

Rapport d'évaluation sur les médicaments à usage humain

Internationale
Kommission zum
Schutz des Rheins

Commission
Internationale
pour la Protection
du Rhin

Internationale
Commissie ter
Bescherming
van de Rijn

Rapport n° 182



Editeur:

Commission Internationale pour la Protection du Rhin (CIPR)
Kaiserin-Augusta-Anlagen 15, D 56068 Coblenz
Postfach 20 02 53, D 56002 Coblenz
Téléphone +49-(0)261-94252-0, téléfax +49-(0)261-94252-52
Courrier électronique: sekretariat@iksr.de
www.iksr.org

ISBN 3-941994-14-X

© IKS-R-CIPR-ICBR 2010

Rapport d'évaluation sur les médicaments à usage humain

1. Introduction

Les médicaments à usage humain sont indissociables de notre mode de vie actuel. Ils se composent de substances à effet biologique qui sont rejetées - soit de manière incorrecte dans les W.-C., soit après utilisation via l'urine et les matières fécales - dans le réseau des eaux résiduaires urbaines sous forme de substances initiales peu dégradables ou de produits de transformation. Les matières actives les plus diverses sont consommées en grande quantité chaque année. En Allemagne, la consommation s'élève à plus de 30.000 tonnes de médicaments renfermant 2.500 matières actives au total. En Suisse, la consommation moyenne des 40 médicaments à usage humain les plus utilisés est de l'ordre de 100 mg/personne/jour (données suisses). Aux Pays-Bas, on estime à 20% la hausse de la consommation de médicaments à usage humain attendue d'ici 2020. En regard de cette consommation élevée et de la stabilité de ces substances, il n'est pas surprenant de détecter ces substances dans les eaux de surface, les eaux souterraines et parfois même dans l'eau potable. Ces constatations amènent à porter attention au groupe des médicaments à usage humain et à évaluer son impact sur la qualité des eaux. Les médicaments à usage humain sont des substances à effet biologique dont l'impact peut être constaté en concentrations relativement faibles (< 1µg/l).

Les indications communiquées ci-après se fondent sur les informations tirées de la fiche de données sur les médicaments à usage humain référencée.

2. Analyse des problèmes

Les matières actives de médicaments à usage humain sont régulièrement détectées dans les eaux de surface à des concentrations allant de quelques nanogrammes par litre (ng/l) à plusieurs microgrammes par litre (µg/l). Selon la matière active pharmaceutique en présence, les concentrations varient fortement et dépendent de différents facteurs, par ex. quantités consommées, transformation dans l'organisme, élimination dans la station d'épuration, dégradation et dilution dans les eaux de surface, mobilité dans la phase aqueuse. Parmi les quatre matières actives pharmaceutiques proposées : bézafibrate (hypolipémiant), sulfaméthoxazole (antibiotique), carbamazépine (anti-épileptique) et diclofénac (analgésique et anti-inflammatoire), les deux dernières sont mesurées en concentrations relativement élevées dans le cours principal du Rhin et ses affluents. Ces deux substances sont donc des substances indicatives appropriées pour la mise au point d'une stratégie à l'échelle de la CIPR.

Les concentrations les plus élevées sont observées dans

- dans les affluents du Rhin qui présentent un pourcentage élevé d'eaux usées urbaines épurées (biologiquement)
- dans le cours aval du Rhin (delta du Rhin)

On peut en tirer les enseignements suivants à propos de la qualité des eaux :

- Les concentrations les plus élevées de quelques matières actives pharmaceutiques détectées dans les cours d'eau du bassin du Rhin sont d'une part supérieures aux propositions de normes de qualité déterminées selon les règles de la DCE et évoluent d'autre part dans l'ordre de grandeur de certaines valeurs chiffrées, par ex. des concentrations pour lesquelles il n'est pas attendu d'impact sur l'environnement (CPSE), ou de la valeur IAWR de 0,1 µg/l. Il n'existe pas jusqu'à présent de normes de qualité environnementale adoptées par les Etats riverains du Rhin pour les matières actives pharmaceutiques.
- Les matières actives de médicaments sont détectées dans les eaux brutes prélevées par les installations de production d'eau potable et parfois même dans l'eau potable, notamment lorsqu'elles ne font pas l'objet d'un traitement plus poussé (par ex. charbon actif) après filtration de rive. Cette remarque s'applique notamment au cours aval du Rhin. Sous l'angle quantitatif, les concentrations de

médicaments pouvant être absorbées via la consommation d'eau potable sont nettement inférieures aux doses administrées à des fins thérapeutiques.

Les quatre médicaments considérés sont détectés pratiquement dans tout le bassin du Rhin. Leurs matières actives et les mélanges de celles-ci avec d'autres substances peuvent avoir sur certains organismes non ciblés des impacts indésirables qui ne sont pas toujours identifiés au préalable, par ex. dans le cadre de procédures d'homologation. On soulignera, en plus de ces impacts néfastes sur les organismes aquatiques dans les affluents du Rhin, les problèmes qui en résultent dans le cours inférieur du Rhin pour la production d'eau potable à partir des eaux du Rhin. Au sens du principe de réduction, des mesures efficaces au moindre coût s'imposent ici pour abaisser la pollution du milieu aquatique par les matières actives des médicaments.

3. Analyse des voies d'apport

Après utilisation, les médicaments rejoignent le plus souvent directement le réseau des eaux résiduaires urbaines via les eaux usées ménagères et industrielles. Un faible pourcentage (env. 1 à 3%) de ces eaux résiduaires urbaines s'écoule directement dans les eaux de surface par le biais des déversoirs d'orage. Les eaux usées ménagères non raccordées au réseau d'égout (env. 1 à 2 %) sont également rejetées directement dans les eaux de surface. Plus de 95 % des eaux usées urbaines sont toutefois orientés vers les stations d'épuration. De nos jours, le degré d'élimination en station d'épuration varie en fonction de la substance : le bézafibrate est par ex. relativement bien éliminé alors que la carbamazépine ne l'est pas. En sortie de station d'épuration urbaine, on détecte régulièrement en concentrations nettement supérieures à 1 µg/l un large éventail de matières actives contenues dans les médicaments à usage humain. En conséquence, les stations d'épuration urbaines peuvent être vues comme la principale voie d'apport de tous les médicaments à usage humain et de leurs produits de transformation dans les eaux de surface. Pour quelques matières actives, des voies d'apport spécifiques sont significatives, par exemple les hôpitaux (par ex. pour certains antibiotiques, agents de contraste radiographiques) ou des unités de production de médicaments (production de matières actives).

Tant au niveau des apports que de la présence dans les eaux, certains médicaments à usage humain sont représentatifs d'une série d'autres substances telles que les additifs alimentaires (par ex. les édulcorants artificiels), les produits de nettoyage, les produits cosmétiques, les œstrogènes naturels et synthétiques et les biocides utilisés dans les ménages privés.

Tableau 1 : application d'un modèle simple de calcul des flux et des concentrations des quatre matières actives pharmaceutiques considérées. Référence pour modèle de substance [Ort et al., 2009. Environmental Science and Technology. 43(9)]

| Substance/station de mesure | Concentration (moyenne) | | Flux (moyen) | |
|-----------------------------|-------------------------|----------------|--------------|-----------------|
| | ng/l mesuré | ng/l modélisée | kg/an mesuré | kg/an modélisée |
| Bézafibrate | | | | |
| Weil / haut Rhin | 11 | 3 | 410 | 100 |
| Mayence / Main | 18 | 25 | 880 | 625 |
| Lobith/Rhin inférieur | 34 | 17 | 2.386 | 1.160 |
| Carbamazépine | | | | |
| Weil / haut Rhin | 50 | 27 | 1.350 | 900 |
| Mayence / Main | 110 | 207 | 5.270 | 5.025 |
| Lobith/Rhin inférieur | 88 | 131 | 6.175 | 9.210 |

| Substance/station de mesure | Concentration (moyenne) | | Flux (moyen) | |
|-----------------------------|-------------------------|----------------|--------------|-----------------|
| | ng/l mesuré | ng/l modélisée | kg/an mesuré | kg/an modélisée |
| Diclofénac | | | | |
| Weil / haut Rhin | 24 | 11 | 380 | 370 |
| Mayence / Main | 57 | 100 | 3.000 | 2.280 |
| Lobith/Rhin inférieur | 57 | 60 | 4.000 | 4.185 |
| Sulfaméthoxazole | | | | |
| Weil / haut Rhin | | 14 | 400 | 460 |
| Mayence / Main | 22 | 115 | 900 | 2.700 |
| Lobith/Rhin inférieur | 40 | 71 | 2.807 | 4.975 |

Le modèle se fonde sur les consommations de médicaments dans les Etats du bassin du Rhin (interpolation à l'échelle du bassin du Rhin) et comprend la transformation (métabolisation) dans l'organisme et la dégradation moyenne en station d'épuration. Le modèle est suffisant pour pronostiquer l'ordre de grandeur des concentrations et des flux des matières actives pharmaceutiques considérées.

4. Mesures envisageables

Il est possible de prendre à différents niveaux des mesures de réduction des émissions afin de minimiser les apports de matières actives contenues dans les médicaments à usage humain :

- mesures à la source ;
- information du public ;
- traitement de flux partiels d'eaux usées ;
- mesures centralisées dans les stations d'épuration ;
- adaptation de programmes de mesure ;

Les mesures potentielles sont précisées ci-dessous.

