

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2019

THESES 2019 TOU3 2008

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement  
par

GALAUP MATHILDE

INTERET DE LA PHARMACOLOGIE ENVIRONNEMENTALE DANS LES  
DISPOSITIFS DE PHARMACOVIGILANCE ET D'ADDICTOVIGILANCE:  
UTILISATION DES DONNEES ISSUES DES EAUX USEES OU "WASTEWATER-  
BASED EPIDEMIOLOGY" POUR EVALUER LA CONSOMMATION DES OPIOÏDES  
DANS LE MONDE

08 Mars 2019

Directeur de thèse : JOUANJUS Emilie

**JURY**

Président : Pr BOUTET Elisa, Maître de Conférences universitaire en Toxicologie -  
Sémiologie

1er assesseur : Dr JOUANJUS Emilie, Maître de Conférences universitaire en  
Pharmacologie

2ème assesseur : Dr ELGER Arnaud, Maître de Conférences universitaire en Biologie des  
organismes

**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
**de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier**  
**au 08 janvier 2018**

**Professeurs Emérites**

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SIE P.	Hématologie

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-Universitaires**

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

**Universitaires**

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S.	Mathématiques – Biostat.
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

## Maîtres de Conférences des Universités

### Hospitalo-Universitaires

M. GESTAC P.	Pharmacie Clinique
Mme DE MAS MANSAT V. (*)	Hématologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S.	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

### Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C.	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme BOUTET E. (*)	Toxicologie - Sémiologie
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS-VIATGE C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. Olichon A.	Biochimie
Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
M. Sainte-Marie Y.	Physiologie
M. Stigliani J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALO A.	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

### Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme COOL C.	Physiologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. METSU D.	Pharmacologie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
M. PERES M.	Immunologie
Mme SALABERT A.S	Biophysique

*Cette thèse représente l'aboutissement de mes études en Pharmacie. Et les remerciements qui suivent sont la dernière chose que j'écris pour cette thèse. J'ai repoussé jusqu'au dernier moment cette échéance, ne sachant pas vraiment par qui commencer, de peur d'oublier des personnes qui mériteraient un merci.*

\*\*\*

*Tout d'abord, j'aimerais remercier le Dr Emilie Jouanjus. Pour son support au cours de cette thèse mais surtout pour sa gentillesse et sa patience durant mes études, car son aide m'a été précieuse pour choisir mon orientation. Je vous suis réellement reconnaissante pour tout ce que vous avez fait pour moi. Alors merci.*

*J'aimerais aussi remercier le Pr Elisa Boutet et le Dr Arnaud Elger pour avoir accepté d'être membre de mon jury.*

*Les enfants soit (par ordre de rencontre approximatif) Bibi, Julia & Jean, Doris, Simon, Ségolène, Claudia, Benjamin, Marlène, Ludo, Karine, Jérémie, Claire, Flo-Flo, Doyeon, Rémy, Grég, merci pour ces années. Pour toutes ces journées BU, pour tous les moments de stress, pour tous les moments de détente, pour toutes nos soirées passées ensemble, pour avoir été là à chaque moment joyeux, à chaque galère, je vous remercie. Et je vous remercie d'avance pour la suite. Parce que oui, il y aura une suite. Très fière d'avoir été la « maman » d'une famille si nombreuse.*

\*\*\*

*Merci Marion. D'être ma meilleure amie depuis plus de 20ans. De tout supporter et de rester (et de continuer à toujours sourire autant). Merci.*

\*\*\*

*Merci à ma famille.*

*Merci Papa. Merci Maman. Pour tout le soutien que vous m'avez apporté. Pour tout endurer avec le sourire. Pour toujours tout faire pour que ça aille pour nous. Pour tout le temps que vous nous avez accordé. Pour avoir été là, pour y croire quand moi je n'y croyais pas.*

*On sait tous les trois que ce diplôme, il vous revient au moins à moitié.*

*Merci le raté, merci le petit dernier, merci Bonhomme. Pour ton humour cinglant et pour m'avoir rappelé de ne pas lâcher. Sans toi non plus, je n'y serais pas arrivée.*

## **Sommaire**

Abréviations.....	10
Introduction .....	13
Partie 1 : La consommation illicite des opioïdes.....	15
I.    Opioïdes : pharmacodynamie, pharmacocinétique et potentiel d’abus et de dépendance .....	15
A.    Propriétés pharmacodynamiques des opioïdes .....	15
B.    La pharmacocinétique des opioïdes .....	21
C.    Opioïdes et dépendance.....	28
D.    L’overdose aux opioïdes.....	30
II.    Utilisation illicite des opioïdes : point sur la situation actuelle.....	31
A.    Généralités : Interventions de l’OMS .....	31
B.    La crise des opioïdes en Amérique du Nord.....	32
C.    La situation en Europe.....	35
D.    Bilan en quelques chiffres.....	39
III.    Méthodes épidémiologiques « traditionnelles » de collecte des données de consommation d’opioïdes .....	40
Partie 2 : Wastewater-Based epidemiology : une méthode pour identifier la consommation illégale/abusives d’opioïdes ? .....	43
I.    Etudes de WBE : Protocole et facteurs d’incertitudes .....	45
A.    Protocole.....	45
B.    Stabilité du produit.....	46
1.    Généralités sur la stabilité des opioïdes .....	46
2.    Evaluation de la stabilité des opioïdes.....	49
a.    Stabilité de la morphine .....	49
b.    Stabilité de l’héroïne .....	50
c.    Stabilité de la codéine .....	50
d.    Stabilité de la méthadone .....	51
e.    Stabilité des autres opioïdes.....	51
3.    Conclusion sur la stabilité des opioïdes .....	51
C.    Echantillons : prélèvements et préparations avant analyse .....	52
D.    Méthodes d’analyse.....	53
E.    Le rétro-calcul ou l’ajustement des résultats de l’analyse .....	55

F.	Estimation de la taille de la population.....	57
G.	Le biomarqueur idéal .....	57
1.	La définition du biomarqueur idéal .....	57
2.	Les biomarqueurs « idéaux » pour l'analyse des opioïdes.....	59
a.	Héroïne.....	59
b.	Morphine.....	62
c.	Méthadone .....	62
d.	Codéine .....	64
e.	Autres opioïdes.....	64
II.	Revue de la littérature : Evaluation de la pertinence de l'utilisation de la WBE pour estimer la consommation d'opioïdes médicaments et illicites .....	66
A.	Matériel et méthodes .....	66
B.	Résultats.....	68
C.	Discussion .....	71
D.	Conclusion.....	74
Partie 3 : Impact de la présence des opioïdes dans l'eau sur l'environnement et l'être humain.....		
I.	Les résidus opioïdes retrouvés dans les eaux après traitement par les stations d'épuration .....	77
A.	Systèmes d'épuration des eaux usées : techniques utilisées et efficacité	77
1.	Procédés d'épuration des eaux usées.....	77
2.	Efficacité de l'épuration des eaux .....	80
a.	<i>Temps de rétention dans les boues</i> .....	80
b.	<i>Temps de rétention hydraulique</i> .....	81
c.	<i>Conditions environnementales</i> .....	81
d.	<i>Nature des composants ciblés</i> .....	81
e.	<i>Conclusion sur l'efficacité de l'épuration</i> .....	82
B.	L'épuration des résidus opioïdes .....	83
1.	La morphine.....	83
2.	La codéine .....	84
3.	La méthadone et son métabolite l'2-Ethylidene-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidine .....	85

4.	Le tramadol.....	86
5.	Les autres opioïdes .....	86
6.	Conclusion sur l'épuration des opioïdes .....	87
C.	Présence d'opioïdes dans les eaux traitées .....	88
II.	Impact des opioïdes sur l'environnement et l'être humain.....	90
A.	Les opioïdes et l'environnement .....	90
1.	Evaluation du risque environnemental associé aux médicaments opioïdes : évaluation de la toxicité lors de la soumission de dossiers d'AMM en Europe.....	91
a.	<i>Présentation et intérêt de la « Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use » .....</i>	91
b.	<i>Réflexion concernant l'ERE dans l'Union Européenne .....</i>	95
2.	L'impact des opioïdes sur le système aquatique .....	97
a.	<i>Généralités sur l'impact environnemental des contaminants.....</i>	97
b.	<i>Propriétés communes aux opioïdes .....</i>	98
B.	Impact sur l'être humain : un problème touchant au domaine de la pharmacovigilance ?.....	105
	Conclusion .....	110
	Bibliographie.....	113
	Annexes.....	135

## **Liste des Tableaux**

Tableau 1 : Description des opioïdes prescrits dans le monde .....	17
Tableau 2 : Métabolisme et métabolites des opioïdes pouvant entraîner une dépendance : Récapitulatif .....	26
Tableau 3 : Saisies d'opiacés en 2015.....	37
Tableau 4 : Chiffres démontrant l'impact de la consommation d'opioïdes aux US et en Europe par rapport aux chiffres mondiaux .....	39
Tableau 5 : Etude de la consommation d'opioïdes (tout opioïdes confondus) à travers le monde et entre les différents pays d'Europe (question A)): Résultats du test de Kruskal-Wallis, avec un risque d'erreur alpha de 5% .....	70
Tableau 6 : Etude de la différence de consommation entre les différents opioïdes dans le Monde (question B)): Résultats du test de Kruskal-Wallis, avec un risque d'erreur alpha de 5% .....	71
Tableau 7 : Bioaccumulation : définition des Log P des opioïdes .....	104

## **Listes des Figures**

Figure 1 : Structure chimique commune aux opioïdes .....	16
Figure 2: Nombre de saisies de nouvelles substances psychoactives enregistrée par le système d'alerte précoce (EWS, Early Warning System) de l'UE en 2015 .	38
Figure 3: Nombre de saisies de drogues déclarées en 2015 .....	38
Figure 4 : Méthodologie de la Wastewater-based epidemiology .....	47
Figure 5 : Diagramme de flux de la sélection des études.....	69



## **Abréviations**

6-MAM ou 6-AM: 6-(mono)acétylmorphine

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ATV: Aire tegmental ventrale

BRM: Bioréacteur à membrane

CTD : Commun Technical Document

CYP: Cytochrome

DT<sub>90</sub>: Degradation Time for 90% of a substance to be degraded under laboratory conditions

