

Les substances pharmaceutiques dans les eaux superficielles et souterraines du bassin Loire-Bretagne

Rapport final

BRGM/RP-55578-FR

avril 2008



Géosciences pour une Terre durable

brgm

Les substances pharmaceutiques dans les eaux superficielles et souterraines du bassin Loire-Bretagne

Rapport final

BRGM/RP-55578-FR
avril 2008

Étude réalisée dans le cadre des opérations
de Service public du BRGM 2006 et 2007

Togola A., Amalric L., Bristeau S.

<p>Vérificateur :</p> <p>Nom : J.P. LEPRÊTRE</p> <p>Date :</p> <p>Signature :</p>
--

<p>Approbateur :</p> <p>Nom : S. ROY</p> <p>Date :</p> <p>Signature :</p>
--

En l'absence de signature, notamment pour les rapports diffusés en version numérique,
l'original signé est disponible aux Archives du BRGM.

Le système de management de la qualité du BRGM est certifié AFAQ ISO 9001:2000.

Mots clés : Substances pharmaceutiques, Eaux souterraines, Eaux superficielles, Pollution.

En bibliographie, ce rapport sera cité de la façon suivante :

Togola A., Amalric L., Bristeau S. (2008) - Les substances pharmaceutiques dans les eaux superficielles et souterraines du bassin Loire-Bretagne. Rapport final. BRGM/RP-55578-FR, 51 p., 16 ill., 3 annexes.

Synthèse

Les composés pharmaceutiques font partie des substances actuellement retrouvées dans les divers systèmes aquatiques. Les diverses sources (agriculture, effluents urbains, rejets industriels...) et le nombre important de substances concernées appartenant à des classes chimiques très variables font de ces composés l'objet de nombreux questionnements de la part des instances publiques à l'échelle française et européenne, aussi bien dans le domaine environnemental qu'en termes de santé publique.

L'objet de ce rapport est l'établissement d'un constat prospectif de la contamination par les substances pharmaceutiques de quelques sites du bassin Loire-Bretagne effectué à la demande de l'Agence de l'Eau Loire Bretagne, dans le cadre d'une action de service public (projet SP06CEN16)

Les prélèvements ont été effectués sur divers systèmes hydrologiques (cours d'eaux, eaux souterraines et estuaires) préalablement identifiés par l'Agence de l'Eau Loire-Bretagne comme susceptibles de présenter une contamination. L'analyse a porté sur vingt trois substances pharmaceutiques d'usage humain représentant différentes classes thérapeutiques (anti-inflammatoires, hypolipémiants, antipsychotiques, antibiotiques...) et six métabolites.

Les résultats ont mis en évidence la présence de ces substances sur la quasi-totalité des prélèvements effectués, aussi bien dans les eaux de surface que dans les eaux souterraines. Certaines substances, comme la carbamazépine et l'oxazépam, sont retrouvées dans la majeure partie des échantillons, tandis que d'autres composés, comme les antidépresseurs, sont retrouvés de manière moins systématique.

Les concentrations mesurées sont de l'ordre de quelques ng/l dans les eaux souterraines, jusqu'à plusieurs µg/l dans certains milieux, comme l'estuaire du Gouët. Ces valeurs sont en accord avec les valeurs moyennes mesurées dans d'autres études en France. Néanmoins, certaines concentrations (estuaire du Gouët, Saint-Brieux) sont largement au-dessus de celles attendues, ce qui peut présenter un risque environnemental à prendre en compte.

Au niveau des eaux souterraines, la présence de certaines substances pose la question de leur devenir lors des traitements de potabilisation et de la potentielle existence d'un risque sanitaire.

Ces travaux préliminaires ont permis de mettre en évidence l'existence de cette nouvelle problématique environnementale en différents secteurs du bassin et sur la Loire elle-même dans sa partie aval. Cela soulève différentes questions auxquelles des études complémentaires devront contribuer à répondre par la suite.

Sommaire

1. Introduction	9
1.1. DEVENIR DES COMPOSÉS PHARMACEUTIQUES DANS LES STATIONS D'EPURATION.....	9
1.2. PRESENCE DES COMPOSÉS PHARMACEUTIQUES DANS LES EAUX NATURELLES	10
1.3. TOXICITE POUR LES ORGANISMES VIVANTS	11
1.4. IMPACT SANITAIRE DES SUBSTANCES PHARMACEUTIQUES	12
1.5. POSITIONNEMENT DE L'ÉTUDE.....	12
2. Matériels et méthodes	13
2.1. SUBSTANCES ANALYSÉES	13
2.2. CAMPAGNES D'ECHANTILLONNAGE	15
2.2.1. Eaux de surface.....	16
2.2.2. Estuaires.....	17
2.2.3. Eaux souterraines.....	17
2.2.4. Sédiments.....	18
2.2.5. Prélèvements.....	18
2.3. PROTOCOLES ANALYTIQUES.....	19
3. Résultats	21
3.1. PRESENCE DES SUBSTANCES PHARMACEUTIQUES DANS LES SYSTEMES ETUDIÉS.....	21
3.2. LES EAUX DE SURFACE	22
3.2.1. Variations saisonnières	22
3.2.2. Variations entre les sites	22
3.2.3. Substances détectées	25
3.2.4. Cas particulier des métabolites	26
3.3. LES ESTUAIRES.....	27
3.4. LES EAUX SOUTERRAINES	30

3.5. LES SEDIMENTS.....	31
4. Conclusions et perspectives.....	35
5. Bibliographie	37

Liste des illustrations

Illustration 1 - Données de présence dans les effluents de stations d'épuration (concentrations exprimées en µg/l).....	10
Illustration 2 - Données de présence dans les eaux de rivières (exprimées en µg/l).....	11
Illustration 3 - Carte des sites d'échantillonnages retenus (eaux superficielles, eaux estuariennes).	16
Illustration 4 - Taux de récupération et écart-type pour chaque molécule	20
Illustration 5 - Détection des substances pharmaceutiques dans les différents sites d'étude.	21
Illustration 6 - Concentration en substances pharmaceutiques dans les eaux superficielles (exprimées en ng/l, somme des substances analysées).....	23
Illustration 7 - Flux de substances pharmaceutiques dans les eaux superficielles (exprimés en g/jour, somme des substances analysées).....	23
Illustration 8 - Flux de carbamazépine dans les eaux superficielles (exprimés en g/jour) équivalent au nombre de consommateurs.....	24
Illustration 9 - Flux de substances pharmaceutiques dans les eaux superficielles par classes thérapeutiques (exprimés en g/jour, somme des substances analysées).....	25
Illustration 10 - Concentration de l'acide fénofibrique dans les eaux de surface exprimée en ng/l et répartition acide fénofibrique/fénofibate exprimée en % de concentration.....	26
Illustration 11 - Concentration de l'acide 4-chlorobenzoïque dans les eaux de surface exprimée en ng/l et répartition acide 4-chlorobenzoïque/bézafibrate exprimée en % de concentration.	27
Illustration 12 - Concentrations mesurées en substances pharmaceutiques dans l'estuaire de la Loire.	28
Illustration 13 - Concentrations mesurées en substances pharmaceutiques dans l'estuaire de la Sèvre niortaise	28
Illustration 14 - Concentrations mesurées en substances pharmaceutiques dans l'estuaire du Gouët	29
Illustration 15 - Présence de composés pharmaceutiques dans les eaux souterraines.	31
Illustration 16 - Présence de composés pharmaceutiques dans les sédiments des sites échantillonnés. Mesures exprimées en ng/g de sédiments, poids sec.....	32

Liste des annexes

Annexe 1 - Vingt neuf substances étudiées.....	41
Annexe 2 - Caractéristiques des points d'échantillonnage	45
Annexe 3 - Protocole analytique	49

Liste des abréviations

Nom molécules	Abréviation
Alprazolam	ALP
Bromazépam	BZPM
Diazépam	DZPM
Fluoxétine	FLUO
Lorazépam	LZPM
Oxazepam	OXZP
Zolpidem	ZOLP
Gemfibrozil	GEMF
Bézafrate	BEZA
Acide 4-chlorobenzoïque	Ac CIB
Fénofibrate	FENO
Acide Fénofibrique	Ac FEN
Diclofénac	DICL
Ibuprofène	IBU
1-hydroxy ibuprofène	1-OH-IBU
2-hydroxy ibuprofène	2-OH-IBU
Naproxène	NAP
O-desméthyl naproxène	D-NAP
Kétoprofène	KETO
Paracétamol	PARA
Acide salicylique	Ac SAL
Aténolol	ATE
Metoprolol	METO
Propranolol	PROP
Sulfaméthoxazole	SMX
Triméthoprim	TRIM
Carbamazépine	CBZ
Clotrimazole	CLOT
Furosémide	FURO
NOEC	No Observed Effect Concentration

1. Introduction

En général, les médicaments ingérés par les patients sont excrétés principalement sous leur forme inactivée (métabolites). Cependant, pour certaines molécules, les produits évacués peuvent présenter une activité biologique une fois dans l'environnement après excrétion de la forme parent, de la forme active (pour les pro-drogues) ou des métabolites si eux-mêmes sont actifs. Ces produits se retrouvent alors dans les réseaux d'eaux usées et sont traités avec une efficacité variable, selon les molécules dans les stations d'épuration.

Les médicaments jetés avec les déchets ménagers peuvent polluer les sols et les eaux souterraines en cas d'enfouissement en décharge.

Les hôpitaux sont une source importante de rejets de certains médicaments, essentiellement des antibiotiques, mais on peut aussi identifier de manière plus spécifique des anesthésiques, des désinfectants et des produits d'aide au diagnostic dans les eaux usées (Kümmerer, 2001).

Les animaux d'élevage entraînent une pollution de l'environnement par des produits vétérinaires (notamment les antiparasitaires et les antibiotiques), soit par le biais de leurs excréments soit par les produits qui leur ont été administrés en usage externe. Ces produits et leurs métabolites se retrouvent alors sur les sols, puis dans les eaux superficielles par ruissellement et dans les eaux souterraines par lixiviation. Les installations d'aquaculture, dans lesquelles les produits administrés se retrouvent directement dans les eaux, impactent également l'environnement.

1.1. DEVENIR DES COMPOSÉS PHARMACEUTIQUES DANS LES STATIONS D'ÉPURATION

Les résidus de produits pharmaceutiques, présents dans les réseaux d'eaux usées domestiques, sont traités dans les stations d'épuration où ils sont partiellement éliminés. En plus des composés pharmaceutiques, on peut retrouver des produits de dégradation issus des processus de transformation métabolique. Ces métabolites sont généralement plus hydrosolubles et plus polaires, donc plus facilement excrétables par l'organisme. La conjugaison est un processus de biotransformation qui consiste à associer le composé parent à des entités fortement hydrosolubles et ainsi en faciliter l'excrétion. Ces métabolites conjugués peuvent être hydrolysés lors de l'étape de traitement biologique pour donner à nouveau naissance au composé actif (Joss *et al.*, 2005, Zwiener *et al.*, 2002).

Le rendement d'élimination des molécules pharmaceutiques et de leurs métabolites dans les stations d'épuration est fonction des caractéristiques de traitement (procédés, temps de rétention dans la station, nature des influents) et des propriétés physico-chimiques des molécules (Joss *et al.*, 2005 ; Yu *et al.*, 2006).

De plus, l'élimination des produits pharmaceutiques ne signifie pas leur destruction complète : ils peuvent être dégradés en produits également actifs. (Kümmerer *et al.*, 1997 ; Zwiener *et al.*, 2002).

Ce sont dans les stations d'épuration, compte tenu des niveaux de concentration, que les composés pharmaceutiques ont été identifiés pour la première fois (Henschel *et al.*, 1997 ; Kümmerer *et al.*, 1997 ; Steger-Hartmann *et al.*, 1996 ; Stumpf *et al.*, 1996 ; Ternes *et al.*, 1998). L'illustration 1 reprend quelques uns des principes actifs les plus fréquemment dosés dans les stations d'épuration.