Mesures à la source

- Réduire la pression sur les eaux en :
 - élargissant les analyses d'impact sur l'environnement dans le cadre des autorisations ;
 - sensibilisant les responsables sur la manière d'éliminer correctement ces substances ;
- Réduire les quantités résiduelles de médicaments dans les déchets ménagers et les eaux usées en :
 - incitant les patients à respecter les soins prescrits (Compliance) (en D : notamment les patients chez les médecins généralistes) ;
 - adaptant la taille des emballages ;
 - améliorant la possibilité pour les pharmacies et les médecins de remettre des doses individuelles ;
 - ancrant dans la loi l'obligation pour les pharmacies de collecter les vieux médicaments.

Information du public

Le public, et plus particulièrement le personnel travaillant dans des institutions sanitaires – en particulier les médecins, les pharmaciens, le personnel soignant, sans oublier les patients – doivent être informés (par ex. par mention sur l'emballage) de la manière d'éliminer correctement certaines matières actives contenues dans les médicaments à usage humain ainsi que de leur pertinence environnementale et de leurs impacts sur la production d'eau potable.

Mesures décentralisées – traitement de flux partiels d'eaux usées

Selon les substances, les hôpitaux et autres établissements sanitaires peuvent contribuer sensiblement à la formation de flux de médicaments à usage humain rejoignant les eaux de surface par le biais des stations d'épuration. Afin de réduire ces flux, on peut envisager de prendre les mesures suivantes :

- information sur la pertinence pour l'environnement de certaines matières actives contenues dans les médicaments à usage humain, de leur utilisation et élimination correctes ;
- mesures d'organisation des modes d'élimination, par ex. utilisation de sachets de collecte de l'urine ;
- application, dans des cas spécifiques, de techniques de traitement perfectionnées (par ex. charbon actif, ozonisation) pour éliminer les résidus de médicaments dans les eaux usées de flux partiels issus de services particuliers ou du centre hospitalier dans son ensemble, par ex. quand il est démontré qu'un pourcentage très élevé du flux de médicaments dans une station d'épuration donnée provient d'un hôpital ou d'un centre de soins particulier.

La production pharmaceutique industrielle de matières actives de médicaments à usage humain peut également donner lieu à des flux élevés. Afin de réduire ces apports, on peut envisager de prendre les mesures suivantes :

- mesures organisationnelles, par ex. « good housekeeping » ;
- utilisation de méthodes plus sophistiquées pour éliminer les micropolluants.
- perfectionnement des processus de production

Mesures centralisées dans les stations d'épuration urbaines

L'application de méthodes perfectionnées d'élimination de micropolluants (ozonisation, charbon actif) renforce le rendement des stations d'épuration. Les quelque 3.200 stations d'épuration dans le bassin du Rhin ont une taille équivalant à un total d'au moins 98 millions d'équivalents habitants. 191 de ces stations d'épuration (soit 6% des stations d'épuration) ont une taille équivalant à plus de 100.000 équivalents habitants. Ces stations d'épuration représentent à elles seules plus de la moitié de la capacité d'épuration totale (54%) dans le bassin du Rhin¹. En aménageant ces 191 stations d'épuration au moyen des techniques perfectionnées de traitement susmentionnées, on pourrait réduire d'au moins 30 % les apports de médicaments à usage humain (et de nombreux autres micropolluants organiques transitant dans les réseaux urbains) dans le Rhin. On obtiendrait ainsi une réduction sensible de la pollution par les substances dans le cours aval du Rhin et une meilleure protection des captages d'eau potable le long du cours principal du Rhin.

En fixant des exigences minimales au niveau des émissions ou en introduisant des systèmes incitatifs, les Etats riverains du Rhin pourraient orienter les aménagements des stations les plus importantes.

Il convient d'examiner si l'aménagement de stations de petite ou de moyenne taille (10.000 à 100.000 EH) peut, dans certains cas, améliorer à l'échelle régionale l'état écologique/chimique des affluents rhénans. Du fait du grand nombre de ces stations de petite ou de moyenne taille, un impact positif de protection découlera en outre de l'amélioration du rendement épuratoire sur les ressources en eau potable dans le bassin du Rhin.

¹ Rapport soumis à la Commission européenne sur les résultats de l'état des lieux établi conformément à la directive 2000/60/CE du Parlement européen et du Conseil du 23 octobre 2000 établissant un cadre pour une politique communautaire dans le domaine de l'eau (article 15 (2), paragraphe 1) ; partie A = partie faitière)

Mise à jour : 18.03.05, Comité de coordination Rhin 2005 (CC 02-05f rev. 18.03.05).

Adaptation de programmes de mesure et de systèmes d'évaluation

- Sur la base d'une évaluation de l'impact sur l'environnement obtenue par de biais de bilans de substances, d'estimations modélisées simples, d'éventuelles indications tirées de procédures d'autorisation et d'autres méthodes comparables.²
- Sur la base des résultats obtenus à l'aide de nouvelles méthodes analytiques dans le cadre de travaux de recherche.³
- Prise en compte de matières actives contenues dans les médicaments à usage humain et de leurs métabolites significatifs dans le cadre de l'évaluation par les Etats membres de l'UE de l'état écologique et chimique des eaux au titre de la directive cadre sur l'eau et de la législation suisse de protection des eaux.
- aux fins d'évaluation de l'état écologique/chimique et de protection des ressources en eau potable, des critères de qualité contraignants sont à déterminer à un niveau institutionnel approprié.

5. Conclusions

Synthèse des mesures jugées les plus efficaces à perfectionner et à examiner plus en détail :

- **Mesures à la source** visant à réduire les quantités résiduelles de médicaments dans les déchets et eaux usées ménagères et industrielles et à abaisser les pressions sur les eaux en élargissant l'étude d'impact sur l'environnement dans la procédure d'autorisation des médicaments.
- **Information du public** sur l'utilisation et l'élimination correctes des médicaments à usage humain ainsi que sur leur pertinence pour l'environnement et leurs impacts sur la production d'eau potable dans le bassin du Rhin.
- **Mesures décentralisées** : traitement des eaux usées ou des flux partiels d'eaux usées issus d'unités de production ou d'établissements sanitaires rejetant soit directement dans les eaux de surface soit indirectement via stations d'épuration et apportant à ces stations un pourcentage très élevé du flux total.
- **Mesures centralisées** :
Il convient de rassembler et d'évaluer les expériences acquises dans des installations dotées de dispositifs perfectionnés d'élimination des micropolluants (par exemple ozonisation, charbon actif) afin de pouvoir y recourir dans le cadre de futures décisions. Des mesures centralisées appliquées à un nombre très limité exemple les apports de médicaments à usage humain. Ces mesures pourraient également faire effet sur un large éventail d'autres micropolluants issus de l'évacuation des eaux urbaines dans le bassin du Rhin.
- **Adaptation de programmes de mesure** sur la base d'estimations modélisées simples, d'éventuelles indications dans le cadre de la procédure d'autorisation et de méthodes comparables ou sur la base des résultats obtenus au travers de nouvelles méthodes de recherche.
- **Elargissement de la liste des substances prioritaires** : proposer une sélection de matières actives de médicaments à usage humain à inscrire dans la liste des substances candidates à être prioritaires au titre de la directive cadre Eau (DCE).
- **Adaptation de systèmes d'évaluation** : prise en compte des matières actives contenues dans les médicaments à usage humain dans l'évaluation de l'état écologique et chimique des eaux du bassin du Rhin.

² Voir par ex.. Ort et al. (2009). Environmental Science and Technology 43(9); Keller et al. (2007). Environmental Pollution. 148; Reemstma et al. (2006) Environmental Science and Technology 40(17)

³ Singer, H., Huntscha, S., Hollender, J., Mazacek, J. 2008. Multikomponenten-Screening für den Rhein bei Basel. Bericht der Eawag, Dübendorf, Schweiz



Internationale Kommission zum Schutz des Rheins
Commission Internationale pour la Protection du Rhin
Internationale Commissie ter Bescherming van de Rijn

**Annexe au
rapport CIPR n° 182**

Médicaments à usage humain

1. Données générales sur les substances

Tableau 1 : Données générales sur les substances

| Nom de la substance | N° CAS | Désignation commerciale (exemples) | Utilisation | Référence bibliographique |
|---------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bézafibrate | 41859-67-0 | Azufibrat (Azupharma GmbH) Befibrat (Hennig Arzneimittel GmbH) Beza 200 / 400 / (AbZ Pharma) Beza 200 (ct-Arzneimittel) Beza-Puren (Alpharma-Isis GmbH) Bezabeta (betapharm Arzneimittel GmbH) Bezacur (Hexal AG) Bezadoc / Bezafibrat PB (Docpharm) Bezafibrat AL (Aliud Pharma GmbH) Bezafibrat STADA (STADApfarm) Bezafibrat ratiopharm (ratiopharm GmbH) Bezagamma (Wörwag Pharma GmbH) Bezamerck (Merck dura GmbH) Bezapham (Phamos Arzneimittel GmbH) Cedur (Actavis) Lipox Bezafibrat (TAD Pharma GmbH) Regadrin (Berlin-Chemie AG) | Médicament hypolipémiant (cholestérol) | CH: Arzneimittel-Kompendium der Schweiz www.kompendium.ch , D: http://debeka.gesundheit-sportal-privat.de (Recherche im Januar 2009) |
| Carbamazépine | 298-46-4 | Carba (AbZ Pharma GmbH) carba (ct-Arzneimittel GmbH) Carbabetta (betapharm Arzneimittel GmbH) carbadura (Merck dura GmbH) Carbaflux (Hennig Arzneimittel GmbH) Carbagamma (Wörwag Pharma GmbH) Carbamazepin AL (Aliud Pharma GmbH) Carbamazepin AZU (Azupharma GmbH) Carbamazepin STADA (STADApfarm GmbH) | Médicament anti-épileptique | CH: Arzneimittel-Kompendium der Schweiz www.kompendium.ch , D: http://debeka.gesundheit-sportal-privat.de (Recherche im Januar 2009) |