ECOSAR: Ecological Structure Activity Relationship Predictive Model

EDDP: 2-éthylidine-1,5-diméthyl-3,3 diphénylpyrrolidine

EI : Effet Indésirable

EMA : European Medicines Agency

EMCDDA: Observatoire européen des drogues et des toxicomanies

EMDP: 2-ethyl-5-methyl-3,3-diphenyl-1-pyrroline

EPAR: 'European Periodic Assessment Report

ERE: Evaluation du risque environnemental

EWS : *Early Warning System* ou système de détection précoce

FDA: Food and Drug Administration

GABA: Acide  $\gamma$ -aminobutyrique

GC-SM/SM: Chromatographie en phase gazeuse couplée à de la spectrométrie en tandem

HPLC-SM/SM: Chromatographie en phase liquide à haute performance de masse couplée à de la spectrométrie en tandem

HPRA : Health Product Regulatory Authority

HRT: Temps de rétention hydraulique ou *Hydraulic retention time*

INCB : International Narcotics Control Board

K<sub>oc</sub>: Coefficient d'adsorption

LC-SM/SM: Chromatographie en phase liquide couplée à de la spectrométrie en tandem

Log P: Coefficient de partage eau/octanol

LSD: Diéthylamide de l'acide lysergique  
M3G: Morphine-3-glucuronide  
M6G: Morphine-6-glucuronide  
MHRA: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency  
NOEC: No-observed effect concentration  
OMS: Organisme Mondial de la Santé  
ORL-1: Opiod receptor like 1  
PA: Principe actif  
PAR : Public Assessment Report  
PEC: Concentrations environnementales prédites  
PEC<sub>eaux de surface</sub> : Concentrations environnementales prédites des eaux de surface  
PEC<sub>eaux souterraines</sub> : Concentrations environnementales prédites des eaux souterraines  
Pg-P: Glycoprotéine P  
pH: Potentiel hydrogène  
PNEC: concentration prédite sans effet *sur l'environnement*  
PNEC<sub>eaux souterraines</sub>: PNEC évaluant l'impact sur les eaux souterraines  
PNEC<sub>eaux</sub>: PNEC évaluant l'impact sur le système aquatique  
PNEC<sub>microorganismes</sub>: PNEC évaluant l'impact sur les microorganismes  
PSS: Particules solides en suspension  
PV : Pharmacovigilance  
QR : Quotient de risque  
RCP : Résumé des Caractéristique du Produit  
RMP : Risk Management Plan ou Plan de Gestion de Risque  
RCPG: Récepteur couplé à la protéine G  
SCORE: Sewage Analysis CORE Group – Europe  
SM: Spectrométrie de masse  
SPE: Extraction en phase solide  
SRT: Temps de rétention dans les boues ou *sludge retention time* ou âge des boues  
UE: Union Européen  
UDP : Uridine diphosphate  
UGT: UDP-glucuronosyltransferase

OICS: Organe international de contrôle des stupéfiants

UPLC-SM/SM: chromatographie en phase liquide à haute pression.

US EPA : United States Environmental Protection Agency

WBE: Wastewater-based epidemiology

## **Introduction**

L'impact environnemental de l'être humain est une préoccupation actuelle, de plus en plus médiatisée. Les sujets fréquemment abordés sont l'augmentation du CO<sub>2</sub> et son impact sur l'amincissement de la couche d'ozone, les déforestations, les effets de la pêche intensive mais aussi l'impact des déchets anthropiques, notamment les consommables utilisés quotidiennement, sur la biodiversité et la santé humaine.

Dans ces déchets anthropiques, on retrouve notamment les produits pharmaceutiques qui peuvent avoir un effet sur l'environnement lié à leur production, leur stockage, leur élimination mais aussi leur consommation. En effet, les médicaments éliminés par l'organisme sont libérés dans les eaux dites usées qui sont acheminées vers les stations d'épuration. Malgré le traitement de ces eaux, leurs résidus peuvent se retrouver dans les eaux relâchées dans la nature. Les médicaments et leurs métabolites sont donc présents dans l'environnement, ce qui peut représenter un risque pour les organismes vivants et en particulier pour l'écosystème aquatique. Dans les exemples les plus fréquemment cités, on retrouve la féminisation des poissons de rivière en lien avec la présence de perturbateurs endocriniens tels que l'éthinylestradiol. Cette modification du rapport male/femelle (« sex ratio ») peut constituer une menace pour la survie des espèces impactées en réduisant leur viabilité mais aussi en perturbant l'équilibre de l'écosystème aquatique<sup>1</sup>. Un autre exemple préoccupant est celui lié aux fortes prévalences de la consommation de médicaments antibiotiques. Outre le risque d'augmentation des résistances bactériennes, ces médicaments sont aussi toxiques pour certains types d'algues, tels que les micro algues et les cyanobactéries, car ils diminuent leurs capacités de photosynthèse. Ces organismes étant en bas de la chaîne trophique, une modification de leur survie causerait un impact conséquent sur l'écosystème aquatique<sup>2,3</sup>. Ces deux exemples relèvent du domaine de la pharmacologie environnementale, une discipline qui évalue l'impact du soin et, par conséquent, des médicaments sur l'environnement en étudiant les interactions des médicaments et toxiques avec l'environnement.

- ➔ **Dans cette thèse, nous avons choisi d'étudier l'impact des opioïdes sur l'environnement aquatique en nous interrogeant, par extension, sur les conséquences potentielles sur l'être humain. Nous souhaitons discuter de la possibilité d'envisager les données issues de la Pharmacologie environnementale dans le domaine de la Pharmacovigilance.**

Les substances opioïdes exercent un effet antalgique induit par l'activation des récepteurs opioïdes. Elles sont largement utilisées dans un contexte thérapeutique, et nombre d'entre elles sont les principes actifs de spécialités pharmaceutiques indiquées dans la prise en charge de la douleur d'intensité modérée à intense. Par ailleurs, les substances opioïdes activent le circuit mésocorticolimbique de la récompense et présentent donc un potentiel d'abus et d'addiction. Outre leur utilisation thérapeutique (consommation licite par le biais d'ordonnances), les substances opioïdes, qu'elles soient médicamenteuses ou non, sont également utilisées dans un contexte récréatif (détournement d'usage médicamenteux ou consommation illicite). Les études de pharmacologie environnementale démontrent la présence de substances opioïdes dans les eaux usées. Les concentrations identifiées à l'entrée des stations d'épuration reflétant la consommation de la population en amont, il est ainsi possible de collecter des données sur l'utilisation non seulement licite mais aussi illicite des opioïdes grâce à une méthode épidémiologique nommée la « *Wastewater-Based Epidemiology* » (WBE).

- ➔ **Dans cette thèse, nous nous intéressons aussi à cette méthode, afin d'évaluer son intérêt potentiel dans l'amélioration de la compréhension des prévalences de consommation de substances opioïdes. Ainsi, si cela s'avère possible, nous souhaitons discuter de l'intérêt éventuel de la collection de ces données dans le domaine de l'Addictovigilance.**

## **Partie 1 : La consommation illicite des opioïdes**

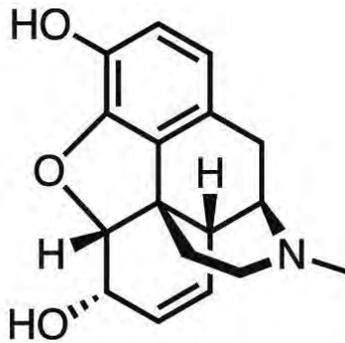
### **I. Opioïdes : pharmacodynamie, pharmacocinétique et potentiel d'abus et de dépendance**

#### **A. Propriétés pharmacodynamiques des opioïdes**

Selon la classification des substances psychoactives proposée par Deniker, les opioïdes entrent dans la catégorie des psychodysléptiques. Leur utilisation peut entraîner les symptômes suivants : sédation, myosis, nausées, bradycardie, bradypnée, constipation, hypothermie, analgésie, prurit, rétention d'urine, indifférence affective, hallucinations et convulsions. Leur consommation entraîne aussi une euphorie et une sensation de bien-être qui peut être à l'origine d'abus. Les médicaments opioïdes sont indiqués dans la prise en charge de la douleur, qu'il s'agisse de douleurs modérées non soulagées par d'autres antalgiques comme le paracétamol ou l'ibuprofène utilisés seuls (par exemple, la codéine) ou de douleurs persistantes intenses ou rebelles aux autres analgésiques (par exemple, le sulfate de morphine). Certains d'entre eux sont utilisés en anesthésie, pour le traitement de la dyspnée et de l'anxiété qu'elle engendre. D'autres sont indiqués dans la toux sèche (ex : la codéine) ou la diarrhée (ex : le racécadotril). Par ailleurs, la buprénorphine haut dosage et la méthadone sont indiquées dans la prise en charge de la dépendance aux opioïdes.

Les opioïdes sont des substances d'origine naturelle ou issues de la synthèse ou de l'hémi-synthèse (*Tableau1*). Les opioïdes d'origine naturelle constituent le groupe des « opiacés » qui proviennent, ou sont dérivés, des alcaloïdes retrouvés dans l'opium. L'opium est issu du latex de la plante *Papaver somniferum* ou pavot à opium, appartenant à la famille des papavéracées. Historiquement, l'opium a été utilisé à des fins thérapeutiques, notamment pour ses vertus calmantes, antalgiques et psychoactives depuis plus de 2 000 ans.

L'ensemble des opioïdes partagent une structure chimique commune ; ce sont des dérivés phénanthrènes possédant deux anneaux « plans » et deux anneaux aliphatiques leur conférant une structure en « T » (*Figure 1*).



**Figure 1 : Structure chimique commune aux opioïdes<sup>4</sup>**

Les substances opioïdes agissent sur les récepteurs opioïdes qui sont des récepteurs couplés à la protéine  $G_i/G_o$  (RCPG). A court terme, l'activation de cette protéine induit des effets inhibiteurs cellulaires dus à l'inhibition de l'adénylate cyclase qui conduit à une diminution de la libération de neuromédiateurs dans la moelle épinière et le système nerveux central. A long terme, l'effet inhibiteur de l'adénylate cyclase s'atténue, d'abord par le biais d'un découplage des RCPG puis d'une diminution du nombre de ces récepteurs (par internalisation et changement de leur taux de synthèse et de dégradation). L'ensemble de ces phénomènes survenant à long terme participent au phénomène de tolérance. Ainsi pour maintenir la même activité lors d'une administration répétée, les doses d'opioïdes doivent progressivement être augmentées<sup>5,6</sup>.

