]	Source	Valeur toxicologique de référence (VTR) [µg/kg _{corporel} /j]
Toxicité sub-chronique et/ou chronique	Homme : effets thérapeutiques	MTD = 75	Cité dans le rapport Williams et Brooks, 2012	1,6 ⁽¹⁾ - MOE calculé à partir des données d'exposition
Toxicité sur la reproduction	Sur le développement Souris (Novartis, 2002).	NOAEL = 20	Cité dans le rapport Snyder <i>et al.</i> , 2008	67 ⁽²⁾ Facteur d'incertitude utilisé : 300 - AF inter-espèce = 10 - AF intra-espèce = 3 - AF durée d'exposition = 3 - AF base de données = 3
Ensemble des données	Homme : effets thérapeutiques	LO(A)EL = 0,1 mg/kg pc	Cité dans le rapport EMEA, 2009	0,5 ⁽³⁾ Facteur d'incertitude utilisé : 200 (détail non précisé)

(1) Cette VTR a été déterminée par le Drinking Water Inspectorate (DWI, Watts *et al.*, 2007).

(2) Cette VTR a été déterminée par l'American Water Works Association (AWWA, 2008) et reprise dans Bruce *et al.*, 2010.

(3) Cette VTR a été déterminée par l'Agence européenne pour l'évaluation des produits de médecine (EMA, 2003). Elle est reprise dans un document de la même agence en 2009

Choix de la VTR

Trois valeurs sont disponibles, qui utilisent des modes de construction différents mais présentent toutes des limites majeures relatives à la transparence de leur construction.

La valeur du Drinking Water Inspectorate (DWI) est basée sur une approche par MOE, elle retient un MTD de 75 mg/kg qui est cohérent avec les données fournies par les différents organismes. Cette valeur est divisée par le niveau d'exposition. Si cette démarche générale est largement expliquée, le détail du calcul n'est pas explicitement précisé.

La valeur de l'American Water Works Association (AWWA) est établie à partir d'une étude sur le développement chez la souris réalisée par le laboratoire pharmaceutique Novartis. Cette étude n'est pas rapportée dans les différents documents consultés. Le niveau de NOAEL de 20 mg/kg pc/j est supérieur à celui des autres études chez le rat pour lesquels les NOAEL sont de 0,3 à 0,5 mg/kg pc/j. Le facteur d'incertitude de 300 apparaît raisonnable même si le détail facteur est discutable. En effet, si le facteur 10 est justifié pour tenir compte des différences entre l'animal et l'homme, l'utilisation d'un

Validation groupe d'experts : 01/10/2015

Version 2 : mars 2016

DRC-15-136849-12544B

facteur 3 pour tenir compte de la variabilité au sein de l'espèce humaine ne paraît pas suffisant à l'inverse l'utilisation d'un facteur 3 pour l'extrapolation d'une exposition sub-chronique à chronique n'est généralement pas justifié pour une exposition sur deux générations.

La valeur de l'EMA ne repose pas sur une étude spécifique mais sur l'ensemble des données pharmacologiques et toxicologiques. Cette démarche prend en compte à la fois les études chez l'animal mais aussi les données humaines même si ces dernières ne sont pas décrites. Au regard des données toxicologiques disponibles rapportées par cette agence, le LOAEL retenu est plus bas que les NOAEL rapportés dans les différentes études. Le choix de cette valeur semble raisonnable même s'il n'est pas clairement expliqué. Le facteur d'incertitude n'est pas détaillé mais sa valeur semble protectrice au regard des études prises en compte.

L'ensemble du profil toxicologique du diclofénac n'est pas disponible alors que de nombreuses études cliniques ont très probablement été réalisées. Pour chacune des valeurs développées, un ou plusieurs éléments clés sont manquants et ne permettent pas de juger de la qualité scientifique de ces valeurs. Ces résultats sont cependant en cohérence avec les doses thérapeutiques chez l'homme.