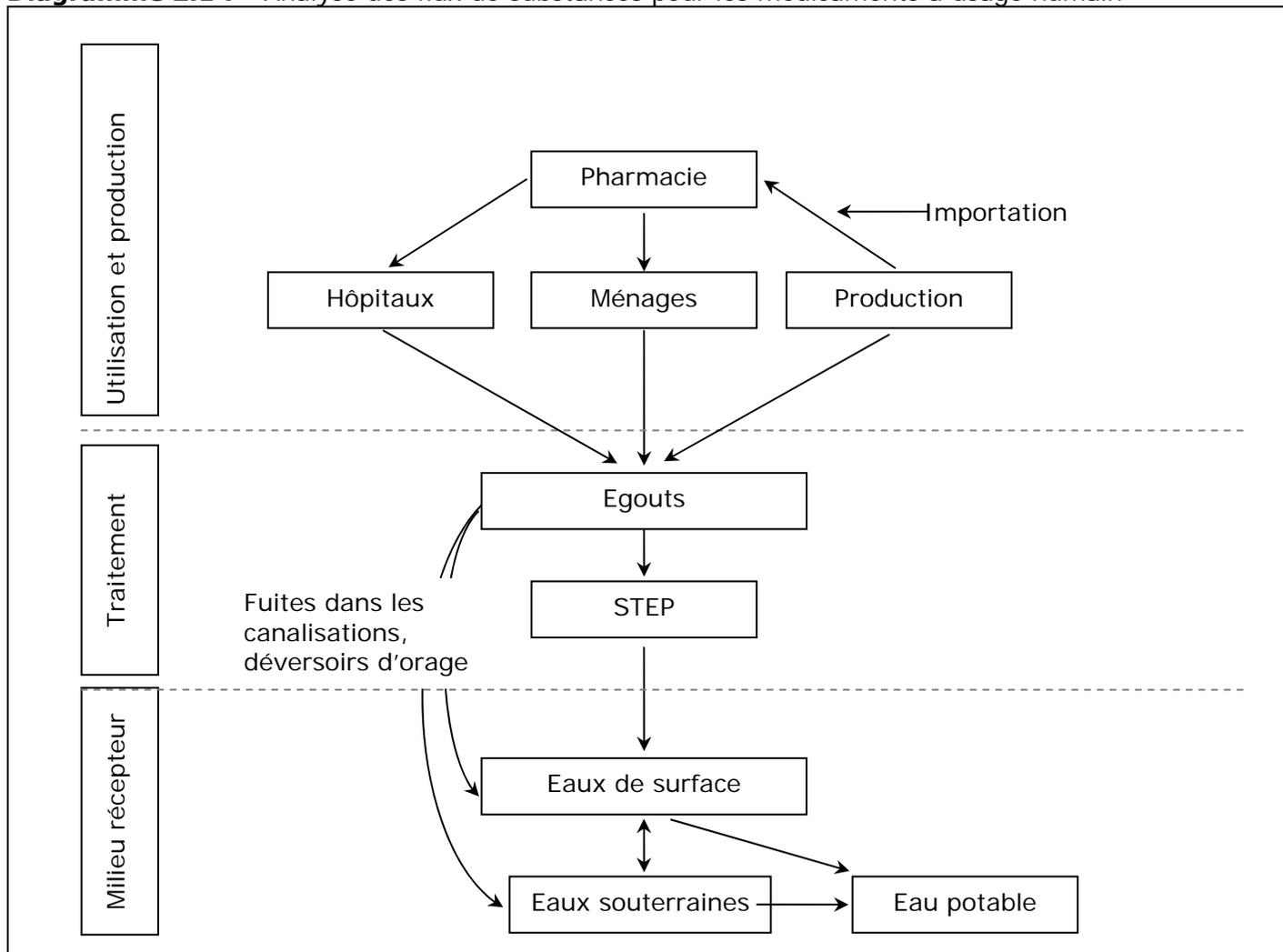
| Nom de la substance | N° CAS | Désignation commerciale (exemples) | Utilisation | Référence bibliographique |
|---------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | carbamazepin-biomo (biomo pharma GmbH) carbamazepin-neuraxpharm (Neuraxpharm Arzneimittel GmbH) Carbamazepin-ratiopharm (ratiopharm GmbH) Carbamazepin-RPh (Rodleben Pharma GmbH) Carbamazepin-TEVA (TEVA Generics GmbH) Carbium (Hexal AG) Carsol (Sandoz) espa-lepsin (esparma GmbH) Finlepsin (AWD.pharma GmbH) Fokalepsin (Lundbeck GmbH) Neurotop (Orion Pharma) Sirtal (Merck dura GmbH) Tegretal (Novartis) Tegretol (Novartis) Timonil (Desitin Arzneimittel GmbH) | | |
| Diclofénac | 15307-86-5 | Allvoran (TAD Pharma GmbH) Delphinac (Riemser Arzneimittel) Diclac (Hexal AG / Sandoz) Diclo (1 A Pharma GmbH) Diclo (AbZ Pharma GmbH) Diclo (ct-Arzneimittel GmbH) Diclo dispers (betapharm Arzneimittel GmbH) Diclo EuRho (EuRho Arznei GmbH) Diclo KD (Dr. Kade Pharmazeutische Fabrik) Diclo-Puren (Alpharma-Isis GmbH) Diclo-saar (MIP Pharma GmbH) Diclo-Wolff (Dr. August Wolff Arzneimittel GmbH) Diclodoc (Docpharm Arzneimittel Vertrieb GmbH) Diclofenac APR (APR Applied Pharma Research) Diclofenac Adico (Adico Pharma) Diclofenac AL (Aliud Pharma GmbH) Diclofenac Atid (Atid Pharma Vertriebs-GmbH) | Médicament analgésique (douleurs, inflammations, rhumatismes) | CH: Arzneimittel-Kompendium der Schweiz www.kompendium.ch , D: http://debeka.gesundheitportal-privat.de (Recherche im Januar 2009) |

| Nom de la substance | N° CAS | Désignation commerciale (exemples) | Utilisation | Référence bibliographique |
|---------------------|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------------------|
| | | Diclofenac (Docpharm Arzneimittel Vertrieb GmbH) Diclofenac CIMEX (Cimex) Diclofenac Helvepharm (Helvepharm) Diclofenac-ratiopharm (ratiopharm AG) Diclofenac-STADA (STADapharm) Diclofenbeta (betapharm Arzneimittel GmbH) Diclophlogont (Azupharma GmbH) Difen-Stulln (medServe) Dolgit (Dolorgiet GmbH) duravolten (Merck Dura GmbH) Ecofenac (Sandoz) Effekton (TEOFARMA) Effigel (IBSA) Fenisole (Novartis) Flam-X (Axapharm) Flector (IBSA) Fortenac (Interdelta) Inflamac (Spirig) Jenafenac (Jenapharm GmbH) Lexobene (Merckle GmbH) Monoflam (Lichtenstein Pharmazeutica AG) Myogit (Dr. R. Pflieger Chemische Fabrik GmbH) Olfen (Mepha Pharma) Primofenac (Streuli Pharma) RELOVA (MEDA Pharma) Rewodina (AWD Pharma GmbH) Sigafenac (Alpharma-Isis GmbH) Tonopan (Novartis) Vifenac (Vifor Fribourg) Voltaren (Novartis) Voltfast (Novartis) | | |
| Sulfaméthoxazole | 723-46-6 | Bactrim (Roche) | Médicament | CH: Arzneimittel- |

| Nom de la substance | N° CAS | Désignation commerciale (exemples) | Utilisation | Référence bibliographique |
|---------------------|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | Co-trimoxazol (Helvepharm) Cotrim (1 A Pharma) Cotrim (ct-Arzneimittel) Cotrim K-/E-Ratiopharm (ratiopharm GmbH) Cotrim (Spirig) Cotrim-Diolan (Brahms Arzneimittel GmbH) Cotrim-Hefa (Sanavita) Cotrimhexal (Hexal AG) Cotrimox-Wolff (Dr. August Wolff Arzneimittel GmbH) Cotrimoxazol (Aliud Pharma GmbH) Cotrimstada (STADAPharm) Escoprim (Streuli Pharma) Nopil (Mepha Pharma) Lagatrim (LAGAP) | antibiotique | Kompendium der Schweiz www.kompendium.ch , D: http://debeka.gesundheitportal-privat.de (Recherche im Januar 2009) |

2. Schéma de base sur l'analyse des flux de substances

Diagramme 2.1 : Analyse des flux de substances pour les médicaments à usage humain



3. Emissions (production et application)

Diagramme 3.1 : Diagramme des voies d'apports (*Les principales voies d'apport sont en rouge*)