Composés	Classe thérapeutique	Concentrations mesurées (µg/l)	
Carbamazépine	Antidépresseur	6,5	(Ternes <i>et al.</i> , 1998)
Bézafibrate	Hypolipémiant	4,6	(Ternes <i>et al.</i> , 1998)
Gemfibrozil		1,5	(Ternes <i>et al.</i> , 1998)
Ac. clofibrique		1,6	(Stumpf <i>et al.</i> , 1996)
Salbutamol		0,2	(Ternes <i>et al.</i> , 1998)
Terbutaline	Broncho-dilatateurs	0,1	(Ternes <i>et al.</i> , 1998)
Propranolol	Bêtabloquant	0,3	(Ternes <i>et al.</i> , 1998)
Metoprolol		22	(Ternes <i>et al.</i> , 1998)
Iopromide	Agent de contraste	11	(Ternes & Hirsch, 2000)
Iopamidol		15	(Ternes & Hirsch, 2000)
Ifosfamide	Antinéoplasique	29	(Ternes <i>et al.</i> , 1998)
Aspirine	Analgésique	54	(Ternes <i>et al.</i> , 1998)
Paracétamol	Anti-inflammatoire	6	(Ternes <i>et al.</i> , 1998)
Naproxène	Anti-inflammatoires non stéroïdiens	2,6	(Tixier <i>et al.</i> , 2003)
Kétoprofène		0,4	(Ternes <i>et al.</i> , 1998)
Indométhacine		0,6	(Ternes <i>et al.</i> , 1998)
Ibuprofène		4,6	(Tauxe-Wuersch <i>et al.</i> , 2005)
Diclofénac		2,5	(Drewes <i>et al.</i> , 2002)

Illustration 1 - Données de présence dans les effluents de stations d'épuration (concentrations exprimées en µg/l).

1.2. PRESENCE DES COMPOSÉS PHARMACEUTIQUES DANS LES EAUX NATURELLES

Après les rejets de stations d'épuration, ce sont les rivières, lieux de déversements des effluents urbains, qui ont été les plus étudiées (Buser & Müller, 1998 ; Buser *et al.*, 1998 ; Buser *et al.*, 1999 ; Christensen, 1998 ; Velagaleti, 1997). De nombreuses études recensent les niveaux de concentration dans différents pays. Sur l'ensemble des études, un certain nombre de composés sont régulièrement détectés (Illustration 2). Cette liste de composés est à mettre en parallèle des données de consommation et de dégradation. En effet, en fonction des apports au milieu (stations d'épuration et autres apports) et des phénomènes de dégradation (dans les stations ou dans le milieu), les concentrations vont varier dans les écosystèmes aquatiques.

Composés	Classe thérapeutique	Concentrations mesurées (µg/l)	
Carbamazépine	Antidépresseur	1,10	(Ternes <i>et al.</i> , 1998)
Diazépam		0,06	(Boyd <i>et al.</i> , 2003)
Caféine		0,05	(Boyd <i>et al.</i> , 2003)
Bézafibrate	Hypolipémiant	3,10	(Ternes <i>et al.</i> , 1998)
Gemfibrozil		0,51	(Ternes <i>et al.</i> , 1998)
Ac. chlofidrique		0,55	(Stumpf <i>et al.</i> , 1996)
Salbutamol	Broncho-dilatateurs	0,19	(Bound & Voulvoulis, 2006)
Propranolol	Bêtabloquant	0,59	(Ternes <i>et al.</i> , 1998)
Metoprolol		22,00	(Ternes <i>et al.</i> , 1998)
Iopromide	Agent de contraste	0,09	(Sacher <i>et al.</i> , 2005)
Iopamidol		0,18	(Sacher <i>et al.</i> , 2005)
Aspirine	Anti-inflammatoire	4,10	(Ternes <i>et al.</i> , 1998)
Paracétamol		0,11	(Kolpin <i>et al.</i> , 2004)
Naproxène	Anti-inflammatoires non stéroïdiens	0,39	(Ternes <i>et al.</i> , 1998)
Kétoprofène		0,12	(Ternes <i>et al.</i> , 1998)
Indométhacine		0,20	(Ternes <i>et al.</i> , 1998)
Ibuprofène		0,53	(Ternes <i>et al.</i> , 1998)
Diclofénac		1,20	(Buser <i>et al.</i> , 1998)

Illustration 2 - Données de présence dans les eaux de rivières (exprimées en µg/l).

Les eaux souterraines sont également contaminées. En Allemagne, 105 échantillons d'eaux souterraines ont été analysés (Sacher *et al.*, 2001). Huit molécules y ont été détectées au moins trois fois, dont le diclofénac (quatre échantillons avec une concentration maximale de 590 ng/l), le iopamidol (agent de contraste, cinq échantillons avec une concentration maximale de 300 ng/l) et la carbamazépine (treize échantillons avec une concentration maximale de 900 ng/l.)

En Italie, trois composés ont été décelés dans un réseau d'eau potable, dont le diazépam à des concentrations comprises entre 20 et 24 ng/l (Zuccato, 2000).

Les travaux effectués au Canada en 2003 (Tauber, 2003), complétés par une thèse en 2007 (Kormos, 2007), font état de la présence de substances pharmaceutiques dans les eaux souterraines et montrent la persistance de certains composés aux traitements classiques de potabilisation, comme la carbamazépine mesurée à des concentrations comprises entre 6,5 et 24 ng/l et le gemfibrozil jusqu'à 70 ng/l.

De même, l'acide clofidrique, métabolite du clofibrate et le diclofénac ont été retrouvés à l'état de traces dans le réseau d'eau potable de Berlin (de l'ordre de 10 ng/l).

1.3. TOXICITE POUR LES ORGANISMES VIVANTS

À ce jour, les principales études écotoxicologiques portent sur la toxicité aiguë de certaines molécules sur les organismes aquatiques. En général, la toxicité aiguë (EC₅₀) pour ces organismes est de l'ordre de 1 à 100 mg/l, soit des valeurs bien supérieures aux concentrations détectées dans l'environnement.

Même si les résidus de produits pharmaceutiques sont en général présents dans les eaux de rivières à des concentrations inférieures à leur NOEC (concentration en dessous de laquelle aucune toxicité n'a été mesurée), on ne peut écarter totalement le risque toxique puisque certains composés peuvent présenter des effets synergiques (Cleuvers, 2003, Cleuvers, 2004). Ainsi le diclofénac et l'ibuprofène présentent un effet toxique pour les daphnies et les algues s'ils sont présents simultanément dans une eau, même chacun en concentration inférieure à sa NOEC respective.

Par ailleurs, on ne peut négliger le risque que certains composés pharmaceutiques puissent avoir un effet de perturbateur endocrinien. Les médicaments hormonaux (œstrogènes, progestatifs...) sont bien sûr à considérer. D'autres substances ont une NOEC plus faible chez les organismes « non-cibles » que sur l'organisme humain avec de plus des effets parfois très différents que ceux pris en compte chez l'homme (Fent *et al.*, 2006). Par exemple, la fluoxétine, couramment utilisé chez l'homme comme antidépresseur (inhibiteur de la recapture de la sérotonine), est soupçonnée d'avoir un impact important sur les mollusques chez qui la sérotonine contrôle de nombreuses fonctions physiologiques, notamment reproductives (Fong *et al.*, 1998, Fong, 1998).

1.4. IMPACT SANITAIRE DES SUBSTANCES PHARMACEUTIQUES

La principale voie d'exposition chez l'homme semble être l'ingestion via l'eau de boisson. À ce jour, sur les quelques études focalisées sur ce point, les teneurs mesurées dans les eaux potables sont au plus de l'ordre de quelques ng/l.

D'après certains auteurs (Snyder *et al.*, 2003 ; Webb *et al.*, 2003), il y aurait au moins un facteur 1 000 entre la dose ingérée par le biais d'une eau potable contaminée et la dose thérapeutique. En général, ce facteur est même de 150 000. Ainsi, même sur une vie complète d'exposition à une eau contaminée, la dose thérapeutique journalière n'est pas atteinte. Néanmoins, ce calcul prend en compte l'atteinte de la dose thérapeutique ; on ne peut négliger la nécessité d'évaluer les risques à long terme d'une exposition prolongée à des traces de produits pharmaceutiques et de produits de dégradation, notamment pour certaines populations à risques comme les enfants, les fœtus et les personnes souffrant de déficiences enzymatiques.

1.5. POSITIONNEMENT DE L'ÉTUDE

Compte tenu des rares études déjà acquises pour la France en 2006, date de la proposition, l'Agence de l'eau Loire-Bretagne a souhaité, dans le cadre du PNSE (Plan national santé environnement), effectuer un premier état des lieux des niveaux de contamination des eaux dans le bassin Loire Bretagne. Pour ce faire, le BRGM a proposé une étude méthodologique pour l'évaluation des teneurs des substances médicamenteuses. Il s'agit d'un suivi d'une douzaine de points de prélèvement répartis sur le bassin et comprenant des eaux de surface, des eaux côtières et des eaux souterraines. Les sites les plus fortement impactés ont été sélectionnés pour ce premier constat.

2. Matériels et méthodes

2.1. SUBSTANCES ANALYSÉES

En fonction des études préalables effectuées en France (Beausse, 2004 ; Miège *et al.*, 2006 ; Rabiet *et al.*, 2006) et à travers le monde, des données de consommation française (données 2002 et 2003) et de la potentielle toxicité des substances, des composés pharmaceutiques ont été choisis (Coton, 2004), représentant les principales classes thérapeutiques d'usage courant (données 2002 et 2003 pour la France). Les métabolites ont également été pris en compte. La liste des 29 substances étudiées est présentée dans l'annexe 1.

a) Les analgésiques et anti-inflammatoires

Les analgésiques les plus courants délivrés sans ordonnance sont l'**acide acétylsalicylique** (Aspirine) et le **paracétamol**. Le paracétamol (ou acétaminophène) est le principe actif le plus prescrit en France : 270 millions de boîtes vendues en 2002, soit plus de 2 000 tonnes de principe actif par an.

L'ibuprofène, le kétoprofène, le naproxène et le diclofénac sont des anti-inflammatoires et font partie des 25 molécules les plus prescrites en France et ont été retrouvés en concentrations non négligeables dans différents cours d'eau français (Budzinski et Togola, 2006 ; Togola, 2006).

b) Les psychotropes

Après les antalgiques, ce sont les psychotropes qui sont les plus prescrits avec 80 millions de boîtes vendues par an en France.

Le **zolpidem** est un hypnotique apparenté aux benzodiazépines. Le Stilnox® est le cinquième médicament le plus prescrit en France et le premier psychotrope alors que le zolpidem est la dixième molécule la plus vendue.

La **fluoxétine** est un antidépresseur de type inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine dans le système nerveux central. Prozac® est utilisé pour traiter la dépression et les troubles obsessionnels compulsifs.

Le **bromazépam** (Lexomil®), l'**alprazolam** (Xanax®), le **diazépam** (Valium®), le **lorazépam** (Temesta®) et l'**oxazépam** (Seresta®) sont des anxiolytiques de la famille des benzodiazépines utilisés pour traiter l'anxiété, l'angoisse et éventuellement pour le sevrage alcoolique. Les benzodiazépines sont parmi les 75 spécialités les plus prescrites.

c) Les anti-épileptiques

La **carbamazépine** est un anticonvulsivant généralement utilisé pour le traitement des crises d'épilepsie et un thymorégulateur préconisé dans certains traitements psychiatrique. Elle peut également être utilisée pour le traitement de certains types de douleurs nerveuses.

Cette substance est particulièrement étudiée en raison de sa forte persistance dans l'environnement (Andreozzi *et al.*, 2002). Elle est peu biodégradable et est faiblement éliminée lors de son passage en station d'épuration (Joss *et al.*, 2005).

d) Les hypolipémiants

Le **fénofibrate**, le **bézafibrate**, le **clofibrate** et le **gemfibrozil** sont des substances utilisées afin d'abaisser les concentrations plasmatiques élevées de cholestérol et de triglycérides. Le fénofibrate se trouve au 31^e rang des molécules les plus prescrites. Ces composés ont été retrouvés à plusieurs reprises dans l'environnement, et notamment en France.

Si le clofibrate est fréquemment retrouvé dans de nombreuses études européennes, sa commercialisation est arrêtée en France depuis 2001, ce qui justifie son retrait de la liste des composés à étudier.

e) Les bêtabloquants

Le **métoprolol**, le **propranolol** et l'**aténolol** sont des substances qui empêchent l'adrénaline (un des nombreux neurotransmetteurs présents dans le cerveau) de se fixer sur ses récepteurs, réduisant ainsi le rythme cardiaque. L'aténolol figure au 11^e rang des ventes de génériques en officine.

f) Les diurétiques

Le **Furosémide**, avec sa principale spécialité Lasilix[®], se place au 36^e rang des médicaments les plus prescrits en 2002 en France. Cette molécule a été retrouvée à plusieurs reprises dans les rivières d'Italie et du Danemark.

g) Les antifongiques

Le **clotrimazole** est un agent antifongique (et antibactérien) principalement utilisé dans le traitement des mycoses dermatologiques et gynécologiques chez l'homme mais possédant aussi un usage vétérinaire. La production de cette substance est relativement faible (10 à 50 t/an) mais son usage en application locale fait que l'essentiel du produit est rejeté dans les eaux de lavage et par conséquent vers les stations d'épuration. Cette molécule est peu connue mais présente une forte toxicité. Le clotrimazole a déjà été retrouvé en quantité non négligeable dans différents estuaires en Grande-Bretagne et a fait l'objet d'une étude sur l'évaluation du risque

environnemental en milieu marin (Tissier, 2004). Le clotrimazole a été inscrit sur la liste OSPAR des produits chimiques devant faire l'objet de mesures prioritaires.

h) Les métabolites pharmaceutiques

On appelle métabolites les composés issus de la métabolisation de la molécule constituant le principe actif du médicament, par l'organisme humain ou animal. Ces composés font actuellement l'objet de peu d'études quant à leur présence dans l'environnement et leurs effets toxiques sur la faune et la santé humaine. Pourtant nombre de composés pharmaceutiques sont métabolisés dans l'organisme ou dans le milieu naturel après excrétion. Parfois le métabolite est la forme biologiquement active du composé (exemple de l'acide fénofibrique, forme active de la pro-drogue le fénofibrate) et peut alors présenter un risque pour l'environnement supérieur à celui du composé parent.