Il existe quatre familles de récepteurs opioïdes ( $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$ , ORL-1) situées au niveau du système nerveux central et périphérique mais aussi au niveau de certaines cellules endocrines et immunitaires. Les récepteurs  $\mu$  sont préférentiellement retrouvés dans la substance grise (notamment dans le thalamus), le striatum, le locus cœruleus, l'aire tegmentale ventrale (ATV) et le noyau du tractus solitaire. Ces récepteurs sont les principaux responsables de l'action des opioïdes et jouent notamment un rôle dans le contrôle de la douleur mais aussi dans la survenue de certains effets indésirables comme les nausées ou la dépression respiratoire. Les récepteurs  $\kappa$  sont retrouvés dans l'hypothalamus, la moelle épinière, le noyau accumbens, la substance noire, l'ATV et le noyau du tractus solitaire. Ces récepteurs participent à l'analgésie spinale et sont modulateurs de l'activité  $\mu$ . Les récepteurs  $\delta$  sont situés dans la moelle épinière, le cortex, le striatum et les noyaux du pont. Ils sont

responsables des propriétés psychodysléptiques (perturbations psychiques de l'activité du système nerveux central) des opioïdes et sont aussi modulateurs de l'activité  $\mu$ . Cela est en partie lié au phénomène d'externalisation des récepteurs  $\delta$  suite à l'activation des récepteurs  $\mu$ . Le dernier type de récepteurs est le récepteur ORL-1 (opioid receptor like-1). On retrouve ces récepteurs dans le cortex, l'amygdale, l'hippocampe postérieur, le thalamus, l'hypothalamus, les noyaux mamillaires, le locus cœruleus et le noyau du raphé dorsal. Ces récepteurs présentent une forte homologie de structure avec les autres récepteurs opioïdes. Cependant, l'affinité des opioïdes pour ces récepteurs est faible.

Tous les opioïdes n'agissent pas de la même manière sur l'ensemble de ces récepteurs ; on observe donc une variation d'effets en fonction de l'opioïde utilisé. En effet, les opioïdes peuvent avoir une activité d'agoniste pur, d'agoniste faible, d'agoniste partiel ou encore d'agoniste-antagoniste (*Tableau 1*). Les opioïdes peuvent être classés en fonction de la puissance de leur activité antalgique, correspondants aux paliers 2 et 3 de la douleur selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Les opioïdes appartenant au palier 2 comme la codéine, le tramadol et la dihydrocodéine sont réservés aux douleurs modérées ; ils sont moins puissants que la morphine. Les antalgiques de palier 3 tels la morphine, le fentanyl, l'oxycodone, la buprénorphine, la nalbuphine ou la méthadone, sont utilisés pour traiter les douleurs fortes ou résistantes aux autres antalgiques car leur puissance est égale ou supérieure à celle de la morphine<sup>5-14</sup>.

***Tableau 1 : Description des opioïdes prescrits dans le monde***<sup>5-13,15</sup>

Molécule	Origine	Cible pharmacologique et nature du ligand	Indication	Pu (unité ?)
Alfentanil	S	Agoniste $\mu, \delta, \kappa$	Analgésique Suppression de l'activité respiratoire chez les patients	/

			mécaniquement ventilés	
Buprenorphine	H	Agoniste partiel des récepteurs $\mu$ et antagoniste des récepteurs $\kappa$	Analgésique pallier III Traitements de substitution à l'héroïne	25 -50
Butorphanol	S	Antagoniste partiel de $\mu$ , agoniste de $\kappa$ et $\delta$	Analgésique	/
Codéine	N	Agoniste $\mu$ et $\kappa$	Analgésique pallier II	1/50
Dextropropoxyphène (AMM en Afrique du Sud)	S	Agoniste $\mu$ et $\delta$	Analgésique pallier II	1/10
Dezocine	S	Agoniste $\mu$ et antagoniste $\kappa$	Analgésique	1
Dihydrocodéine	H	Agoniste $\mu$ et $\kappa$	Analgésique pallier II	1/10
Diprenorphine	S	Antagoniste $\mu$ , $\delta$ et $\kappa$	Usage vétérinaire – Inversé les effets des opioïdes	/
Fentanyl	S	Agoniste $\mu$ /antagoniste $\nu$	Analgésique pallier III	50 - 100
Héroïne (diacéylmorphine ou Diamorphine) <i>Délivré sous</i>	H	Agoniste pur <i>Agoniste <math>\mu</math> et <math>\kappa</math></i>	Analgésique	/

<i>prescription aux UK Usage illicite</i>				
Hydrocodone ou Dihydrocodéinone	H	<i>Agoniste <math>\mu</math> principalement, agoniste <math>\kappa</math> et <math>\delta</math></i>	Antitussif	/
Hydromorphone	H	<i>Agoniste <math>\kappa</math> et <math>\mu</math></i>	Analgésique pallier III	5 - 7
Levorphanol	S	<i>Agoniste <math>\mu</math>, <math>\delta</math>, <math>\kappa</math></i>	Analgésique Prémédication dans le cadre d'une opération	8
Meptazinol	S	<i>Agoniste <math>\mu</math>, <math>\kappa</math>, <math>\delta</math></i>	Analgésique	/
Methadone	S	<i>Agoniste <math>\mu</math> et <math>\delta</math></i>	Traitements de substitution à l'héroïne	1
Morphine	N	<i>Agoniste <math>\mu</math>, <math>\delta</math> et <math>\kappa</math></i>	Analgésique pallier III	1
Nalbuphine	H	<i>Agoniste <math>\kappa</math>, antagoniste <math>\mu</math></i>	Analgésique pallier III	1
Nalmephepene	S	<i>Antagoniste <math>\mu</math> &amp; <math>\kappa</math>, agoniste partiel <math>\mu</math></i>	Réduction de la consommation d'alcool Inversé les effets des opioïdes	/
Nalorphine	S	<i>Agoniste <math>\kappa</math> et antagoniste <math>\mu</math></i>	Antidote des opioïdes	/
Naloxone	S	<i>Antagoniste non sélectif des récepteurs des</i>	Antidote des opioïdes	/

		<i>opioïdes</i>		
Naltrexone	S	<i>Antagoniste non sélectif des récepteurs des opioïdes</i>	Antidote des opioïdes	/
Opium	S	<i>Agoniste <math>\mu</math>, <math>\delta</math> et <math>\kappa</math></i>	Analgésique pallier II	/
Oxycodone	H	<i>Agoniste <math>\kappa</math> et <math>\mu</math></i>	Analgésique pallier III	2
Oxymorphone	H	<i>Agoniste <math>\kappa</math> et <math>\mu</math></i>	Analgésique	10
Pentazocine	S	<i>Agoniste <math>\mu</math> partiel, agoniste <math>\kappa</math></i>	Analgésique	1/3
Pethidine	S	<i>Agoniste <math>\mu</math></i>	Analgésique pallier III	1/5 - 1/10
Propoxyphène	HS	<i>Agoniste <math>\mu</math>, <math>\delta</math> Antagoniste <math>\kappa</math></i>	Analgésique	/
Rémifentanil	S	<i>Agoniste <math>\mu</math>, <math>\delta</math>, <math>\kappa</math></i>	Induction et maintien anesthésie	/
Sufentanil	S	<i>Agoniste <math>\mu</math>, <math>\delta</math>, <math>\kappa</math></i>	Analgésique pallier III Induction et maintien anesthésie	/
Tapentadol	S	<i>Agoniste <math>\mu</math>-opioïde et des propriétés additionnelles d'inhibition de la recapture de la noradrénaline.</i>	Analgésique pallier III	/
Tramadol	S	<i>Agoniste <math>\mu</math>, <math>\kappa</math> Antagoniste du récepteur 5-Hydroxytryptamine 2C</i>	Analgésique pallier II	/

		<i>Activité mixte (action analgésique pas uniquement liée au mécanisme d'action sur les récepteurs opioïdes)</i>		
--	--	--	--	--

*Origine : H : Hémi-synthèse, N : Naturelle S : synthétique*

*Pu : Puissance (par rapport à la morphine)*

## **B. La pharmacocinétique des opioïdes**

Après leur administration, les opioïdes sont absorbés, distribués, métabolisés et éliminés par l'organisme, comme tout médicament. Ces différentes étapes influencent leur devenir dans le corps humain. L'étude de la pharmacocinétique des opioïdes permet notamment d'identifier leurs principaux métabolites (actifs ou non) et leurs principales voies d'élimination, ce qui nous intéresse particulièrement. De fortes variations des paramètres d'absorption inter- et intra-opioïdes existent selon la voie d'administration (ex : sublinguale, injectable, transdermique...) et le type de libération de la forme galénique (ex : libération immédiate, différée). De plus, la majorité des opioïdes se lie faiblement aux protéines plasmatiques, soit entre 20 et 40%. Cependant les molécules les plus lipophiles comme le fentanyl et ses dérivés, la buprénorphine ou la méthadone, ont un taux de liaison à ces protéines plus élevées (entre 70 et 96%) et se lient principalement à l' $\alpha$ -1 glycoprotéine.

Les opioïdes sont principalement métabolisés par le foie. Néanmoins, si l'opioïde est administré par voie orale, l'intestin grêle et l'effet de premier passage hépatique peuvent aussi être responsables de leur métabolisation. Les principales enzymes responsables de cette métabolisation sont les enzymes de phase 1 (cytochromes P450 ou CYP450) et les enzymes de phase 2 (enzymes de conjugaison). Ces dernières métabolisent les opioïdes indépendamment de leur métabolisation par les CYP450. Le métabolisme principal de certains opioïdes peut

donc être lié aux enzymes de phase 1, aux enzymes de phase 2 ou aux deux types d'enzymes (*Tableau 2*).

- Métabolisme principal lié aux enzymes de phase 1

Dans le cas du **fentanyl**, du **sulfentanil** et de l'**alfentanyl**, le CYP 3A4 est responsable d'une déalkylation produisant des métabolites inactifs. Le CYP 3A4 est aussi responsable de la métabolisation du **dextropropoxyphène** et du **propoxyphène** : il permet respectivement la formation de norpropoxyphène et de norpropoxyphène par N-déméthylation.

