

GENOTOXICITE DES EFFLUENTS HOSPITALIERS
DEVENIR DES CYTOSTATIQUES LORS
D'UN TRAITEMENT D'EPURATION BIOLOGIQUE

*GENOTOXIC ACTIVITY OF HOSPITAL WASTEWATER
BEHAVIOUR OF ANTINEOPLASTIC DRUGS IN WWTP*

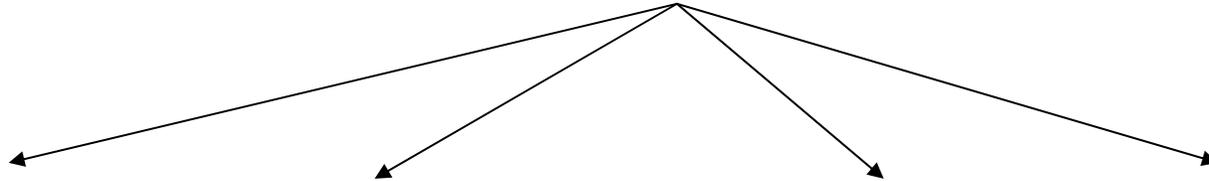
Patrick LEPRAT¹ & Christophe DAGOT²

¹Institut de Biotechnologies (EA3176) et ²LSEE (EA1068)

ENSIL - PARC ESTER TECHNOPOLE - 87068 LIMOGES CEDEX

leprat@ensil.unilim.fr

SUBSTANCES MEDICAMENTEUSES et leurs produits de dégradation dans les eaux



HORMONES

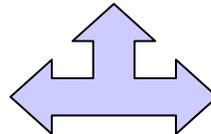
ANTIBIOTIQUES

CYTOSTATIQUES

ANTI-INFLAMMATOIRE

RISQUES POTENTIELS

Santé humaine et animale



Environnement

ORIGINE DES SUBSTANCES MEDICAMENTEUSES

ORIGINE	VECTEUR
HOMMES	Urine, transpiration, vomissements Produits jetés dans systèmes de traitement Eaux insuffisamment traitées
ANIMAUX	Excréments d'animaux traités Médicaments et excrétiens de l'aquaculture
AGRICULTURE	Boues d'épuration / fertilisants Médicaments / pesticides Antibiotiques / arboriculture
HOPITAUX	Rejet déchets dans les systèmes domestiques
INDUSTRIELS	Déchargements légaux de déchets Evacuation illégale par laboratoires

OBJECTIFS GENERAUX

- **Déterminer la nature des polluants pharmaceutiques :**
 - A la source,
 - Eaux résiduaires,
 - Effluents de stations d'épuration,
 - Eaux naturelles,
 - Eau potable.
- **Analyser l'efficacité des stations d'épuration au regard de ces composés**
- **Mesurer les risques potentiels pour l'homme / l'environnement**

NOS TRAVAUX



Effluents hospitaliers : 4 établissements

- **Caractéristiques physico-chimiques**
 - Identique effluent urbain
 - 1 patient = 10 EH (MO)
- **Caractéristiques microbiologiques**
 - Flore totale faible
 - Formes multi-résistantes
- **Caractéristiques toxicologiques**
 - Toxicité globale en Equitox environ 10 fois supérieure
- **Caractéristiques génotoxiques**