De plus, les métabolites, généralement plus polaires que les composés parents, vont plus facilement subsister dans les phases aqueuses, limitant ainsi leur élimination dans les stations d'épuration (adsorption sur les particules) et leur stockage dans les sédiments.

Si certains métabolites sont formés dans l'organisme, d'autres composés vont être formés dans le milieu naturel (phénomène de photodégradation) ou lors du traitement dans les stations d'épuration. Ces produits de dégradation doivent être identifiés et mesurés afin de définir leur impact potentiel sur les écosystèmes aquatiques.

L'identification de ces substances est difficile : si les métabolites sont connus de part les études de pharmacocinétique, les produits de dégradation, obtenus lors de traitement des eaux usées et dans le milieu naturel, sont encore méconnus. De plus, peu de standards sont actuellement disponibles sur le marché pour ce genre de composés émergents.

Six métabolites et leurs composés parents ont été recherchés dans cette étude :

- l'acide fénofibrique, métabolite du fénofibrate ;
- l'acide 4-chlorobenzoïque, métabolite du bézafibrate ;
- l'acide salicylique, métabolite de l'Aspirine ;
- le 1-hydroxy-ibuprofène et le 2-hydroxy-ibuprofène, métabolites de l'ibuprofène ;
- l'o-desméthylnaproxène, métabolite du naproxène ;
- l'oxazépam qui est la forme active de plusieurs benzodiazépines : le diazépam, le nordiazépam, le prazépam, le clorzépate et le chlordiazépoxide. Il est aussi commercialisé directement sous la forme active (Seresta®).

2.2. CAMPAGNES D'ECHANTILLONNAGE

Les points d'échantillonnages ont été sélectionnés conjointement par le BRGM (eaux souterraines) et l'Agence de l'Eau Loire-Bretagne (eaux de surface, eaux estuariennes, illustration 3). L'objectif était de définir des sites potentiellement impactés afin d'avoir

une première vision de la possible présence de substances pharmaceutiques dans les systèmes aquatiques du bassin Loire-Bretagne.

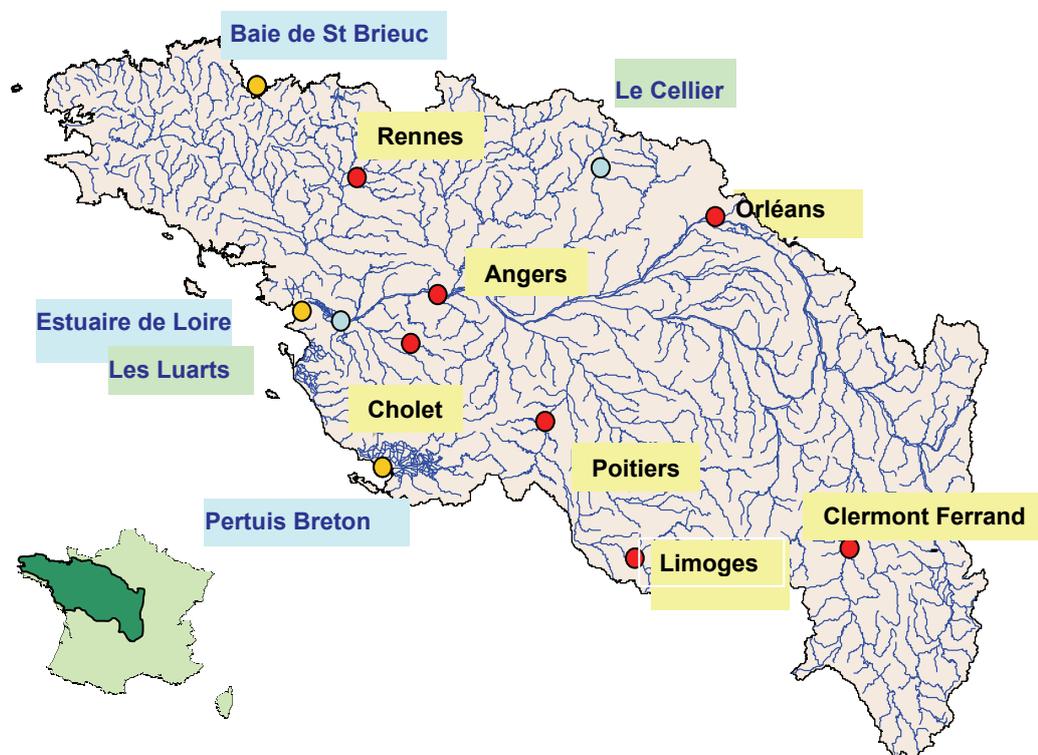


Illustration 3 - Carte des sites d'échantillonnage retenus (eaux superficielles, eaux estuariennes).

2.2.1. Eaux de surface

L'étude a porté sur sept cours d'eau, les stations d'échantillonnage se situant en aval des agglomérations :

- l'Allier, station 36500, dans la commune de Limons en aval de Clermont-Ferrand (63) ;
- la Loire, station 51400, dans la commune de Meung-sur-Loire en aval d'Orléans (45) ;
- la Vienne, station 79000, dans la commune d'Isle, en aval de Limoges (87) ;
- le Clain, station 85500, dans la commune de Naintré, en aval de Poitiers (86) ;
- le Moine, station 143000, dans la commune de Saint-Crespin, en aval de Cholet (49) ;
- la Loire, station 134700, dans la commune de Montjean-sur-Loire, en aval d'Angers (49) ;
- la Vilaine, station 20700, en aval de Rennes (35).

L'occupation du bassin versant immédiat, la proximité des points de prélèvements avec des rejets de stations d'épuration, ainsi que le nombre et le volume des centres hospitaliers ont été définis pour chacun des sites d'étude et sont présentés dans l'annexe 2.

Les échantillons ont été prélevés avec une fréquence mensuelle entre juin et octobre 2006 (quatre campagnes par site).

2.2.2. Estuaires

En ce qui concerne ce type de milieu, trois masses d'eau ont été suivies : EC11 l'estuaire du Gouët en aval de Saint-Brieuc, EC46 l'estuaire de la Loire et EC53 l'estuaire de la Sèvre niortaise.

L'estuaire du Gouët permet d'obtenir une image d'un bassin d'usage mixte, à la fois agricole (présence d'une agriculture intensive) et anthropisé avec l'agglomération de la ville de Saint-Brieuc (population agglomérée estimée à 52 000 habitants).

La Loire correspond à une zone fortement anthropisée (population agglomérée estimée à 486 800 habitants) avec la présence de plusieurs agglomérations notamment Orléans, Tours, Angers et Nantes dans la partie aval.

L'estuaire de la Sèvre niortaise possède une situation intermédiaire avec une population agglomérée de l'ordre de 80 000 habitants et une pression d'élevage assez faible.

2.2.3. Eaux souterraines

Pour cette première campagne destinée à détecter la présence éventuelle de résidus médicamenteux dans les eaux souterraines du bassin Loire-Bretagne, il s'agissait de sélectionner deux nappes parmi les plus exposées. Les nappes libres à forte perméabilité, situées soit en aval d'une zone urbaine soit en zone d'élevage intensif, sont celles qui correspondent le plus aux besoins de l'étude. En raison de leurs relations étroites avec les cours d'eau dans lesquels les effluents de stations d'épuration sont rejetés, les nappes alluviales sont particulièrement exposées.

C'est pour ces raisons qu'il a été proposé de retenir :

- une nappe libre sédimentaire où les activités d'élevage sont importantes : la masse d'eau 4081 des « sables et grès du Cénomaniens sarthois » ;
- une nappe alluviale exposée aux rejets urbains : la masse d'eau 4114 des « Alluvions de la Loire armoricaine », située entre Angers et Nantes.

Pour chacune des ces masses d'eau, un site a été retenu en fonction de sa position par rapport aux pressions évoquées ci-dessus.

Pour caractériser l'aquifère du Cénomani en dans lequel les pressions combinent à la fois de grandes cultures prédominantes et un élevage fort, le forage agricole des Luarts (commune de Coudrecieux, 72) a été sélectionné. C'est un ouvrage relativement récent (1988) et peu profond (13 m de profondeur).

Les principales caractéristiques qui ont orienté le choix de la masse d'eau des alluvions de la Loire armoricaine sont :

- son urbanisation et en particulier la présence de deux agglomérations importantes. Le nombre de stations d'épuration rejetant leurs effluents dans la Loire est donc particulièrement significatif ;
- la perméabilité du système rendant la masse d'eau plus sensible aux pollutions (celles-ci s'étendent plus aisément à travers la masse d'eau) ;
- les relations étroites entre la Loire et la masse d'eau souterraine. Cette particularité accroît le risque de transfert d'une pollution de la Loire vers l'aquifère alluvionnaire.

Le forage du Golf de l'île d'or (commune du Cellier, 44) est utilisé pour l'arrosage d'un golf. Cet ouvrage de 23 m de profondeur est également relativement récent (1991). Géologiquement, les niveaux traversés sont une alternance de sables, graviers et argiles du quaternaire.

Chaque site a été échantillonné une seule fois (août 2006) par le BRGM.

2.2.4. Sédiments

Les sédiments ont été prélevés sur les différents sites correspondant au prélèvement d'eau superficielle à l'exception du prélèvement Loire, en aval d'Angers. Ces échantillonnages ont été effectués lors d'une des campagnes en 2006.

2.2.5. Prélèvements

En ce qui concerne les eaux superficielles et les eaux côtières, les échantillons (3 bouteilles de 1 litre) ont été prélevés dans le cadre des campagnes récurrentes de prélèvement de l'Agence de l'Eau Loire-Bretagne et envoyés dès le prélèvement au BRGM. Les prélèvements des nappes souterraines ont été réalisés directement par le BRGM. Les principaux paramètres physico-chimiques ont été relevés sur le terrain ou lors de la réception au BRGM.

Les étapes de filtration et d'extraction sont effectuées dans les 48 h suivant la réception de l'échantillon au laboratoire.

Sur les trois échantillons de 1 litre prélevés par site, deux sont extraits et analysés (1 litre pour chaque protocole d'extraction) tandis que le troisième est conservé à - 20 °C en cas de nécessité (confirmation d'un résultat d'analyse essentiellement).

2.3. PROTOCOLES ANALYTIQUES

Parmi les 29 composés pharmaceutiques sélectionnés pour cette étude, 17 ont déjà fait l'objet d'une étude en 2003 au laboratoire de chimie environnementale du BRGM. La méthodologie mise au point pour ces composés, a été modifiée et revalidée pour être étendue aux 12 nouvelles substances.

L'utilisation des deux types de cartouches, contenant des phases adsorbantes différentes (HLB et MCX, Waters), est nécessaire pour une récupération optimale des composés d'intérêt. Les protocoles d'extractions retenus pour l'analyse de ces substances pharmaceutiques sont succinctement présentés dans l'annexe 3.

L'extraction sur cartouche HLB est réalisée à pH neutre, tandis que l'extraction sur cartouche MCX est effectuée à pH acide (pH 3). L'illustration 3 présente les valeurs moyennes des rendements obtenus sur des tests de dopage d'eau naturelle.

Ces protocoles ont ensuite été validés sur différents types d'eau correspondant aux trois types d'échantillons faisant l'objet de cette étude : eau de surface, eau souterraine et eau de mer. Les taux de récupération obtenus pour chaque matrice sont utilisés pour corriger les teneurs mesurées dans les échantillons. L'acide salicylique présente un taux de récupération insuffisant dans l'eau de mer : il ne sera donc pas recherché dans les échantillons estuariens de salinité élevée.

Les analyses ont été effectuées par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse en tandem (CG-SM-SM) et par chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (CL-SM-SM) selon les molécules et les limites de détection optimales obtenues par ces deux techniques.

Dans tous les cas, les limites de quantification sont comprises entre 1 et 20 ng/l selon les composés et les différentes matrices, ce qui rend ces mesures applicables à tous les échantillons traités lors de ces différentes campagnes.

