



**HAL**  
open science

## Occurrence des produits de dégradation de médicaments dans les biofilms de deux cours d'eau français

Hiba Zind, Maha Al Badany, Olha Matviichuk, Jocelina Paranhos Rosa de Vargas, Quentin Blancart-Remaury, Nathalie Karpel Vel Leitner, Leslie Mondamert, Jérôme Labanowski

### ► To cite this version:

Hiba Zind, Maha Al Badany, Olha Matviichuk, Jocelina Paranhos Rosa de Vargas, Quentin Blancart-Remaury, et al.. Occurrence des produits de dégradation de médicaments dans les biofilms de deux cours d'eau français. Journées Information Eaux 24ème édition, Oct 2020, Poitiers, France. <hal-03063801>

**HAL Id: hal-03063801**

**<https://hal.science/hal-03063801v1>**

Submitted on 14 Dec 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

## OCCURENCE DES PRODUITS DE DEGRADATION DE MEDICAMENTS DANS LES BIOFILMS DE DEUX COURS D'EAU FRANÇAIS

Hiba ZIND\*<sup>1</sup>, Maha AL BADANY<sup>1</sup>, Olha MATVIICHUK<sup>1</sup>, Jocelina PARANHOS ROSA DE VARGAS<sup>1,2</sup>, Quentin BLANCART REMAURY<sup>1</sup>, Nathalie KARPEL VEL LEITNER<sup>1</sup>, Leslie MONDAMERT<sup>1</sup>, Jérôme LABANOWSKI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut de Chimie des Milieux et Matériaux de Poitiers, UMR CNRS 7285, Université de Poitiers ENSIP - Bâtiment B1, 1 Rue Marcel Doré, TSA 41105, 86073 Poitiers Cedex 9, France

\*Auteur correspondant : tél. +33 5 49 45 34 05 ; mél. [hiba.zind@univ-poitiers.fr](mailto:hiba.zind@univ-poitiers.fr)

<sup>2</sup>Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências Rurais, Departamento de Solos Avenida Roraima, n°1000, Bairro Camobi CEP 97105-900, Rio Grande do Sul, Brazil

### I. INTRODUCTION

Les résidus de médicaments arrivent dans les milieux aquatiques en grande partie *via* les rejets des stations de traitement des eaux usées (STEU)<sup>1</sup>. Ces résidus correspondent non seulement à des molécules actives (i.e. composés parents), mais également à des métabolites et des produits de transformations abiotiques<sup>2</sup>. A ce jour, aucune réglementation portant sur la qualité des eaux naturelles n'inclut les résidus de médicaments, mais six molécules ou familles de molécules (17- $\alpha$ -éthynylestradiol, 17- $\beta$ -estradiol, estrone, antibiotiques-macrolides, amoxicilline, ciprofloxacine) sont inscrites sur la liste de vigilance relative aux substances soumises à surveillance établie en 2018 par la décision d'exécution (UE) 2018/840<sup>3</sup>.

Les médicaments sont des composés biologiquement actifs, sélectionnés pour leur(s) action(s) spécifique(s) sur l'organisme. Par conséquent, une exposition en dehors du cadre médical ou vétérinaire peut conduire à des effets non désirés (effets toxiques ou perturbateurs) sur des êtres vivants. De nombreux travaux ont déjà rapporté des troubles du développement chez des têtards de grenouilles<sup>4</sup>, la féminisation de poissons<sup>5</sup>, des changements dans la composition de communautés microbiennes<sup>6</sup>, *etc.* liés à l'exposition aux résidus de médicaments (à des concentrations allant du ng L<sup>-1</sup> au  $\mu$ g L<sup>-1</sup>) *via* le milieu aquatique. A long terme, l'ensemble de ces changements pourrait avoir des conséquences majeures sur la biodiversité et *in extenso* sur la santé humaine (par exemple, le développement d'organismes pathogènes résistants ou encore l'exposition à des perturbateurs endocriniens).

Les métabolites et les produits de transformation peuvent aussi présenter une toxicité pour le vivant. Celle-ci peut être plus faible, similaire, ou alors plus élevée que les composés parents<sup>7,8</sup>. Cependant, les risques associés à ces types de résidus, de même que leur présence dans l'environnement, sont encore très peu étudiés en raison de l'absence de standards analytiques et de leur très grand nombre (jusqu'à 19 métabolites du DCF<sup>9</sup> et 9 de la CBZ<sup>10</sup> sont rapportés dans la littérature pour le métabolisme humain). Il faut toutefois noter que les questionnements relatifs aux produits de dégradation de contaminants organiques apparaissent de plus en plus. Ceci est dû aux connaissances sur les métabolites de pesticides qui ont conduit à une évaluation de la pertinence d'imposer des limites de qualité dans les eaux destinées à la consommation humaine<sup>11</sup>. De ce fait, une réflexion quant à la pertinence d'inclure aussi des produits de dégradation de médicaments dans la surveillance de l'environnement aquatique est nécessaire.

Dans la présente étude, le biofilm épilithique a été retenu pour évaluer la présence des produits de dégradation de deux des principaux médicaments quasi systématiquement retrouvés dans les milieux aquatiques (la carbamazépine et le diclofénac), ainsi que d'un antibiotique connu pour être particulièrement générateur d'antibiorésistance (l'amoxicilline). De nombreux travaux ont montré le potentiel des biofilms pour capter les polluants transitant dans la masse d'eau<sup>1,12-14</sup> et ainsi leur attrait (i) comme capteur *in situ* de la pollution<sup>12</sup> et (ii) comme sentinelle de la qualité du milieu<sup>15</sup> (notamment au travers de leur positionnement dans la chaîne trophique). A ce jour, très peu d'études se sont intéressées à la présence des produits de dégradation des composés pharmaceutiques dans les biofilms de rivières<sup>12,16</sup>, bien que leur présence dans l'eau à des concentrations comparables à celles des composés parents soit avérée<sup>17-22</sup>, et malgré leur toxicité se rapprochant de celle de ces derniers voire la dépassant largement dans certains cas.

Ainsi, afin de dresser un premier état des lieux de la contamination par les produits de dégradation de médicaments, des expérimentations ont été menées sur le Clain et sur la Vienne, deux rivières avec des niveaux d'anthropisation modérés. En parallèle, des expérimentations ont aussi été menées sur le Clain en aval du rejet de la STEU de l'agglomération de Poitiers pour évaluer plus spécifiquement la contribution d'un rejet de STEU.

## II. MATERIEL ET METHODES

### II.1. Composés ciblés

Trois composés pharmaceutiques appartenant à des familles différentes et couvrant un large spectre de propriétés physico-chimiques ont été choisis pour cette étude : (i) la **carbamazépine** (CBZ), un antiépileptique rémanent en conditions environnementales et retrouvé systématiquement dans les eaux de surface ; (ii) le **diclofénac** (DCF), un anti-inflammatoire non stéroïdien très répandu ; (iii) l'**amoxicilline** (AMX), un antibiotique de la classe des bêtalactamines. En 2016, cette famille représentait 65 % de la consommation française totale d'antibiotiques en ville, et 58 % à l'hôpital<sup>23</sup>.

Les produits de dégradation ont été choisis à partir d'une étude bibliographique, et dans la limite des standards analytiques disponibles et accessibles. Ainsi, trois métabolites (3-hydroxycarbamazépine (3OH-CBZ), carbamazépine-10,11-époxyde (CBZ-époxy) et 10,11-dihydro-trans-10,11-dihydroxycarbamazépine (Trans-CBZ)) et deux produits de transformation (dibenzazépine (Dibenz) et acridone (Acrid)) de la CBZ, deux métabolites (4'-hydroxydiclofénac (4'OH-DCF) et 5-hydroxydiclofénac (5OH-DCF)) et un produit de transformation (2-[(2-chlorophényl)-amine]-benzaldéhyde (Benz)) du DCF et deux produits

de transformation (amoxicilline dicétopipérazine (AMX-diketo) et acide pénilloïque (AMX-pen)) de l'AMX ont été sélectionnés pour cette étude. Il est à noter que le 4'OH-DCF et le 5OH-DCF ont ensuite été regroupés en OH-DCF car la méthode chromatographique ne permettait pas leur séparation.

Le Tableau 1 regroupe quelques propriétés des composés ciblés. Les constantes d'acidité (pKa) des différentes molécules sont globalement situées en dehors de la gamme de pH des eaux naturelles (6,50 – 8,50), à l'exception de la Benz (pKa = 8,18). Ainsi, cette dernière uniquement pourrait se présenter sous une forme et une charge apparente différente selon le pH au point de prélèvement. La majorité des composés étudiés présentent un faible potentiel de sorption ( $\text{Log } K_{ow} < 2,5$ )<sup>24</sup>, sauf les produits de dégradation du DCF qui présentent un potentiel de sorption moyen ( $2,5 < \text{Log } K_{ow} < 4$ ), et le DCF ainsi que la Dibenz qui ont un caractère hydrophobe, avec des  $\text{Log } K_{ow}$  de 4,51 et 4,06 respectivement.

Concernant la toxicité des composés étudiés, il est à noter que les produits de dégradation sont souvent aussi (CBZ-epox) voire plus (Acrid, Benz) actifs que leur molécule mère associée.