NOS TRAVAUX

Mesure de l'activité génotoxique



Validation d'un test sur bactéries

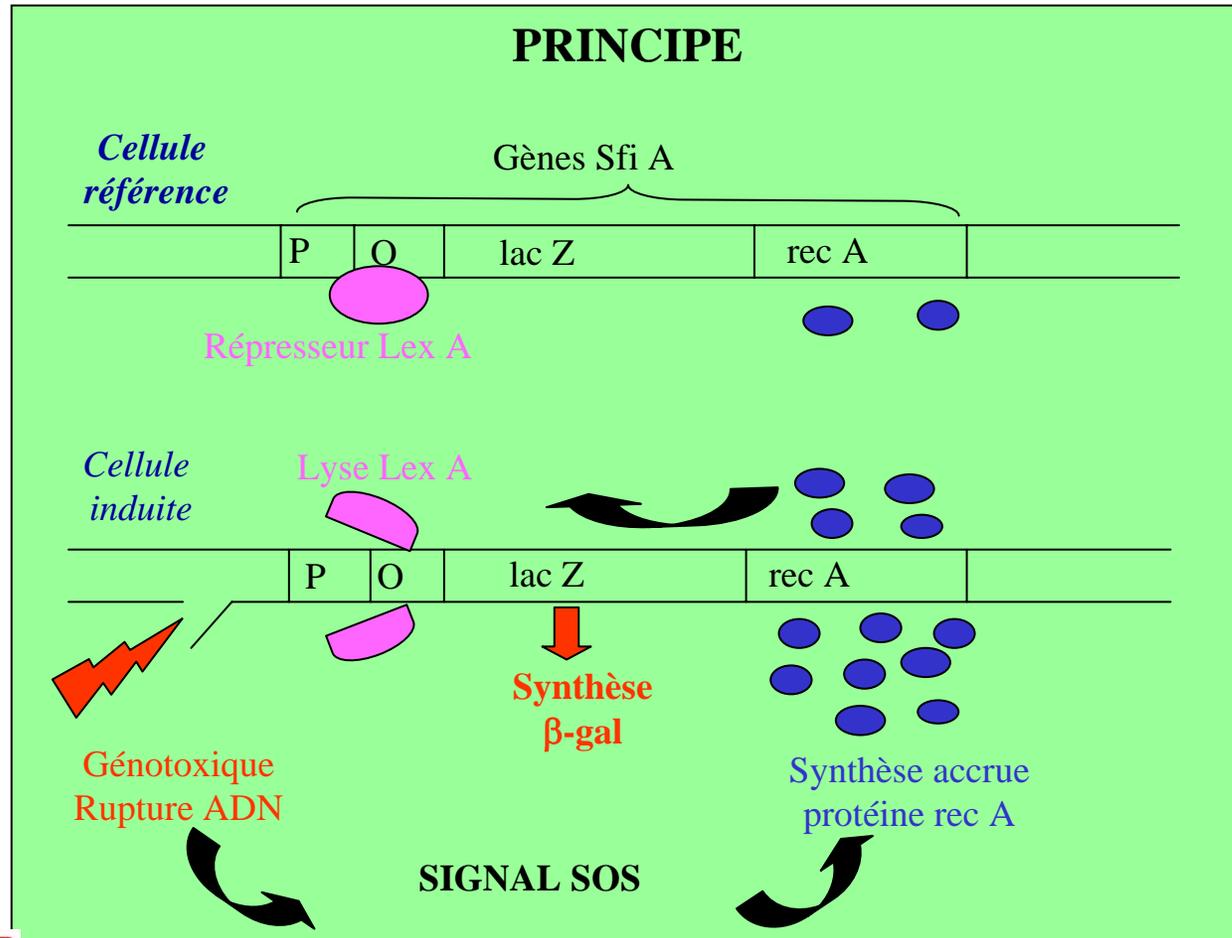
Ames

UmuC

SOS Chromotest

SOS CHROMOTEST*

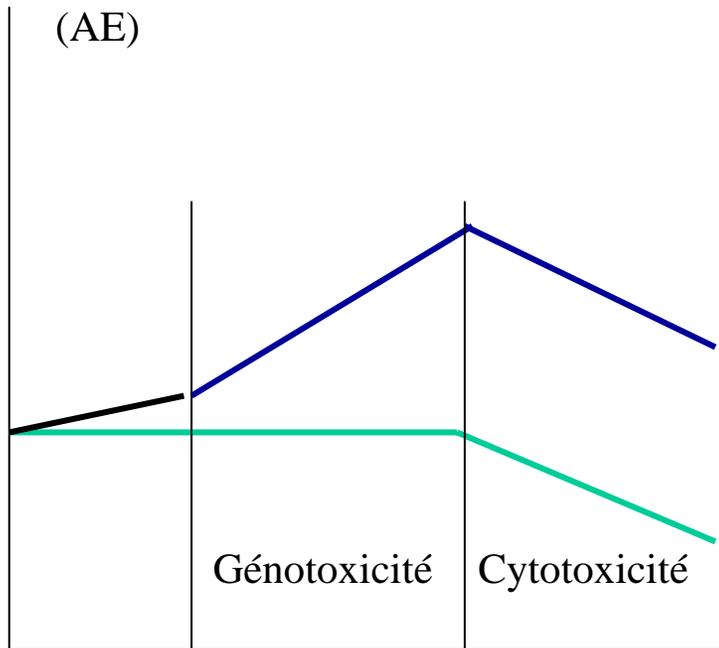
Test global / E. coli PQ37



MESURE DE L'ACTIVITE GENOTOXIQUE

FACTEUR D'INDUCTION : IF

Activité enzymatique
(AE)



(Mutagènes: anticancéreux)

$$IF = \frac{AE \beta\text{galactosidase}}{AE \text{ phosphatase alcaline}}$$

GENOTOXIQUE
si $IF > 1,3$

ACTIVITE GENOTOXIQUE DES EFFLUENTS HOSPITALIERS

**IDENTIFICATION DIRECTE POUR
15% DES ECHANTILLONS**

**IDENTIFICATION APRES CONCENTRATION
POUR 80% DES ECHANTILLONS**

ORIGINE DE LA GENOTOXICITE ?



PRODUITS SPECIFIQUES A L'ACTIVITE HOSPITALIERE
dont
SUBSTANCES MEDICAMENTEUSES



CYTOSTATIQUES

PRINCIPALES MOLECULES ANTI-CANCEREUSES

(données CHU de Limoges)

NOM	CLASSE	% UTILISATION
5-Fluouracile	Antimétabolite	55,70
Cyclophosphamide	Alkylant	21,30
Cytarabine	Antimétabolite	14,10
Methotrexate	Antimétabolite	3,70
Dacarbazine	Alkylant	1,30
Carboplatine	Alkylant	1,60
Cisplatine	Alkylant	1,30
Daunorubicine	Intercalant	0,90



DEVENIR DES CYTOSTATIQUES AU COURS DU TRAITEMENT BIOLOGIQUE D'ÉPURATION

CAS 1: EFFLUENT SYNTHÉTIQUE

(effluent urbain + 8 cytostatiques : 1mM)

CAS 2: EFFLUENT HOSPITALIER GLOBAL

(brut ou concentré)

