

L'impact sur l'environnement des médicaments en mélange

Détection en milieu aquatique et impact sur organismes vivants de la carbamazépine en mélange avec d'autres substances

Laurence SALOMÉ, CNRS IPBS
UPS/CNRS UMR 5089, Toulouse

Les partenaires : **Florence Géret**, PRES Toulouse
Institut National Universitaire Champollion, Albi

Projet de recherche (de 2017 à 2020) –
Financement : 206.153 € – Contact :
laurence.salome@ipbs.fr

Mots-clés : eau, qualité eau, eau consommation humaine, traitement eau, eau usée, station épuration, eau surface, micropolluant, produit chimique, produit pharmaceutique, médicament antibiotique, carbamazépine, résidu, persistance, détection, biopuce, biosurveillance, organisme vivant, mollusque, planaire, développement, milieu aquatique, in situ

Dans nos régions occidentales, des progrès incontestables ont été réalisés dans les dernières décennies en matière de réglementations des usages de produits chimiques et de traitement des eaux usées domestiques ou des eaux de rejets industriels, nous donnant accès globalement à des eaux de bonne qualité, exemptes de nombreux polluants. Néanmoins, un grand nombre de substances produites par l'activité humaine, appelées « micropolluants », sont omniprésentes dans les eaux à des concentrations inférieures au microgramme par litre ($\mu\text{g/L}$) et constituent un risque pour la qualité de l'eau. Parmi ces micropolluants figurent les résidus de pesticides et de produits pharmaceutiques.

Les résidus de médicaments dans l'eau

L'apport de ces micropolluants aux eaux de surface provient principalement des stations d'épuration (STEP) des eaux usées urbaines qui, actuellement en France, ne sont pas équipées des moyens permettant de les éliminer.

À ce jour, seuls huit produits pharmaceutiques au total ont été inscrits sur les listes de vigilance de la Directive Cadre sur l'Eau (DCE)⁵⁶ et la réglementation ne fixe aucune limitation sur les médicaments. Cependant, celle-ci est promise à évoluer car la prise de conscience du risque pour l'environnement et la santé humaine est réelle, suite à des analyses chimiques montrant leur forte incidence et des études scientifiques signalant leur impact sur la faune, la flore et les microorganismes aquatiques.

Toxicité environnementale et détection des résidus de médicaments

L'évaluation des risques sanitaires (ERS) reposait jusqu'à présent sur l'étude des effets d'une substance, seule. Or, en conditions environnementales, une substance existe au sein de mélanges complexes avec d'autres substances ou des produits de dégradation. Il est donc nécessaire de tenir compte de ces effets de combinaison.



Illustration 5 : Prélèvement d'échantillons d'eau dans la rivière L'isle (Auteur : Alice Saunier)

De plus, en ce qui concerne l'impact sur les écosystèmes et organismes aquatiques (ex. crustacés, mollusques), la transmission de ces effets d'une génération à l'autre est de plus en plus observée. Il est donc indispensable de considérer aussi des indicateurs d'évolution de

⁵⁶ Directive 2013/39/EU.

populations en milieu naturel (ex. reproduction, développement).

La détection des micropolluants dans l'environnement repose classiquement sur une méthode d'analyse chimique très performante en terme de sensibilité, mais inadaptée à un suivi régulier sur site car basée sur une instrumentation lourde⁵⁷. Elle souffre également d'un manque de rapidité et d'un coût élevé.

La carbamazépine

Le candidat-médicament retenu pour ce projet est un anti-épileptique : la carbamazépine (CBZ), classée comme reprotoxique de catégorie D par la FDA⁵⁸. En raison de sa forte persistance et de son usage thérapeutique régulier, cette molécule pharmaceutique fait partie des molécules les plus fréquemment présentes dans les analyses de tous les cours d'eau et rejets de STEP. Elle est aussi retrouvée dans l'eau destinée à la consommation humaine, mais à des doses présentant un risque sanitaire associé négligeable⁵⁹.