Tableau 1 : Propriétés des composés ciblés

| Composé    | Classe                 | pKa*  | Log Kow* | Toxicité   |
|------------|------------------------|-------|----------|--|
| <b>CBZ</b> | Composé parent         | 16,00 | 2,45     | Effets tératogènes sur différentes espèces aquatiques <sup>25,26</sup>   |
| 3OH-CBZ    | Métabolite             | 9,10  | 1,42     |  |
| CBZ-epox   | Métabolite             | 16,00 | 0,95     | Activité antiépileptique et neurotoxicité chez la souris égales à celles de la CBZ <sup>27</sup>   |
| Trans-CBZ  | Métabolite             | 12,20 | -0,21    |  |
| Dibenz     | Produit de dégradation | 19,50 | 4,06     |  |
| Acrid      | Produit de dégradation | 0,32  | 1,69     | Génotoxicité chez <i>Vibrio fischeri</i> : LOEC=1 µg/L <sup>28</sup>   |
| <b>DCF</b> | Composé parent         | 4,05  | 4,51     | Cytopathologie des cellules du foie, des reins et des branchies : LOEC=1 µg/L <sup>29</sup> ; lésions rénales et altération des branchies : LOEC=5 µg/L <sup>30</sup>  |
| 4'OH-DCF   | Métabolite             | 3,76  | 3,70     | Possède 30 % de l'activité anti-inflammatoire et antipyrétique du DCF chez certains animaux <sup>31</sup> ; Chez le rat et l'homme, l'hépatotoxicité du DCF serait en partie due à ses métabolites 4'- et 5-hydroxylés <sup>32</sup> |
| 5OH-DCF    | Métabolite             | 3,81  | 3,18     | Chez le rat et l'homme, l'hépatotoxicité du DCF serait en partie due à ses métabolites 4'- et 5-hydroxylés <sup>32</sup>   |
| Benz       | Produit de dégradation | 8,18  | 3,65     | 10 fois plus toxique que DCF pour l'algue <i>Scenedesmus vacuolatus</i> <sup>33</sup>  |
| <b>AMX</b> | Composé parent         | 2,73  | -1,99    | Associée à l'acide clavulanique, particulièrement génératrice d'antibiorésistance <sup>23</sup>  |
| AMX-diketo | Produit de dégradation | 3,05  | -3,50    |  |
| AMX-pen    | Produit de dégradation | 2,63  | -1,61    |  |

\* Valeurs prédites par la boîte à outils QSAR (version 4.4)

Un pesticide et son métabolite ont également été suivis afin de permettre un comparatif entre médicaments et pesticides. L'atrazine (ATZ) est un herbicide de la famille des triazines. Bien que son utilisation soit interdite en France depuis octobre 2003, ce composé et ses métabolites, et plus particulièrement la déséthylatrazine (DEA), sont encore largement retrouvés dans les eaux de surface<sup>34</sup>.

## II.2. Sites et échantillonnage

Pour chacun des trois sites de prélèvement, situés sur le Clain, en amont et en aval de la STEU de Poitiers, et sur la Vienne, au moulin de Chitré, en amont de Châtelleraut (Figure 1), du biofilm a été cultivé sur des roches initialement propres, déposées dans les cours d'eau pendant environ 4 mois afin que les biofilms se développent et s'équilibrent. 72 roches ont ensuite été prélevées tous les mois sur chaque site. Le biofilm a été récupéré en grattant la surface avec une brosse à dents propre. Pour les sites du Clain, neuf prélèvements ont été effectués, de janvier à mars 2018, puis de juillet à décembre 2018. Pour le site de la Vienne, cinq échantillonnages, de mars à juillet 2018, ont été réalisés.

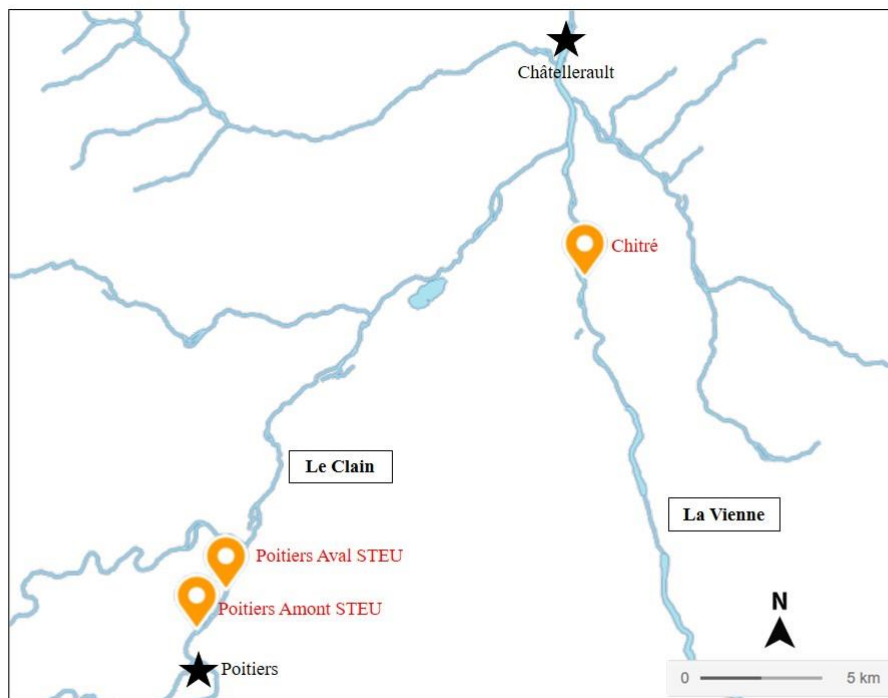


Figure 1 : Carte des sites de prélèvement

## II.3. Extraction et analyse des composés ciblés

Les échantillons de biofilm ont subi une extraction liquide sous pression (ASE 350, Thermo Scientific Inc., Waltham, Etats-Unis), suivie d'une étape de purification par extraction sur phase solide (SPE) (Autotrace 150, Thermo Scientific Inc., Waltham, Etats-Unis), selon la méthode développée par Laurent (2013)<sup>1</sup>. Ensuite, une évaporation sous flux d'azote a permis la concentration des échantillons avant restitution et analyse. Les extraits ont été analysés par chromatographie liquide à ultra haute performance (UHPLC) (Nexera X2, Shimadzu France SAS, Marne la Vallée, France) couplée à un spectromètre de masse triple quadripolaire (TQ) (LCMS-8060, Shimadzu France SAS, Marne la Vallée, France). La quantification des composés ciblés a été faite par la méthode des ajouts dosés.

### III. RESULTATS

#### III.1. Fréquences de détection et teneurs moyennes

Les Figures 2, 3 et 4 présentent les fréquences de détection, ainsi que les concentrations moyennes, minimales et maximales des composés parents et de leurs produits de dégradation mesurées dans les biofilms des trois sites étudiés.

##### III.1.1. Fréquences de détection

Au niveau des sites « amont » (Clain et Vienne), la CBZ et ses produits de dégradation présentent des fréquences de détection élevées (entre 89 % et 100 %). Seule la Dibenz est moins souvent détectée (entre 23 % et 60 %) alors qu'elle possède un fort potentiel de sorption ( $\text{Log } K_{ow} > 4$ ). Le DCF est aussi fréquemment détecté (78 à 100 %) de même que ses produits de dégradation, mais leur fréquence de détection est plus ou moins importante suivant le site. Quant à l'AMX, elle est connue pour ne pas être régulièrement détectée dans les eaux<sup>35</sup>, en dépit de sa forte consommation. Ceci serait dû à sa transformation métabolique ou son hydrolyse rapide en conditions environnementales<sup>35,36</sup>. Cependant, les résultats de cette étude montrent qu'elle peut se retrouver dans les biofilms de rivières (67 à 100 %). Au site « aval » du Clain, les fréquences de détection sont proches de celles déterminées à l'amont. Cependant, trois composés (Dibenz, AMX et AMX-diketo) ne sont quantifiés dans aucun échantillon.

##### III.1.2. Teneurs aux sites « amont »

Les teneurs en CBZ varient de 0,1 à 9 ng g<sup>-1</sup> dans les biofilms du Clain et de 7 à 19 ng g<sup>-1</sup> dans les biofilms de la Vienne. Des valeurs similaires ont été rapportées par Laurent (2013)<sup>1</sup> dans des biofilms de la Vienne (1,4 à 10,4 ng g<sup>-1</sup>). La présente étude montre que les concentrations en produits de dégradation de la CBZ sont du même ordre de grandeur que celles en composé parent (~4 ng g<sup>-1</sup> biofilm dans le Clain, ~10 ng g<sup>-1</sup> biofilm dans la Vienne, à l'exception de la Dibenz (79 ng g<sup>-1</sup> biofilm en moyenne)). Des valeurs plus élevées sont observées à Chitré par rapport au site amont du Clain. A titre d'exemple, la CBZ présente une teneur moyenne de 14 ng g<sup>-1</sup> biofilm à Chitré, et de 4 ng g<sup>-1</sup> biofilm au site amont du Clain.