Par prudence et en l'absence d'éléments supplémentaires, il est proposé de retenir la valeur la plus robuste et la plus protectrice pour les populations, c'est-à-dire celle élaborée par l'EMA : 0,5 µg/kgcorporel/j.

NORME DE QUALITE POUR LA SANTE HUMAINE VIA LA CONSOMMATION DES PRODUITS DE LA PECHE (QS_{BIOTA_HH})

La norme de qualité pour la santé humaine est calculée de la façon suivante (E.C., 2011c) :

$$QS_{\text{biota hh}} [\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{biota}}] = \frac{0,1 * VTR [\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{corporel}}/\text{j}] * \text{poids corporel} [\text{kg}_{\text{corporel}}]}{\text{Cons. Journ. Moy.} [\text{kg}_{\text{biota}}/\text{j}]}$$

Ce calcul tient compte de :

- un facteur correctif de 10% (soit 0,1) : la VTR donnée ne tient compte en effet que d'une exposition par voie orale, et pour la consommation de produits de la pêche uniquement. Mais la contamination peut aussi se faire par la consommation d'autres sources de nourriture, par la consommation d'eau, et d'autres voies d'exposition sont possibles (inhalation ou contact cutané). Le facteur correctif de 10% (soit 0,1) permet de rendre l'objectif de qualité plus sévère d'un facteur 10 afin de tenir compte de ces autres sources de contamination possibles.
- la valeur toxicologique de référence (VTR), correspondant à une dose totale admissible par jour ; pour cette substance elle sera considérée égale à 0,5 µg/kg_{corporel}/j (cf. tableau ci-dessus),
- un poids corporel moyen de 70 kg,
- Cons. Journ. Moy : une consommation journalière moyenne de produits de la pêche (poissons, mollusques, crustacés) égale à 115 g par jour.

Ce calcul n'est donné qu'à titre indicatif. Il peut être inadapté pour couvrir les risques pour les individus plus sensibles ou plus vulnérables (masse corporelle plus faible, forte consommation de produits de la pêche, voies d'exposition individuelles particulières). Le facteur correctif de 10% n'est donné que par défaut, car la contribution des différentes voies d'exposition varie selon les propriétés de la substance (et en particulier sa distribution entre les différents compartiments de l'environnement), ainsi que selon les populations considérées (travailleurs exposés, exposition pour les consommateurs/utilisateurs, exposition via l'environnement uniquement). L'hypothèse cependant que la consommation des produits de la pêche ne représente pas plus de 10% des apports journaliers contribuant à la dose journalière tolérable apporte une certaine marge de sécurité (E.C., 2011c).

Pour le diclofénac, le calcul aboutit à :

$$QS_{\text{biota hh}} [\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{biota}}] = \frac{0,1 * 0,5 [\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{corporel}}/\text{j}] * 70 [\text{kg}_{\text{corporel}}]}{0,115 [\text{kg}_{\text{biota}}/\text{j}]} = 30,4 \mu\text{g}/\text{kg}_{\text{biota}}$$

Comme pour l'empoisonnement secondaire, la concentration correspondante dans l'eau du milieu peut être estimée en tenant compte de la bioaccumulation de la substance :

- à une concentration dans l'eau douce selon la formule suivante :

$$QS_{\text{water_hh food}} [\mu\text{g}/\text{L}] = \frac{QS_{\text{biota hh}} [\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{biota}}]}{\text{BCF} [\text{L}/\text{kg}_{\text{biota}}] * \text{BMF}_1}$$

- à une concentration dans l'eau marine selon la formule suivante :

$$QS_{\text{marine_hh food}} [\mu\text{g}/\text{L}] = \frac{QS_{\text{biota_hh}} [\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{biota}}]}{\text{BCF} [\text{L}/\text{kg}_{\text{biota}}] * \text{BMF}_1 * \text{BMF}_2}$$

Pour le diclofénac, on obtient donc :

$$QS_{\text{water_hh food}} = 30,4 / (10 * 1) = 3 \mu\text{g}/\text{L}$$

$$QS_{\text{marine_hh food}} = 30,4 / (10 * 1 * 1) = 3 \mu\text{g}/\text{L}$$

Proposition de norme de qualité pour la santé humaine via la consommation de produits de la pêche	30	$\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{biota}}$
valeur correspondante dans l'eau (douce et marine)	3	$\mu\text{g}/\text{L}$