Ainsi pour chaque échantillon, deux extractions et cinq analyses se sont avérées nécessaires à l'étude des 29 substances pharmaceutiques dans les eaux souterraines, côtières et superficielles.

	Mode d'extraction	Méthode d'analyse	Rendement moyen (%)	variabilité (%)
Acide fénofibrique	HLB pH 7	LC (ESI +) MS-MS	79	13
Alprazolam			88	10
Aténolol			60	13
Bézafibrate			84	13
Bromazépam			56	9
Diazépam			95	16
Diclofénac			80	13
Kétoprofène			81	10
Lorazépam			87	10
Métoprolol			64	15
Oxazépam			88	9
Propanolol			91	17
Sulfaméthoxazole			88	9
Triméthoprim			78	10
Zolpidem			70	15
2-hydroxy ibuprofène			GC-MS-MS	50
Clotrimazole		72		15
Gemfibrozil		77		13
Ibuprofène		80		12
Paracétamol		41		9
1-hydroxy ibuprofène	MCX pH 3	LC (ESI -) MS-MS	110	11
Acide salicylique			63	14
Furosémide			79	12
Carbamazépine		LC (ESI +) MS-MS	94	18
Fénofibrate			85	16
Fluoxétine			78	14
Acide 4 chlorobenzoïque		GC-MS-MS	65	12
naproxène			66	15
o-desmethyl-naproxène			84	17

Illustration 4 - Taux de récupération et écart-type pour chaque molécule (dopage eau Evian, 150 ng/l), n=3 à 11.

3. Résultats

3.1. PRESENCE DES SUBSTANCES PHARMACEUTIQUES DANS LES SYSTEMES ETUDIES

Tous les sites échantillonnés montrent la présence plus ou moins marquée de substances pharmaceutiques parmi celles de la liste étudiée (Illustration 5). De 2 à 22 molécules ont été quantifiées sur l'ensemble des sites. De plus, d'autres molécules ont été détectées à des valeurs comprises entre la limite de quantification et la limite de détection (ces composés sont présents dans l'échantillon mais à des teneurs trop faibles pour être quantifiées).

	Nombre de molécules quantifiées	Nombre de molécules détectées en dessous des limites de quantification	Nombre total de molécules détectées sur les 29 recherchées
NAPPES			
Le Cellier (alluviale)	4	1	5
Les Luarts (libre)	2	1	3
ESTUAIRES			
Loire	10	4	14
Sèvre niortaise	12	7	19
Gouët	21	3	24
RIVIÈRES			
Allier	14	2	16
Loire aval d'Orléans	15	2	17
Loire aval d'Angers	12	7	19
Moine	16	4	20
Clain	14	6	20
Vilaine	22	1	23
Vienne	22	1	23

Illustration 5 - Détection des substances pharmaceutiques dans les différents sites d'étude.

Deux composés n'ont pas été détectés dans les échantillons d'eaux : la fluoxétine et le diazépam, deux antipsychotiques. Cette observation est en accord avec les autres données disponibles sur le territoire français : ces deux composés n'ont été identifiés qu'à de très rares occasions et majoritairement dans des rejets de station d'épuration. Leur faible teneur entraîne, lors de la dilution des effluents dans les systèmes récepteurs, des concentrations inférieures aux limites de détection.

Les concentrations mesurées dans les échantillons varient entre 0,01 et 1,8 µg/l par composé et entre 0,1 et 4,6 µg/l en considérant la somme des composés quantifiés.

3.2. LES EAUX DE SURFACE

Les concentrations pour chacune des substances pharmaceutiques varient de 0,01 à 814 ng/l pour les eaux de surface étudiées. La somme des composés pharmaceutiques quantifiables est comprise entre 103 et 2230 ng/l (illustration 5).

3.2.1. Variations saisonnières

Sur l'ensemble des sites, les concentrations sont généralement les plus élevées au mois d'août (illustration 6) et plus faibles sur le dernier prélèvement effectué en octobre ou novembre selon les points, vraisemblablement en fonction des différences de débits (étiage en juillet et août, plus fort débit en octobre et novembre). En effet, en été les effluents sont plus concentrés (car il y a moins d'apports aux stations d'eau de ruissellement) et sont moins dilués lors de leur introduction dans les rivières qui ont, à cette période de l'année de plus faibles débits (environ 134 m³/s sur la Loire à Angers en été contre 615 m³/s en octobre).

3.2.2. Variations entre les sites

Si l'on compare les différents sites de prélèvement, les plus fortes concentrations (ng/l, illustration 6) ont été mesurées dans la Vilaine (Rennes) sur les quatre campagnes de prélèvement. Ce site ne présente pourtant pas la plus forte densité de population (densité comparable à celles des deux sites de la Loire et à l'Allier). Ces résultats peuvent néanmoins être reliés à différents facteurs.

Le point de prélèvement sur la Vilaine se situe à 1 km du point de rejet de la principale station d'épuration. Les phénomènes de dégradation rapide, intervenant dans les premiers kilomètres, n'ont pas encore eu lieu et peuvent justifier les fortes teneurs mesurées, tout comme les faibles débits de la Vilaine lors des prélèvements (entre 1 et 3 m³/s). La dilution des rejets des stations d'épuration dans la rivière est plus ou moins importante selon le débit de la rivière et le volume d'effluent introduit. Ainsi, l'apport d'effluents urbains à proximité du site, conjugué au faible débit de la rivière, peut expliquer les fortes concentrations mesurées sur ce site. Les stations d'épuration situées sur les différentes rivières ont des types de traitements similaires : à apport équivalent à la station, les rejets seront équivalents. Les variations mesurées ne sont donc pas liées à une différence d'efficacité des traitements des eaux usées.

Cependant, si on exprime ces mêmes mesures en flux (g/jour, illustration 7), la Vilaine présente des valeurs bien plus faibles que la majorité des autres sites étudiés. Ce changement d'unité permet de considérer les apports massiques (en g) à la rivière, indépendamment du facteur débit qui va influencer sur la dilution de ces apports.

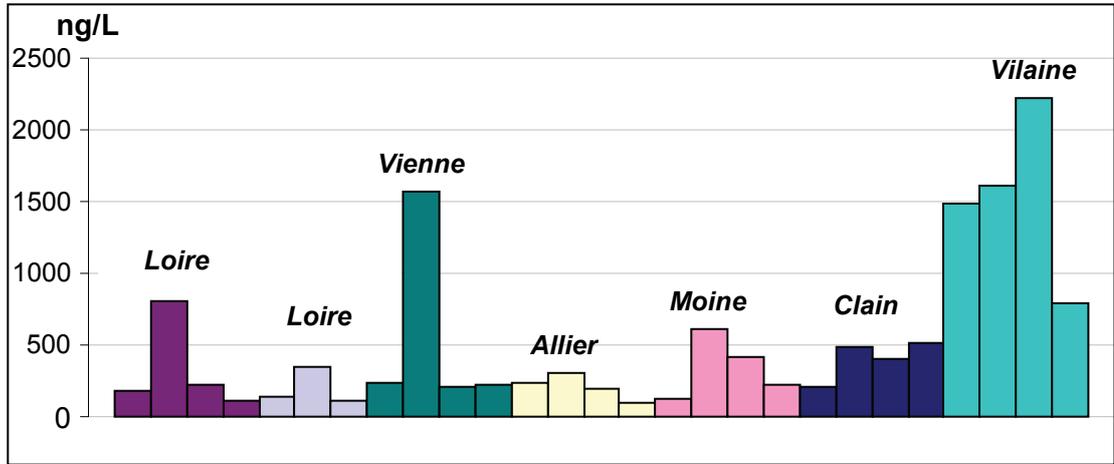


Illustration 6 - Concentration en substances pharmaceutiques dans les eaux superficielles (exprimées en ng/l, somme des substances analysées).

L'expression des teneurs en g/j, qui prend en considération les débits des cours d'eau (illustration 7), rétablit la hiérarchisation des sites en fonction de la densité de population, puisque les zones les moins peuplées (donc produisant théoriquement le moins d'apports) présentent les valeurs les plus basses (Moine, Clain, Vilaine et Allier).

Cependant, cette hiérarchisation n'est pas respectée dans le cas de la Loire, en aval d'Angers, qui présente des valeurs fortes comparativement à des stations présentant une population équivalente (Moine et Clain). Pour ce site, il faut considérer les apports de la zone amont. En effet, certaines substances pharmaceutiques sont persistantes : les apports faits à la Loire, dans sa partie amont (mesurés à la station Loire, aval d'Orléans), sont ajoutés à ceux introduits à proximité du site de prélèvement.

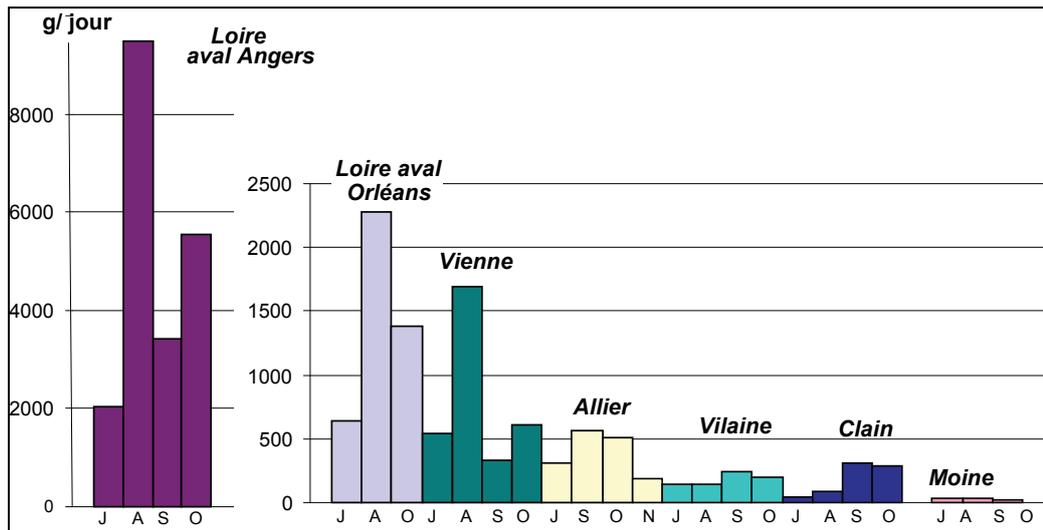


Illustration 7 - Flux de substances pharmaceutiques dans les eaux superficielles (exprimés en g/jour, somme des substances analysées).

Ce résultat est mis en évidence si l'on s'intéresse à une seule substance, connue pour sa persistance dans l'environnement : la carbamazépine (illustration 8).

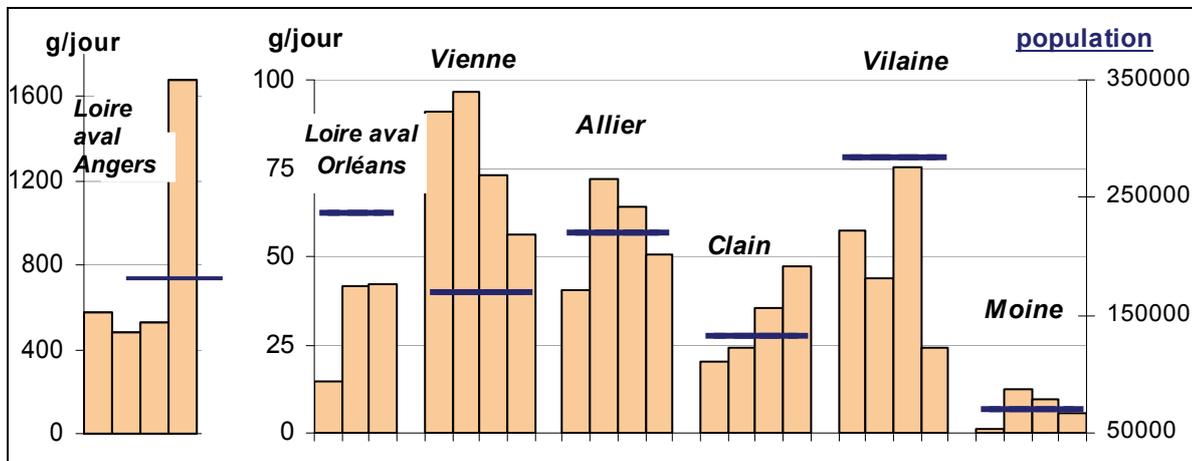


Illustration 8 - Flux de carbamazépine dans les eaux superficielles (exprimés en g/jour) équivalent au nombre de consommateurs.