CAS 3: EFFLUENT SERVICE CHIMIOTHERAPIE

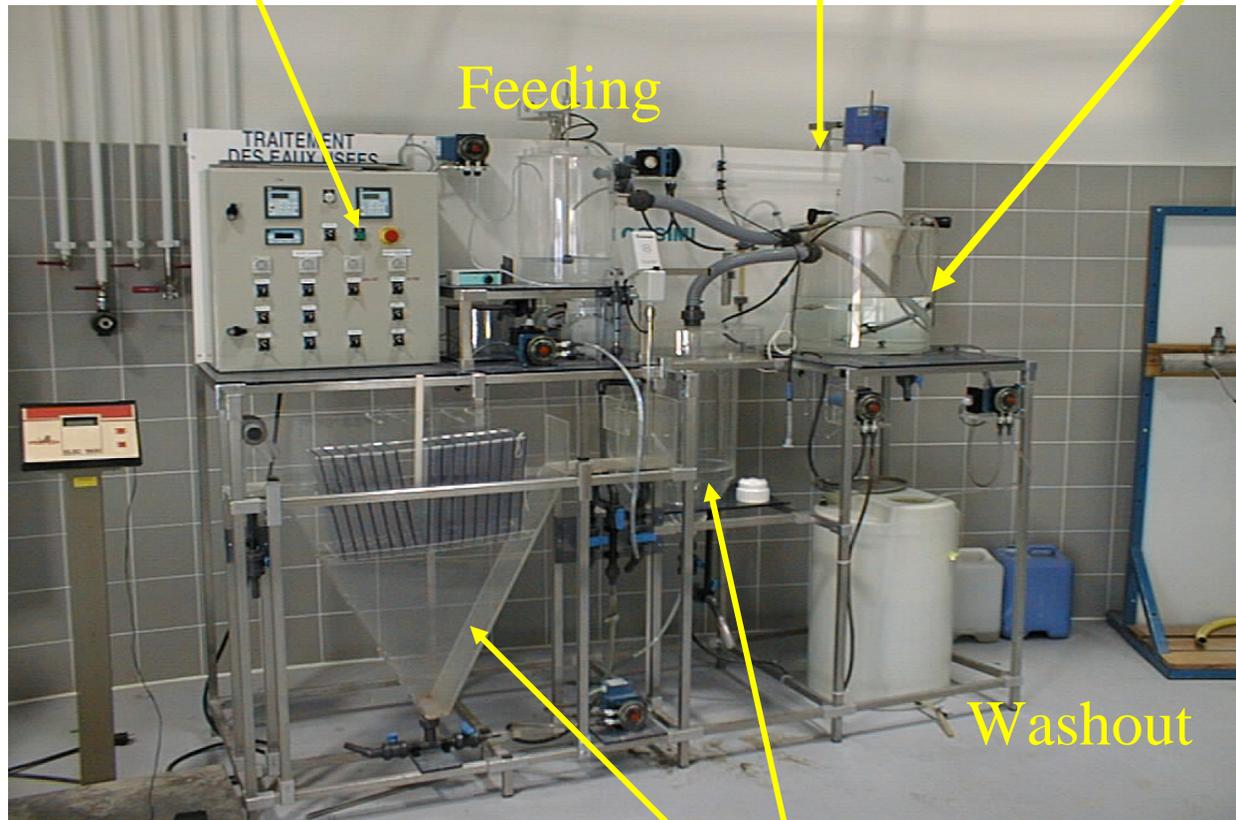
(brut ou concentré)