NORME DE QUALITE POUR LA SANTE HUMAINE VIA L'EAU DE BOISSON ($QS_{\text{DW_HH}}$)

En principe, lorsque des normes de qualité dans l'eau de boisson existent, soit dans la Directive 98/83/CE (C.E., 1998), soit déterminées par l'OMS, elles peuvent être adoptées. Les valeurs réglementaires de la Directive 98/83/CE doivent être privilégiées par rapport aux valeurs de l'OMS qui ne sont que de simples recommandations.

Il faut signaler que ces normes réglementaires ne sont pas nécessairement établies sur la base de critères (éco)toxicologiques (par exemple les normes pour les pesticides avaient été établies par rapport à la limite de quantification analytique de l'époque pour ce type de substance, soit 0,1 $\mu\text{g}/\text{L}$). Pour les substances pharmaceutiques, la Directive 98/83/CE ne fixe pas de valeur limite.

La valeur seuil provisoire pour l'eau de boisson est calculée de la façon suivante (E.C., 2011c):

$$MPC_{\text{dw, hh}} [\mu\text{g}/\text{L}] = \frac{0,1 * \text{VTR} [\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{corporel}}/\text{j}] * \text{poids corporel} [\text{kg}_{\text{corporel}}]}{\text{Cons.moy.eau} [\text{L}/\text{j}]}$$

Ce calcul tient compte de :

- la valeur toxicologique de référence (VTR), correspondant à une dose totale admissible par jour ; pour cette substance elle sera considérée égale à 0,5 µg/kg_{corporel}/j (cf. tableau ci-dessus),
- Cons.moy.eau [L/j] : une consommation d'eau moyenne de 2 L par jour,
- un poids corporel moyen de 70 kg,
- un facteur correctif de 10% (soit 0,1) afin de tenir compte de ces autres sources de contamination possibles.

L'eau de boisson est obtenue à partir de l'eau brute du milieu après traitement pour la rendre potable. La fraction éliminée lors du traitement dépend de la technologie utilisée ainsi que des propriétés de la substance.

Ainsi, la norme de qualité correspondante dans l'eau brute se calcule de la manière suivante :

$$QS_{dw_hh} [\mu\text{g/L}] = \frac{MPC_{dw_hh} [\mu\text{g/L}]}{1 - \text{fraction éliminée}}$$

En l'absence d'information, on considèrera que la fraction éliminée est nulle et le critère pour l'eau de boisson s'appliquera alors à l'eau brute du milieu. Par ailleurs, on rappellera que ce calcul n'est donné qu'à titre indicatif et peut s'avérer inadéquat pour certaines substances et certaines populations.

Pour le diclofénac, on obtient :

$$QS_{dw_hh} = \frac{0,1 * 0,5 * 70}{2 * (1 - 0)} = 1,75 \mu\text{g/L}$$

Proposition de norme de qualité pour l'eau destinée à la production d'eau potable	1,75	µg/L
--	------	------

PROPOSITION DE VALEUR GUIDE ENVIRONNEMENTALE (VGE)

Elle est définie à partir de la valeur la plus protectrice parmi tous les compartiments étudiés.

OBJECTIFS DE PROTECTION INDIVIDUELS		Valeur	Unité
Organismes aquatiques (eau douce) Moyenne annuelle	AA-QS _{water_eco}	0,15	µg/L
Organismes aquatiques (eau douce) Concentration Maximum Acceptable	MAC	60	µg/L
Organismes aquatiques (eau marine) Moyenne annuelle	AA-QS _{marine_eco}	0,03	µg/L
Organismes aquatiques (eau marine) Concentration Maximum Acceptable	MAC _{marine}	6	µg/L
Empoisonnement secondaire des prédateurs	QS _{biota sec pois}	80	µg/kg _{biota}
valeur correspondante dans l'eau (douce et marine)	QS _{water_sp} QS _{marine_sp}	8	µg/L
Santé humaine via la consommation de produits de la pêche	QS _{biota hh}	30	µg/kg _{biota}
valeur correspondante dans l'eau (douce et marine)	QS _{water hh food} QS _{marine hh food}	3	µg/L
Santé humaine via l'eau destinée à la production d'eau potable	QS _{dw_hh}	1,75	µg/L