En prenant l'exemple de ce composé persistant et donc non soumis aux phénomènes de dégradation, le lien entre taille de la population et présence dans l'environnement est plus aisément mis en évidence. Pour ce composé, la distance entre la zone d'introduction des substances (effluent de STEP) ne joue aucun rôle, étant donné la stabilité de ce produit.

Étant donnée le caractère conservatif de ce composé, la mesure effectuée dans la partie aval de la Loire, de 400 à 1600 g/jour, correspond à l'accumulation des apports de l'ensemble de la population agglomérée sur les bords de Loire, de l'amont à l'aval.

Pour les autres rivières, pour lesquelles il n'y a pas d'autres agglomérations importantes dans la zone amont, il est possible de relier les valeurs mesurées à une population « consommatrice ».

En effet, en considérant la dose journalière définie (dose moyenne efficace sur les thérapies classiques) de la carbamazépine, établie à en moyenne à 1 g/jour, l'illustration 8 représente aussi bien le flux de carbamazépine que le nombre de consommateurs estimé dans chaque bassin versant si on ne tient pas compte de la dégradation (considérée comme faible entre 0 et 20 % de dégradation) dans les systèmes d'épuration.

Ce nombre de consommateurs est tout à fait cohérent avec une relative stabilité du nombre de consommateurs selon les dates de prélèvements (hormis en octobre pour le prélèvement Loire en aval d'Angers) : ce type de prescription (épilepsie, traitement des troubles de l'humeur...) n'est pas soumis à des variations saisonnières comme peuvent l'être les traitements de confort (anti-inflammatoires, anti-pyrétiques...).

Cet exercice n'est pas applicable à des composés plus facilement dégradables pour lesquels les conditions climatiques (ensoleillement, température..) vont influencer sur la dégradation dans le milieu naturel et vont empêcher une extrapolation fiable.

3.2.3. Substances détectées

Si l'on observe la répartition des substances pharmaceutiques par grands groupes thérapeutiques : anti-inflammatoires, hypolipémiants et anti-psychotiques, on peut remarquer que la différence majeure entre Loire aval d'Orléans et Loire aval d'Angers se fait au niveau des anti-inflammatoires et dans une moindre mesure des antipsychotiques (illustration 9). Sur le site Loire aval d'Angers, l'importante valeur pour le mois d'août (9,4 kg/jour) est majoritairement due à l'augmentation des anti-inflammatoires. La consommation des substances anti-inflammatoires est classiquement plus variable que celle des anti-psychotiques du fait que leur usage n'est pas soumis à prescription médicale

Au contraire, un site comme celui de la Vilaine semble plus impacté par les anti-psychotiques (majoritairement l'oxazépan) de manière relativement constante selon les différentes campagnes.

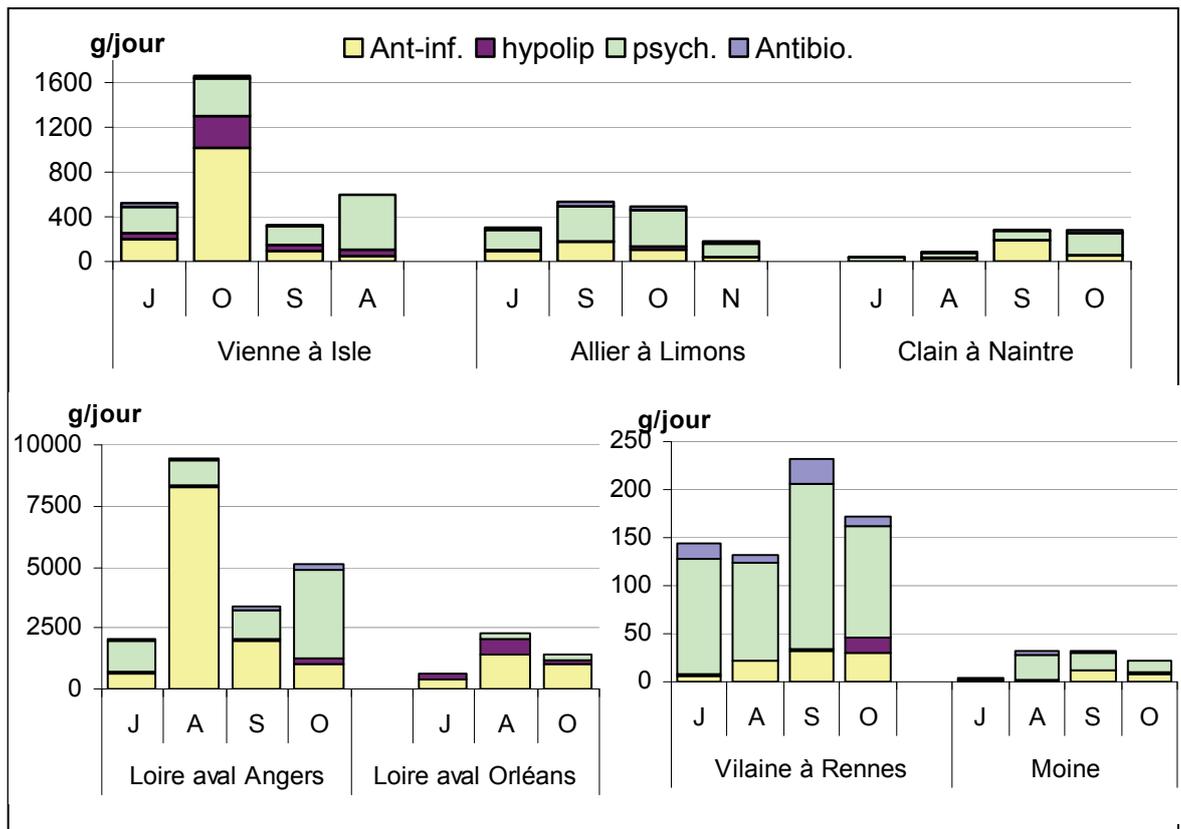


Illustration 9 - Flux de substances pharmaceutiques dans les eaux superficielles par classes thérapeutiques (exprimés en g/jour, somme des substances analysées).

3.2.4. Cas particulier des métabolites

En ce qui concerne les métabolites, cette étude permet de confirmer l'intérêt de la recherche des composés pharmaceutiques sous leurs différentes formes.

Si l'on considère le cas du fénofibrate (hypolipémiant) et de son métabolite, l'acide fénofibrique (illustration 10), on note que le parent est retrouvé de façon largement minoritaire dans les eaux. La pharmacocinétique nous renseigne sur la raison de cette partition. En effet, le fénofibrate est métabolisé dès l'absorption à plus de 90 % en acide fénofibrique qui est la forme active. Le fénofibrate est, de ce fait, très peu présent dans les rejets. Dans ce cas, une étude focalisée sur le seul composé parent aurait conclu à l'absence de ce composé dans le milieu, sans prendre en considération la présence du métabolite qui est la forme active (et donc potentiellement toxique) de la substance pharmaceutique étudiée.

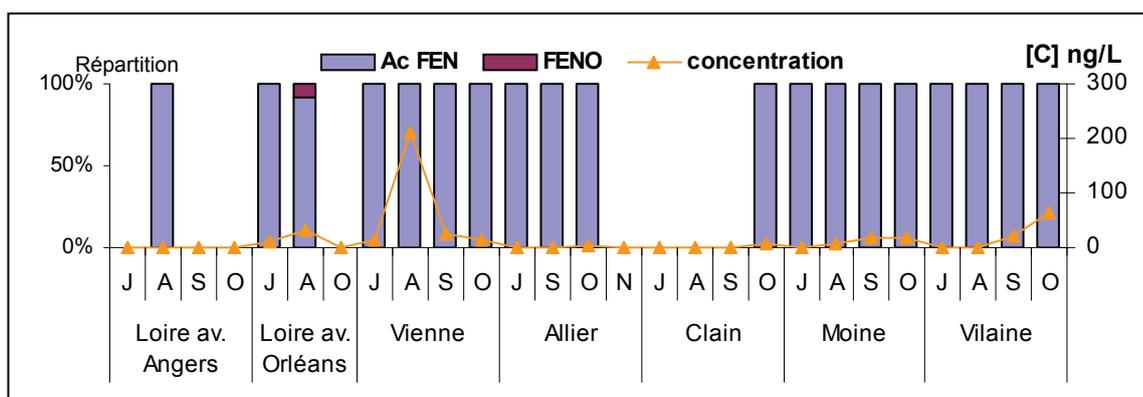


Illustration 10 - Concentration de l'acide fénofibrique dans les eaux de surface exprimée en ng/l et répartition acide fénofibrique/fénofibrate exprimée en % de concentration.

Dans le cas du bézafibrate et de son principal métabolite, l'acide 4-chlorobenzoïque (illustration 11), on constate la présence des deux formes de manière aléatoire selon les sites et les campagnes de prélèvements. Le bézafibrate (composé parent) est la forme active qui est majoritairement excrétée, il reste de ce fait présent dans les rejets. L'acide 4-chlorobenzoïque est formé lors de l'excrétion et également après son introduction dans les systèmes aquatiques.

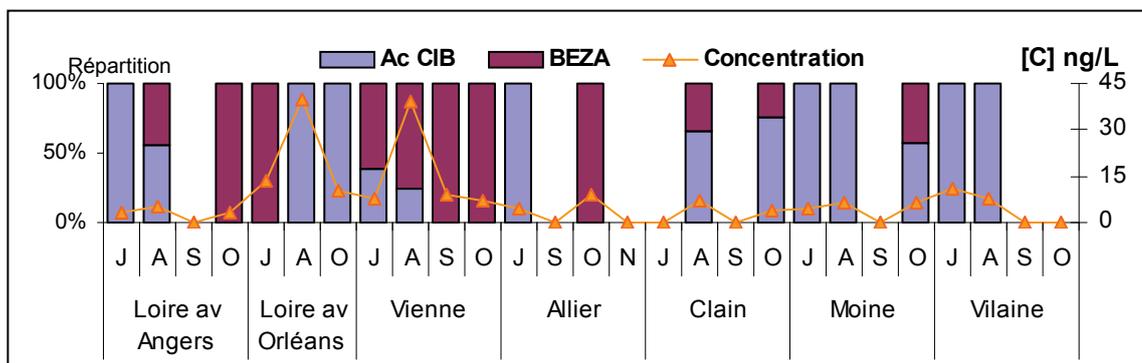


Illustration 11 - Concentration de l'acide 4-chlorobenzoïque dans les eaux de surface exprimée en ng/l et répartition acide 4-chlorobenzoïque/bézafrate exprimée en % de concentration.

Néanmoins, l'acide 4-chlorobenzoïque peut avoir d'autres sources dans l'environnement, ce qui peut expliquer les hautes teneurs sur certains sites de mesures. Ainsi, il est utilisé comme un intermédiaire de synthèse dans la fabrication des colorants de certains fongicides et comme additif dans certaines peintures et adhésifs.

Le cas de ces deux composés montre l'intérêt de suivre les substances sous leurs différentes formes, tout en considérant les autres données disponibles (comme la pharmacocinétique ou les autres usages), afin de sélectionner au mieux les molécules à cibler lors des études environnementales.

3.3. LES ESTUAIRES

Les concentrations dans les estuaires étudiés varient de 2 à 2 183 ng/l pour les substances médicamenteuses considérées individuellement et de 160 ng/l à 4 675 pour la somme des composés quantifiables.

Parmi les trois sites retenus pour cette étude, l'estuaire du Gouët semble montrer un profil de pollution différent de celui du site en Loire et de l'estuaire de la Sèvre niortaise.

En estuaire de Loire (illustration 12), les teneurs mesurées restent assez faibles (de l'ordre de 100 ng/l) et six composés sont présents de manière récurrente : le bromazépam, présents sur les échantillons de juillet et septembre et la carbamazépine, l'oxazépam, le paracétamol, le sulfaméthoxazole et le triméthoprim présents lors des quatre campagnes. Parmi les composés recherchés, la carbamazépine et l'oxazépam sont majoritaires.