On retrouve aussi cette N-déméthylation par le CYP 3A4 dans le métabolisme de l'**oxycodone** et de l'**hydrocodone** qui est respectivement responsable de la formation des métabolites actifs suivants : la noroxycodone et la norhydrocodone. L'oxycodone et l'hydrocodone sont aussi métabolisés par le CYP 2D6 pour donner des métabolites actifs : l'oxymorphone est produite par l'O-déméthylation de l'oxycodone et l'hydromorphone est produite par l'O-déméthylation de l'hydrocodone. L'oxymorphone est aussi métabolisée par le CYP 3A4 (N-déméthylation) et par le CYP 2D6 (O-déméthylation) permettant ainsi la production de nombreux métabolites. La **méthadone** est elle aussi métabolisée par de nombreux cytochromes dont le CYP 2D6 et le CYP 3A4. Les métabolites produits par la méthadone sont obtenus par N-déméthylation ou N-déalkylation puis par cyclisation. Ces métabolites, tel que l'EDDP (2-éthylidène-1,5-diméthyl-3,3 diphénylpyrrolidine ; métabolite majeur) sont inactifs et principalement excrétés dans les urines, tout comme la méthadone.

Le **tramadol** subit principalement l'action du CYP 2D6. Par O-déméthylation, cette enzyme transforme le tramadol en O-desmethyltramadol (aussi appelé métabolite M1) qui est un métabolite actif 200 fois plus affin pour les récepteurs  $\mu$  que le tramadol. L'O-desmethyltramadol est métabolisé par deux voies possibles : il peut permettre la formation de O-desmethyl-tramadol-glucuronide par action des enzymes de phase 2 (UDP-glucuronosyltransferase 2B7 et UDP-glucuronosyltransferase 1-8) ou produire le N,N,O-tridesmethyl-tramadol par action du CYP 2D6 (N-déméthylation). Ce dernier métabolite peut être à nouveau déméthylé pour produire le N,N,O-tridesmethyl-tramadol. Il existe un second métabolite principal du tramadol : le N-Desmethyltramadol. Il est obtenu par N-déméthylation du tramadol sous l'action du CYP 3A4. Le N-Desmethyltramadol peut aussi produire deux métabolites : le N,O-

didesmethyltramadol (obtenu par O-déméthylation sous l'action du CYP 2D6) et le N,N-didesmethyltramadol (obtenu par N déméthylation sous l'action des CYP 3A4 et 2B6). Ce dernier métabolite peut lui aussi subir une O-déméthylation pour obtenir le N,N,O-tridesmethyltramadol.

L'**opium** est quant à lui acétylé par le CYP 2D6 en 6-monoacétylmorphine qui est elle-même déacétylée en morphine. La morphine peut alors être métabolisée comme expliqué ci-dessous.

- Métabolisme principal lié aux enzymes de phase 2

Le **levorphanol** et la **pentazocine** sont métabolisés au niveau du foie et sont éliminés sous forme glucurono-conjuguée.

De la même façon, l'**hydromorphone** est principalement métabolisée par UDP-glucuronosyltransférase (UGT) 1-9 pour former des métabolites conjugués ou réduits au niveau de leur groupement keto comme l'hydromorphone-3-β-glucuronide, hydromorphone-3-glucoside and dihydroisomorphine-6-glucuronide (*Tableau 2*).

Le métabolisme principal de la **morphine** résulte de l'action de l'UDP-glucuronosyl transférase-2B7 permettant la production de morphine-3-glucuronide (M3G) et de morphine- 6- glucuronide (M6G). Le M6G est un métabolite actif : son activité est 50 fois plus forte que celle de la morphine. Le M3G n'est pas actif mais il est le métabolite le plus retrouvé dans les urines : il représente 75% de la dose de morphine métabolisée alors que le M6G et la morphine sous forme inchangée représente respectivement 5 à 10% et 10%. Un troisième métabolite primaire est produit par N-déméthylation de la morphine sous l'action du CYP 2D6 : la normorphine. Cette dernière voie de métabolisation est mineure par rapport aux précédentes.

- Métabolisme mixte

La **buprénorphine** est métabolisée par des enzymes de phase 2 (UGT 1-9) en buprénorphine glucuronide et par des enzymes de phase 1 (principalement par le CYP 3A4 mais aussi par les CYP3A5 et 3A7) en norbuprénorphine (aussi nommé N-désalkyl-buprénorphine) et en hydroxybuprénorphine. Ces deux derniers métabolites sont obtenus par N-déalkylation. La norbuprénorphine est un métabolite actif qui possède 1/5<sup>ème</sup> de l'activité de la buprénorphine. La norburpénorphine ainsi que

l'hydrobuprénorphine peuvent être transformées en hydroxynorbuprénorphine, respectivement, par oxydation et par N-déalkylation.

Le **tapendatolol** est aussi métabolisé par des enzymes de phase 2 (à 85%) et par des enzymes de phase 1 (à 15%). Ainsi, l'UGT produira des métabolites glucuronides inactifs. Les CYP 450 seront responsables de la production de la N-desmethyl tapentadol (CYP2C9 et CYP2C19) et en hydroxy-tapentadol (CYP2D6). Ces métabolites seront ensuite métabolisés par conjugaison pour faciliter leur élimination.

La **codéine** est une prodrogue principalement métabolisée par l'UGT2B7 et l'UGT2B4 qui entraînent la formation de codéine-6-glucuronide. La codéine est aussi métabolisée par le CYP 2D6 (O-déméthylation) en morphine et par le CYP 2D6 (N-déméthylation) en norcodéine. La morphine et la norcodéine peuvent produire la normorphine par N ou O-déméthylation. La morphine (métabolite actif) peut aussi être glucurono-conjugée en M3G ou en M6G. De la même façon, la norcodéine peut être transformée en norcodéine glucuronide qui sera plus facilement éliminée dans les urines. La **dihydrocodéine** est métabolisée de manière similaire à la codéine et est transformée en dihydromorphine (métabolite actif ; représente 9% environ de la dose excrétée), en nordihydrocodéine (représente environ 20% de la dose excrétée) et en dihydrocodeine-6-glucuronide. Le composé le plus excrété dans les urines est la substance mère avec un pourcentage de 60%.

L'**héroïne**, possède un mécanisme de métabolisation différent: elle est transformée en 6-Acetylmorphine (6-MAM) par la carboxylesterase 1 hépatique et par la Cocaine esterase. Ces mêmes enzymes transforment la 6-MAM en morphine. L'héroïne est aussi transformée en morphine sous l'action de la cholinestérase.

L'élimination de l'ensemble des opioïdes se fait principalement par voie urinaire et majoritairement sous la forme de dérivés glucurono-conjugés. Une faible partie du produit est éliminée sous forme inchangée. Il est cependant important de noter que la buprénorphine est le seul des opioïdes à avoir comme voie d'élimination majeure la voie fécale avec une proportion environnant les 70%<sup>5,7-10,12,14-16</sup>.

**Tableau 2 : Métabolisme et métabolites des opioïdes pouvant entraîner une dépendance : Récapitulatif** <sup>8-10,12,14-16</sup>

Opiïdes	Principales enzymes responsables de leur métabolisations	Métabolites primaires et secondaires
Alfentanil	- CYP3A4	Noralfentanyl
		N-phenylpropionamide
		2-(4-ethyl-5-oxo-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)acetaldehyde
		AMX
Buprenorphine	- CYP 3A4	Norbuprénorphine (N-désalkyl-buprénorphine) (A)
		Hydroxynorbuprénorphine
		Hydroxybuprénorphine Hydroxynorbuprénorphine
		Buprénorphine glucuronide
Butorphanol	- Métabolisme hépatique	
Codéine	- CYP 2D6 - CYP 3A4	Morphine (A)
		Morphine-3-glucuronide (M3G)
		Morphine-6-glucuronide (M6G) (A)
		norcododéine glucuronide
		Codéine-6-glucuronide
		Norcodéine
		Normorphine
		Norcododéine glucuronide
		Hydromorphone
Dextropropoxyphène	- CYP 3A4	Norpropoxyphene
Dihydrocodéine	- CYP 2D6	Dihydromorphine (A)

	- CYP 3A4	Nordihydrocodéine
		Dihydrocodéine-6-glucuronide
Fentanyl	- CYP 3A4	Norfentanyl
		Phenylacteylaldhéhyde
Héroïne (diacéylmorphine ou Diamorphine)	- Carboxylestera se 1 hépatique - Cocaine esterase	6-Acetylmorphine
		Morphine
		<i>Morphine-3-glucuronide (M3G)</i>
		<i>Morphine-6-glucuronide (M6G)</i>
		<i>Norcododéine glucuronide</i>
Hydrocodone (Dihydrocodéinone)	- CYP 2D6 - CYP 3A4	Hydromorphone (A)
		Norhydrocodone (A)
Hydromorphone	- Enzyme de phase 2	Hydromorphone-6-glucuronide
		Hydromorphone-3 beta
		Dihydromorphine
		<i>Dihydromorphine-3-glucuronide</i>
		Dihydroisomorphine
		Norhydromorphone
		Hydromorphone-3-sulphate
		Dihydroisomorphine-6-glucuronide
		Hydromorphone-3-glucuronide
		Hydromorphone-3-sulphate
Levorphanol	- Enzyme de phase 2	Forme glucurono-conjuguée
Methadone	- CYP 2C9 - CYP 2C19 - CYP 2D6	2-éthylidène-1,5-diméthyl-3,3 diphénylpyrrolidine (EDDP)
		<i>2-ethyl-5-methyl-3,3-diphenyl-1- pyrrolidine (EMDP)</i>
		2éthylidène-1,5-diméthyl-3,3- diphénylpyrrolidine

Morphine	<ul style="list-style-type: none"> <li>- UDP-glucuronosyl transférase-2B7</li> <li>- CYP 2D6</li> </ul>	Morphine-3-glucuronide (M3G)
		Morphine- 6- glucuronide (M6G) (A)
		Normorphine
		Formes diglucuronides et sulfatées
Nalbuphine	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Métabolisme hépatique</li> </ul>	
Opium	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CYP 2D6</li> </ul>	6-Monoacétylmorphine
		<i>Morphine (A)</i>
		<i>Morphine-3-glucuronide (M3G)</i>
		<i>Morphine-6-glucuronide (M6G) (A)</i>
Oxycodone	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CYP 2D6</li> <li>- CYP 3A4</li> </ul>	Oxymorphone (A)
		Noroxycodone (A)
Oxymorphone	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CYP 2D6</li> <li>- CYP 3A4</li> </ul>	Noroxycodone
		Noroxymorphone
		Alpha-noroxycodol
		Beta-noroxycodol
		Beta-oxymorphol
		Alpha-oxycodol
Pentazocine	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enzyme de phase 2</li> </ul>	
Pethidine (meperidine)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- N-déméthylation</li> <li>- Conjugaison</li> </ul>	Norpéthidine (A)
		Acide meperidique conjugué
Propoxyphène	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CYP 3A4</li> </ul>	Norpropoxyphene
Rémifentanil	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CYP 3A4</li> </ul>	
Sufentanil	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CYP 3A4</li> </ul>	
Tapentadol	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enzymes de phase 2</li> <li>- CYP 2C19</li> <li>- CYP 2D6</li> </ul>	Métabolites glucuronides inactifs
		N-desmethyl tapentadol