La norme de qualité pour la protection des organismes aquatiques est la valeur la plus faible retenue pour la détermination de la norme de qualité environnementale pour le diclofénac, soit une valeur de 0,15 µg/L pour les eaux douces et 0,05 µg/L pour les eaux estuariennes et marines.

VALEURS GUIDES POUR LES ORGANISMES BENTHIQUES

Avec une gamme de Koc comprise entre 79 et 5495 L/kg, la mise en œuvre d'un seuil pour le sédiment peut être recommandée par le guide européen (E.C., 2011c) pour le diclofénac.

Proposition de valeur guide pour les organismes benthiques (eau douce)	0,321	µg/kg _{sed poids humide}
	0,836	µg/kg _{sed poids sec}
Proposition de valeur guide pour les organismes benthiques (eau marine)	0,064	µg/kg _{sed poids humide}
	0,167	µg/kg _{sed poids sec}

BIBLIOGRAPHIE

- Agüera A., Pérez Estrada L.A., Ferrer I., Thurman E.M., Malato S. et Fernández-Alba A.R. (2005). "Application of time-of-flight mass spectrometry to the analysis of phototransformation products of diclofenac in water under natural sunlight." Journal of Mass Spectrometry **40**(7): 908-915.
- Andreozzi R., Raffaele M. et Nicklas P. (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. Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail. pp. 31. <https://www.anses.fr/sites/default/files/documents/LABO-Ra-EtudeMedicamentsEaux.pdf>.
- Arnot J.A. et Gobas F.A.P.C. (2003). "A generic QSAR for assessing the bioaccumulation potential of organic chemicals in aquatic food webs." QSAR and Combinatorial Science **22**: 337-345.
- Avdeef A. (1987). Seminar on Ionization & Lipophilicity. In: A. Avdeef et C. Berger (Eds.). Log P values measured by pION Inc., Brookline, MA.
- Banks A.T., Zimmerman H.J., Ishak K.G. et Harter J.G. (1995). "Diclofenac-associated hepatotoxicity: Analysis of 180 cases reported to the food and drug administration as adverse reactions." Hepatology **22**(3): 820-827.
- Bjorkman D. (1998). "Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated toxicity of the liver, lower gastrointestinal tract, and esophagus." The American Journal of Medicine **105**(5): 17S-21S.
- Boelsterli U.A. (2003). "Diclofenac-induced liver injury: a paradigm of idiosyncratic drug toxicity." Toxicology and Applied Pharmacology **192**(3): 307-322.
- Bruce G.M., Pleus R.C. et Snyder S. (2010). "Toxicological Relevance of Pharmaceuticals in Drinking Water." Environmental Science & Technology **44**(14): 5619-5626.
- Buser H.-R., Poiger T. et Müller M.D. (1998). "Occurrence and Fate of the Pharmaceutical Drug Diclofenac in Surface Waters: Rapid Photodegradation in a Lake." Environmental Science & Technology **32**(22): 3449-3456.
- C.E. (1998). Directive 98/83/CE du conseil du 3 novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine, Journal Officiel L 330/32 du 5.12.1998. pp. 32-54.
- C.E. (2006). Règlement (CE) N° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), instituant une agence européenne des produits chimiques, modifiant la directive 1999/45/CE et abrogeant le règlement (CEE) N° 793/93 du Conseil et le règlement (CE) N° 1488/94 de la Commission ainsi que la directive 76/769/CEE du Conseil et les directives 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE et 2000/21/CE de la Commission, JO L 396 du 30.12.2006. pp. p. 1-849.
- C.E. (2008). Règlement (CE) no 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no 1907/2006. pp.
- Christen V., Hickmann S., Rechenberg B. et Fent K. (2010). "Highly active human pharmaceuticals in aquatic systems: A concept for their identification based on their mode of action." Aquatic Toxicology **96**(3): 167-181.
- Clive D.M. et Stoff J.S. (1984). "Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs." New England Journal of Medicine **310**(9): 563-572.
- Cuklev F., Kristiansson E., Fick J., Asker N., Förlin L. et Larsson D.G.J. (2011). "Diclofenac in fish: Blood plasma levels similar to human therapeutic levels affect global hepatic gene expression." Environmental Toxicology and Chemistry **30**(9): 2126-2134.
- Cuklev F., Fick J., Cvijovic M., Kristiansson E., Förlin L. et Larsson D.G.J. (2012). "Does ketoprofen or diclofenac pose the lowest risk to fish?" Journal of Hazardous Materials **229-230**(0): 100-106.