Les teneurs en DCF et en ses produits de dégradation apparaissent globalement supérieures aux teneurs en CBZ et ses produits de dégradation. Sur la totalité des échantillons des sites « amont » du Clain et de la Vienne, les teneurs varient de 1 à 75 ng g<sup>-1</sup> biofilm pour le DCF (supérieures à celles déterminées par Wilkinson *et al.* (2018)<sup>14</sup> dans les biofilms de trois cours d'eau anglais : jusqu'à 4,4 ng g<sup>-1</sup> biofilm), de 2 à 92 ng g<sup>-1</sup> biofilm pour l'OH-DCF et de 9 à 4847 ng g<sup>-1</sup> biofilm pour la Benz. Cette différence peut tout autant relever d'une plus forte présence dans l'eau ou d'une plus forte fixation dans les biofilms. En effet le DCF et ses produits de dégradation possèdent des  $\text{Log } K_{ow}$  supérieurs aux autres molécules. Les données font aussi ressortir que les teneurs en DCF et en son métabolite OH-DCF sont du même ordre de grandeur alors que son autre produit de dégradation (Benz) est retrouvé à des concentrations bien plus importantes (jusqu'à 692 et 4847 ng g<sup>-1</sup> biofilm sur le Clain et la Vienne, respectivement).

Pour la famille de l'AMX, les produits de dégradation présentent des concentrations moyennes du même ordre de grandeur que le composé parent au site amont du Clain (~12 ng g<sup>-1</sup> biofilm) et à Chitré (~30 ng g<sup>-1</sup> biofilm).

A titre de comparaison, les valeurs ont été comparées avec les teneurs en ATZ et en son principal métabolite (la DEA) mesurées dans les mêmes échantillons de biofilms. L'ATZ et la DEA ont été choisies pour leur omniprésence dans les eaux de surface en France. A cet égard, elles sont souvent responsables du déclassement des masses d'eaux au titre de la Directive cadre sur l'eau (DCE)<sup>37</sup> ou encore des dépassements de la limite de qualité des eaux destinées à la consommation humaine<sup>34</sup>. Les résultats montrent que les niveaux de contamination en médicaments observés dans les biofilms sont comparables avec ces composés considérés comme indicateurs d'un milieu dégradé : ~9 ng g<sup>-1</sup> biofilm pour les trois composés parents (CBZ, DCF et AMX) au site amont du Clain, contre 11 ng g<sup>-1</sup> biofilm, en moyenne, pour l'ATZ ; et ~28 ng g<sup>-1</sup> biofilm pour les trois composés parents à Chitré, contre 18 ng g<sup>-1</sup> biofilm, en moyenne, pour l'ATZ.

Les teneurs en produits de dégradation de la CBZ se rapprochent de celles de la DEA. En effet, les concentrations moyennes sont du même ordre de grandeur (~4 ng g<sup>-1</sup> biofilm pour les produits de dégradation de la CBZ au site amont du Clain, contre 5 ng g<sup>-1</sup> biofilm, en moyenne pour la DEA ; ~10 ng g<sup>-1</sup> biofilm pour les produits de dégradation de la CBZ à Chitré, contre 13 ng g<sup>-1</sup> biofilm, en moyenne pour la DEA, à l'exception de la Dibenz). Les autres produits de dégradation sont globalement plus concentrés que la DEA.

### III.1.3. Impact de la STEU de Poitiers

La comparaison des profils de teneurs entre Clain amont et Clain aval met en évidence des rapprochements dans la fréquence de détection et les teneurs des composés parents et/ou leurs métabolites. Ainsi la concentration moyenne de la CBZ (10 ng g<sup>-1</sup> biofilm) apparaît plus importante que celles de ses produits de dégradation au niveau de l'aval du rejet : 4 ng g<sup>-1</sup> biofilm, 2 ng g<sup>-1</sup> biofilm et 6 ng g<sup>-1</sup> biofilm, en moyenne, pour la 3OH-CBZ, la CBZ-epox et la Trans-CBZ, respectivement, alors que l'Acrid a une concentration moyenne proche de celle du composé parent (12 ng g<sup>-1</sup> biofilm). De même, la concentration en DCF est plus importante en aval (124 ng g<sup>-1</sup> biofilm) et dépasse celle de l'OH-DCF (17 ng g<sup>-1</sup> biofilm).

Ces observations suggèrent que les composés CBZ et DCF sont fortement apportés par le rejet de la STEU. Les données de la littérature confirment leur élimination incomplète (entre 5 et 81,4%) dans le cadre d'une filière de traitement biologique conventionnelle<sup>38,39,40</sup>.

Dans une étude sur l'impact des rejets des STEU sur la contamination des biofilms, Aubertheau *et al.* (2017)<sup>16</sup> ont détecté la CBZ et le DCF dans 100 % des échantillons à des concentrations allant jusqu'à 583,5 ng g<sup>-1</sup> et 190 ng g<sup>-1</sup> biofilm, respectivement. De même, Huerta *et al.* (2016)<sup>12</sup> ont mesuré des teneurs en DCF allant jusqu'à 103 ng g<sup>-1</sup> biofilm à proximité d'une STEU en Espagne. En revanche, ils n'ont détecté la CBZ dans aucun de leurs échantillons, malgré sa présence dans l'eau. Du *et al.* (2015)<sup>13</sup> ont retrouvé de la CBZ dans les biofilms d'une rivière texane impactée par des rejets de STEU, mais à des concentrations très faibles, de l'ordre de 0,90 ± 0,07 ng g<sup>-1</sup> biofilm.

Très peu d'études ont en revanche mis en évidence la présence de sous-produits de la CBZ et du DCF en aval des rejets de STEU. Ainsi, Aubertheau *et al.* (2017)<sup>16</sup> ont observé la présence de CBZ-epox dans plus de la moitié des biofilms prélevés avec des teneurs mesurées inférieures à celles de la CBZ (allant jusqu'à 5,3 ng g<sup>-1</sup> biofilm). Huerta *et al.* (2016)<sup>12</sup> ont quantifié la 2OH-CBZ dans un seul de leurs biofilms (1,8 ng g<sup>-1</sup> biofilm). Il est à noter que dans l'ensemble de ces travaux, les teneurs en sous-produits n'excèdent pas celles des composés parents. Ces observations semblent en cohérence avec les données obtenues. Ainsi, il apparaîtrait que les STEU sont plus pourvoyeuses de composés parents que de leurs produits de dégradation pour les milieux aquatiques.

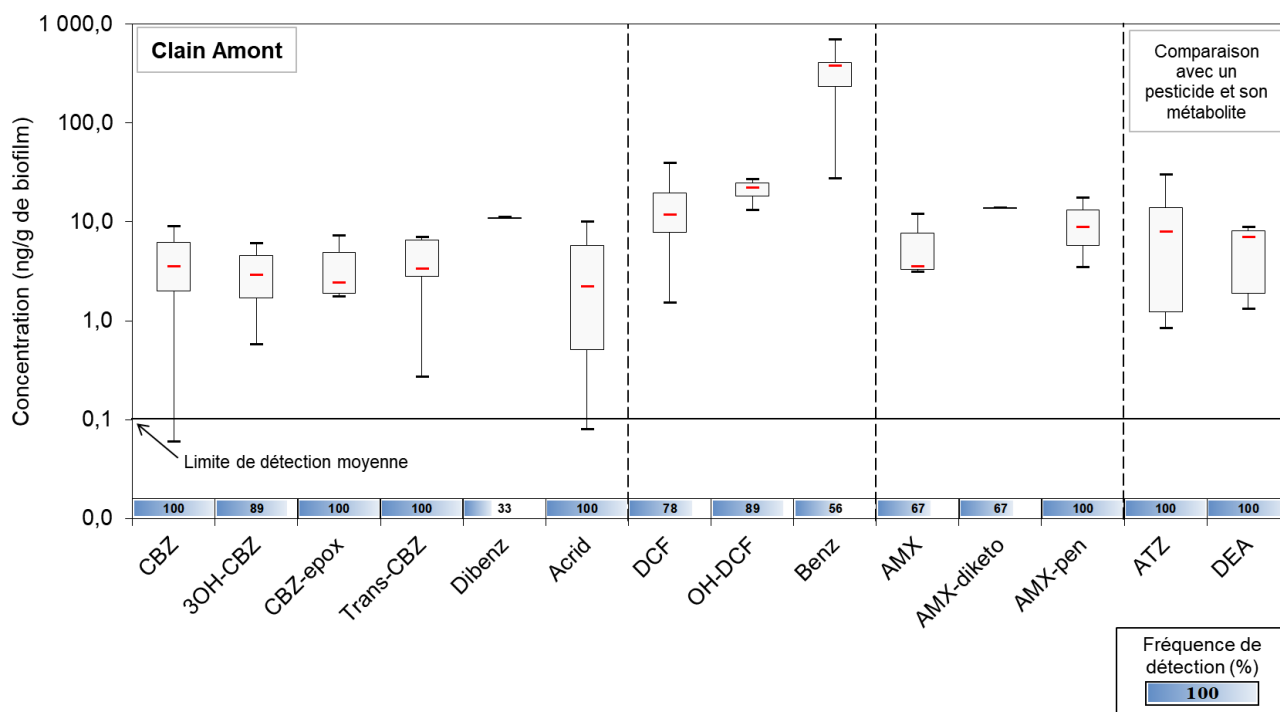


Figure 2 : Concentrations moyennes et fréquences de détection des composés parents et de leurs produits de dégradation associés dans les biofilms du site amont du Clain, entre janvier et décembre 2018 (n = 9)