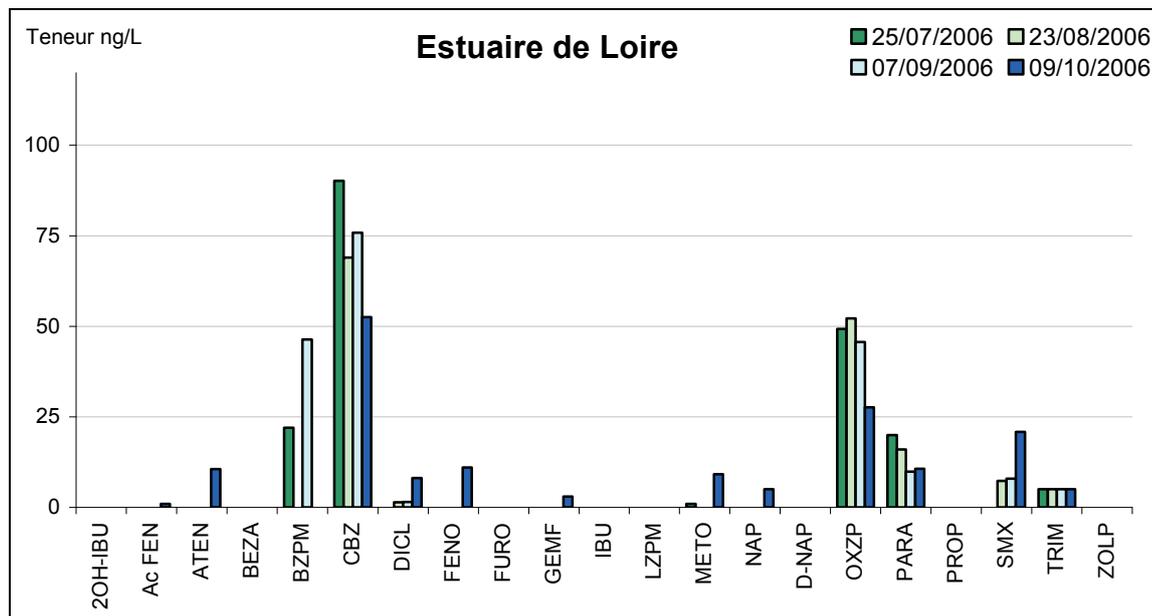


Illustration 12 - Concentrations mesurées en substances pharmaceutiques dans l'estuaire de la Loire.

Sur les campagnes effectuées dans l'estuaire de la Sèvre niortaise (illustration 13), les teneurs restent du même ordre (quelques dizaines de ng/l), mais le nombre de composés retrouvés est plus important avec la détection du 2-hydroxy-ibuprofène (métabolite de l'ibuprofène), de l'aténolol, du bézafibrate, du métoprolol et du propranolol. L'oxazépam, la carbamazépine et le sulfaméthoxazole restent majoritaires. Ces composés ainsi que le triméthoprim, le métoprolol et le paracétamol sont présents dans les quatre campagnes de prélèvement.

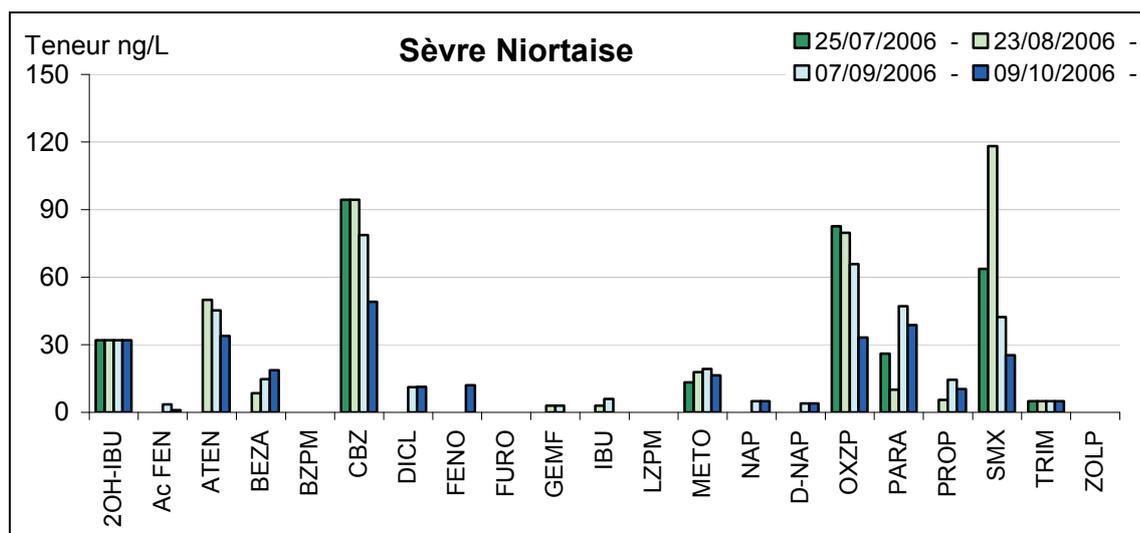


Illustration 13 - Concentrations mesurées en substances pharmaceutiques dans l'estuaire de la Sèvre niortaise.

Les résultats obtenus dans l'estuaire du Gouët présentent de forts niveaux de concentration. Les composés, retrouvés systématiquement dans tous les échantillons, sont à des teneurs très élevées (carbamazépine entre 500 ng/l et 1000 ng/l, oxazépam entre 1000 et 2200 ng/l, illustration 14). De nombreux composés, comme les bêtabloquants (aténolol, métoprolol, propranolol) ou les anti-inflammatoires (naproxène, diclofénac), sont présents à des teneurs de l'ordre de la centaine de ng/l.

Les hypolipémiants (acide fénofibrique, gemfibrozil...) et les antidépresseurs (lorazépam, zolpidem...) sont mesurés à des concentrations de l'ordre de la dizaine de ng/l.

De manière générale, ces teneurs sont élevées comparativement aux résultats attendus, compte tenu du type d'échantillon et de la taille du bassin versant afférent (52 000 habitants). Ces teneurs se rapprochent plus de celles mesurées habituellement en France dans des stations d'épuration (Miège *et al.*, 2006) ou du moins dans des eaux superficielles très impactées.

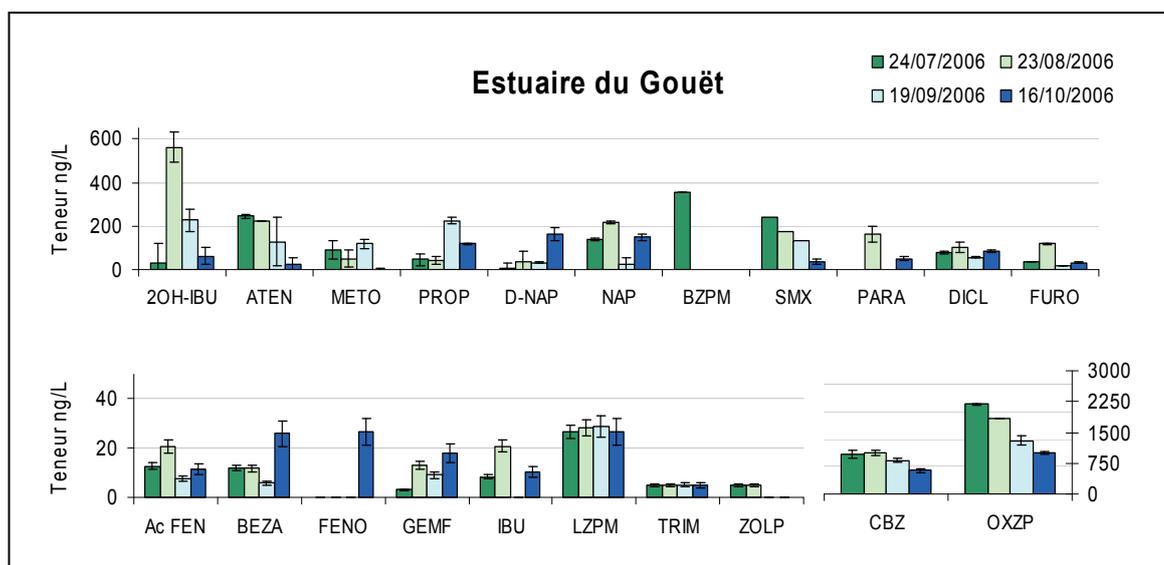


Illustration 14 - Concentrations mesurées en substances pharmaceutiques dans l'estuaire du Gouët.

Vingt-et-une molécules ont été identifiées parmi les 29 recherchées ; ce nombre est plus important que pour les deux autres sites. Les concentrations mesurées, relativement stables et élevées sur les quatre campagnes de l'estuaire du Gouët, peuvent mettre en évidence des sources de contamination non prises en compte. En effet, la seule présence de la population de l'agglomération proche (52 000 hab.) ne permet pas d'expliquer les niveaux de substances pharmaceutiques dans l'estuaire, comparativement aux mesures effectuées dans l'estuaire de Loire (486 000 hab). La proximité entre la station de prélèvement et le rejet d'une station d'épuration (1,8 km) peut expliquer la présence de composés peu persistants comme l'ibuprofène et ses métabolites et du naproxène. La présence de composés à de fortes concentrations, comme la carbamazépine (persistante dans l'environnement) ou de l'oxazépam

(produit de dégradation de plusieurs antidépresseurs), peut être expliquée par des sources plus éloignées que les rejets locaux : la stabilité de ces composés leur permet d'être présents sur de longues distances entre leur point d'émission et le point de mesure.

La présence de l'agglomération de Saint-Brieuc, située en amont de la station de prélèvement et non reportée dans les données de traitement, doit être considérée ; elle peut constituer une source d'apports à l'estuaire du Gouët. De plus, des sources locales d'apports peuvent exister avec, en période estivale, un accroissement important de la population localisée sur la côte. En outre, les stations d'épuration peuvent être saturées par la pression estivale (augmentation très importante du volume d'apports à la station) et donc être moins efficaces.

Des mesures complémentaires devront être entreprises (campagnes saisonnières, suivis transversaux de la rivière jusqu'à l'estuaire du Gouët) afin de confirmer et d'expliquer ces fortes valeurs.

3.4. LES EAUX SOUTERRAINES

Les analyses de substances pharmaceutiques dans deux nappes, une nappe alluviale (Le Cellier) et une nappe libre (Les Luarts), ont été réalisées uniquement en août 2006.

Les résultats (illustration 15) montrent la présence de plusieurs substances à des teneurs non négligeables comme le bromazépam (161 et 73 ng/l), la carbamazépine (23 ng/l), l'acide acétylsalicylique (43 et 30 ng/l) et l'oxazépam (3 ng/l). Le paracétamol a été détecté dans la nappe du Cellier à une teneur inférieure à la limite de quantification (12 ng/l).

La présence de ces composés semble représentative de la contamination mesurée dans les eaux superficielles. Les composés les plus présents dans les eaux superficielles analysées dans notre étude, comme l'oxazépam et la carbamazépine, sont aussi retrouvés dans les eaux souterraines. L'origine de l'acide salicylique, métabolite de l'Aspirine, ne peut être reliée aux seuls composés pharmaceutiques car c'est une substance qui existe à l'état naturel.

Par rapport aux données bibliographiques correspondant à des systèmes équivalents, ces concentrations sont relativement élevées.

En comparaison, les quelques autres études existantes se rapportent à des nappes contaminées par la percolation volontaire d'eaux usées et présentent donc des teneurs très élevées, notamment en carbamazépine (entre 160 et 360 ng/l), en acide clofibrigue (entre 20 et 60 ng/l) et en diclofénac (15 à 40 ng/l) (Drewes *et al.*, 2002).

Les phénomènes de transfert entre ces deux systèmes sont encore méconnus, notamment en ce qui concerne les phénomènes de lixiviation des sols, les interactions possibles entre matières solides (MES, sédiments...), substances pharmaceutiques et la biodégradation de ces substances dans les sols.

Dans le même ordre d'idée, une étude menée en Arizona porte sur l'élimination des substances pharmaceutiques entre le bassin de rétention, dans lequel la station d'épuration se déverse, la nappe superficielle (5 m sous le bassin) et la nappe profonde sous-jacente (40 m). Les résultats montrent que le passage à travers l'aquifère atténue la concentration de la majorité des substances, pour atteindre des valeurs inférieures aux limites de détection (de l'ordre du ng/l) dans la nappe profonde (Sedlak *et al.*, 2000).

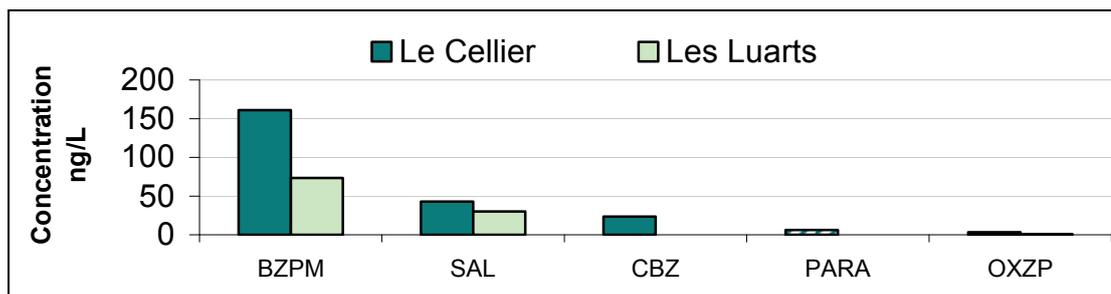


Illustration 15 - Présence de composés pharmaceutiques dans les eaux souterraines.