		Hydroxy-tapentadol
Tramadol	- CYP 2B6	O-desmethyltramadol
	- CYP	(métabolite M1) (A)
	- CYP 2D6	O-Desmethyl-tramadolglucuronide
	- CYP 3C19	N,N,O-tridesmethyl-tramadol
	- CYP 3A4	N-Desmethyltramadol
		N,O-didesmethyltramadol
		N,N,O-tridesmethyltramadol

(A) est indiqué pour désigner les métabolites actifs

### **C. Opiïdes et dépendance**

Les médicaments opioïdes peuvent faire l'objet d'un mésusage ou d'un détournement d'usage. Le mésusage médicamenteux est défini comme l'utilisation d'un médicament en dehors du cadre fixé dans le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit), incluant notamment le recours à une autre voie d'administration ou à des posologies anormales. Le détournement d'usage médicamenteux correspond quant à lui à une utilisation volontaire à des fins autres que thérapeutiques.

La pharmacodépendance ou addiction est définie dans le Code de la Santé Publique (Article R5132-97)<sup>17</sup> comme étant un ensemble de « phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable, dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre la ou les substance(s) en cause et leur recherche permanente». Elle correspond donc à un besoin irrésistible de consommer cette substance soit pour obtenir des sensations agréables soit pour supprimer ou limiter la sensation de souffrance liée à l'arrêt de la prise<sup>18</sup>. L'addiction est une maladie psychiatrique chronique qui se définit par une utilisation compulsive de substances psychoactives (voire le recours à un comportement source d'addiction dans le cas des addictions comportementales), par une perte de contrôle sur la consommation du sujet (malgré ses conséquences négatives) et par un risque de rechute à l'arrêt

de la substance. Plusieurs catégories de substances peuvent être à l'origine d'une conduite addictive, dont les opioïdes.

Ce comportement addictif s'explique par la sur-activation du circuit mésocorticolimbique dopaminergique de la récompense, avec laquelle la neurotransmission opioïde endogène interfère par l'activation des récepteurs opioïdes localisés au niveau du noyau accumbens et de l'ATV. L'initiation des processus addictifs peut être déclenchée par l'ensemble des substances psychoactives du fait de leur capacité à activer le circuit de la récompense. Ce circuit est lié au système dopaminergique mésolimbique (induisant un effet renforçant à l'origine du maintien de la consommation de substances psychoactives) qui entraîne une augmentation de dopamine extracellulaire dans le noyau accumbens. La dopamine est le principal neurotransmetteur impliqué dans la mise en place des processus de dépendance mais d'autres sont également impliqués, comme le GABA, le glutamate ou les neuropeptides.

Les opioïdes sont responsables de l'augmentation de la libération de dopamine dans le système limbique par activation des récepteurs  $\mu$  et  $\delta$  dans le noyau accumbens. Ils activent aussi la voie dopaminergique par activation indirecte, en levant l'inhibition du fonctionnement de la voie mésocorticolimbique au niveau des neurones dopaminergiques de l'ATV. L'inhibition est normalement assurée par les interneurons GABAergiques de l'ATV : une diminution des taux extracellulaires de GABA engendre une diminution de l'inhibition dopaminergique et donc une augmentation de la libération de dopamine dans le noyau accumbens. Cette inhibition de l'activité GABAergique est induite par les récepteurs  $\mu$  localisés à la surface des neurones pré-synaptiques, ce qui inhibe l'exocytose du GABA au niveau de l'ATV. Les trois types de récepteurs opioïdes ( $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$ ) exercent des niveaux d'efficacité différents concernant l'effet renforçant des opioïdes ; le récepteur  $\mu$  atteignant les niveaux les plus élevés, le récepteur  $\delta$  modulant l'activité  $\mu$  et le récepteur  $\kappa$  régulant l'action des autres récepteurs opioïdes (diminution de leurs effets renforçant). Ainsi, seuls les agonistes des récepteurs opioïdes  $\mu$  sont capables de produire des réponses analgésiques fortes et sont utilisés dans le cadre d'un usage abusif<sup>18-21</sup>.

## **D. L'overdose aux opioïdes**

En dehors de l'aspect physiologique de la dépendance, il est aussi important de parler du risque entraîné par l'overdose et de son traitement. Lors de la survenue d'une overdose aiguë aux opioïdes, le toxidrome typique associe classiquement la triade coma, myosis bilatéral aréactif et insuffisance respiratoire. La dépression respiratoire peut être assez forte pour entraîner le décès. Cependant l'éviction de cet événement fatal est possible si la prise en charge est précoce et efficace.

Il existe plusieurs facteurs de risque précipitant la survenue d'une overdose, tels que :

- La faible tolérance aux opioïdes notamment à la suite d'une désintoxication, une incarcération... ;
- La consommation d'opioïdes sous forme injectable ;
- La consommation d'opioïdes délivrés sur ordonnance (détournée du circuit de délivrance);
- La polymédication, notamment lorsque les opioïdes sont associés à des hypnotiques et sédatifs. Le risque de décès est plus élevé dans ces cas;
- La consommation d'opioïdes avec présence d'un des états de santé suivants : infection par le VIH, hépatopathie, pneumopathie ou dépression ;
- La présence dans la famille ou l'entourage de personnes consommant des opioïdes.

Des mesures préventives peuvent permettre de prévenir la survenue d'une overdose aux opioïdes tels que la mise à disposition de traitements efficaces contre la dépendance aux opioïdes (méthadone, buprénorphine) ou des salles d'injection sécurisée, la diminution de prescriptions injustifiées ou inadaptées d'opioïde. L'OMS recommande la mise à disposition de la naloxone pour les personnes susceptibles d'être témoins d'une overdose aux opioïdes. Il s'agit d'un antagoniste opioïde et donc d'un antidote au surdosage. Actuellement, l'accès de la naloxone reste limité. Cependant, son accès sans ordonnance commence à être développé dans certains pays, notamment en Italie. En France, la naloxone par voie nasale (Spécialité Nalscue®) est accessible sur prescription médicale facultative dans les CSAPA (Centre d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques des

usagers de drogues) et CAARUD (centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie)<sup>22,23</sup>.

## **II. Utilisation illicite des opioïdes : point sur la situation actuelle**

### **A. Généralités : Interventions de l'OMS**

En raison du risque d'utilisation détournée, la réglementation encadrant les médicaments opioïdes est très stricte. Bien que l'objectif d'une telle réglementation soit de limiter les abus, elle a notamment comme effet d'entraîner une limitation de l'accès aux soins avec un risque de mauvaise prise en charge de la douleur. L'environnement économique de chaque pays (ex : modalités d'approvisionnement en médicaments opioïdes), le manque de connaissances de ces médicaments par les professionnels de santé (risque d'une sous-prescription par crainte de leurs effets indésirables) et l'attitude de la société (représentations négatives des sujets « addicts ») sont autant de facteurs limitant la qualité de la prise en charge de la douleur. Selon l'OMS, il est possible d'établir un programme permettant de prévenir les abus d'opioïdes médicaments tout en garantissant leur accessibilité. En effet, s'ils sont prescrits de manière rationnelle et à visée médicale, le risque d'engendrer une dépendance reste faible. D'après une revue systématique, 0,43 % des patients traités pour des douleurs et ne possédant pas d'antécédents d'abus, ont utilisé abusivement des opioïdes et seulement 0,05 % ont développé un syndrome de dépendance<sup>13</sup>.

Devant l'enjeu lié à l'insuffisance de la prise en charge thérapeutique de la douleur, l'OMS a mis en place en 1987 des recommandations concernant spécifiquement la douleur cancéreuse et a établi une échelle analgésique (1986) pour le soulagement de celle-ci. Cette échelle recommande l'utilisation initiale d'antalgiques non opioïdes, puis d'opioïdes faibles, suivis d'opioïdes forts à mesure que la douleur s'intensifie.

Depuis les années 1990, la consommation mondiale d'opioïdes n'a cessé d'augmenter. Cette croissance est liée d'une part à l'application des recommandations de l'OMS concernant la douleur cancéreuse, et d'autre part à la prescription de médicaments opioïdes pour des douleurs chroniques non

cancéreuses (en dehors du cadre des recommandations de l’OMS). L’augmentation des prévalences de consommation des médicaments opioïdes n’a pas été homogène. Par exemple, la consommation totale globale de morphine a considérablement augmenté depuis 1986 mais pourtant on estime qu’environ 80 % de la population mondiale n’a pas accès à ce médicament. Cet accès reste limité aux pays industrialisés, avec une majorité de la consommation localisée en Amérique du Nord (et plus spécifiquement les Etats-Unis), puis en Europe et en Océanie. Par ailleurs, la prise en charge de la douleur reste insuffisante dans les pays en développement (*Annexe 1*).

En 2014, l’OMS déclare que 15 millions de personnes sont dépendantes aux opioïdes. La majorité de ces sujets consomme de l’héroïne mais un nombre croissant d’individus utilise des opioïdes prescrits sur ordonnance. Dans ce dernier cas, la dépendance est majoritairement d’origine iatrogène et l’objet de l’addiction peut être obtenu par une délivrance directe, par vol ou par détournement de produits du circuit de délivrance usuel.