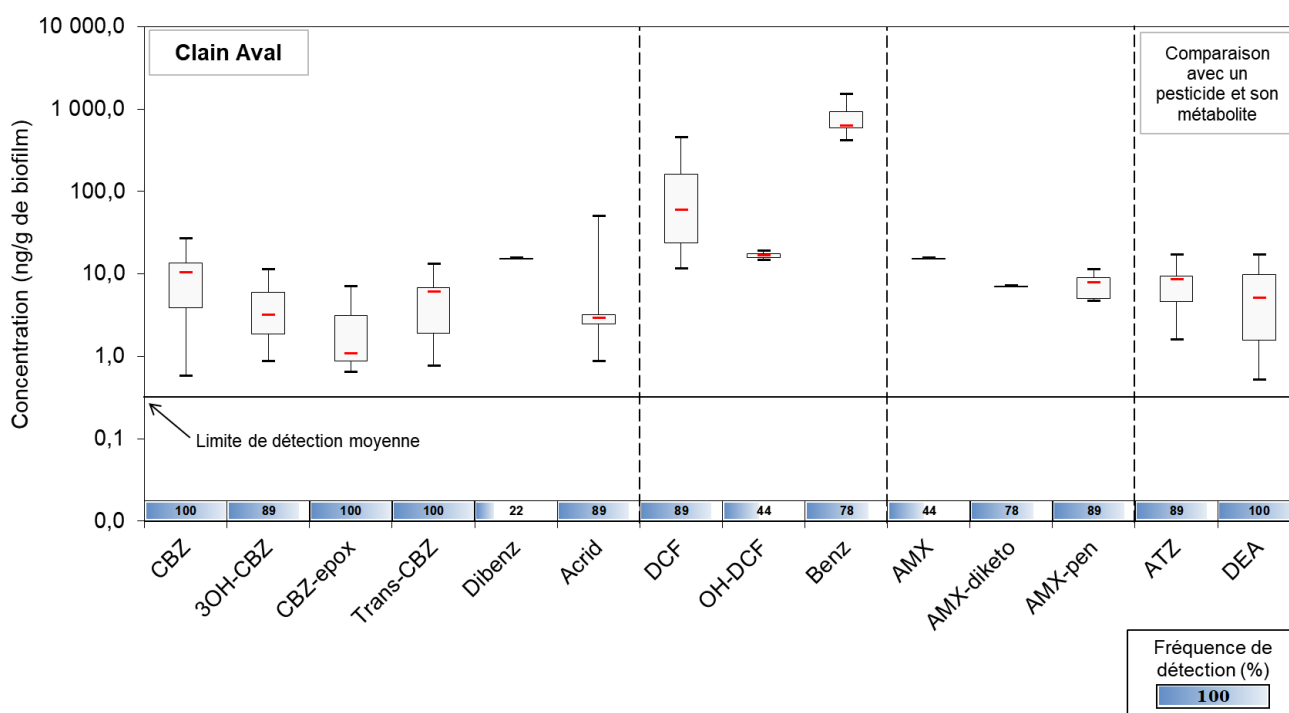


Figure 3 : Concentrations moyennes et fréquences de détection des composés parents et de leurs produits de dégradation associés dans les biofilms du site aval du Clain, entre janvier et décembre 2018 (n = 9)

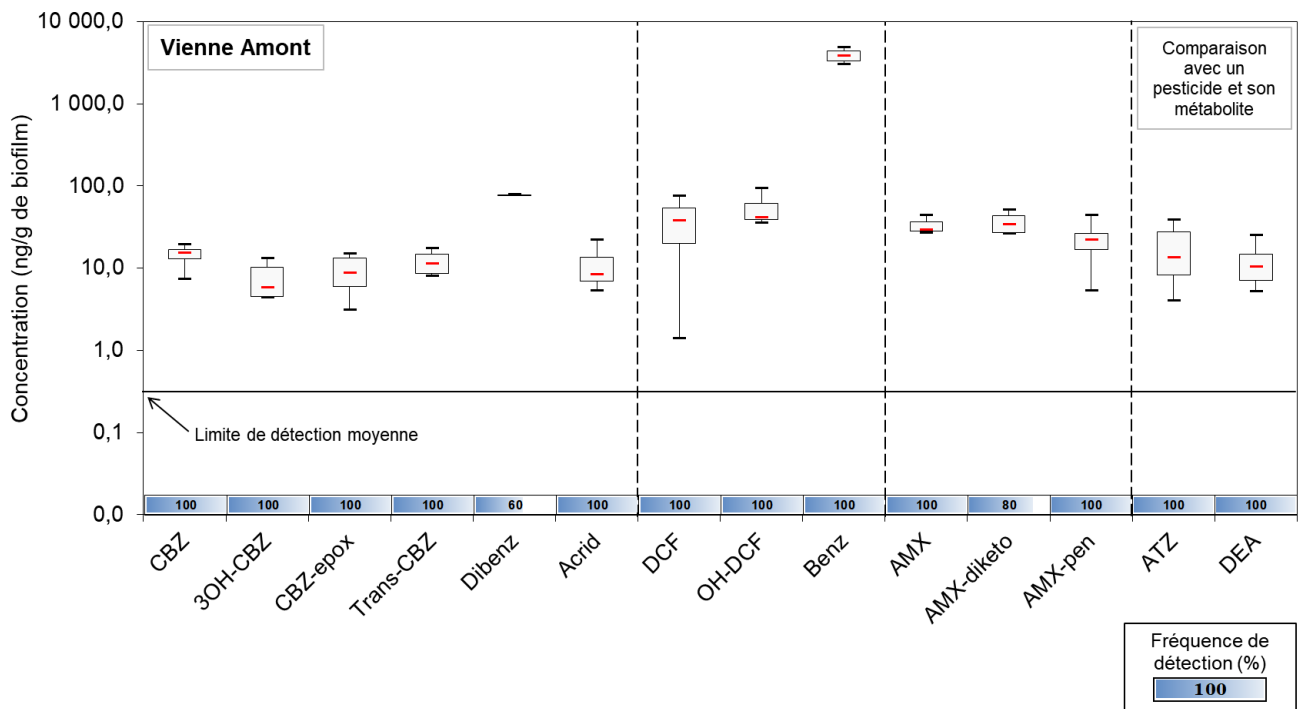


Figure 4 : Concentrations moyennes et fréquences de détection des composés parents et de leurs produits de dégradation associés dans les biofilms du site amont de la Vienne, entre avril et août 2018 (n = 5)

### III.2. Evolution dans le temps des teneurs

Les Figures 5, 6 et 7 mettent en parallèle les teneurs en différents composés ciblés mesurées chaque mois dans les biofilms, et les débits mensuels moyens du Clain et de la Vienne.

#### III.2.1. Sites « amont »

Au site amont du Clain, la CBZ et l'AMX ainsi que leurs produits de dégradation ont des comportements similaires au cours d'une année. Toutes les molécules présentent un premier pic de teneurs en février 2018 (à l'exception de la CBZ-epox), puis un second pic plus important (maximum) en août, suivi d'une diminution progressive jusqu'en novembre, avant une augmentation finale des teneurs en décembre. Les fortes concentrations observées au mois d'août peuvent être expliquées par la période d'étiage qui conduit à une baisse du débit du Clain ( $2,27 \text{ m}^3 \text{ s}^{-1}$ ). En revanche, les autres pics de teneurs (en février et décembre) sont plutôt observés en hiver, lors des forts régimes hydrologiques. La CBZ ne soignant pas des pathologies hivernales, il n'y a vraisemblablement pas de lien avec une saisonnalité de consommation. Le DCF et ses produits de dégradation ne montrent en revanche aucune évolution temporelle caractéristique. Les teneurs en Benz dans les biofilms sont particulièrement élevées au cours des trois premiers mois de l'année et aussi en juillet, puis elles diminuent fortement jusqu'à rejoindre des teneurs comparables à celles du DCF et du OH-DCF.

Sur la Vienne, la CBZ et ses produits de dégradation présentent un pic en avril, avant de diminuer progressivement jusqu'en juin. L'AMX et ses produits de dégradation tendent également à présenter un pic de teneur à la même période (décalé en mai pour l'AMX-diketo). Ces augmentations semblent cependant indépendantes de l'évolution mensuelle