La persistance de la carbamazépine dans les systèmes environnementaux a été mise en évidence à de multiples reprises (Andreozzi *et al.*, 2002), ce qui rend sa présence peu surprenante dans les eaux souterraines étudiées.

La présence de bromazépam reste plus surprenante. En effet, ce composé, bien que présent dans les eaux superficielles du bassin Loire Bretagne, a été mesuré à des teneurs de l'ordre de quelques dizaines de ng/l (valeur max : 134 ng/l). Les valeurs détectées dans les eaux souterraines sont donc du même ordre de grandeur, ce qui laisse présumer une grande stabilité de ce composé après son introduction dans le système aquatique naturel.

Il n'existe actuellement aucune information sur la dégradabilité de ce composé dans les systèmes environnementaux, que ce soit au niveau des eaux superficielles ou des sols. De même, aucune donnée écotoxicologique n'est disponible à l'heure actuelle pour ce composé.

Il ne s'agit néanmoins que de deux mesures ponctuelles, ne donnant que des résultats préliminaires qui restent à confirmer par un suivi plus précis des eaux souterraines et de leur potentielle contamination par ces substances.

3.5. LES SEDIMENTS

Le dosage des sédiments a été effectué sur 9 des 10 points de prélèvement d'eaux de surface et d'estuaires (manque le site de la Loire en aval d'Angers). Les composés les plus fréquemment retrouvés sont le propranolol (bétabloquant), présent dans 6 échantillons sur 9 (illustration 16) à des concentrations de 5 à 26 ng/g et l'acide salicylique, présent dans tous les échantillons à des concentrations de 11 à 563 ng/g.

Là encore, l'origine de ce dernier composé, métabolite de l'Aspirine, ne peut être reliée aux seules substances pharmaceutiques car c'est une substance qui existe à l'état naturel.

La fluoxétine, non détectée dans les eaux, est retrouvée sur trois sites : La Vilaine, La Vienne et dans l'estuaire de Loire.

La plus grande contamination de l'eau de l'estuaire de Gouët, par rapport aux autres sites étudiés, est également observée dans les sédiments avec un plus grand nombre de substances retrouvées. Des composés, comme le paracétamol, pourtant facilement dégradables se retrouvent dans les sédiments, ce qui implique des apports très importants si l'on considère la fraction importante qui a dû être dégradée (biodégradation > 95 %).

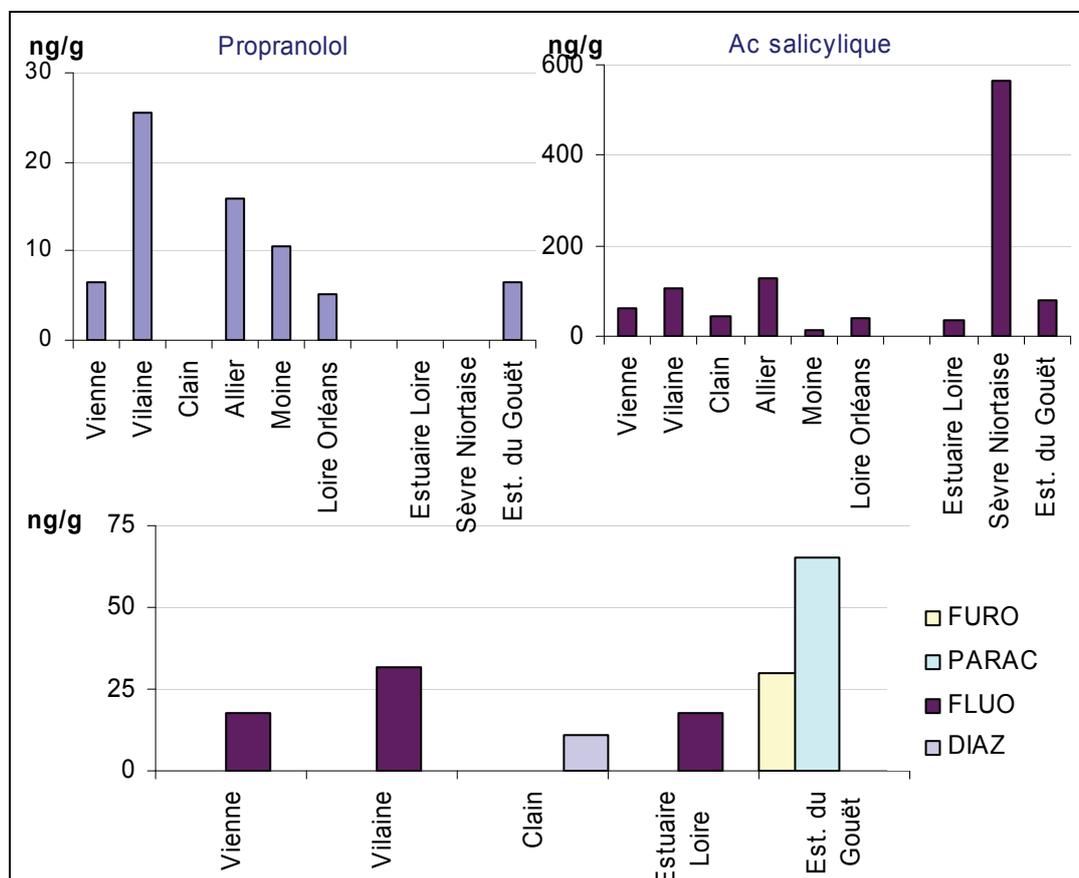


Illustration 16 - Présence de composés pharmaceutiques dans les sédiments des sites échantillonnés. Mesures exprimées en ng/g de sédiments, poids sec.

Dans l'étude des substances organiques, le Kow (coefficient de partage octanol/eau, facteur représentant leur tendance à l'adsorption à la phase particulaire) est souvent choisi comme indicateur de la répartition entre phase dissoute et phase particulaire.

Pour les polluants organiques « classiques » (HAPs, pesticides, PCBs...), plus le Kow est grand plus le composé est adsorbé.

La présence du diazépam et de la fluoxétine peut sembler surprenante car ces deux composés n'ont pas été retrouvés dans les échantillons d'eau. Néanmoins, ces molécules possèdent des Kow relativement élevés, ce qui laisse présager de leur préférence pour la phase solide et ainsi expliquer leur présence dans les sédiments étudiés.

Pour d'autres substances pharmaceutiques comme le paracétamol, le Kow ne peut expliquer leur présence dans les phases solides. En effet, avec des valeurs de Kow proche de zéro pour le paracétamol, ce composé, très polaire, ne devrait pas être retrouvé dans des phases solides. D'autres types de phénomènes ont été identifiés et entrent en jeu, comme les interactions électrostatiques entre composés polaires et matières organiques, pour expliquer la présence de ces composés dans les matrices solides comme les sédiments, les boues de station d'épuration...

Le protocole d'extraction ne permet pas actuellement la mesure de l'oxazépam et du lorazépam dans les sédiments (rendement d'extraction trop faible). Le protocole actuel doit encore subir quelques optimisations afin d'abaisser les limites de détection (comprises entre 5 et 30 ng/g), aujourd'hui trop élevées pour certains composés, pour pouvoir tirer de réelles conclusions.

Ces résultats, bien que préliminaires, montrent l'intérêt de ne pas négliger les compartiments solides (particules, sédiments...) dans l'étude de l'impact des substances pharmaceutiques dans l'environnement.

4. Conclusions et perspectives

Les différentes mesures effectuées sur les eaux superficielles, estuariennes et souterraines montrent une réelle présence des substances pharmaceutiques dans le bassin Loire Bretagne. Néanmoins, les sites ont été sélectionnés pour leur forte susceptibilité à présenter une contamination par les substances pharmaceutiques, et par la présence connue d'autres substances d'origine anthropique.

Cette étude est dans la lignée de campagnes effectuées dans d'autres régions de France voire dans d'autres pays, qui montrent une imprégnation non négligeable de ces nouvelles substances dans les écosystèmes aquatiques. Le travail présenté ici, focalisé sur les substances pharmaceutiques hors antibiotiques, montre le rôle joué par les rejets urbains sans parvenir à conclure, de manière évidente, sur le lien entre densité de population et concentration de produits pharmaceutiques dans les milieux afférents. Des campagnes plus exhaustives, identifiant des sites présentant des densités de population différentes, permettraient une meilleure réponse à cette question.

La pression des installations hospitalières n'est pas à négliger mais reste difficile à mettre en évidence, les hôpitaux ne bénéficiant pas de système d'épuration indépendant des réseaux urbains. Néanmoins, l'identification et la quantification de substances d'usage plus spécifiquement réservé aux systèmes hospitaliers permettraient de documenter plus précisément l'impact des effluents hospitaliers sur la contamination globale.

Dans le cas des antibiotiques il reste difficile d'identifier la part respective de la contamination par l'usage humain, introduite via les rejets de stations d'épuration et la part de la contamination par l'usage vétérinaire introduite directement par ruissellement ou par lixiviation, sans aucun traitement, dans les écosystèmes. En effet, dans la majeure partie des cas, ce sont les mêmes composés qui sont utilisés dans les deux types d'usage. La réponse pourrait être apportée en étudiant spécifiquement les composés à usage strictement vétérinaire.

5. Bibliographie

Amalric L., Bristeau S. (2006) – Composés perturbateurs endocriniens et autres molécules organiques émergentes dans les eaux souterraines : état des lieux. 69 p. (BRGM/RP-54484-FR).

Andreozzi R., Marotta R., Pinto G. et al. (2002) – Carbamazepine in water: persistence in the environment, ozonation treatment and preliminary assessment on algal toxicity. *Water Research*, 36, p. 2869-2877.

Beausse J. (2004) – Selected drugs in solid matrices: a review of environmental determination, occurrence and properties of principal substances. *Trends in Analytical Chemistry*, 23, p. 753-761.

Bound J. P., Voulvoulis N. (2006) – Predicted and measured concentrations for selected pharmaceuticals in UK rivers: Implications for risk assessment. *Water Research*, 40, p. 2885-2892.

Boyd G. R., Reemtsma H., Grimm D.A. et al. (2003) – Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in surface and treated waters of Louisiana, USA and Ontario, Canada. *The Science of The Total Environment*, 311, p. 135-149.

Budzinski H., Togola A. (2006) – Présence de résidus de médicaments dans les différents compartiments du milieu aquatique. *Environnement, Risques & Santé.*, 5,

Buser H.R., Müller M.D. (1998) – Occurrence of the pharmaceutical drug clofibric acid and the herbicide Mecoprop in various Swiss lakes and the North Sea. *Environmental Science and Technology*, 32, p. 188-192.

Buser H.R., Poiger T., Müller M. D. (1999) – Occurrence and environmental behaviour of chiral pharmaceutical drug ibuprofen in surface waters and in wastewater. *Environmental Science and Technology*, 33, p. 2529-2535.

Buser H.R., Poiger T., Müller M.D. (1998) – Occurrence and fate of the pharmaceutical drug diclofenac in surface waters: rapid photodegradation in a Lake. *Environmental Science and Technology*, 32, p. 3449-3456.

Christensen F. M. (1998) – Pharmaceuticals in the Environment-A Human Risk? *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 28, p. 212-221.

Cleuvers M. (2004) – Mixture toxicity of the anti-inflammatory drugs diclofenac, ibuprofen, naproxen, and acetylsalicylic acid. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 59, p. 309-315.

Cleuvers M. (2003) – Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects. *Toxicology Letters*, 142, p. 185-194.

Coton C. (2004) – Méthodologie analytique pour la détection de substances pharmaceutiques dans les eaux superficielles et les effluents de stations d'épuration. Stage de DESS Biotoxicologie environnementale et industrielle ; Université de Lille 2/BRGM ed., 23 p.