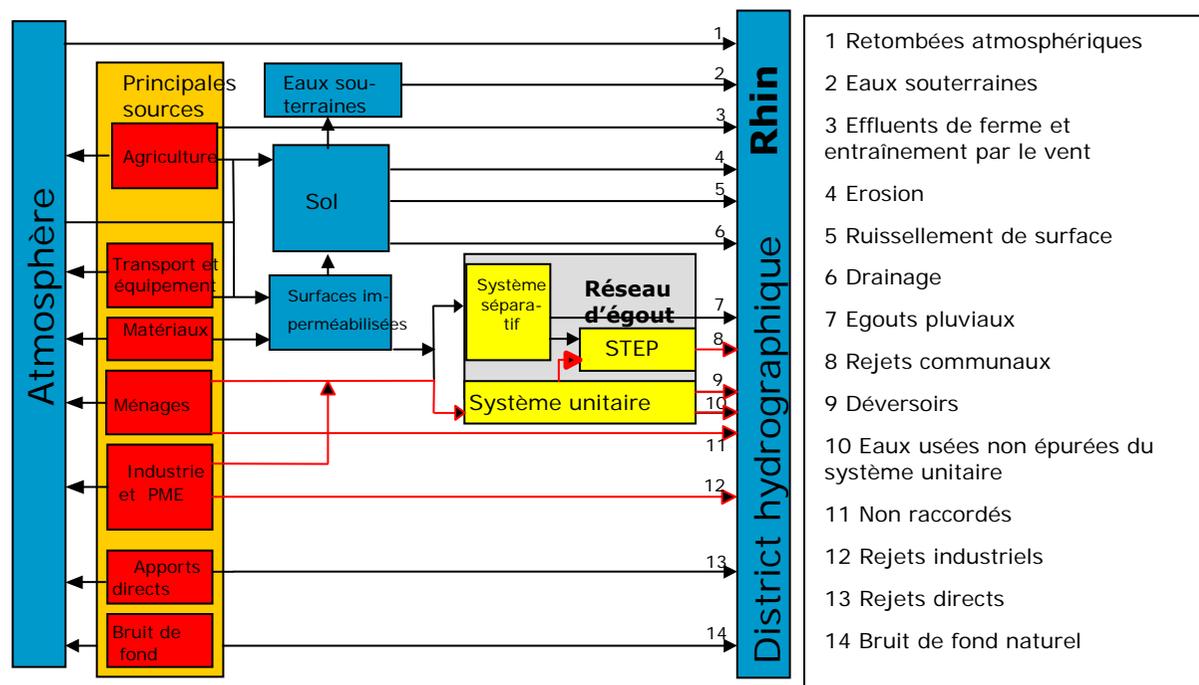


Tableau 3.1 : Entreprises (industrielles) importantes situées dans le bassin du Rhin et classées selon E-PRTR (European Pollutant Release and Transfer Register) dans le secteur économique « Manufacture of basic pharmaceutical products (21.10) or pharmaceutical preparations (21.20) »

| Etat riverain du Rhin | Entreprise/Industrie | | | Référence bibliographique |
|-----------------------|----------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Nom-bre | Code NACE* | Name | |
| A | 0 | - | - | |
| Li | 0 | - | - | |
| CH | 20 | 21.10 | DSM Nutritional Products AG, Sisseln Dottikon Exclusive Synthesis AG, Dottikon CARBOGEN AMCIS AG, Aarau Siegfried Ltd, Zofingen CARBOGEN AMCIS AG, Hunzenschwil Bachem AG, Bubendorf CARBOGEN AMCIS AG, Bubendorf Pentapharm, Aesch Rohner AG, Pratteln Novartis Pharma Schweizerhalle AG, Pratteln F. Hoffmann-La Roche AG, Basel Novartis AG - Werk Basel St. Johann, Basel Novartis AG - Werk Basel Klybeck, Basel UCB Farchim SA, Bulle analytecon sa, Couvet Baxter Manufacturing Sarl, Neuchâtel GMT fine chemicals SA, Couvet Vifor (International) AG, St. Gallen Cilag AG, Schaffhausen Merck & Cie KG, Altdorf | www.prtr.ec.europa.eu (data of 2007, last updated 09 accessed in November 2009), www.prtr.ch (data of 2007, last updated 09 accessed in November 2009) |
| Fr | 1 | 21.10 | DSM Nutritional Products France, Village-Neuf | |
| Lu | 0 | | | |
| D | 13 | 21.10 | Bayer HealthCare AG, Wuppertal Bayer Schering Pharma AG, Bergkamen Corden Pharma GmbH, Plankstadt | |

| Etat riverain du Rhin | Entreprise/Industrie | | | Référence bibliographique |
|-----------------------|----------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| | Nombre | Code NACE* | Name | |
| | | 21.20 | Dr. R. Pflieger Chemische Fabrik GmbH, Hallstadt Excella GmbH, Feucht, Markt Nycomed GmbH, Singen Riemser Arzneimittel AG, Gengenbach Sandoz Industrial Products GmbH, Frankfurt am Main Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG, Ingelheim am Rhein CSL Behring GmbH, Marburg Dynamit Nobel GmbH, Leverkusen Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Friedberg (Hessen) Procter & Gamble Pharmaceuticals Germany GmbH, Weiterstadt | |
| B | 0 | - | - | |
| NL | 6 | 21.10 21.20 | Kemira Polymers Manufacturing BV, Rotterdam Centocor BV, Leiden DSM Gist BV, Delft NV Organon, Apeldoorn Sonac Loenen Horimex Ligos BV, Loenen Solvay Pharmaceuticals BV, Weesp | |

* **NACE:** Nomenclature statistique des activités économiques dans la Communauté européenne

Tableau 3.2 : Quantités de médicaments à usage humain consommées au niveau national

| Nom de la substance | A | CH | D | F | L | NL ⁷⁾ | Total | Référence bibliographique |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|---|---------------------|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Quantités totales utilisées au niveau national (en kg/an) | | | | | | | | |
| Bézafibrate | 4.398 ¹⁾ 4.474 ⁴⁾ | 1.574 ¹⁾ 700 – 1.300 ⁵⁾ | 33.500 -45.000 ²⁾ 26.000 ¹⁾ 31.454 ³⁾ | 34.500 ¹⁾ 27.426 ³⁾ | | 331 ⁶⁾ | | ¹⁾ Ternes et al.(2006) ²⁾ BLAC (2003) ³⁾ KNAPPE (2008) ⁴⁾ Clara et al. (2005) ⁵⁾ IMS Health (2005) ⁶⁾ Van der Aa (2008) |
| Carbamazépine | 6.433 ¹⁾ 6.334 ⁴⁾ | 4.065 ¹⁾ 4.000 - 4.800 ⁵⁾ | 77.900 - 87.600 ²⁾ 78.000 ¹⁾ 80.892 ³⁾ | 35.200 ¹⁾ 36.438 ³⁾ | | 8.400 ⁶⁾ | | |
| Diclofénac | 6.659 ¹⁾ 6.143 ⁴⁾ | 3.887 ¹⁾ 3.700 -4.300 ⁵⁾ | 69.900 - 85.800 ²⁾ 49.000 ¹⁾ 72.676 ³⁾ | 14.900 ¹⁾ 9.896 ³⁾ | | 6.227 ⁶⁾ | | |
| Sulfaméthoxazole | 832 ¹⁾ 963 ⁴⁾ | 2.572 ¹⁾ 2.100 - 2.600 ⁵⁾ | 53.600 - 58.400 ²⁾ 53.693 ³⁾ | 20.015 ³⁾ | | 3.165 ⁶⁾ | | |
| Quantités utilisées par habitant (en mg/h/an) | | | | | | | | |
| Bézafibrate | 550 | 135 | 380 | 460 | | 20 | | |
| Carbamazépine | 790 | 590 | 990 | 550 | | 515 | | |
| Diclofénac | 780 | 540 | 890 | 190 | | 380 | | |
| Sulfaméthoxazole | 110 | 340 | 650 | 300 | | 195 | | |

⁷⁾ Uniquement les médicaments prescrits et délivrés en pharmacie. Les médicaments vendus en supermarché ne sont pas enregistrés. Aucun médicament vétérinaire.