Simulateur fonctionnel de station d'épuration

Anticancer drugs input

Control and regulation

Activated sludge



CONDITIONS EXPERIMENTALES

* EFFLUENT SYNTHETIQUE

→ Concentration en cytostatiques dans le bassin : 1 à 10 μM

* EFFLUENT GLOBAL

* EFFLUENT CHIMIOOTHERAPIE

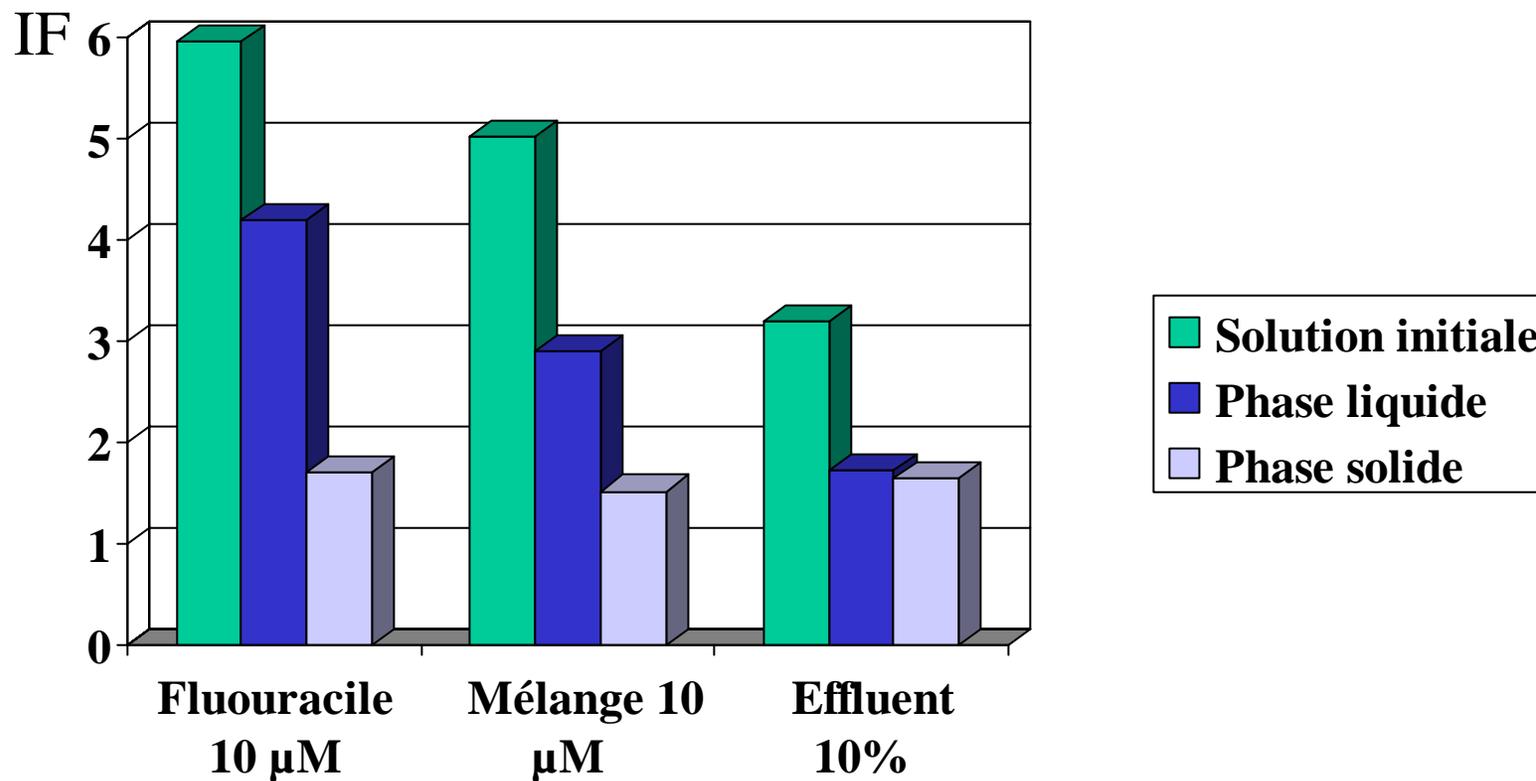
→ 2% (V/V) effluent brut ou concentré

Faible charge : 0,05 kg DCO / kg MVS.jour

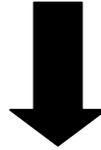
Temps de séjour hydraulique : 16 heures

Age des boues : 20 jours

SYNTHESE DES RESULTATS



RESULTATS



**PAS DE PERTE D'ACTIVITE GENOTOXIQUE
APRES CYCLE CLASSIQUE D'EPURATION**

REPARTITION DES SUBSTANCES ANTICANCEREUSES

50% à 70% dans la phase liquide