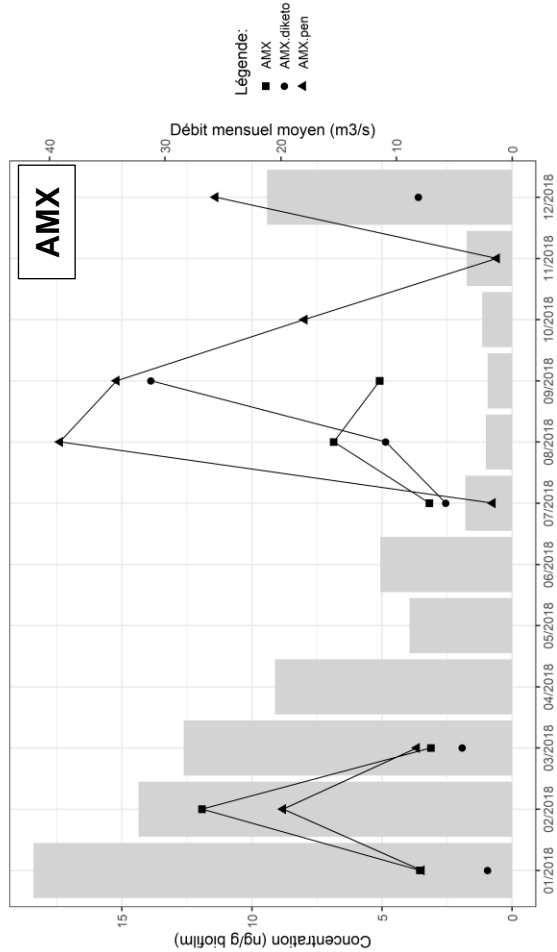
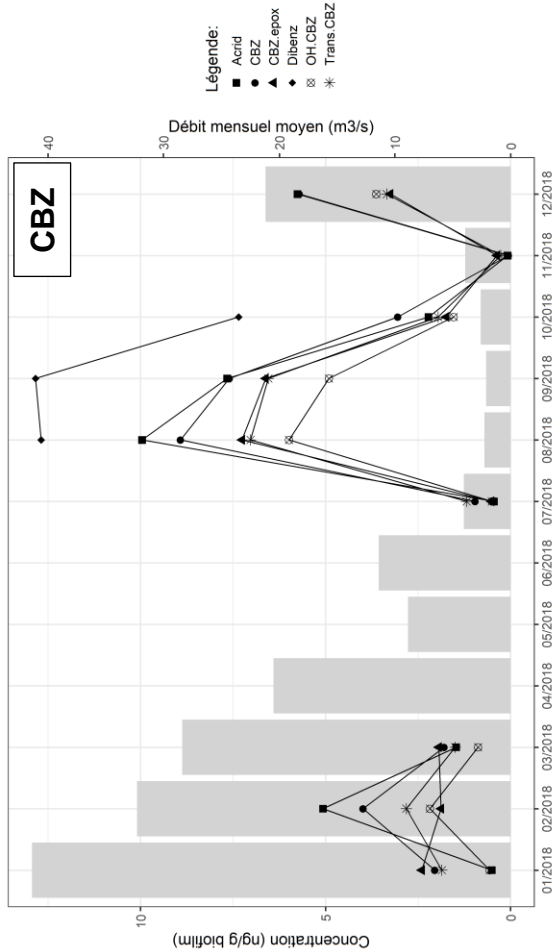
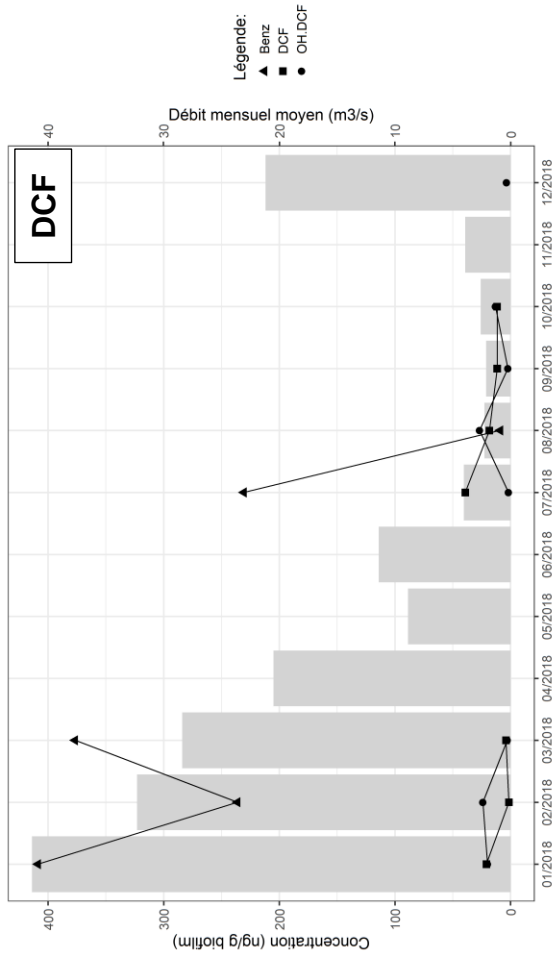
des débits de la rivière. Tout comme au site amont du Clain, les teneurs en DCF et OH-DCF restent stables pendant toute la période d'échantillonnage, tandis que la Benz atteint un maximum en mai 2018.

Les résultats obtenus dans les deux rivières montrent que les teneurs en produits de dégradation varient significativement au cours d'une année avec des périodes distinctes de plus ou moins grande présence dans les biofilms. La similitude d'évolution des composés parents et de leurs produits de dégradation associés suggèrent qu'ils sont apportés en même temps et par le même mécanisme ce qui exclut vraisemblablement la biodégradation dans le biofilm comme source de certains métabolites.

### **III.2.2. Site « aval »**

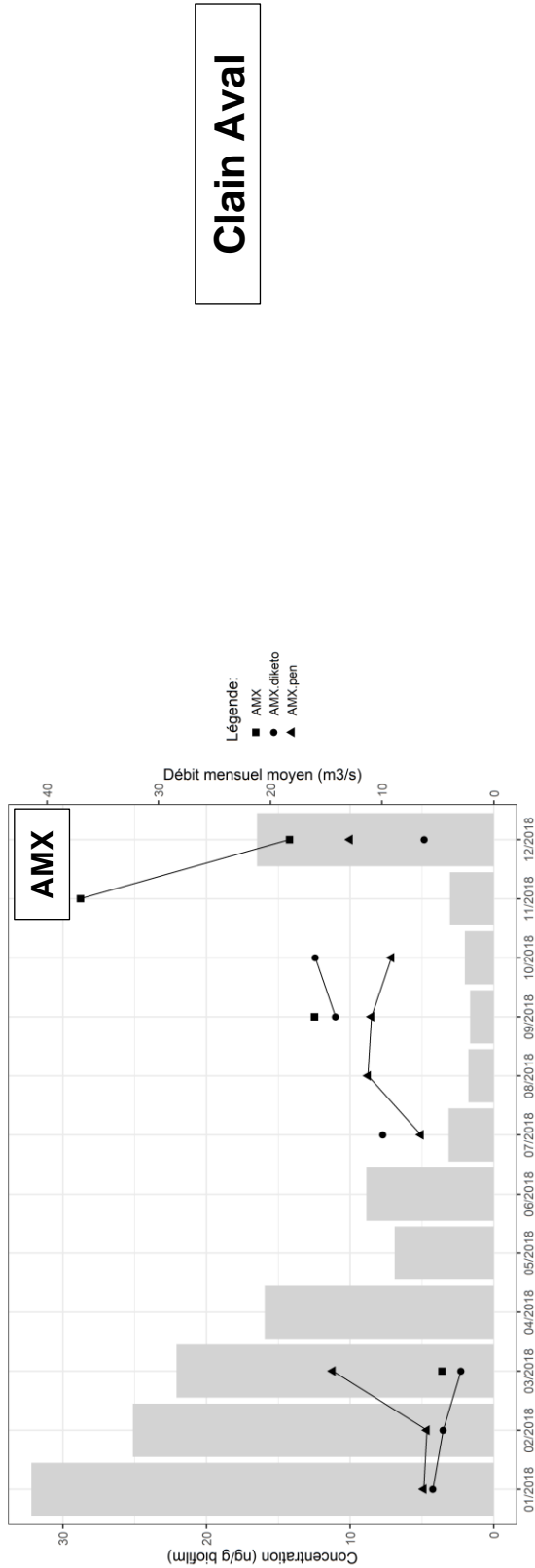
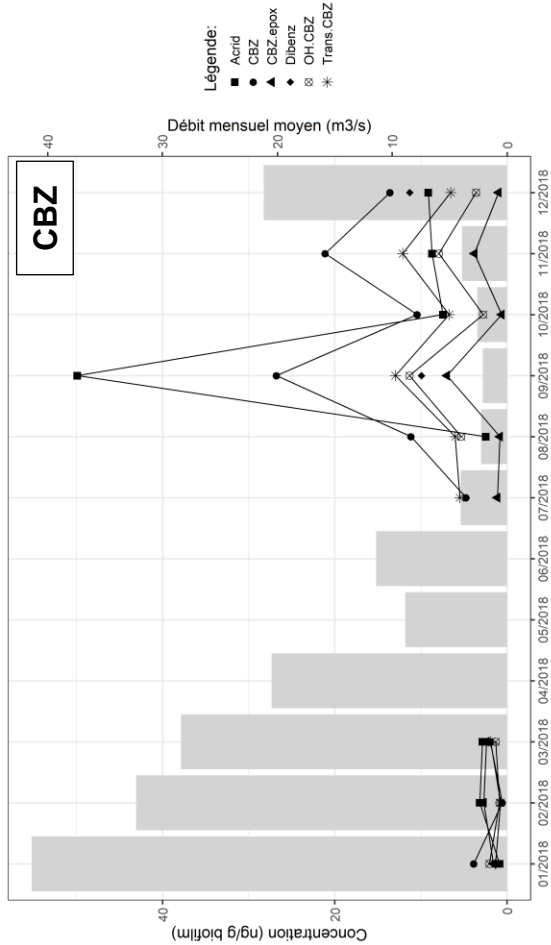
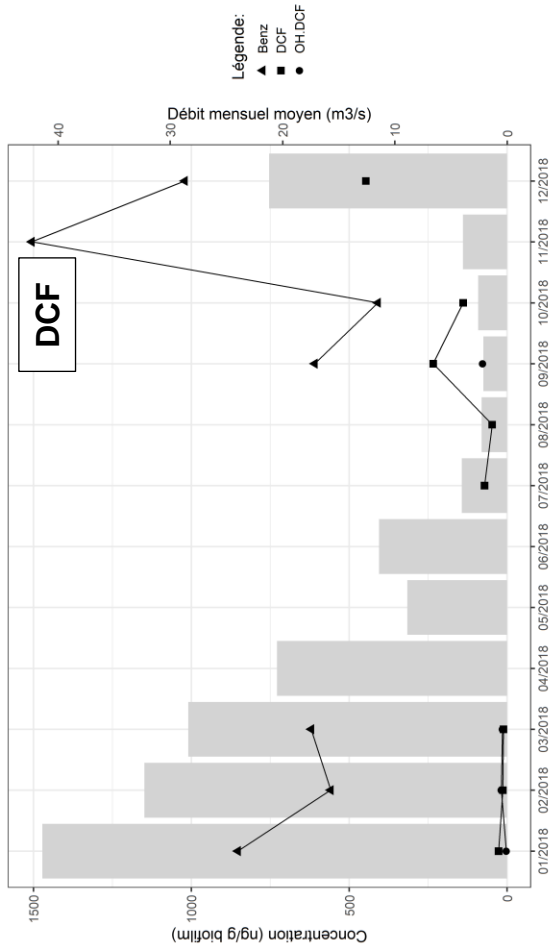
En aval direct de la STEU de Poitiers, les teneurs en CBZ et ses produits de dégradation suivent aussi une évolution relativement similaire dans les biofilms. L'évolution temporelle des teneurs est ainsi caractérisée par deux pics de concentration : un en septembre 2018, pendant la période d'étiage, et un autre un peu moins marqué en novembre. Les profils d'évolution des teneurs en DCF et ses produits de dégradation présentent également quelques similitudes entre l'amont et l'aval. Ainsi, les composés suivent des évolutions relativement similaires, excepté l'OH-DCF dont le pic de teneurs à l'étiage apparaît décalé d'un mois. La mise en évidence de la même similitude en aval entre les composés parents et leurs produits de dégradation tend à confirmer que les produits de dégradation retrouvés dans les biofilms trouvent principalement leur origine dans les rejets de la STEU.