Tableau 3.3 : Quantités appliquées par substance et par domaine d'utilisation (en % des quantités indiquées en 3.2)

| Bézafibrate | | | | | | | |
|------------------------------|----------------|-----------------|--|--|--|--------------|----------------------------------------|
| Etat riverain du Rhin | Ménages | Hôpitaux | | | | Total | Référence bibliogra- phique |
| A | | | | | | | |
| CH | 99,3% | 0,7% | | | | 100% | IMS Health (2005) |
| D | 99% | 1% | | | | 100% | BLAC (2003) |
| F | | | | | | | |
| L | | | | | | | |
| NL | | | | | | | |
| Carbamazépine | | | | | | | |
| A | | | | | | | |
| CH | 92% | 8% | | | | 100% | IMS Health (2005) |
| D | 95% | 5% | | | | 100% | BLAC (2003) |
| NL | | | | | | | |
| Diclofénac | | | | | | | |
| A | | | | | | | |
| CH | 95% | 5% | | | | 100% | IMS Health (2005) |
| D | 95% | 5% | | | | 100% | BLAC (2003) |
| F | | | | | | | |
| L | | | | | | | |
| NL | | | | | | | |
| Sulfaméthoxazole | | | | | | | |
| A | | | | | | | |
| CH | 84% | 16% | | | | 100% | IMS Health (2005) |
| D | 87,5% | 12,5% | | | | 100% | BLAC (2003) |
| F | | | | | | | |
| L | | | | | | | |
| NL | | | | | | | |

Tableau 3.4 : Données mesurées pour les voies d'apport (ou pourcentages des différentes voies d'apport, voir tableau 3.5)

| Bézafibrate (µg/l) | | | | | | | | |
|-------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-------------------------------------------------|
| Voie d'apport | Etat riverain du Rhin | Nombre de mesures (n) | n < LD | Minimum | Médiane | Moyenne | Maximum | Référence bibliographique |
| Rejets communaux (8) | CH | 27 | 2 | 0,006 | 0,08 | 0,098 | 0,37 | Micropoll DB Bafu (2009) |
| | NL | 46 | 23 | 0,01 | 0,025 | 0,038 | 0,12 | Schrap et al. (2003); Van Mill et al. (2006) |
| Déversoirs (9) | | | | | | | | |
| Eaux usées non épurées du système unitaire (10) | NL | 32 | 14 | 0,05 | 0,095 | 0,15 | 0,72 | Schrap et al. (2003); Van Mill et al. (2006) |
| Non raccordés (11) | | | | | | | | |
| Rejets directs industriels (12) | | | | | | | | |

| Carbamazépine (µg/l) | | | | | | | | |
|-------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-------------------------------------------------|
| Voie d'apport | Etat riverain du Rhin | Nombre de mesures (n) | n < LD | Minimum | Médiane | Moyenne | Maximum | Référence bibliographique |
| Rejets communaux (8) | CH | 66 | 2 | 0,011 | 0,37 | 0,47 | 1,6 | Micropoll DB Bafu (2009) |
| | NL | 49 | 1 | 0,025 | 0,5 | 0,59 | 1,6 | Schrap et al. (2003); Van Mill et al. (2006) |
| Déversoirs (9) | | | | | | | | |
| Eaux usées non épurées du système unitaire (10) | NL | 32 | 1 | 0,24 | 0,5 | 0,61 | 2 | Schrap et al. (2003); Van Mill et al. (2006) |
| Non raccordés (11) | | | | | | | | |
| Rejets directs industriels (12) | | | | | | | | |

Légende : LD = limite de dosage

| Diclofénac (µg/l) | | | | | | | | |
|-------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------------------------------------|
| Voie d'apport | Etat riverain du Rhin | Nombre de mesures (n) | n < LD | Minimum | Médiane | Moyenne | Maximum | Référence bibliographique |
| Rejets communaux (8) | CH | 70 | 0 | 0,17 | 0,59 | 0,68 | 2,4 | Micropoll DB Bafu (2009) |
| | NL | 46 | 20 | 0,025 | 0,29 | 0,31 | 0,89 | Schrap et al. (2003) ; Van Mill et al. (2006) |
| Déversoirs (9) | | | | | | | | |
| Eaux usées non épurées du système unitaire (10) | NL | 32 | 7 | 0,05 | 0,31 | 0,66 | 6,2 | Schrap et al. (2003) ; Van Mill et al. (2006) |
| Non raccordés (11) | | | | | | | | |
| Rejets directs industriels (12) | | | | | | | | |

Légende : LD = limite de dosage

| Sulfaméthoxazole (µg/l) | | | | | | | | |
|-------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------------------------------------|
| Voie d'apport | Etat riverain du Rhin | Nombre de mesures (n) | n < LD | Minimum | Médiane | Moyenne | Maximum | Référence bibliographique |
| Rejets communaux (8) | CH | 21 | 20 | 0,03 | 0,18 | 0,23 | 0,75 | Micropoll DB Bafu (2009) |
| | NL | 46 | 32 | 0,01 | 0,14 | 0,15 | 0,35 | Schrap et al. (2003) ; Van Mill et al. (2006) |
| Déversoirs (9) | | | | | | | | |
| Eaux usées non épurées du système unitaire (10) | NL | 32 | 2 | 0,038 | 0,27 | 0,37 | 1 | Schrap et al. (2003) ; Van Mill et al. (2006) |
| Non raccordés (11) | | | | | | | | |
| Rejets directs industriels (12) | | | | | | | | |

Légende : LD = limite de dosage

Tableau 3.5 : Pourcentages respectifs des différentes voies d'apport¹⁾

| Voie d'apport | Bézafrate | Carbamazépine | Diclofénac | Sulfaméthoxazole | Référence bibliographique |
|----------------------------------------------------|-----------|---------------|------------|------------------|---------------------------|
| Retombées atmosphériques (1) | 0 | | | | |
| Eaux souterraines (2) | 0 | | | | |
| Effluents de ferme et entraînement par le vent (3) | 0 | | | | |
| Erosion (4) | 0 | | | | |
| Ruissellement de surface (5) | 0 | | | | |
| Drainage (6) | 0 | | | | |
| Egouts pluviaux (7) | 0 | | | | |
| Rejets communaux (8) | ~90% | ~97% | ~97% | ~95% | |
| Déversoirs (9) | ~5-10% | ~1-2% | ~1-2% | ~5% | Gujer (2007) |
| Eaux usées non épurées du système unitaire (10) | | | | | |
| Non raccordés (11) | ~1-2% | ~1-2% | ~1-2% | ~1-2% | |
| Rejets directs industriels (12) | ??? | ??? | ??? | ??? | |
| Rejets directs (13) | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Bruit de fond naturel (14) | 0 | 0 | 0 | 0 | |

¹⁾ Données estimées pour les conditions en présence en Suisse. Source : [Abegglen et al. \(2009\)](#), [Ternes et al. \(2006\)](#), [Gujer \(2007\)](#), [Bundesamt für Umwelt \(2005\)](#), <http://www.bafu.admin.ch/gewaesserschutz/01295/01296/01297/index.html?lang=de>
 Cette image se confirme également dans les autres Etats riverains du Rhin.

4. Concentrations dans le milieu naturel (concentrations et flux mesurés, flux calculés)

4.1 Concentrations mesurées

Tableau 4.1.1 : concentrations mesurées dans le Rhin quelques affluents

| Bézafibrate (µg/l) | | | | | | | | | |
|--------------------------------|----|-----------------------|-----------------------|--------|---------|---------|---------|---------|-----------------------------------------|
| Station de mesure | PK | Etat riverain du Rhin | Nombre de mesures (n) | n < LD | Minimum | Médiane | Moyenne | Maximum | Référence bibliographique |
| Cours principal | | | | | | | | | |
| Weil | | CH / D | 150 | 6 | 0,01 | 0,012 | 0,011 | 0,012 | Micropoll DB Bafu (2009) |
| Weil | | CH / D | 49 | 49 | < 0.01 | | < 0.01 | 0.01 | Programme d'analyse spécial (2007-2008) |
| Karlsruhe | | D | | | | | 0,01 | 0,14 | TZW (2006) |
| Lauterbourg/ Karlsruhe | | D | 26 | 26 | <0.05 | | <0.05 | < 0.05 | Programme d'analyse spécial (2007-2008) |
| Mayence | | D | | | | | 0,018 | 0,14 | TZW (2006) |
| Cologne | | D | | | | | 0,027 | 0,1 | TZW (2006) |
| Düsseldorf | | D | | | | | 0,035 | 0,33 | TZW (2006) |
| Düsseldorf- Flehe | | D | 12 | 9 | < 0.025 | | < 0.025 | 0.034 | Programme d'analyse spécial (2008) |
| Lobith | | NL | 73 | 10 | 0,01 | | 0,034 | 0,13 | RIWA (2001-2008) |
| Lobith | | NL | 26 | 6 | < 0.01 | | 0.023 | 0.051 | Programme d'analyse spécial (2007-2008) |
| Affluents, canaux, lacs | | | | | | | | | |
| Andijk (IJsselmeer) | | NL | 74 | 50 | 0,01 | | 0,01 | 0,066 | RIWA (2001-2008) |

| | | | | | | | | | |
|-------------------------------------|--|----|----|----|------|--|-------|------|------------------|
| Nieuwegein (Lekkanaal) | | NL | 64 | 19 | 0,01 | | 0,026 | 0,19 | RIWA (2001-2008) |
| Nieuwershuis (Amsterdam-Rijnkanaal) | | NL | 47 | 15 | 0,01 | | 0,017 | 0,5 | RIWA (2001-2008) |