- E.C. (2004). Commission staff working document on implementation of the Community Strategy for Endocrine Disrupters - a range of substances suspected of interfering with the hormone systems of humans and wildlife (COM(1999) 706). Reference : SEC(2004) 1372. European Commission, Brussels. pp.
- E.C. (2007). Commission staff working document on implementation of the "Community Strategy for Endocrine Disrupters" - a range of substances suspected of interfering with the hormone systems of humans and wildlife (COM(1999) 706), COM(2001) 262 and SEC (2004) 1372. Reference : SEC(2007) 1635. European Commission, Brussels. 30.11.2007. pp.
- E.C. (2011a). Diclofenac EQS dossier prepared by the Sub-Group on Review of the Priority Substances List under Working Group E on Chemical Aspects in the context of the Common Implementation Strategy for the Water Framework Directive. pp. 26.
- E.C. (2011b). Commission staff working paper - 4th Report on the implementation of the "Community Strategy for Endocrine Disrupters" - a range of substances suspected of interfering with the hormone systems of humans and wildlife (COM(1999) 706). Reference : SEC(2011) 1001 final. European Commission, Brussels. 10.8.2011. pp.
- E.C. (2011c). Technical Guidance For Deriving Environmental Quality Standards. Guidance Document No. 27 for the Common Implementation Strategy for the Water Framework Directive (2000/60/EC). Technical Report. pp. 126+Annexes.
http://circa.europa.eu/Public/irc/env/wfd/library?l=/framework_directive/guidance_documents/tgd-eqs_cis-wfd/ EN 1.0 &a=d.
- EMA (2003). COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS. DICLOFENAC. SUMMARY REPORT - EMEA/MRL/885/03-FINAL. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, London. pp. 9 p.
- EMA (2009). COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE EUROPEAN PUBLIC MRL ASSESSMENT REPORT DICLOFENAC (2) Bovine milk Doc. Ref: EMEA/CVMP/67421/2009. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, London. pp. 6 p.
- Ericson H., Thorsén G. et Kumblad L. (2010). "Physiological effects of diclofenac, ibuprofen and propranolol on Baltic Sea blue mussels." Aquatic Toxicology **99**(2): 223-231.
- Evans D.C., Watt A.P., Nicoll-Griffith D.A. et Baillie T.A. (2003). "Drug-Protein Adducts: An Industry Perspective on Minimizing the Potential for Drug Bioactivation in Drug Discovery and Development." Chemical Research in Toxicology **17**(1): 3-16.
- Farré M.I., Ferrer I., Ginebreda A., Figueras M., Olivella L., Tirapu L., Vilanova M. et Barceló D. (2001). "Determination of drugs in surface water and wastewater samples by liquid chromatography-mass spectrometry: methods and preliminary results including toxicity studies with *Vibrio fischeri*." Journal of Chromatography A **938**(1-2): 187-197.
- Fent K., Weston A.A. et Caminada D. (2006). "Ecotoxicology of human pharmaceuticals." Aquatic Toxicology **76**(2): 122-159.
- Ferrari B., Paxéus N., Giudice R.L., Pollio A. et Garric J. (2003). "Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: study of carbamazepine, clofibric acid, and diclofenac." Ecotoxicology and Environmental Safety **55**(3): 359-370.
- Ferrari B., Mons R., Vollat B., Fraysse B., Paxéus N., Lo Giudice R., Pollio A. et Garric J. (2004). "Environmental risk assessment of six human pharmaceuticals: Are the current environmental risk assessment procedures sufficient for the protection of the aquatic environment?" Environmental Toxicology and Chemistry **23**(5): 1344-1354.
- Fini A., Fazio G. et Feroci G. (1995). "Solubility and solubilization properties of non-steroidal anti-inflammatory drugs." International Journal of Pharmaceutics **126**(1-2): 95-102.
- Gan T.J. (2010). "Diclofenac: an update on its mechanism of action and safety profile." Current Medical Research and Opinion **26**(7): 1715-1731.
- Garric J., Ferrari B., Fraysse B., Mons R. et Vollat B. (2006). "Impact de médicaments à usage humain sur les organismes aquatiques d'eau douce." Environnement, Risques & Santé **5**(4).
- Gilbert M., Watson R.T., Virani M.Z., Oaks J.L., Ahmed S., Chaudhry M.J.I., Arshad M., Mahmood S., Ali A. et Khan A.A. (2006). "Rapid population declines and mortality clusters in three Oriental white-