30% à 50% dans la phase solide

CONCLUSION

⇒ PRESENCE DE CYTOSTATIQUES DANS LES REJETS HOSPITALIERS : REJETS DE CHIMIOOTHERAPIE

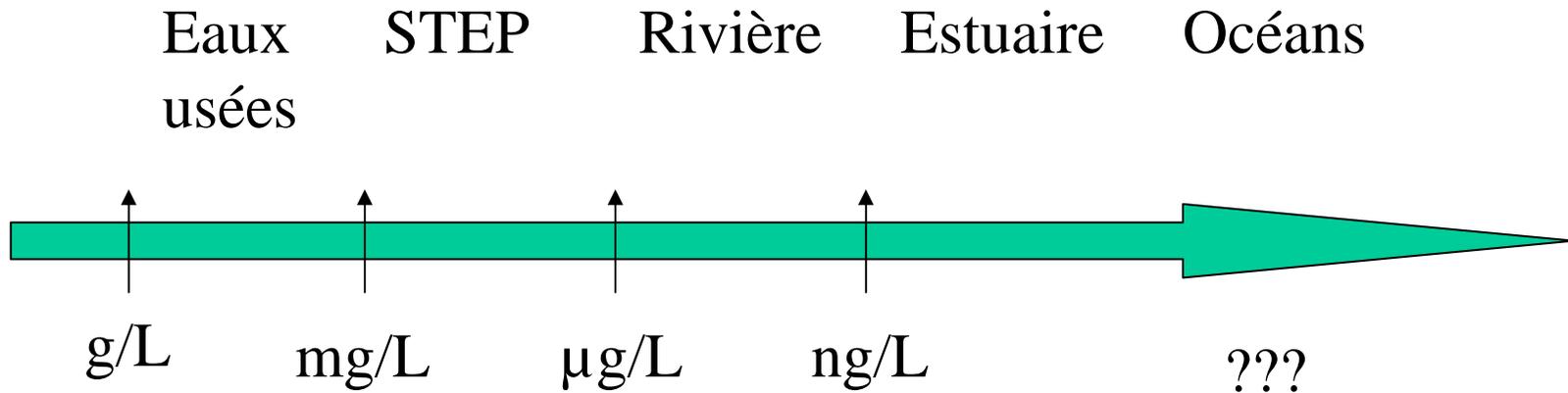
⇒ INEFFICACITE DES TRAITEMENTS BIOLOGIQUES TRADITIONNELS SUR LA METABOLISATION DES ANTICANCEREUX ET DE LEURS PRODUITS DE DEGRADATION



QUELS RISQUES ?

MILIEUX CONCERNES

Médicaments (toutes classes)



QUELS RISQUES ?

Difficulté d'évaluer les risques :

- ⇒ concentrations faibles dans l'eau
- ⇒ métabolites souvent inconnus
- ⇒ nombreuses substances en mélange
- ⇒ test toxicologiques non adaptés

Antibiotiques : développement de bactéries résistantes ?

Hormones : perturbateurs endocriniens ?