En revanche, pour l'AMX, les concentrations en composé parent et ses produits de dégradation présentent moins de similitudes avec les évolutions observées en amont si ce n'est l'augmentation des teneurs pendant la période d'étiage.



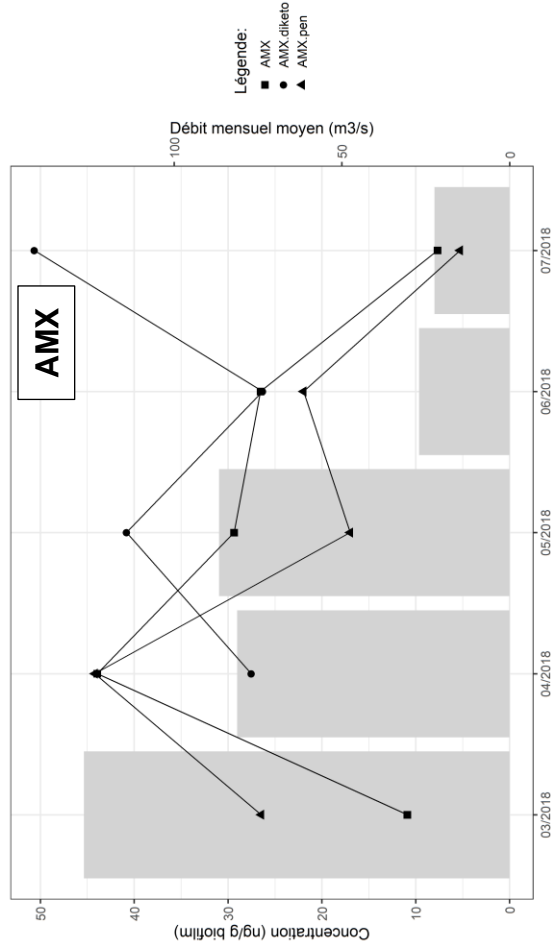
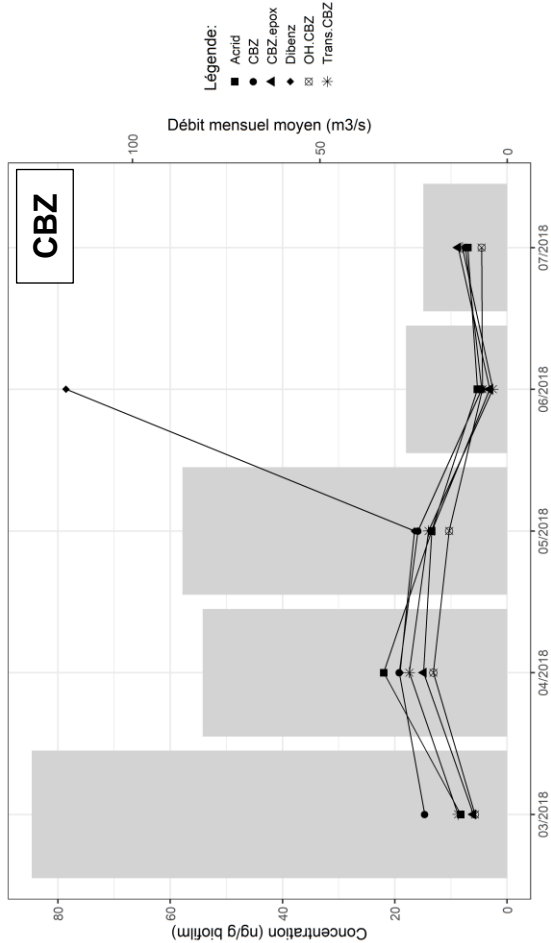
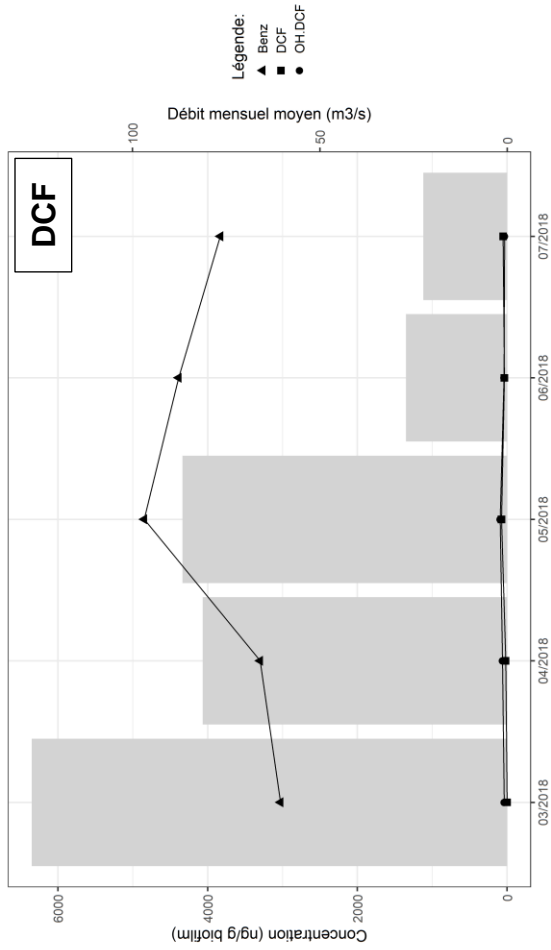
**Clain Amont**

Figure 5 : Débit mensuel moyen de la rivière et évolution au cours du temps des teneurs en composés parents et leurs produits de dégradation associés dans les biofilms du site amont du Clain



**Clain Aval**

Figure 6 : Débit mensuel moyen de la rivière et évolution au cours du temps des teneurs en composés parents et leurs produits de dégradation associés dans les biofilms du site aval du Clain



**Vienne Amont**

Figure 7 : Débit mensuel moyen de la rivière et évolution au cours du temps des teneurs en composés parents et leurs produits de dégradation associés dans les biofilms du site amont de la Vienne

## IV. DISCUSSION

### IV.1. Large présence des produits de dégradation de médicaments

Au niveau des rivières étudiées (Clain amont et Vienne), l'ensemble des résultats mettent en lumière une large présence des produits de dégradation de médicaments avec la présence au moins une fois des sous-produits étudiés, certains étant détectés dans 100% des échantillons analysés (CBZ-epox, Trans-CBZ, Acrid, AMX-pen pour le Clain, et tous sauf Dibenz et AMX-diketo pour la Vienne). Les concentrations mesurées de ces produits de dégradation s'avèrent du même ordre de grandeur que les composés parents voire parfois plus élevées.

Il ressort ainsi que la contamination par les produits de dégradation de médicaments est aussi conséquente que la contamination par des métabolites de pesticides. De même elle pourrait se révéler autant à risque pour les milieux aquatiques en raison des activités et/ou effets de ces composés.