Validation groupe d'experts : 01/10/2015

Version 2 : mars 2016

DRC-15-136849-12544B

backed vulture *Gyps bengalensis* colonies in Pakistan due to diclofenac poisoning." *Oryx* **40**(04): 388-399.

González-Ortegón E., Blasco J., Le Vay L. et Giménez L. (2013). "A multiple stressor approach to study the toxicity and sub-lethal effects of pharmaceutical compounds on the larval development of a marine invertebrate." *Journal of Hazardous Materials* **263**, Part 1(0): 233-238.

Gröning J., Held C., Garten C., Claußnitzer U., Kaschabek S.R. et Schlömann M. (2007). "Transformation of diclofenac by the indigenous microflora of river sediments and identification of a major intermediate." *Chemosphere* **69**(4): 509-516.

Hallare A.V., Köhler H.R. et Triebkorn R. (2004). "Developmental toxicity and stress protein responses in zebrafish embryos after exposure to diclofenac and its solvent, DMSO." *Chemosphere* **56**(7): 659-666.

Hoeger B., Köllner B., Dietrich D.R. et Hitzfeld B. (2005). "Water-borne diclofenac affects kidney and gill integrity and selected immune parameters in brown trout (*Salmo trutta f. fario*)." *Aquatic Toxicology* **75**(1): 53-64.

INERIS (unpub.). Données non publiées d'écotoxicité. Exposition d'organismes aquatiques au diclofenac sodium en laboratoire. Projet DOREMIPHARM - financement ANSM - partenaires INERIS, URCA, ISA. pp.

Jiskra M. et Hollender J. (2008). Fate of the pharmaceutical diclofenac in the aquatic environment. Swiss Federal Institute of Technology Zurich. May 16, 2008. pp. 16. http://www.up.ethz.ch/education/term_paper/termpaper_hs07/JISKRA_rev_termpaper_hs07.pdf.

Joachim S., Daniele G., Vulliet E., Beaudouin R., Tebby C., Bado-Nilles A., Baudoin P., Palluel O., Turiès C., Geffard A., Bonnard M., Bétouille S., James Casas A., Andrés S. et Porcher J.-M. (2016). Bottom-up and top-down effects in a diclofenac contaminated model ecosystem. DOREMIPHARM Project. Deliverable 2.2 for Task 2: Mesocosm studies. Client : ANSM. INERIS, DRC-17-129627-00897A pp. 88.

Kallio J.-M., Lahti M., Oikari A. et Kronberg L. (2010). "Metabolites of the Aquatic Pollutant Diclofenac in Fish Bile." *Environmental Science & Technology* **44**(19): 7213-7219.