Le nombre de décès par an pour cause d’overdose (69 000 personnes dans le monde en 2014) est devenu un enjeu de santé publique majeur et semblerait corrélé à l’augmentation de la consommation d’opioïdes dans la prise en charge de douleurs chroniques non cancéreuses. Ce taux est aussi corrélé avec le manque et/ou l’inefficacité de la prise en charge de l’addiction aux opioïdes car seulement 8 à 10% des personnes nécessitant d’être traitées pour une addiction dans le monde sont prises en charge (versus 61% de ces individus en Europe de l’Est - ce qui montre bien qu’il y a toujours cette démarcation entre les pays industrialisés et ceux en voie de développement). Ce taux s’explique par le fait que seulement 70 pays sur les 193 existants possèdent un service opérationnel pour le traitement du syndrome de dépendance. Les politiques nationales concernant l’accessibilité à la naloxone permettraient aussi d’avoir un impact sur le nombre de décès par overdose<sup>13,22</sup>

## **B. La crise des opioïdes en Amérique du Nord**

En Amérique du Nord, le problème de Santé Publique représenté par la consommation d’opioïdes de manière abusive est qualifié d’ « épidémie » ou de

« crise » des opioïdes. Cette épidémie touche principalement les Etats-Unis mais aussi, de manière moindre mais significative, le Canada.

Le nombre de décès par overdose est tellement important qu'il est devenu la première cause de morts par blessures non intentionnelles aux Etats-Unis. Le nombre de décès augmente dramatiquement chaque année avec 54 207 morts en 2015, 66 012 en 2016 et 72 287 en 2017<sup>8,24</sup>. Une grande part de ces décès est liée à la consommation d'opioïdes avec 33 091 décès par overdose d'opioïdes (licites et illicites) en 2015 et 42 249 décès en 2016<sup>25</sup>. Grâce aux chiffres de 2015 et 2016, le nombre de décès par overdose causé par des médicaments opioïdes représente entre 40 et 46% des décès par overdose d'opioïdes. Le problème est donc majoritairement lié à l'usage détourné de médicaments opioïdes ou à l'utilisation d'opioïdes illicites<sup>24,25</sup>. L'endigement de cette épidémie est donc devenu l'un des objectifs de la FDA (Food and Drug Administration).

Cette crise a débuté lors par la mise en place de campagnes d'incitation à la prescription d'opioïdes visant à faciliter leur accès et ainsi d'améliorer la prise en charge de la douleur. Mais la forte croissance des prescriptions a contribué à alimenter le réseau illicite : les médicaments opioïdes ont été détournés vers le marché de rue et une augmentation de la dépendance iatrogène s'est développée. Par suite, pour lutter contre le développement des abus liés à ces stupéfiants, des mesures correctives de justice pénale (et non des dispositifs de Santé Publique) ont été mises en place. Ces mesures politiques étaient plus centrées sur les prescriptions réalisées pour traiter la douleur et moins sur le détournement des produits de leur usage médical, ce qui a eu pour effet de restreindre les prescriptions et de complexifier le circuit de délivrance des médicaments opioïdes. Par ailleurs, les personnes souffrant d'addiction n'ont pas réellement été prises en charge car le seul dispositif implémenté était basé sur l'abstinence. Or, lorsque le patient rechute après une période d'abstinence, sa tolérance aux opioïdes est diminuée et le risque de faire une overdose est nettement augmenté. La mise en place des dispositifs d'abstinence n'ont donc pas aidé à faire reculer le nombre de décès par overdose. Enfin, les politiques de restriction de l'approvisionnement du marché de rue en médicaments opioïdes obtenus sur prescription médicale ont eu pour effet d'amener de nombreux patients à se tourner vers l'héroïne pour assouvir leur dépendance.

Ainsi, malgré les actions mises en place, le nombre de personnes dépendantes aux opioïdes et le nombre de décès par overdose a continué à augmenter.

Actuellement, la FDA essaie de modifier sa politique en ciblant des actions de santé publique, dans la continuité du plan Obama mis en place en 2013. De la nouvelle politique nommée « Healthy innovation, safer families: FDA's 2018 strategic policy roadmap »<sup>26</sup> émerge une volonté de :

- Régulariser les prescriptions de médicaments opioïdes ;
- D'améliorer la prise en charge thérapeutique des addictions aux opioïdes (prises en charge pharmacologique mais aussi psycho-comportementale) ;
- Limiter les détournements d'opioïdes du circuit pharmaceutique usuel ;
- Favoriser le développement de nouvelles stratégies de prise en charge de la douleur.
- Rationaliser l'addiction, notamment au niveau de l'opinion publique de cette maladie.

Cette politique devrait donc entraîner une amélioration des dispositifs de prise en charge de l'addiction. On estimait, en 2015, que les médicaments de substitution à la dépendance des opioïdes étaient uniquement utilisés par 8 à 10% des programmes thérapeutiques, et de plus, sur des périodes trop courtes pour être efficaces. De plus, la sur-régulation des conditions de prescription et de délivrance de ces médicaments limitait leur efficacité. A titre d'exemple, la méthadone ne pouvait être dispensée que dans des cliniques spécialisées et était strictement encadrée. La buprénorphine pouvait être prescrite par les médecins en dehors des cliniques, mais à cause de nombreux obstacles (administratif lié à la réalisation d'une prescription, formation des soignants, limitation du nombre de prescription par médecin), ce médicament restait difficile d'accès. Il y avait néanmoins la mise en place de dispositifs efficaces comme la formation des médecins aux gestes d'urgence en cas d'overdose et la mise en place de salles de consommation à moindre risque (même si leur nombre restait encore insuffisant).

Concernant le Canada, la gravité de la situation reste difficile à estimer car le pays tient peu de statistiques nationales. Toutefois en 2016, 2 458 morts par overdose d'opioïdes ont été dénombrées, à l'exclusion du Québec (données non

disponibles). Il semblerait néanmoins que, à l'inverse des Etats-Unis, la consommation était plus d'origine illicite (héroïne et médicaments opioïdes détournés) qu'iatrogène. Les solutions envisagées par le Canada sont différentes de celles prises par les Etats-Unis. La prise en charge cible plus la gestion de l'état de dépendance que la réduction du nombre de mésusage et de détournement de médicaments opioïdes.

Les interdictions très restrictives du passé semblent avoir eu un impact sur le mode de consommation actuel ; cela a probablement incité l'arrivée sur le marché de rue de substances entièrement synthétiques et plus puissantes que la morphine comme les fentanylloïdes, des dérivés du fentanyl. En effet, 50g de morphine a quasiment la même puissance d'effet qu'1g de fentanyl. De la même façon, 10 000g de morphine ou 200g de fentanyl a le même ordre de puissance qu'1g de carfentanyl. Ainsi, du fait de leur forte puissance d'action, une faible quantité est nécessaire pour avoir un fort effet. Elles sont donc plus dangereuses et entraîneront plus d'overdoses que les substances actuellement utilisées. Ces produits sont donc un danger à prendre en compte pour l'avenir et menace l'Amérique du Nord mais aussi l'Europe <sup>13,26-28</sup>.

### **c. La situation en Europe**

En 2017, on estime que 1,3 millions d'européens consomment abusivement des opioïdes soit par un usage détourné d'ordonnances (sortie du système de distribution pharmaceutique légal), soit la consommation d'héroïne, soit l'utilisation d'opioïdes synthétiques à forte teneur en principe actif (PA) comme les dérivés du fentanyl. Même si ce ne sont pas les substances les plus fréquemment utilisées à des fins récréatives ou dans le cadre d'une addiction, les opioïdes restent les substances psychoactives les plus souvent impliquées dans l'utilisation problématique voire dangereuse, notamment en lien avec le risque de décès par overdose (81% d'overdoses mortelles en 2017 sur le territoire européen).

Le marché des opioïdes en Europe est estimé grâce aux données issues des saisies de drogues et de précurseurs de drogues, à l'interception de cargaisons, au

démantèlement d'unités de production, aux infractions liées aux drogues. En 2015, l'EMCDDA (Observatoire européen des drogues et des toxicomanies) estime que l'héroïne est l'opioïde le plus répandu sur le marché européen. Sa revente représente entre 6 et 7,8 milliards d'euros et il circule sous deux formes : la forme « blanche » (forme base) et la « brune » (forme chlorhydrate). Les autres opioïdes les plus retrouvés sur le marché sont la méthadone, la buprénorphine à haut dosage et le tramadol. Leur présence sur le marché reste cependant très inférieure à celle de l'héroïne (*Tableau 3*).

***Tableau 3 : Saisies d'opiacés en 2015*** <sup>29</sup>

Opiacé	Nombre	Quantité Cp : comprimés	Nombre de pays européen concernés
Méthadone	1 566	31 kg 60 472 cp	17
Buprénorphine (haut dosage)	3 377	4 kg 68 429 cp	17
Tramadol	2 467	690 080 cp	12
Fentanyl (fentanyl, ocfentanyl, carfentanyl)	287	3 kg 41 cp	10
Morphine	775	27 kg 8837 cp	15
Opium	293	734 kg	14
Codéine	293	3 kg 9 855 cp	8
Oxycodone	16	0.0003 kg 962 cp	5
Héroïne	36000 (UE) 49 000 (UE et Turquie et Norvège)	4.5 tonnes (UE) 12.9 tonnes (UE et Turquie/Norvège)	Tous les pays hors Pologne, Finlande et Pays-Bas (pas de données)

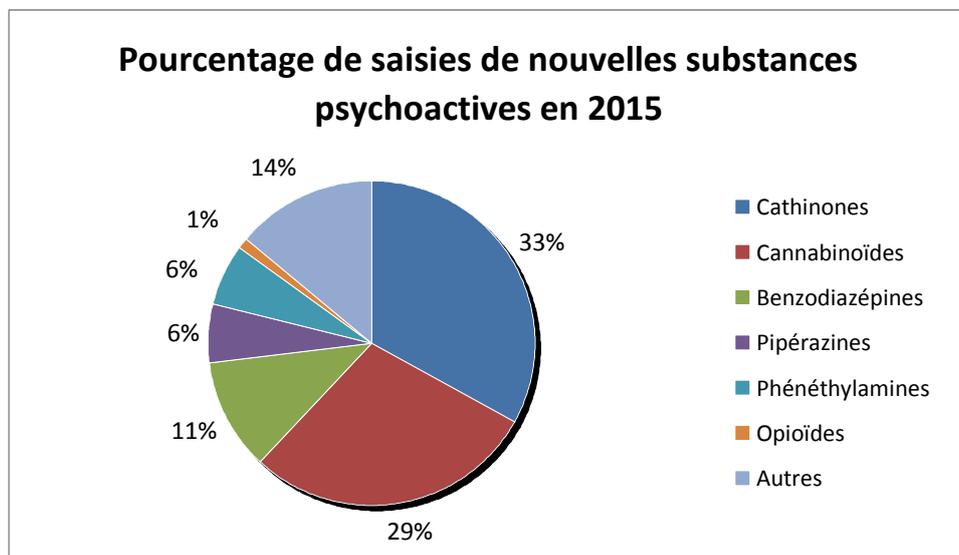
UE : Union Européen

Depuis 2009, on compte 25 opioïdes détectés dont 9 qui l'étaient pour la première fois en 2016, avec un total de 18 fentanylloïdes (fentanyl, ocfentanyl, carfentanyl) dont 8 étaient détectés pour la première fois en 2016. Ces dérivés ne sont pas retrouvés de manière quantitativement élevée (0,75% du nombre total de saisies de nouvelles substances) mais comme précédemment expliqué, leur utilisation présente un risque important pour les consommateurs (notamment un risque d'overdose).