### IV.2. Différences suivant les rivières

La comparaison de données en produits de dégradation de médicaments relevés sur le Clain (amont) et sur la Vienne met en évidence une différence dans les fréquences de détection ainsi que les concentrations globalement plus élevées dans les biofilms de la Vienne. Ces différences pourraient s'expliquer par des niveaux d'anthropisation différents entre les deux bassins versants. En effet, le bassin de la Vienne, dont la longueur totale s'élève à 372 km, couvre une superficie de 21 157 km<sup>2</sup>, et alimente une population de 1 030 248 habitants<sup>41</sup>. Le Clain, quant à lui, a une longueur totale de 144 km, couvrant une superficie de 3 200 km<sup>2</sup>, avec une population de 285 000 habitants<sup>42</sup>. Les deux sites d'intérêt sont situés dans le tronçon aval de leurs bassins versants respectifs, c'est-à-dire en aval de nombreuses pressions de rejet. Les niveaux de teneurs retrouvés en produits de dégradation (et composés parents) dans les biofilms semblent ainsi suivre le niveau d'anthropisation des bassins versants.

Toutefois, les différences de niveaux de contamination pourraient être aussi liées aux caractéristiques physico-chimiques des rivières qui *in extenso* impactent la composition et la capacité du biofilm à fixer des contaminants. Le Tableau 2 présente quelques-uns de ces paramètres suivis entre 2012 et 2019 sur le Clain et la Vienne à proximité des sites de prélèvement<sup>43</sup>. La Vienne ayant une concentration en matière organique (COD) plus élevée que le Clain, et le Clain un pH et une force ionique (conductivité et concentration en ions calcium) plus importants que la Vienne, ceci pourrait justifier la différence de contamination des biofilms entre les deux cours d'eau. En effet, Zhang *et al.* (2019)<sup>44</sup> ont étudié les effets de la matière organique naturelle, du pH et de la force ionique sur la photodégradation d'un antibiotique (l'oxytétracycline). Leurs résultats montrent que la matière organique naturelle peut inhiber la dégradation alors que le pH et la force ionique la favorisent. Ainsi, dans l'eau de la Vienne, les composés ciblés seraient moins dégradés que dans le Clain, ce qui favoriserait leur persistance dans les biofilms.

Tableau 2 : Physico-chimie moyenne du Clain à Saint-Benoît et de la Vienne à Valdivienne entre 2012 et 2019<sup>43</sup>

|               | pH (unités pH)     | Conductivité (µS/cm) | COD (mg C/L)       | [Ca <sup>2+</sup> ] (mg Ca/L) |
|---------------|--------------------|----------------------|--------------------|-------------------------------|
| <b>Clain</b>  | 8,1 ± 0,2 (n = 66) | 573 ± 58 (n = 65)    | 2,7 ± 0,9 (n = 61) | 92,2 ± 9,1 (n = 33)           |
| <b>Vienne</b> | 7,6 ± 0,2 (n = 23) | 178 ± 51 (n = 23)    | 5,7 ± 1,2 (n = 21) | 13,1 ± 4,4 (n = 15)           |

### IV.3. Rôle des rejets de STEU dans la pseudo-persistence

La comparaison entre les sites amont et aval du Clain montre que la STEU de Poitiers ne contribue pas à la diversification des composés dans le milieu, et notamment les produits de dégradation de médicaments. Effectivement, en moyenne, sept de ces molécules sur neuf ont été détectées dans les biofilms, que ce soit en amont ou en aval de la STEU.

Cependant, un enrichissement en certaines molécules ciblées est observé au rejet de la STEU de Poitiers, à des degrés différents. Ainsi, en moyenne, le DCF est 8 fois plus concentré dans les biofilms de l'aval, l'Acrid 3 fois, la CBZ 2,5 fois, la Benz 2 fois, et la Trans-CBZ ainsi que la 3OH-CBZ sont 1,5 fois plus concentrées. Cet apport est continu notamment pour le DCF et la CBZ qui présentent systématiquement des teneurs plus élevées au rejet de la STEU, alors que pour les produits de dégradation, l'augmentation n'est observée que ponctuellement. Ce rejet continu de composés parents dans le milieu aquatique les rend « persistants », même s'ils sont facilement dégradés dans le cours d'eau, surtout le DCF qui est, par exemple, rapidement photolysable en conditions environnementales ( $t_{1/2} = 9,6 \pm 1,2 \text{ h}^{45}$ ). Il s'agit donc d'une « pseudo-persistence » des composés parents dans le milieu.

## V. CONCLUSION

Cette étude met en évidence l'accumulation comparable de molécules pharmaceutiques ainsi que de leurs produits de dégradation dans les biofilms épilithiques de rivières. Alors que les composés parents sont connus pour leur pseudo-persistence dans le milieu, il ressort que leurs produits de dégradation le sont aussi et à des concentrations globalement du même ordre de grandeur que leurs molécules mères.

Ce constat suggère qu'une prise en considération de la présence des produits de dégradation de médicaments doit être considérée au même titre que les métabolites de pesticides puisque leur toxicité reste d'ampleur similaire à leurs molécules mères. Par ailleurs il manque encore aujourd'hui des données quant à leur durée de vie environnementale afin de mieux appréhender le risque pour les milieux aquatiques.

## Références bibliographiques

- (1) Laurent, É. Évaluation de l'état de contamination des bassins versants par les résidus de médicaments : utilisation des biofilms épilithiques comme marqueur d'imprégnation du milieu. **2013**, 224.
- (2) Patel, M.; Kumar, R.; Kishor, K.; Mlsna, T.; Pittman, C. U.; Mohan, D. Pharmaceuticals of Emerging Concern in Aquatic Systems: Chemistry, Occurrence, Effects, and Removal Methods. *Chem. Rev.* **2019**, 119 (6), 3510–3673. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00299>.
- (3) *Décision d'exécution (UE) 2018/840 de la Commission du 5 juin 2018 établissant une liste de vigilance relative aux substances soumises à surveillance à l'échelle de l'Union dans le domaine de la politique de l'eau en vertu de la directive 2008/105/CE du Parlement européen et du Conseil et abrogeant la décision d'exécution (UE) 2015/495 de la Commission [notifiée sous le numéro C(2018) 3362]*; 2018; Vol. 141.
- (4) Foster, H. R.; Burton, G. A.; Basu, N.; Werner, E. E. Chronic Exposure to Fluoxetine (Prozac) Causes Developmental Delays in Rana Pipiens Larvae. *Environ. Toxicol. Chem.* **2010**, 29 (12), 2845–2850. <https://doi.org/10.1002/etc.345>.
- (5) Mira, P.; Solé, M.; Maria J., L. de A.; Damia, B. Endocrine Disruptors in Sewage Treatment Plants, Receiving River Waters, and Sediments: Integration of Chemical Analysis and Biological Effects on Feral Carp. *Environ. Toxicol. Chem.* **2002**, 21 (10), 2146–2156.
- (6) Liebig, M.; Fernandez, Á. A.; Blübaum-Gronau, E.; Boxall, A.; Brinke, M.; Carbonell, G.; Egeler, P.; Fenner, K.; Fernandez, C.; Fink, G.; Garric, J.; Halling-Sørensen, B.; Knacker, T.; Krogh, K. A.; Küster, A.; Löffler, D.; Cots, M. Á. P.; Pope, L.; Prasse, C.; Römbke, J.; Rönnefahrt, I.; Schneider, M. K.; Schweitzer, N.; Tarazona, J. V.; Ternes, T. A.; Traunspurger, W.; Wehrhan, A.; Duis, K. Environmental Risk Assessment of Ivermectin: A Case Study. *Integr. Environ. Assess. Manag.* **2010**, 6 (S1), 567–587. <https://doi.org/10.1002/ieam.96>.
- (7) Heye, K.; Becker, D.; Lütke Eversloh, C.; Durmaz, V.; Ternes, T. A.; Oetken, M.; Oehlmann, J. Effects of Carbamazepine and Two of Its Metabolites on the Non-Biting Midge Chironomus Riparius in a Sediment Full Life Cycle Toxicity Test. *Water Res.* **2016**, 98, 19–27. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2016.03.071>.
- (8) Han, E. J.; Lee, D. S. Significance of Metabolites in the Environmental Risk Assessment of Pharmaceuticals Consumed by Human. *Sci. Total Environ.* **2017**, 592, 600–607. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.03.044>.
- (9) Drug Bank - Diclofenac. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00586> (accessed Jul 21, 2020).
- (10) Drug Bank - Carbamazepine. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00564> (accessed Jul 21, 2020).
- (11) Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). *Avis de l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et Du Travail Relatif à l'évaluation de La Pertinence Des Métabolites de Pesticides Dans Les Eaux Destinées à La Consommation Humaine*, 2019.
- (12) Huerta, B.; Rodriguez-Mozaz, S.; Nannou, C.; Nakis, L.; Ruhí, A.; Acuña, V.; Sabater, S.; Barcelo, D. Determination of a Broad Spectrum of Pharmaceuticals and Endocrine Disruptors in Biofilm from a Waste Water Treatment Plant-Impacted River. *Sci. Total Environ.* **2016**, 540, 241–249. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.05.049>.
- (13) Du, B.; Haddad, S. P.; Scott, W. C.; Chambliss, C. K.; Brooks, B. W. Pharmaceutical Bioaccumulation by Periphyton and Snails in an Effluent-Dependent Stream during an Extreme Drought. *Chemosphere* **2015**, 119, 927–934. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.08.044>.
- (14) Wilkinson, J. L.; Hooda, P. S.; Swinden, J.; Barker, J.; Barton, S. Spatial (Bio)Accumulation of Pharmaceuticals, Illicit Drugs, Plasticisers, Perfluorinated Compounds and Metabolites in River Sediment, Aquatic Plants and Benthic Organisms. *Environ. Pollut.* **2018**, 234, 864–875. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.11.090>.