Kretzrommel A. et Boelsterli U.A. (1993). "Diclofenac Covalent Protein Binding Is Dependent on Acyl Glucuronide Formation and Is Inversely Related to P450-Mediated Acute Cell Injury in Cultured Rat Hepatocytes." *Toxicology and Applied Pharmacology* **120**(1): 155-161.

Kunkel U. et Radke M. (2008). "Biodegradation of Acidic Pharmaceuticals in Bed Sediments: Insight from a Laboratory Experiment." *Environmental Science & Technology* **42**(19): 7273-7279.

Lahti M., Brozinski J.-M., Jylhä A., Kronberg L. et Oikari A. (2011). "Uptake from water, biotransformation, and biliary excretion of pharmaceuticals by rainbow trout." *Environmental Toxicology and Chemistry* **30**(6): 1403-1411.

Lauer B., Tuschl G., Kling M. et Mueller S.O. (2009). "Species-specific toxicity of diclofenac and troglitazone in primary human and rat hepatocytes." *Chemico-Biological Interactions* **179**(1): 17-24.

Lee J., Ji K., Lim Kho Y., Kim P. et Choi K. (2011). "Chronic exposure to diclofenac on two freshwater cladocerans and Japanese medaka." *Ecotoxicology and Environmental Safety* **74**(5): 1216-1225.

Llinàs A., Burley J.C., Box K.J., Glen R.C. et Goodman J.M. (2007). "Diclofenac Solubility: Independent Determination of the Intrinsic Solubility of Three Crystal Forms." *Journal of Medicinal Chemistry* **50**(5): 979-983.

Mehinto A.C., Hill E.M. et Tyler C.R. (2010). "Uptake and Biological Effects of Environmentally Relevant Concentrations of the Nonsteroidal Anti-inflammatory Pharmaceutical Diclofenac in Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*)." *Environmental Science & Technology* **44**(6): 2176-2182.

Memmert U., Peither A., Burri R., Weber K., Schmidt T., Sumpter J.P. et Hartmann A. (2013). "Diclofenac: New data on chronic toxicity and bioconcentration in fish." *Environmental Toxicology and Chemistry* **32**(2): 442-452.

Murray M.D. et Brater D.C. (1993). "Renal Toxicity of the Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs." *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* **33**(1): 435-465.

Novartis (2012). NDA 20-037/S-031 - VOLTAREN OPHTHALMIC® ophthalmic Rx only.