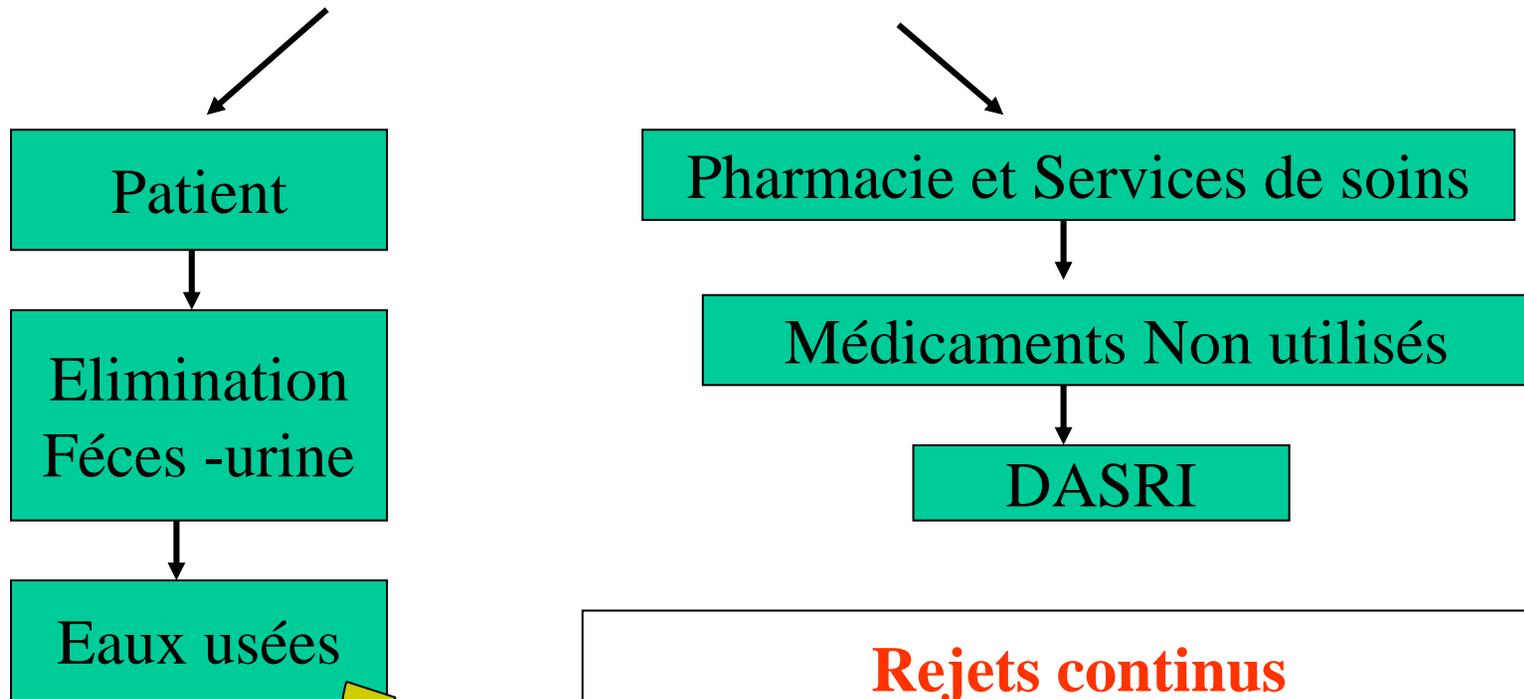
Anticancéreux : cancérigènes, mutagènes ?

ORIGINE DE LA CONTAMINATION :

- industrie chimique et pharmaceutique
 - élevages industriels
- établissements de soins

DEVENIR DES MEDICAMENTS

⇒ Particularité des rejets hospitaliers : nombreuses molécules rejetées en continu et en quantité parfois importante



Rejets continus
= persistance de produits toxiques

DEVENIR DES MEDICAMENTS

Concentrations trouvées dans les eaux usées (anticancéreux)

	Sortie hôpital ($\mu\text{g/L}$)	Entrée STEP ($\mu\text{g/L}$)	Sortie STEP ($\mu\text{g/L}$)	Epuration (%)
5-Fluorouracile	6,7	0	0	-
Etoposide	5,0	0	0	-
Cyclophosphami de	4,4	0,4	0,3	25
Ifosfamide	3,9	0,3	0,1	67
Méthotrexate	28	0,1	0,03	75

DEVENIR DES MEDICAMENTS

Certains sont dégradés dans les eaux usées :

5-FU, étoposide

D'autres ne sont pas dégradés :

transport possible sur plusieurs kms : dérivés du platine et méthotrexate

Certains seraient transformés en métabolites toxiques :

effets additifs et/ou synergiques avec autres substances mal connus

PERSPECTIVES

Encadrer les rejets de médicaments

Développer de nouvelles technologies pour épurer les eaux

Informier et sensibiliser tous les acteurs :

Fabricants

Prescripteurs

Utilisateurs

**GESTION AMONT DANS
LES ETABLISSEMENTS DE SOINS**

IN SITU au niveau des services

ensil

ÉCOLE NATIONALE
SUPÉRIEURE
D'INGÉNIEURS
DE LIMOGES