Légende : LD = limite de dosage

| Carbamazépine (µg/l) | | | | | | | | | |
|-----------------------------|-----------|------------------------------|------------------------------|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------------------------------|
| Station de mesure | PK | Etat riverain du Rhin | Nombre de mesures (n) | n < LD | Minimum | Médiane | Moyenne | Maximum | Référence bibliographique |
| Cours principal | | | | | | | | | |
| Weil | | CH / D | 142 | 15 | 0,01 | 0,035 | 0,05 | 0,26 | Micropoll DB Bafu (2009) |
| Weil | | CH / D | 52 | 7 | 0.01 | | 0.011 | 0.06 | Programme d'analyse spécial (2007-2008) |
| Karlsruhe | | D | | | | | 0,10 | 0,51 | TZW (2006) |
| Lauterbourg/Karlsruhe | | D | 26 | 26 | < 0.05 | | < 0.05 | < 0.05 | Programme d'analyse spécial (2007-2008) |
| Mayence | | D | | | | | 0,11 | 0,35 | TZW (2006) |
| Coblence | | D | 52 | 52 | 0.012 | 0.057 | 0,077 | 0,198 | BfG |
| Coblence | | D | 26 | 0 | 0.021 | | 0.059 | 0.09 | Programme d'analyse spécial (2007-2008) |
| Cologne | | D | | | | | 0,12 | 0,45 | TZW (2006) |
| Düsseldorf | | D | | | | | 0,11 | 0,3 | TZW (2006) |
| Düsseldorf-Flehe | | D | 18 | 0 | 0.032 | | 0.066 | 0.1 | Programme d'analyse spécial (2007-2008) |
| Lobith | | NL | 89 | 2 | 0,05 | | 0,088 | 0,25 | RIWA (2001-2008) |
| Lobith | | NL | 26 | 0 | 0.026 | | 0.067 | 0.14 | Programme |

| | | | | | | | | | |
|--------------------------------------------|--|----|-----|-----|------|--|-------|------|----------------------------------|
| | | | | | | | | | d'analyse spécial (2007-2008) |
| Affluents, canaux, lacs | | | | | | | | | |
| Andijk (IJsselmeer) | | NL | 105 | 37 | 0,05 | | 0,059 | 0,26 | RIWA (2001- 2008) |
| Nieuwegein (Lekkanaal) | | NL | 808 | 302 | 0,05 | | 0,105 | 0,50 | RIWA (2001- 2008) |
| Nieuwershuis (Amsterdam- Rijnkanaal) | | NL | 98 | 20 | 0,05 | | 0,086 | 0,17 | RIWA (2001- 2008) |
| | | | | | | | | | |

Légende : LD = limite de dosage

| Diclofénac (µg/l) | | | | | | | | | |
|--------------------------|-----------|------------------------------|------------------------------|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------------------------------|
| Station de mesure | PK | Etat riverain du Rhin | Nombre de mesures (n) | n < LD | Minimum | Médiane | Moyenne | Maximum | Référence bibliographique |
| Cours principal | | | | | | | | | |
| Weil | | CH / D | 141 | 66 | 0,01 | 0,019 | 0,024 | 0,08 | Micropoll DB Bafu (2009) |
| Weil | | CH / D | 46 | 28 | < 0,01 | | 0,011 | 0,06 | Programme d'analyse spécial (2007-2008) |
| Karlsruhe | | D | | | | | 0,033 | 0,17 | TZW (2006) |
| Lauterbourg-Karlsruhe | | D | 25 | 10 | < 0,05 | | < 0,05 | 0,17 | Programme d'analyse spécial (2007-2008) |
| Mayence | | D | | | | | 0,057 | 0,22 | TZW (2006) |
| Cologne | | D | | | | | 0,076 | 0,36 | TZW (2006) |
| Düsseldorf | | D | | | | | 0,065 | 0,24 | TZW (2006) |
| Düsseldorf-Flehe | | D | 8 | 2 | <0,025 | | 0,045 | 0,11 | Programme d'analyse spécial (2008) |
| Lobith | | NL | 74 | 0 | 0,01 | | 0,057 | 0,26 | RIWA (2001-2008) |
| Lobith | | NL | 26 | 0 | 0,013 | | 0,051 | 0,11 | Programme |

| | | | | | | | | | d'analyse spécial (2007-2008) |
|--------------------------------------------|--|----|----|----|------|-------|-------|--|----------------------------------|
| Affluents, canaux, lacs | | | | | | | | | |
| Andijk (IJsselmeer) | | NL | 86 | 67 | 0,01 | 0,065 | 0,011 | | RIWA (2001-2008) |
| Nieuwegein (Lekkanaal) | | NL | 68 | 43 | 0,01 | 0,31 | 0,039 | | RIWA (2001-2008) |
| Nieuwershuis (Amsterdam- Rijnkanaal) | | NL | 98 | 53 | 0,01 | 0,11 | 0,026 | | RIWA (2001-2008) |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |

Légende : LD = limite de dosage

| Sulfaméthoxazole (µg/l) | | | | | | | | | |
|--------------------------------|----|-----------------------|-----------------------|--------|---------|---------|---------|---------|---------------------------|
| Nom de la Station de mesure | PK | Etat riverain du Rhin | Nombre de mesures (n) | n < LD | Minimum | Médiane | Moyenne | Maximum | Référence bibliographique |
| Cours principal | | | | | | | | | |
| Weil | | CH / D | | | | | | | Micropoll DB Bafu (2009) |
| Karlsruhe | | D | | | | | 0,014 | 0,055 | TZW (2006) |
| Mayence | | D | | | | | 0,022 | 0,055 | TZW (2006) |
| Coblence | | D | 52 | 52 | 0,016 | 0,046 | 0,050 | 0,109 | BfG |
| Cologne | | D | | | | | 0,032 | 0,084 | TZW (2006) |
| Düsseldorf | | D | | | | | 0,035 | 0,077 | TZW (2006) |
| Lobith | | NL | 48 | 41 | 0,01 | | 0,04 | 0,11 | RIWA (2001-2008) |
| Affluents, canaux, lacs | | | | | | | | | |
| Andijk (IJsselmeer) | | NL | 72 | 25 | 0,01 | | 0,014 | 0,03 | RIWA (2001-2008) |
| Nieuwegein (Lekkanaal) | | NL | 70 | 10 | 0,01 | | 0,0296 | 0,06 | RIWA (2001-2008) |

| | | | | | | | | | |
|--------------------------------------------|--|----|----|---|------|--|-------|------|----------------------|
| Nieuwershuis (Amsterdam- Rijnkanaal) | | NL | 51 | 9 | 0,01 | | 0,031 | 0,07 | RIWA (2001- 2008) |
|--------------------------------------------|--|----|----|---|------|--|-------|------|----------------------|

Légende : LD = limite de dosage

Tableau 4.1.2 : relevé des concentrations mesurées dans d'autres eaux de surface du bassin du Rhin ($\mu\text{g/l}$)

| Bézafibrate ($\mu\text{g/l}$) | | | | | | | |
|------------------------------------------------------|------------------------------|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------------------------|
| Etat riverain du Rhin | Nombre de mesures (n) | n < LD | Minimum | Médiane | Moyenne | Maximum | Référence bibliographique |
| CH | 13 | 5 | 0,015 | 0,024 | 0,026 | 0,04 | Micropoll DB Bafu |
| Carbamazépine ($\mu\text{g/l}$) | | | | | | | |
| CH | 113 | 7 | 0,002 | 0,04 | 0,07 | 0,56 | Micropoll DB Bafu |
| Diclofénac ($\mu\text{g/l}$) | | | | | | | |
| CH | 78 | 7 | 0,01 | 0,025 | 0,06 | 0,44 | Micropoll DB Bafu |
| Sulfaméthoxazole ($\mu\text{g/l}$) | | | | | | | |
| CH | 35 | 7 | 0,007 | 0,026 | 0,03 | 0,08 | Micropoll DB Bafu |

Légende : LD = limite de dosage

Tableau 4.1.3 : concentrations pour les eaux souterraines et l'eau potable

| Bézafibrate ($\mu\text{g/l}$) | | | | | | | |
|-------------------------------------------------|------------------------------|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Etat riverain du Rhin | Nombre de mesures (n) | n < LD | Minimum | Médiane | Moyenne | Maximum | Référence bibliographique |
| Eaux souterraines | | | | | | | |
| D | | | | | >0,1 | 1,2 | Bergmann et al. |
| Eau potable (filtrat de rive) | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| Eau potable (robinet) | | | | | | | |
| D | | | | | >0,001 | 0,027 | Bergmann et al. |
| NL | 98 | 96 | 0,010 | | | 0,020 | Versteegh et al (2003) Mons et al (2003) Versteegh et al (2007) |

Légende : LD = limite de dosage

| Carbamazépine (µg/l) | | | | | | | |
|--------------------------------------|------------------------------|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Etat riverain du Rhin | Nombre de mesures (n) | n < LD | Minimum | Médiane | Moyenne | Maximum | Référence bibliographique |
| Eaux souterraines | | | | | | | |
| D | | | | | >0,01 | 0,9 | Bergmann et al. (2008) |
| Eau potable (filtrat de rive) | | | | | | | |
| D | | | 0,005 | | | 0,2 | TZW (2006) |
| Eau potable (robinet) | | | | | | | |
| D | | | | | >0,01 | 0,03 | Bergmann et al. (2008) |
| NL | 105 | 96 | 0,010 | | | 0,09 | Versteegh et al (2003) Mons et al (2003) Versteegh et al (2007) |
| Diclofénac (µg/l) | | | | | | | |
| Eaux souterraines | | | | | | | |
| D | | | | | >0,1 | 0,006 | Bergmann et al. (2008) |
| Eau potable (filtrat de rive) | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| Eau potable (robinet) | | | | | | | |
| D | | | | | >0,001 | 0,006 | Bergmann et al. (2008) |
| NL | 98 | 96 | 0,010 | | | 0,018 | Versteegh et al (2003) Mons et al (2003) Versteegh et al (2007) |