Validation groupe d'experts : 01/10/2015

Version 2 : mars 2016

DRC-15-136849-12544B

- Oaks J.L., Gilbert M., Virani M.Z., Watson R.T., Meteyer C.U., Rideout B.A., Shivaprasad H.L., Ahmed S., Iqbal Chaudhry M.J., Arshad M., Mahmood S., Ali A. et Ahmed Khan A. (2004). "Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan." *Nature* **427**(6975): 630-633.
- Petersen G., Rasmussen D. et Gustavson K. (2007). Study on enhancing the Endocrine Disrupter priority list with a focus on low production volume chemicals. Report ENV.D.4/ETU/2005/0028r. DHI water & environment. 2007.06.04. pp. 252.
- PNUE (2001). Convention de Stockholm sur les Polluants Organiques Persistants. pp. pp 47.
- Pobudkowska A. et Domańska U. (2014). "Study of pH-dependent drugs solubility in water." *Chemical Industry and Chemical Engineering Quarterly* **20**(1): 115-126.
- Praskova E., Voslarova E., Siroka Z., Plhalova L., Macova S., Marsalek P., Pistekova V. et Svobodova Z. (2011). "Assessment of diclofenac LC50 reference values in juvenile and embryonic stages of the zebrafish (*Danio rerio*)." *Pol J Vet Sci* **14**(4): 545-9.
- Praskova E., Plhalova L., Chromcova L., Stepanova S., Bedanova I., Blahova J., Hostovsky M., Skoric M., Marsalek P., Voslarova E. et Svobodova Z. (2014). "Effects of Subchronic Exposure of Diclofenac on Growth, Histopathological Changes, and Oxidative Stress in Zebrafish (*Danio rerio*)." *The Scientific World Journal* **2014**: 5.
- Ràfols C., Rosés M. et Bosch E. (1997). "A comparison between different approaches to estimate the aqueous pKa values of several non-steroidal anti-inflammatory drugs." *Analytica Chimica Acta* **338**: 127-314.
- Rowlinson S.W., Kiefer J.R., Prusakiewicz J.J., Pawlitz J.L., Kozak K.R., Kalgutkar A.S., Stallings W.C., Kurumbail R.G. et Marnett L.J. (2003). "A Novel Mechanism of Cyclooxygenase-2 Inhibition Involving Interactions with Ser-530 and Tyr-385." *Journal of Biological Chemistry* **278**(46): 45763-45769.
- Scheytt T., Mersmann P., Lindstädt R. et Heberer T. (2005). "Determination of sorption coefficients of pharmaceutically active substances carbamazepine, diclofenac, and ibuprofen, in sandy sediments." *Chemosphere* **60**(2): 245-253.
- Schwaiger J., Ferling H., Mallow U., Wintermayr H. et Negele R.D. (2004). "Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac: Part I: histopathological alterations and bioaccumulation in rainbow trout." *Aquatic Toxicology* **68**(2): 141-150.
- Snyder S., Trenholm R., Snyder E., Bruce G., Pleus R. et Hemming J. (2008). Toxicological Relevance of EDCs and Pharmaceuticals in drinking water. Awwa Research Fondation, Denver. pp. 484 p.
- Tang W. (2003). "The metabolism of diclofenac - Enzymology and toxicology perspectives." *Current Drug Metabolism* **4**(4): 319-329.
- Triebskorn R., Casper H., Scheil V. et Schwaiger J. (2007). "Ultrastructural effects of pharmaceuticals (carbamazepine, clofibrac acid, metoprolol, diclofenac) in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) and common carp (*Cyprinus carpio*)." *Analytical and Bioanalytical Chemistry* **387**(4): 1405-1416.
- Triebskorn R., Casper H., Heyd A., Eikemper R., Köhler H.R. et Schwaiger J. (2004). "Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac: Part II. Cytological effects in liver, kidney, gills and intestine of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*)." *Aquatic Toxicology* **68**(2): 151-166.
- US-EPA (2012). EPI Suite, v.4.11, EPA's office of pollution prevention toxics and Syracuse Research Corporation (SRC).
- van den Brandhof E.-J. et Montforts M. (2010). "Fish embryo toxicity of carbamazepine, diclofenac and metoprolol." *Ecotoxicology and Environmental Safety* **73**(8): 1862-1866.
- Watts C., Maycock D., Crane M., Fawell J. et Goslan E. (2007). Desk based review of current knowledge on pharmaceuticals in drinking water and estimation of potential levels (Defra Project Code: CSA 7184/WT02046/DWI70/2/213). Drinking Water Inspectorate. pp. 107 p.
- Williams S. et Brooks B. (2012). Human Health Risk Assessment for Pharmaceuticals in the Environment: Existing Practice, Uncertainty, and a future Directions. In: Bryan Brooks et D. Huggett (Eds.). *Human Pharmaceuticals in the Environment: Current and Future Perspectives*, Texas, Springer. pp. 167-224.

Wolf J.C., Ruehl-Fehlert C., Segner H.E., Weber K. et Hardisty J.F. (2014). "Pathology working group review of histopathologic specimens from three laboratory studies of diclofenac in trout." Aquatic Toxicology **146**(0): 127-136.

Yan Z., Li J., Huebert N., Caldwell G.W., Du Y. et Zhong H. (2005). "DETECTION OF A NOVEL REACTIVE METABOLITE OF DICLOFENAC: EVIDENCE FOR CYP2C9-MEDIATED BIOACTIVATION VIA ARENE OXIDES." Drug Metabolism and Disposition **33**(6): 706-713.