Résistante aux traitements d'eaux usées de routine, la carbamazépine peut être éliminée par des traitements supplémentaires, efficaces mais coûteux (ex. ozonation⁶⁰, adsorption sur charbon actif⁶¹). La CBZ constitue donc un cas d'étude pertinent pour évaluer la faisabilité de sa détection en continu en vue du pilotage d'un

traitement optimisé d'une eau de rejet contaminée.

Le projet de recherche : CARBATOX

CARBATOX propose une approche innovante avec la réalisation de deux objectifs en parallèle : la détection sensible et rapide, à l'aide d'une biopuce à molécules d'ADN uniques originale, et la caractérisation de l'impact sur l'environnement de médicaments en mélange.

Méthodologie

Le projet se décline en deux phases :

1. Prélèvement d'eaux traitées en sortie de STEP raccordée à un hôpital psychiatrique ou de STEP urbaine et d'eaux des milieux récepteurs. Analyses large spectre et haute résolution des échantillons prélevés. Choix des molécules à étudier en combinaison avec la CBZ.
2. Analyses sur biopuce et études écotoxicologiques des échantillons prélevés puis des substances, seules et en combinaison, à différentes concentrations dans des eaux « modèles ». Les mesures sur biopuce évaluent, au travers de l'amplitude du mouvement de particules liées à l'extrémité libre des brins d'ADN ancrés par l'autre extrémité à un support, les changements de longueur effective de brins d'ADN consécutifs à une interaction avec une molécule qui modifie cette longueur effective. Les effets toxicologiques sont observés sur deux organismes clés aquatiques (les mollusques gastéropodes, les planaires ou vers aquatiques) d'un point de vue macroscopique (effets reprotoxiques et embryotoxiques) mais aussi à travers l'étude des effets sur la transcription de

⁵⁷ Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse.

⁵⁸ Avec un risque avéré pour le fœtus humain, mais les bénéfices potentiels peuvent justifier l'utilisation du médicament chez les femmes enceintes en l'absence possible de substitution.

⁵⁹ Anses, *Évaluation des risques sanitaires liés à la présence de résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine : méthode générale et application à la carbamazépine et à la danoflaxine*, édition scientifique, février 2013.

⁶⁰ Traitement chimique par oxydation.

⁶¹ Fort pouvoir adsorbant. Le charbon actif peut piéger les composés organiques dissous qui ont échappé en amont aux traitements de routine.

gènes clés des systèmes de reproduction et de développement.

Résultats

Les effluents de STEP sont très chargés en molécules pharmaceutiques et si leur concentration est moindre en aval elles restent présentes en grand nombre dans les eaux des rivières démontrant l'importance d'analyser l'écotoxicité associée à leur présence.

La biopuce à molécules d'ADN uniques détecte la présence dans l'eau d'agents intercalants de l'ADN tels que des antitumoraux, suite à leur interaction directe avec l'ADN, avec un temps de réponse rapide de 30 min, une bonne sensibilité (LOD pouvant atteindre 3nM) et de manière réversible. Une absence de signal a permis aussi de révéler la non-intercalation de la CBZ référencée comme un intercalant dans la littérature. Combinée avec des molécules de reconnaissance, la biopuce devrait permettre la détection spécifique, ultra-sensible et réversible de molécules dans différentes eaux par test de compétition ouvrant la voie à un outil de suivi *in situ* régulier.

Pris individuellement, la CBZ et les deux autres médicaments choisis pour l'étude : diclofénac (anti-inflammatoire) et valsartan (vasculoprotecteur) impactent beaucoup plus la reproduction des planaires que le développement des mollusques. Par contre, lorsque ces médicaments sont en mélange, les mollusques ont une réponse nettement plus marquée que les planaires. Cette différence de sensibilité et de réponse des deux modèles démontre l'importance de multiplier les modèles d'étude et les marqueurs d'effets.



Illustration 6 : Évaluation des risques sanitaires liés à la présence de résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine (Anses Éditions, Fév. 2013)

Publications :

Single-molecule sensing of DNA intercalating drugs in water, Serres S., Tardin C. and Salomé L. *Analytical Chemistry* 92(12):8151-8158 (2020)
doi: [10.1021/acs.analchem.0c00184](https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c00184)