Légende : LD = limite de dosage

| Sulfaméthoxazole (µg/l) | | | | | | | |
|--------------------------------------|------------------------------|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Etat riverain du Rhin | Nombre de mesures (n) | n < LD | Minimum | Médiane | Moyenne | Maximum | Référence bibliographique |
| Eaux souterraines | | | | | | | |
| D | | | | | >0,1 | 0,47 | Bergmann et al. (2008) |
| Eau potable (filtrat de rive) | | | | | | | |
| CH | 9 | 9 | 0.01 | 0.015 | 0.015 | 0.019 | AWEL (2005) |
| D | | | 0.01 | | | 0.05 | TZW |
| Eau potable (robinet) | | | | | | | |
| D | | | | | >0,001 | 0,027 | Bergmann et al. (2008) |
| NL | 102 | 92 | 0,010 | | | 0,04 | Versteegh et al (2003) Mons et al (2003) Versteegh et al (2007) |

Légende : LD = limite de dosage

4.2 Flux

Tableau 4.2.1 Flux mesurés dans le Rhin et calculés à l'aide de modèles (kg/an)

| Flux mesurés et calculés ¹ (kg/an) | | | | | | | |
|-----------------------------------------------|----|-----------------------|----------------------------------------|---------------------------------------|---------------------|----------------------|--------------------------------------|
| Station de mesure | PK | Etat riverain du Rhin | Moyenne tirée du tableau 4.1.1 en µg/l | Débit moyen MQ (en m ³ /s) | Flux mesuré (kg/an) | Flux calculé (kg/an) | Référence bibliographique |
| Bézafibrate | | | | | | | |
| Weil / haut Rhin | | CH / D | 0,011 | 1060 ² | 368 | 100 | Calculé à partir de Ort et al (2009) |
| Karlsruhe / Rhin sup. | | D | 0,01 | 1250 ³ | 394 | 302 | Calculé à partir de Ort et al (2009) |
| Coblence (Rhin) | | D | | 2040 ⁴ | | 696 | Calculé à partir de Ort et al (2009) |
| Lobith/Rhin inférieur | | NL | 0.034 | 2225 ⁵ | 2386 | 1163 | Calculé à partir de Ort et al (2009) |
| Carbamazépine | | | | | | | |
| Weil / haut Rhin | | CH / D | 0,05 | 1060 | 1671 | 902 | Calculé à partir de Ort et al (2009) |
| Karlsruhe / Rhin sup. | | D | 0,10 | 1250 | 3942 | 2356 | Calculé à partir de Ort et al (2009) |
| Coblence (Rhin) | | D | 0,077 | 2040 | 4954 | 5621 | Calculé à partir de Ort et al (2009) |
| Lobith/Rhin | | NL | 0,088 | 2225 | 6175 | 9213 | Calculé à partir de Ort et al |

¹ Du fait de différentes modifications rédactionnelles dans la fiche de données, les flux mesurés et calculés ont été à nouveau rassemblés et en partie recalculés pour garantir une meilleure lisibilité du tableau. Les flux présentés ici s'écartent donc des ceux qui ont été publiés dans le rapport d'évaluation sur les médicaments à usage humain.

² Echelle de Bâle Rheinhalle

³ Echelle de Maxau (données du LUBW online, période de MQ 1980-2003)

⁴ Echelle d'Andernach

⁵ Echelle de Lobith (MQ 1901-2008 : indications conformes aux données de la CHR)

| | | | | | | | |
|-------------------------|--|--------|-------|------|------|------|--------------------------------------|
| inférieur | | | | | | | (2009) |
| Diclofénac | | | | | | | |
| Weil / haut Rhin | | CH / D | 0,024 | 1060 | 802 | 372 | Calculé à partir de Ort et al (2009) |
| Karlsruhe / Rhin sup. | | D | 0,033 | 1250 | 1301 | 992 | Calculé à partir de Ort et al (2009) |
| Coblence (Rhin) | | D | | 2040 | | 2560 | Calculé à partir de Ort et al (2009) |
| Lobith/Rhin inférieur | | NL | 0,057 | 2225 | 4000 | 4186 | Calculé à partir de Ort et al (2009) |
| Sulfaméthoxazole | | | | | | | |
| Weil / haut Rhin | | CH | | 1060 | | 459 | Calculé à partir de Ort et al (2009) |
| Karlsruhe / Rhin sup. | | D | 0,014 | 1250 | 552 | 1229 | Calculé à partir de Ort et al (2009) |
| Coblence (Rhin) | | D | 0,050 | 2040 | 3217 | 3033 | Calculé à partir de Ort et al (2009) |
| Lobith/Rhin inférieur | | NL | 0,04 | 2040 | 2807 | 4976 | Calculé à partir de Ort et al (2009) |

Légende : LD = limite de dosage

5. Critères d'évaluation (critères de qualité)

Tableau 5.1 : critères de qualité existant à l'échelon national et international

| Nom de la substance | Critères de qualité (µg/l) | | | | | | | | | | Référence bibliographique | |
|---------------------|----------------------------|----------|----------------------------------|--------------------|----|---|---|---|----|--|---------------------------|-----------------------------|
| | NQE | NQE Rhin | Objectif de référence de la CIPR | Valeurs nationales | | | | | | | | Autres valeurs IAWR |
| | | | | A | CH | D | F | L | NL | | | |
| Bézafibrate | | | | | | | | | | | 0,1 | |
| Carbamazépine | P-NQE (D) : 0.5; | | | | | | | | | | 0,1 | 0.3 Jahnel et al. (2004) |
| Diclofénac | P-NQE (D) : 0.1 | | | | | | | | | | 0,1 | 0.3 Jahnel et al. (2004) |
| Sulfaméthoxazole | P-NQE (D) : 0,15 | | | | | | | | | | 0,1 | Jahnel et al. (2006b) |
| | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |

Légende :

NQE = Normes de qualité environnementale

IAWR = Internationale Arbeitsgemeinschaft der Wasserwerke im Rheineinzugsgebiet (Comité international de travail des usines d'eau du bassin du Rhin)

P-NQE = Propositions de normes de qualité de l'Allemagne

GOW = valeur d'orientation sanitaire (information de l'UBA(D), 14.3.2008)

Tableau 5.2 : relevé des données de toxicité

| Substance | CSEO chronique (µg/l) | CSEO aiguë µg/l | Espèces | Point névralgique | FS aigu | FS chronique | CPSE chronique (µg/l) | CPSE aiguë µg/l | Référence bibliographique |
|-----------|-----------------------|-----------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------|--------------|-----------------------|-----------------|--------------------------------------------------|
| BZF | 23 | | Ceriodaphnia dubia (daphnie) | Croissance | 50 | | 0,46 | | Isidori et al. (2007) |
| CAR | 25 | | Ceriodaphnia dubia (daphnie) | Reproduction | 50 | | 0,5* | | Ferrari et al. (2003) |
| DCF | 1 0,5 | | Truite arc-en-ciel, truite fario | Effets sublétaux (nécrose des branchies et des reins) | 10 | | 0,1* 0,05 | | Triebskorn et al. (2004) Hoeger et al. (2005) |
| SMX | 5,9 | | Blue-green algae <i>synechococcus leopoliensis</i> | Croissance | 10 | | 0,59 | | Ferrari et al. (2004) |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |

Légende : CSEO = **C**oncentration **s**ans **e**ffet **o**bservé
FS = **F**acteur de **s**écurité
CPSE = **C**oncentration **p**révue **s**ans **e**ffet
* = norme de qualité proposée par la LAWA (D)

6. Approche stratégique (mesures de réduction potentielles)

Tableau 6.1 : mesures potentielles à la source

| Mesure | Effet/ évaluation de la mesure | Substances indicatives concernées | Temps requis | | | Référence bibliographique |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------|--------------|-------------------|----------|------------------------------|
| | | | < 5 ans | > 5 à < 10 ans | > 10 ans | |
| Régulation de la substance (substituts), analyses plus détaillées de la compatibilité environnementale dans le cadre de l'autorisation | faible | toutes | | | x | |
| Utilisation optimisée (en évitant les utilisations superflues et les surdosages) | moyen | toutes | | | x | |
| Green Chemistry | faible | toutes | | | x | |
| Systèmes alternatifs appliqués à la gestion des eaux dans les réseaux urbains (séparation des flux de substances) | moyen | toutes | | | x | |
| Sensibilisation des médecins et de patients à la pertinence sur l'environnement de la prescription des médicaments, de l'utilisation et de l'élimination | moyen | toutes | X | | | APUG NRW (2006) |
| Réduire les quantités résiduelles de médicaments dans les déchets ménagers et les eaux usées en : - adaptant la taille de l'emballage, en améliorant les possibilités de remettre des doses individuelles - obligeant les pharmacies à collecter les vieux médicaments | moyen | toutes | | X | | APUG NRW (2006) |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