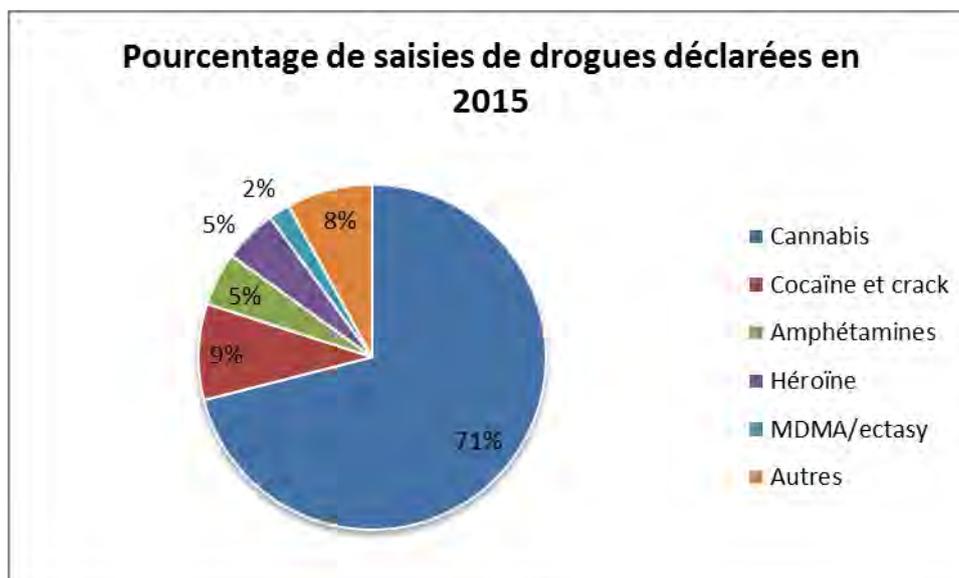
Les opioïdes ne sont donc pas les substances les plus fréquemment consommées en Europe (*Figure 2 et 3*), mais leur consommation est à haut risque de complications graves voire mortelles.

Grâce aux données liées à la prise en charge thérapeutique de la dépendance (personnes hospitalisées et/ou recevant un traitement pharmacologique), l'EMCDDA a estimé en 2015 que la dépendance aux substances opioïdes concernait 0,4% de la population européenne de 15 à 64 ans. Cependant, la proportion dans chacun des pays de l'UE varie fortement : la consommation peut être évaluée entre moins de 1 et jusqu'à 8 consommateurs pour 1 000 habitants âgés de 15 à 64 ans, en Pologne et au Royaume-Uni, respectivement. Les plus fortes proportions d'abuseurs d'opioïdes sont observées en Allemagne, Espagne, France, Italie et Royaume-Uni, ces 5 pays abritant 76% des personnes ayant une addiction aux opioïdes en Europe.<sup>29,30</sup>

**Figure 2: Nombre de saisies de nouvelles substances psychoactives enregistrée par le système d'alerte précoce (EWS, Early Warning System) de l'UE en 2015**<sup>29</sup>



**Figure 3: Nombre de saisies de drogues déclarées en 2015**<sup>29</sup>



## **D. Bilan en quelques chiffres**

La consommation et le nombre de décès par overdose liés à une addiction aux opioïdes sur les années 2014-2015 peut être résumée par les éléments suivants ainsi que par les données présentées dans le *Tableau 4* :

- L'Europe représente 10% de la population mondiale. 8,7% des overdoses mondiales en 2014-2015 et 0,8% de la population européenne décède par overdose chaque année.
- Environ 10% des personnes ayant une dépendance aux opioïdes vit en Europe.
- Aux Etats-Unis vit environ 4,5% de la population mondiale. Pour l'année 2014-2015, environ 48% des overdoses mondiales liées aux opioïdes ont eu lieu aux Etats Unis. Chaque année, on estime que 1% de la population américaine décède d'une overdose liée aux opioïdes.

Ces données illustrent donc le clivage d'accès aux opioïdes et le risque d'addiction qui en découle<sup>22,29-33</sup>.

***Tableau 4 : Chiffres démontrant l'impact de la consommation d'opioïdes aux US et en Europe par rapport aux chiffres mondiaux<sup>22,29-33</sup>***

<i>Données de 2014 -2015</i>	<b>US</b>	<b>Europe</b>	<b>Pop. mondiale</b>
Population totale	321 000 000	738 442 000	7 169 000 000
Rapport Population local sur Population Mondiale	4,48%	10,30%	
Décès par overdose en 2014-2015	33 091	6 000	69 000
Rapport entre le nombre de décès local sur le nombre de décès mondial	47,96%	8,70%	
Dépendance aux opioïdes en 2014	*	1 500 000	15 000 000
Rapport du nombre de personne dépendante au niveau local par rapport au niveau global	*	10,00%	

\* *Données non identifiées*

### **III. Méthodes épidémiologiques « traditionnelles » de collecte des données de consommation d'opioïdes**

Il existe différentes méthodes épidémiologiques permettant la collection des données de consommation des substances opioïdes au sein d'une population. Ces données sont nécessaires aux autorités et aux organismes mondiaux tentant de limiter l'usage abusif et de prévenir la dépendance liée aux opioïdes.

La consommation peut être évaluée grâce à diverses enquêtes transversales basées sur la diffusion de questionnaires. Ces derniers peuvent être adressés à la population générale ou cibler une population particulière (par exemple : étudiants, ménages, prisons). Ils sont généralement basés sur la libre déclaration de chaque personne interrogée et donc il existe un biais de déclaration. Ces questionnaires peuvent aussi être adressés à l'échelle d'un pays. Le questionnaire de l'Organe international de contrôle des stupéfiants (OICS) rassemble à l'échelle internationale les données concernant notamment le trafic, le prix et la pureté des produits utilisés illégalement, le marché des drogues illicites, les cultures et production illicites. L'objectif de ces enquêtes transversales annuelles est de décrire la consommation et les pratiques mondiales relatives aux substances psychoactives en général et aux opioïdes en particulier au sein de la population mondiale. Cependant, il existe des inégalités de déclaration entre les différents pays ; tous les pays ne récoltent pas les mêmes données ou certains manquent de moyens pour les rassembler. C'est notamment le cas pour de nombreux pays d'Afrique et d'Asie. Les niveaux de consommation d'opioïdes peuvent également être approchés par le nombre de personnes présentant des conséquences associées à cette consommation, qu'il s'agisse des données de morbi-mortalité (hospitalisations en lien avec une addiction ou une intoxication ; décès pour overdose) ou celles des demandes d'entrée en soins pour la prise en charge thérapeutique et l'accompagnement au sevrage.

Un autre moyen d'estimer la consommation d'opioïdes est basé sur les données issues des saisies de drogues. Ce sont des données rassemblées par les autorités compétentes (forces de police, système judiciaire) qui permettent d'estimer quelles sont les substances consommées et dans quelles proportions, d'estimer les tendances et les zones de consommation, de déterminer le circuit d'approvisionnement et du trafic, ainsi que la pureté du produit et son prix. La

production d'opioïdes représente un autre moyen d'approcher l'ampleur de la consommation de ces substances. Ces données reposent sur les surfaces cultivées signalées grâce aux systèmes nationaux de surveillance des cultures illicites, sur la mise en place de systèmes de contrôle permettant d'estimer la culture et la production illicites et sur les rapports d'éradication et de saisies de plants. Ces données peuvent être utiles pour expliquer une variation de la consommation d'un produit. Cela a été le cas en 2010 lorsqu'une maladie a ravagé les cultures de pavot à opium en Afghanistan (un des plus gros producteurs mondiaux) : la baisse du rendement des récoltes a engendré une diminution de la consommation d'opium dans le monde.

Par ailleurs, les données de vente et de délivrance de médicaments peuvent être explorées pour évaluer l'usage non thérapeutique (mésusage et usage détourné) de médicaments accessibles sur prescription médicale. En combinant les données sur les prix et la quantité de production ou la quantité de prescription détournée, il est possible d'estimer le rapport de l'offre par rapport à la demande. Cela permet d'évaluer les variations et les tendances de consommations car plus le prix augmente pour une même quantité de produit sur le marché, plus le produit est prisé.

Ces différentes sources de données sont exploitées pour estimer l'état actuel de la consommation d'opioïdes. Pourtant, aucune d'entre elles n'est exhaustive. De plus, elles peuvent être sujettes à des biais (notamment d'échantillonnage) et à la sous-déclaration, conduisant à la sous-estimation de l'ampleur du phénomène, rendant difficile la détermination de la consommation de médicaments opioïdes sur des critères spatiaux et temporels. Cependant, le croisement de différentes sources de données semble constituer une approche intéressante : à condition que les sources de données exploitées soient complémentaires les unes des autres, cette stratégie permet de palier aux failles de chaque source. Cette stratégie a été utilisée afin d'estimer les prévalences de l'usage problématique de substances psychoactives ou encore les complications graves associées.

Ainsi, le développement d'une méthode épidémiologique basée sur l'exploration d'une nouvelle source de données complémentaires à celles déjà existantes pourrait permettre d'obtenir une meilleure estimation de la consommation. C'est la raison

pour laquelle beaucoup d'intérêt est porté sur la « *Wastewater-Based Epidemiology* » (WBE). Par la qualification et la quantification des principes actifs et de leurs métabolites à l'entrée des stations d'épuration, cette méthode offre de nombreux avantages par rapport aux méthodes traditionnelles permettant l'évaluation de la consommation d'opioïdes sur des zones géographiques définies ou encore la détection de nouvelles tendances de consommation en temps réel<sup>29,34-38</sup>.