- (15) Burns, A.; Ryder, D. S. Potential for Biofilms as Biological Indicators in Australian Riverine Systems. *Ecol. Manag. Restor.* **2001**, 2 (1), 53–64. <https://doi.org/10.1046/j.1442-8903.2001.00069.x>.
- (16) Aubertreau, E.; Stalder, T.; Mondamert, L.; Ploy, M.-C.; Dagot, C.; Labanowski, J. Impact of Wastewater Treatment Plant Discharge on the Contamination of River Biofilms by Pharmaceuticals and Antibiotic Resistance. *Sci. Total Environ.* **2017**, 579, 1387–1398. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.11.136>.
- (17) Miao, X.-S.; Metcalfe, C. D. Determination of Carbamazepine and Its Metabolites in Aqueous Samples Using Liquid Chromatography–Electrospray Tandem Mass Spectrometry. *Anal. Chem.* **2003**, 75 (15), 3731–3738. <https://doi.org/10.1021/ac030082k>.
- (18) Miao, X.-S.; Yang, J.-J.; Metcalfe, C. D. Carbamazepine and Its Metabolites in Wastewater and in Biosolids in a Municipal Wastewater Treatment Plant. *Environ. Sci. Technol.* **2005**, 39 (19), 7469–7475. <https://doi.org/10.1021/es050261e>.
- (19) Zhao, X.; Metcalfe, C. D. Characterizing and Compensating for Matrix Effects Using Atmospheric Pressure Chemical Ionization Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry: Analysis of Neutral Pharmaceuticals in Municipal Wastewater. *Anal. Chem.* **2008**, 80 (6), 2010–2017. <https://doi.org/10.1021/ac701633m>.
- (20) Hermes, N.; Jewell, K. S.; Wick, A.; Ternes, T. A. Quantification of More than 150 Micropollutants Including Transformation Products in Aqueous Samples by Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry Using Scheduled Multiple Reaction Monitoring. *J. Chromatogr. A* **2018**, 1531, 64–73. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2017.11.020>.
- (21) Scheurell, M.; Franke, S.; Shah, R. M.; Hühnerfuss, H. Occurrence of Diclofenac and Its Metabolites in Surface Water and Effluent Samples from Karachi, Pakistan. *Chemosphere* **2009**, 77 (6), 870–876. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2009.07.066>.
- (22) Gozlan, I.; Rotstein, A.; Avisar, D. Amoxicillin-Degradation Products Formed under Controlled Environmental Conditions: Identification and Determination in the Aquatic Environment. *Chemosphere* **2013**, 91 (7), 985–992. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.01.095>.
- (23) Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). *La Consommation d'antibiotiques En France En 2016*; 2017.
- (24) Rogers, H. R. Sources, Behaviour and Fate of Organic Contaminants during Sewage Treatment and in Sewage Sludges. *Sci. Total Environ.* **1996**, 185 (1), 3–26. [https://doi.org/10.1016/0048-9697\(96\)05039-5](https://doi.org/10.1016/0048-9697(96)05039-5).
- (25) Weigt, S.; Huebler, N.; Strecker, R.; Braunbeck, T.; Broschard, T. H. Zebrafish (*Danio Rerio*) Embryos as a Model for Testing Proteratogens. *Toxicology* **2011**, 281 (1), 25–36. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2011.01.004>.
- (26) van den Brandhof, E.-J.; Montforts, M. Fish Embryo Toxicity of Carbamazepine, Diclofenac and Metoprolol. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **2010**, 73 (8), 1862–1866. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2010.08.031>.
- (27) Bourgeois, B. F. D.; Wad, N. Individual and Combined Antiepileptic and Neurotoxic Activity of Carbamazepine and Carbamazepine-10,11-Epoxy in Mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1984**, 231 (2), 411–415.
- (28) Bleeker, E. A. J.; Van Der Geest, H. G.; Klamer, H. J. C.; De Voogt, P.; Wind, E.; Kraak, M. H. S. Toxic and Genotoxic Effects of Azaarenes: Isomers and Metabolites. *Polycycl. Aromat. Compd.* **1999**, 13 (3), 191–203. <https://doi.org/10.1080/10406639908020563>.
- (29) Triebkorn, R.; Casper, H.; Heyd, A.; Eikemper, R.; Köhler, H.-R.; Schwaiger, J. 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.* **2004**, 68 (2), 151–166. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2004.03.015>.
- (30) Schwaiger, J.; Ferling, H.; Mallow, U.; Wintermayr, H.; Negele, R. D. Toxic Effects of the Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Diclofenac: Part I: Histopathological Alterations and

- Bioaccumulation in Rainbow Trout. *Aquat. Toxicol.* **2004**, *68* (2), 141–150.  
<https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2004.03.014>.
- (31) Davies, N. M.; Anderson, K. E. Clinical Pharmacokinetics of Diclofenac. *Clin. Pharmacokinet.* **1997**, *33* (3), 184–213. <https://doi.org/10.2165/00003088-199733030-00003>.
- (32) Bort, R.; Macé, K.; Boobis, A.; Gómez-Lechón, M.-J.; Pfeifer, A.; Castell, J. Hepatic Metabolism of Diclofenac: Role of Human CYP in the Minor Oxidative Pathways. *Biochem. Pharmacol.* **1999**, *58* (5), 787–796. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(99\)00167-7](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(99)00167-7).
- (33) Schulze, T.; Weiss, S.; Schymanski, E.; von der Ohe, P. C.; Schmitt-Jansen, M.; Altenburger, R.; Streck, G.; Brack, W. Identification of a Phytotoxic Photo-Transformation Product of Diclofenac Using Effect-Directed Analysis. *Environ. Pollut.* **2010**, *158* (5), 1461–1466.  
<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2009.12.032>.
- (34) Ministère des affaires sociales et de la santé. *Bilan de La Qualité de l'eau Au Robinet Du Consommateur Vis-à-Vis Des Pesticides En 2014*; 2016.
- (35) Christian, T.; Schneider, R. J.; Färber, H. A.; Skutlarek, D.; Meyer, M. T.; Goldbach, H. E. Determination of Antibiotic Residues in Manure, Soil, and Surface Waters. *Acta Hydrochim. Hydrobiol.* **2003**, *31* (1), 36–44. <https://doi.org/10.1002/aheh.200390014>.
- (36) Pérez-Parada, A.; Agüera, A.; Gómez-Ramos, M. del M.; García-Reyes, J. F.; Heinzen, H.; Fernández-Alba, A. R. Behavior of Amoxicillin in Wastewater and River Water: Identification of Its Main Transformation Products by Liquid Chromatography/Electrospray Quadrupole Time-of-Flight Mass Spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2011**, *25* (6), 731–742.  
<https://doi.org/10.1002/rcm.4902>.
- (37) *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*; 2000.
- (38) Luo, Y.; Guo, W.; Ngo, H. H.; Nghiem, L. D.; Hai, F. I.; Zhang, J.; Liang, S.; Wang, X. C. A Review on the Occurrence of Micropollutants in the Aquatic Environment and Their Fate and Removal during Wastewater Treatment. *Sci. Total Environ.* **2014**, *473–474*, 619–641.  
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.12.065>.
- (39) Behera, S. K.; Kim, H. W.; Oh, J.-E.; Park, H.-S. Occurrence and Removal of Antibiotics, Hormones and Several Other Pharmaceuticals in Wastewater Treatment Plants of the Largest Industrial City of Korea. *Sci. Total Environ.* **2011**, *409* (20), 4351–4360.  
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.07.015>.
- (40) Rosal, R.; Rodríguez, A.; Perdígón-Melón, J. A.; Petre, A.; García-Calvo, E.; Gómez, M. J.; Agüera, A.; Fernández-Alba, A. R. Occurrence of Emerging Pollutants in Urban Wastewater and Their Removal through Biological Treatment Followed by Ozonation. *Water Res.* **2010**, *44* (2), 578–588. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2009.07.004>.
- (41) EPTB de la Vienne. Territoire d'intervention - Etablissement Public Territorial du Bassin de la Vienne <http://www.eptb-vienne.fr/-Territoire-d-intervention-.html> (accessed Mar 30, 2020).
- (42) Données, cartes, contexte – Clain Sud <https://www.clainsud.fr/nos-rivieres-territoire-geologie/> (accessed Jul 10, 2020).
- (43) Base de données sur la qualité des eaux de surface <http://www.naiades.eaufrance.fr/>.
- (44) Zhang, Y.; Zhao, J.; Zhou, Y.; Qu, J.; Chen, J.; Li, C.; Qin, W.; Zhao, Y.; Peijnenburg, W. J. G. M. Combined Effects of Dissolved Organic Matter, PH, Ionic Strength and Halides on Photodegradation of Oxytetracycline in Simulated Estuarine Waters. *Environ. Sci. Process. Impacts* **2019**, *21* (1), 155–162. <https://doi.org/10.1039/C8EM00473K>.
- (45) Poirier-Larabie, S.; Segura, P. A.; Gagnon, C. Degradation of the Pharmaceuticals Diclofenac and Sulfamethoxazole and Their Transformation Products under Controlled Environmental Conditions. *Sci. Total Environ.* **2016**, *557–558*, 257–267.  
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.03.057>.