Tableau 6.2 : Moyens potentiels de réduction des apports pour les différentes voies d'apport

| Voie d'apport | % du total des apports | Mesure | Effet/Evaluation de la mesure | Substances indicatives éliminées | Temps requis (années) | | | Référence bibliographique |
|----------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------|------|-----|---------------------------|
| | | | | | <5 | 5-10 | >10 | |
| Retombées atmosphériques (1) | 0 | | | | <5 | 5-10 | >10 | |
| Eaux souterraines (2) | 0 | | | | | | | |
| Effluents de ferme et entraînement par le vent (3) | 0 | | | | | | | |
| Erosion (4) | 0 | | | | | | | |
| Ruissellement de surface (5) | 0 | | | | | | | |
| Drainage (6) | 0 | | | | | | | |
| Egouts pluviaux (7) | 0 | | | | | | | |
| Rejets communaux (8) | 3 | Extension de l'épuration biologique des eaux usées (hausse de l'âge des boues) | Réduction des apports de substances facilement dégradables | BZF | | x | | |
| | | Méthode perfectionnée avec effet à large spectre - ozonisation, charbon actif pulvérisé | Capacité d'élimination élevée pour de nombreuses matières actives | BZF, BZF, CAR, DCF, SMX | | x | x | |
| | | Traitement des flux partiels (par ex. eaux usées des hôpitaux) Mesures organisationnelles | Approche utile pour quelques médicaments mais sans effet pour la plupart d'entre eux | (Agents de contraste radiographiques) | | x | x | |
| Déversoirs (9) | 1 | Optimiser le dimensionnement pour faire face aux événements pluviaux | Pas d'effet important à l'échelle du bassin du Rhin mais éventuellement significatif au niveau local (notamment pour les substances facilement biodégradables) | (BZF), ibuprofène, paracétamol | | | x | |

| | | | | | | | | |
|-------------------------------------------------|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--|---|---|--|
| Eaux usées non épurées du système unitaire (10) | 1 | Accroître le pourcentage de la population raccordée à un traitement biologique des eaux usées | Pas d'impact important dans le bassin du Rhin | | | | x | |
| Ménages non raccordés (11) | 1 | | Pas d'effet important à l'échelle du bassin du Rhin mais éventuellement significatif au niveau local | | | | x | |
| Rejets directs industriels (12) | 1 | Optimiser les processus chimiques, perfectionner les stations d'épuration industrielles, good housekeeping | Réduire les apports des grandes sources ponctuelles | Toutes (si produites ici) | | x | | |
| Apports diffus directs (13) | 0 | | | | | | | |
| Bruit de fond naturel (14) | 0 | | | | | | | |

Légende :

Pourcentage de la voie d'apport par rapport au total des apports dans le Rhin

0 = sans importance

1 = de faible importance (apport < 10%)

2 = de moyenne importance (apport 10 - 50 %)

3 = de grande importance (apport > 50 %)

Tableau 6.3 : éléments à utiliser pour la stratégie globale de la CIPR

| Mesure | Temps requis | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------|----------|
| | < 5 ans | > 5 à < 10 ans | > 10 ans |
| Adaptation de programmes d'analyse | X | | |
| Prise en compte des matières actives contenues dans les médicaments à usage humain dans l'évaluation de l'état écologique des eaux de surface dans le bassin du Rhin | | X | |
| Sensibilisation des médecins et de patients à la pertinence sur l'environnement de la prescription des médicaments, de l'utilisation et de l'élimination | X | | |
| Mesures à la source visant à réduire les quantités résiduelles de médicaments dans les eaux usées ménagères et à abaisser la pollution des eaux par les résidus de médicaments à usage humain | | X | |
| Traitement de flux partiels : examiner la possibilité de prendre des mesures organisationnelles et d'appliquer des méthodes plus sophistiquées dans les entreprises industrielles et commerciales (production et institutions sanitaires) rejetant de grandes quantités de matières actives contenues dans les médicaments à usage humain | | X | X |
| Appliquer des techniques perfectionnées de traitement avec effet à large spectre (ozonisation, charbon actif) dans les stations d'épuration | | X | X |
| | | | |

Bibliographie

Aa, N.G.F.M. van der, G.J. Kommer, G.N. de Groot, J.F.M. Versteegh (2008). Geneesmiddelen in bronnen voor drinkwater. RIVM-rapport 609715002

Abegglen et al. (2009). Pilotversuch Regensdorf – Schlussbericht der Eawag, Dübendorf, Schweiz. www.bafu.admin.ch/micropoll

AWEL (2008). "Organische Spurenstoffe im Grundwasser des Limmattales". Amt für Abfall, Wasser, Energie und Luft des Kantons Zürich Aktionsprogramm Umwelt und Gesundheit Nordrhein-Westfalen, 2006 (APUG NRW, 2006):

http://www.apug.nrw.de/pdf/Zusammenfassung_Arzneistoffe_Trinkwasser.pdf

Bergmann, A., Fohrmann, R., Hembrock-Heger, A. (2008). Bewertung der Umweltrelevanz von Arzneistoffen. Umweltwissenschaften und Schadstoff-Forschung 20(3), 197-208. Springer-Verlag.

BLAC, Bund/Länderausschuss für Chemikaliensicherheit (2003). Arzneimittel in der Umwelt - Auswertung der Untersuchungsergebnisse. Daten aus Anhang 7. ; Verbrauchszahlen: 1996, 1998, 1999, 2001

Bundesamt für Umwelt. (2005). <http://www.bafu.admin.ch/gewaesserschutz/01295/01296/01297/index.html?lang=de>

- Clara, M., Strenn, B., Gans, O., Martinez, E., Kreuzinger, N., Kroiss, H. (2005). Removal of selected pharmaceuticals, fragrances and endocrine disrupting compounds in a membrane bioreactor and conventional wastewater treatment plants. *Water Research* 39, 4797-4807. ; Verbrauchszahlen: 1999, 2003
- Ferrari, B., N. Paxeus, et al. (2003). "Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: study of carbamazepine, clofibrac acid, and diclofenac." *Ecotoxicology and Environmental Safety* 56(3): 450-450.
- Ferrari, B., R. Mons, et al. (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.
- Gujer, W. (2007). *Siedlungswasserwirtschaft*. Springer
- Hoeger, B., Köllner, B., Dietrich, D., Hitzfeld, B. (2005), "Water-borne diclofenac affects kidney and gill integrity and selected immune parameters in brown trout (*Salmo trutta f. fario*)", *Aquat. Toxicol.*, 75, 53-56.
- KNAPPE (2008). Knowledge and Need Assessment of Pharmaceutical Products in Environmental Waters. Deliverable number D1.2 "Proposal of an environmental indicator and classification system of pharmaceutical product residues for environmental management". EU-Project, 6th Framework Programme, Contract No. 036864. Verbrauchszahlen: Mittelwert 1999-2006
- IMS Health (2005). Verkaufszahlen von Pharmazeutika in der Schweiz 2000 und 2004.
- Isidori, M., A. Nardelli, et al. (2007). "Toxic and genotoxic impact of fibrates and their photoproducts on non-target organisms." *Environment International* 33(5): 635-641.
- Jahnel, J., Neamtu, M., Abbt-Braun, G., Haak, D., Goradalla, B. (2004). Entwicklung von Umweltqualitätsnormen zum Schutz aquatischer Biota in Oberflächengewässern für flussgebietsspezifische Stoffe. Siehe <http://webetox.uba.de>
- Jahnel, J. et al. (2006). Titel Entwicklung von Umweltqualitätsnormen zum Schutz aquatischer Biota in Oberflächengewässern für flussgebietsspezifische Stoffe, Teil 2 . siehe <http://webetox.uba.de>.
- Micropoll Datenbank BAFU (2009). Datenbank des Bundesamts für Umwelt (Schweiz) mit Monitoringdaten aus der ganzen Schweiz.
- Mill, G.M.J. van, B.M. Verhoeven, G.B.J. Rijs (2006). Monitoring genesmiddelen en oestrogenen 2005. Waterschap Aa en Maas.
- Mons, M.N., A.C.Hoogenboom, T.H.M. Noij (2003). Pharmaceuticals and drinking water supply in the Netherlands. BTO 2003.040.
- Ort, C., Hollender, J., Schärer M., Siegrist H. (2009). "Model-Based Evaluation of Reduction Strategies for Micropollutants from Wastewater Treatment Plants in Complex River Networks." *Environmental Science and Technology*. 43(9)
- RIWA (2001-2008). Jaarrapporten 'De Rijn' in de jaren 2001 t/m 2008. RIWA ...
- RÜS Weil (2009). Daten der Rheinüberwachungsstation Rhein am Weil.
- Schrap, S.M., G.B.J. Rijs, M.A. Beek, J.F.N. Maaskant, J. Staeb, G. Stroomborg, J. Tiesnitsch (2003). Humane en veterinaire genesmiddelen in Nederlands oppervlaktewater en afvalwater. RIZA-rapport 2003.023.
- Ternes, T.A., Joss A. (eds, 2006). *Human Pharmaceuticals, Hormones and Fragrances. The challenge of micropollutants in urban water management*. IWA Publishing. ; Verbrauchszahlen: 1997
- Triebskorn, R., Casper, H., Heyd, A., Eikemper, R., Kohler, H. R., 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*)", *Aquat. Toxicol.*, 68, 151-166.

TZW Technologiezentrum Wasser Karlsruhe (2006). Vorkommen und Bewertung von Arzneimittelrückständen in Rhein und Main.

Veröffentlichungen aus dem TZW, Band 29.

Versteegh, J.F.M., A.A.M. Stolker, W. Niesing, J.J.A. Muller (2003). Geneesmiddelen in drinkwaterbronnen. Meetprogramma 2002. RIVM-rapport 703719004.

Versteegh, J.F.M., N.G.F.M. van der Aa, E.Dijkman (2007). Geneesmiddelen in drinkwater en drinkwaterbronnen. Meetprogramma 2005/2006. RIVM-rapport 703191016.

Liens

www.kompendium.ch

<http://debeka.gesundheitsportal-privat.de>