- Drewes J.E., Heberer T., Reddersen K.** (2002) – Fate of pharmaceuticals during indirect potable reuse. *Water Science and Technology*, 46, p. 73-80.
- Fent K., Weston A., Caminada D.** (2006) – Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquatic Toxicology*, 76, p. 122-159.
- Fong P.** (1998) – Zebra Mussel Spawning Is Induced in Low Concentrations of Putative Serotonin Reuptake Inhibitors. *Biol Bull*, 194, p. 143-149.
- Fong P., Huminski P. T., D’Urso L. M.** (1998) – Induction and potentiation of parturition in fingernail clams (*Sphaerium striatum*) by selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs). *Journal of Experimental Zoology*, 280, p. 260–264.
- Henschel K. P., Wenzel A., Diedrich M. et al.** (1997) – Environmental hazard assessment of pharmaceuticals. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 25, p. 220-225.
- Joss A., Keller E., Alder A. C. et al.** (2005) – Removal of pharmaceuticals and fragrances in biological wastewater treatment. *Water Research*, 39, p. 3139-3152.
- Kolpin D.W., Skopec M., Meyer M.T. et al.** (2004) – Urban contribution of pharmaceuticals and other organic wastewater contaminants to streams during differing flow conditions. *Science of The Total Environment*, 328, p. 119-130.
- Kormos J. L.** (2007) – **Occurrence and seasonal variability of selected pharmaceuticals in Southern Ontario drinking water supplies.** PhD thesis Waterloo, Ontario, Canada, 162 p.
- Kümmerer K.** (2001) – Drugs in the environment: emission of drugs, diagnostic aids and disinfectants into wastewater by hospitals in relation to other sources – a review. *Chemosphere*, 45, p. 957-969.
- Kümmerer K., Steger-Hartmann T., Meyer M.** (1997) – Biodegradability of the anti-tumour agent ifosfamide and its occurrence in hospital effluents and communal sewage. *Water Research*, 31, p. 2705-2710.
- Miège C., Favier M., Brosse C. et al.** (2006) – Occurrence of betablockers in effluents of wastewater treatment plants from the Lyon area (France) and risk assessment for the downstream rivers. *Talanta*, 70, p. 739-745.
- Rabiet M., Togola A., Brissaud F. et al.** (2006) – Consequences of Treated Water Recycling as Regards Pharmaceuticals and Drugs in Surface and Ground Waters of a Medium-sized Mediterranean Catchment. *Environmental Science and Technology*, 40, p. 5282-5288.
- Sacher F., Lange F. T., Brauch H. et al.** (2001) – Pharmaceuticals in groundwaters. Analytical methods of a monitoring program in Baden-Württemberg, Germany. *Journal of Chromatography A*, 938, p. 199-210.
- Sacher F., Raue B., Brauch H.** (2005) – Analysis of iodinated X-ray contrast agents in water samples by ion chromatography and inductively-coupled plasma mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1085, p. 117-123.
- Sedlak D. L., Gray J. L., Pinkston K. E.** (2000) – Understanding microcontaminants in recycled water. *Environmental Science and Technology*, 34, p. 508A-515A.

- Snyder A.S., Westerhoff P., Yoon Y. et al.** (2003) – Pharmaceuticals; personal care products, and endocrine disruptors in water: Implication for the water industry. *Environmental Engineering Science*, 20, p. 449-469.
- Steger-Hartmann T., Kümmerer K., Schecker J.** (1996) – Trace analysis of the antineoplastics ifosfamide and cyclophosphamide in sewage water by two-step solid phase extraction and GC-MS. *Journal of Chromatography A*, 726, p. 179-184.
- Stumpf M., Ternes T.A., Haberer K. et al.** (1996) – Determination of pharmaceuticals in sewage plants and river water. *Vom Wasser*, 86, p. 291–303.
- Tauber R.** (2003) – Quantitative analysis of pharmaceuticals in drinking water from ten Canadian cities. Ontario, Canada. Enviro-test Laboratories, Xenos Division.
- Taxe-Wuersch A., De Alencastro L.F., Grandjean D. et al.** (2005) – Occurrence of several acidic drugs in sewage treatment plants in Switzerland and risk assessment. *Water Research*, 39, p. 1761-1772.
- Ternes T. A., Hirsch R.** (2000) – Occurrence and behavior of X-ray contrast media in sewage facilities and the aquatic environment. *Environmental Science and Technology*, 34, p. 2741-2748.
- Ternes T.A., Stumpf M., Schuppert B. et al.** (1998) – Simultaneous determination of antiseptics and acidic drugs in sewage and river water. *Vom Wasser*, 90, p. 295-309.
- Tissier C.** (2004) - Marine environmental risk assessment of a pharmaceutical substance : clotrimazole. [Poster]. 22 april 2004, SETAC Europe, Prague, Czech Republic. Ed. by SETAC Brussels. p.192.
- Tixier C., Singer H.P., Oellers S. et al.** (2003) – Occurrence and Fate of Carbamazepine, Clofibric Acid, Diclofenac, Ibuprofen, Ketoprofen, and Naproxen in Surface Waters. *Environmental Science and Technology*, 37, p. 1061-1068.
- Togola A.** (2006) – Présence et devenir des substances pharmaceutiques dans les écosystèmes aquatiques, Thèse de doctorat, Université Bordeaux 1 Sciences et technologies. 391 p.
- Velagaleti R.** (1997) – Behaviour of pharmaceutical drugs (human and animal health) in the environment. *Drug Information Journal*, 31, p. 715-722.
- Webb S., Ternes T.A., Gibert M. et al.** (2003) – Indirect human exposure to pharmaceuticals via drinking water. *Toxicology Letters*, 142, p. 157-167.
- Yu J. T., Bouwer E. J., Coelhan M.** (2006) – Occurrence and biodegradability studies of selected pharmaceuticals and personal care products in sewage effluent. *Agricultural Water Management*, 86, p. 72-80.
- Zuccato E.** (2000) – Presence of therapeutic drugs in the environment. *The Lancet*, 355, p. 1789-1790.
- Zwiener C., Seeger S., Glauner T. et al.** (2002) – Metabolites from the biodegradation of pharmaceutical residues of ibuprofen in biofilm reactor and batch experiment. *Anal. Bioanal. Chem.*, 372, p. 569-575.

Annexe 1

29 substances étudiées

	Composés
Antipsychotiques	Alprazolam Bromazépam Diazépam Fluoxétine Lorazépam Oxazepam Zolpidem
Hypolipémiants	Gemfibrozil Bézafibrate Acide 4-chlorobenzoïque Fénofibrate Acide fénofibrique
Analgésiques	Diclofénac Ibuprofène 1-hydroxy ibuprofène 2-hydroxy ibuprofène Naproxène O-desmethyl naproxène Kétoprofène Paracétamol Acide salicylique
B-Bloquants	Aténolol Metoprolol Propanolol
Antibiotiques	Sulfaméthoxazole Triméthoprim
Antiépileptique	Carbamazépine
Fongicide	Clotrimazole
Diurétique	Furosémide

Annexe 2

Caractéristiques des points d'échantillonnage

Points d'échantillonnage eaux de surface

Station n°	caractéristique de la station			débit		qualité des eaux		occupation du BV immédiat (3,5 km)			Activité hospit (MO brute)		
	cours d'eau	dépt.	commune	zone hydro.	BV km ²	date prélèvement	mesuré m ³ /s	macropolluants ZH	densité pop	population		capacité épuratoire	Distance STEP km
36500	Allier	63	Limons	aval Clermont Ferrand	7010	15.1 18-sept.-06 21.4 16-oct.-06 29.6 2-nov.-06 20.9 24-juil.-06 55.4 24-aout.-06 77.1 2-oct.-06 145	bonne	bonne	36	220 000	475 000	30	356
51400	Loire	45	Meung sur Loire	aval Orléans	37000		bonne	bonne	3000	237 400	428 000	10	187
79000	Vienne	87	Isle	aval Limoges	2400	26.1 5-juil.-06 12.5 9-aout.-06 18.9 6-sept.-06 31.4 10-oct.-06 2.232 18-juil.-06 2.164 28-aout.-06 9.122 19-sept.-06 6.396 18-oct.-06 0.387 4-juil.-06 0.627 28-aout.-06 0.943 18-sept.-06 1.28 16-oct.-06 134 26-juil.-06 137 21-aout.-06 173 6-sept.-06	moyenne	moyenne	1760	170 300	293 570	3	365
85500	Clain	86	Naintré	aval Poitiers	3100		moyenne	moyenne	132	133 700	185 770	24	51
143000	Moine	49	St Crespin	aval Cholet	378		mauvaise	mauvaise	106	70 200	134 150	29	198
134700	Loire	49	Montjean /Loire	Loire aval Angers	110000		bonne	bonne	120	202 100	284 650	29	222
207000	Vilaine	35	Rennes	aval Rennes	900	615 10-oct.-06 1.132 4-juil.-06 1.008 2-aout.-06 1.239 5-sept.-06 2.856 3-oct.-06	moyenne	moyenne	380	284 200	450 300	1	499

Point d'échantillonnage eaux souterraines

n°	département	commune	type d'aquifère
03593X0010/P1		72 Coudrecieux	libre
04822X0049/F2		44 Le Cellier	alluviale

Points d'échantillonnage eaux côtières

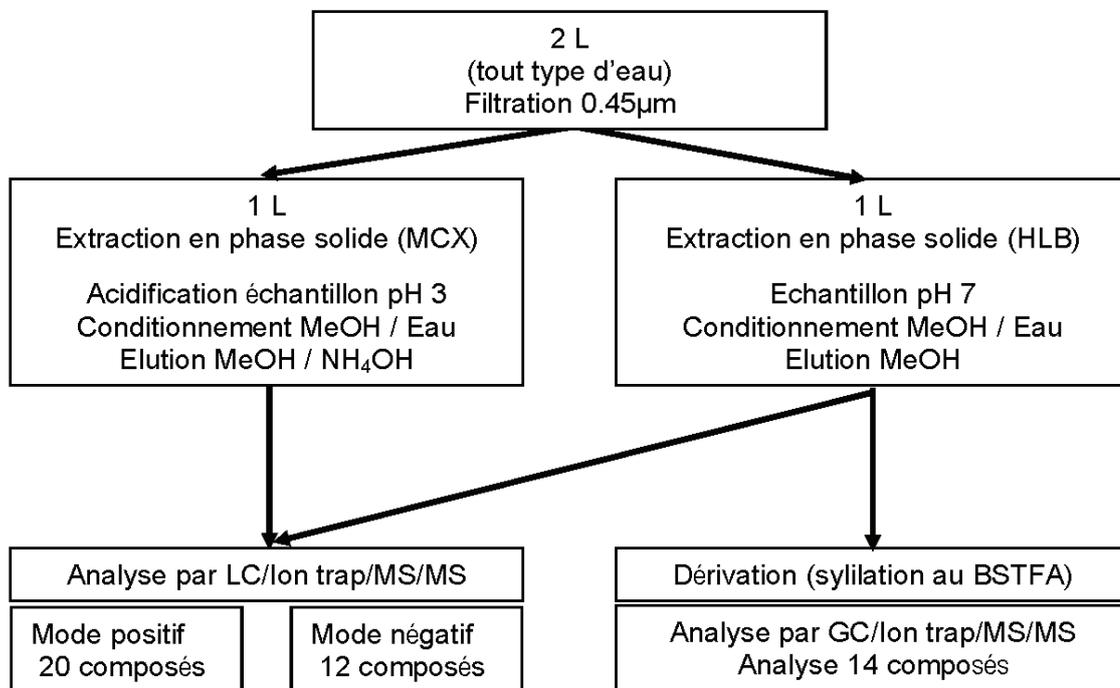
n° Station estuaire	dépt.	contexte	débit d'étiage m ³ /s	date prélèvement	densité population ZH	population agglomérée	capacité épuratoire	Distance STEP (km)	type de filière de STEP	Activité hospitalière (MO Brute)
081E02	22	exutoire du bassin du Gouët	0,4	24-juil.-06	260	52000	172500	1,8	Boues activées - aération prolongée	252
Estuaire du Gouët				23-août-06						
				19-sept.-06						
				16-oct.-06						
148000	44	exutoire du bassin de la Loire	160	25-juil.-06	848 à 8510 (proximité)	486800	600000	24	Boues activées - aération prolongée	283
Estuaire de la Loire				23-août-06						
				7-sept.-06						
				9-oct.-06						
21536	17	exutoire du bassin de la Sèvre Niortaise	1,5	26-juil.-06	74	80000	100000	8	Boues activées - aération prolongée	380
Estuaire de la Sèvre Niortaise				28-août-06						
				25-sept.-06						
				24-oct.-06						

Point d'échantillonnage sédiments

Code	Date prélèvement	Type de sédiment
Vienne - Aval de Limoges 04079000	08/08/2006	Sédiment eau douce
Vilaine à Rennes 04207000	05/09/2006	Sédiment eau douce
148 000 Estuaire Loire	08/09/2006	Sédiment estuaire
Clain à Naintré 040855	19/09/2006	Sédiment eau douce
081E02 (Estuaire du Gouët)	19/09/2006	Sédiment estuaire
Allier à Limons 04036500	18/09/2006	Sédiment eau douce
21 764 (Estuaire Sèvre Niortaise)	26/09/2006	Sédiment estuaire
Moine de Gétigné 04143700	09/10/2006	Sédiment eau douce
Loire à Meung sur Loire 04051400	02/10/2006	Sédiment eau douce

Annexe 3

Protocole analytique



La redondance des protocoles analytiques pour certains composés permet de confirmer les résultats.



Centre scientifique et technique
Service Monitoring, Mesures et Analyses
3, avenue Claude-Guillemin

BP 36009 – 45060 Orléans Cedex 2 – France – Tél. : 02 38 64 34 34