## **Partie 2 : Wastewater-Based epidemiology : une méthode pour identifier la consommation illégale/abusives d'opioïdes ?**

La *Wastewater-Based Epidemiology (WBE)* est un outil épidémiologique utilisé depuis les années 1990 pour suivre l'impact sur l'environnement des déchets d'origine anthropique. Dans le début des années 2000, des études ont montré que les médicaments utilisés de manière abusive peuvent être retrouvés en forte concentration dans les eaux usées. Cette méthode s'est ensuite développée pour estimer la consommation de médicaments au sein de différentes populations et pour une période de temps donnée.

La WBE est basée sur le principe suivant. La consommation d'un principe actif conduit à terme à sa métabolisation puis excrétion sous forme inchangée et/ou sous forme de métabolites (formes ultimes de sa dégradation). Ces formes sont des résidus médicamenteux et peuvent être retrouvées dans les selles ou les urines. Du fait de notre mode de vie actuel, ces excrétions se retrouvent dans les eaux dites usées qui seront ensuite acheminées vers la station d'épuration la plus proche grâce au réseau d'égouts. A l'entrée des stations d'épuration, les prélèvements issus des eaux usées « brutes » (non traitées) peuvent être analysés et permettre la mesure de la concentration de résidus médicamenteux. Par ce biais, ces échantillons permettent d'estimer la consommation par la population desservie par ce réseau d'égouts, d'un médicament d'intérêt. Cette analyse n'est pas réalisée sur tous les résidus médicamenteux (métabolites et forme inchangée) d'un médicament. En effet, l'exactitude et donc la fiabilité de la mesure dépend au moins en partie du biomarqueur choisi pour les analyses. Il est donc nécessaire de pouvoir disposer d'au moins un biomarqueur fiable pour chaque principe actif d'intérêt. L'estimation de la prévalence de consommation d'un médicament d'intérêt peut se faire au sein de la population générale (ex : ville) ou cibler une population particulière (ex : prison, université). Elle peut aussi évaluer cette consommation à l'occasion d'un événement particulier (ex : festival, rencontre sportive, fêtes de fin d'année).

Par extension, l'exploration des données de la WBE peut être envisagée pour estimer les prévalences de consommation de substances non médicamenteuse, voire pour quantifier la consommation abusive de médicaments.

Ainsi, les données issues de la WBE paraissent attractives dans la mesure où elles pourraient compléter les approches pharmacoépidémiologiques habituellement utilisées pour estimer l'ampleur de la consommation de médicaments. Ces approches pharmacoépidémiologiques plus classiques correspondent à la mise en place d'enquêtes spécifiques pouvant reposer sur le recours à des questionnaires, sur l'interprétation de statistiques criminelles, ou sur des études réalisées à partir des données de la médecine légale ou de l'exploration des hospitalisations en lien avec l'utilisation de substances. Chacune de ces méthodes présente des forces et des limites, et il peut être utile de croiser les données issues de sources de données différentes pour améliorer la précision de l'estimation d'un paramètre tel que la prévalence de consommation de substances. Ainsi, les données de la WBE utilisées en complément des autres méthodes pharmacoépidémiologiques disponibles pourraient contribuer à la détection précoce de signaux d'augmentation de la fréquence du détournement de médicament. En complément, l'application de cette approche peut s'avérer utile pour repérer des tendances de consommation voire, le cas échéant, de mesurer l'efficacité de différents dispositifs mis en place pour limiter les détournements. Cependant, il s'agit d'une méthode encore en développement dont la fiabilité des résultats est variable, notamment en raison de l'absence de gold standard.

*L'objectif de cette deuxième partie est d'évaluer si les données issues de la WBE peuvent être utilisées pour estimer la consommation d'opioïdes au sein d'une population mais aussi pour identifier une utilisation détournée. Afin de répondre à cet objectif, nous avons décrit la manière dont on réalise une étude de WBE, incluant la présentation d'un protocole «type», la méthode d'analyse des échantillons des eaux usées, la stabilité des différents opioïdes dans les eaux usées à prendre en compte et l'identification de biomarqueurs de qualité.*

*Grâce aux informations rassemblées, nous avons défini des critères d'éligibilités permettant l'identification des études pertinentes pour notre revue de la littérature. L'objectif de cette revue est d'évaluer la fiabilité des données issues de la WBE par le biais d'une analyse des données de consommation d'opioïdes à travers le monde<sup>39-42</sup>.*

## I. Etudes de WBE : Protocole et facteurs d'incertitudes

### A. Protocole

La réalisation d'une étude de WBE se déroule en plusieurs étapes (*Figure 3*). L'étude débute par l'échantillonnage des eaux usées non traitées provenant du réseau d'égouts. Cet échantillonnage a lieu à l'entrée d'une station d'épuration. L'échantillon est ensuite analysé pour déterminer la concentration de biomarqueur spécifique du principe actif d'intérêt ( $\text{ng.L}^{-1}$ ). Les méthodes d'analyses permettant cette quantification sont définies par la suite. En prenant en compte cette concentration et le flux journalier d'eaux usées entrant dans la station d'épuration, il est possible de déterminer la charge de biomarqueur par jour pour une population cible ( $\text{g.j}^{-1}$ ). Cette charge permet ensuite d'estimer la consommation journalière de principe actif pour une population ciblée ( $\text{mg.j}^{-1}.1000 \text{ habitants}^{-1}$ ) par le biais d'un rétro-calcul prenant en compte les paramètres pharmacocinétiques du biomarqueur, le ratio masse moléculaire du biomarqueur et de sa substance mère ou encore la taille de la population ciblée.

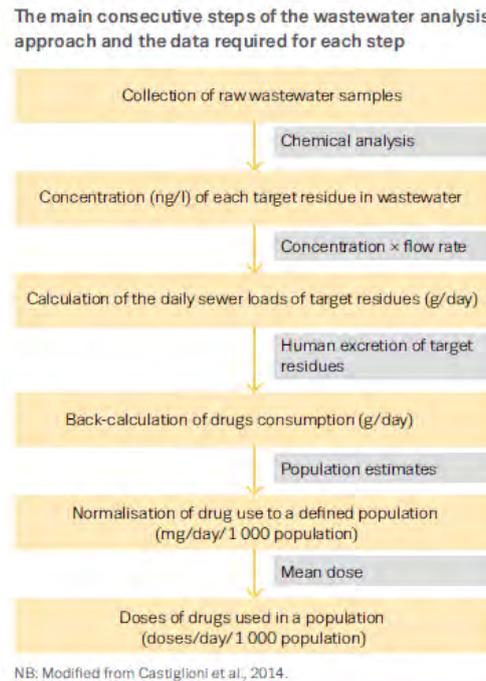
A partir de cette estimation, il est possible de définir la dose de principe actif utilisée par la population ( $\text{dose.j}^{-1}.1000 \text{ habitants}^{-1}$ ) grâce à la définition de la dose moyenne consommée de ce produit<sup>43,42,44</sup>.

De nombreux facteurs d'incertitude entrent en jeu durant cette analyse. Ces facteurs comprennent la stabilité du biomarqueur dans les urines et les eaux usées, la méthode d'échantillonnage, la fiabilité des mesures analytiques, l'estimation de la taille de la population étudiée ou encore le modèle permettant de réaliser l'estimation. Il est donc nécessaire de définir un protocole permettant une analyse optimale. Ce protocole permettra d'obtenir des données homogènes et comparables sur plusieurs sites (ou sur plusieurs périodes) et de fournir une estimation plus fiable de l'utilisation des médicaments pour compléter les données des autres études épidémiologiques<sup>42</sup>.

Un protocole optimal a été créé par le groupe SCORE (Sewage Analysis CORE Group – Europe : réseau européen pratiquant la WBE) pour évaluer la consommation de cannabis, de cocaïne et des amphétamines dans plusieurs villes européennes grâce au dosage de ces substances dans les eaux usées. Nous avons

essayé de décliner cette méthode dans notre revue de la littérature pour permettre de définir la manière la plus fiable pour l'analyse de la consommation d'opioïdes. Ainsi, pour chaque facteur d'incertitude présenté, la méthode issue de ce protocole corrigeant ou supprimant ces facteurs sera exposée<sup>44</sup>. Nous avons aussi enrichi cette méthodologie grâce aux diverses études présentées sur le sujet.

**Figure 4 : Méthodologie de la Wastewater-based epidemiology<sup>43</sup>**



## **B. Stabilité du produit**

### **1. Généralités sur la stabilité des opioïdes**

Entre le moment de l'excrétion du biomarqueur et son analyse, la stabilité des opioïdes est influencée par trois phases de décomposition.

- La première phase concerne la période où l'opioïde se retrouve dans les égouts, soit de son lieu d'excrétion jusqu'à son transfert à la centrale d'épuration ou au lieu d'échantillonnage. Durant cette période, le biomarqueur de l'opioïde d'intérêt se retrouve en contact avec un milieu environnemental particulier : les égouts. Ce milieu est considéré comme étant un réacteur chimique et biologique influencé par

des procédés chimiques. Cela signifie que le biomarqueur va subir des procédés de transfert de matières qui laissent la structure de la molécule inchangée (ex : liaison à des particules solides en suspension (PSS)) mais aussi des procédés chimiques et/ou biologiques qui entraînent une modification de la structure de la molécule.

Cependant, cet environnement n'est pas constant car sa composition et ses propriétés varient en fonction de la période et du lieu. On peut donc observer une variation des particules solubles suspendues, du pH, de la concentration en oxygène (potentiel redox), de la température et de la vitesse d'écoulement du flux. Ces paramètres influenceront le temps de rétention de l'analyte (le biomarqueur) dans les eaux usées, ses transformations (liées ou non aux bactéries) ainsi que son adsorption sur les PSS retrouvées dans ces eaux ou sur le biofilm présent dans les égouts. La durée d'acheminement jusqu'au centre de traitement des eaux influence aussi la stabilité du biomarqueur. Cette durée est généralement estimée entre 1 et 2h.

L'ensemble de ces paramètres rend difficile l'évaluation de leur impact sur le biomarqueur, même si des études essayant de reproduire et étudier ces différents milieux, se développent.

- La seconde phase de décomposition a lieu entre l'échantillonnage et l'extraction de l'analyte. Cela inclut le stockage du biomarqueur dans l'auto-échantillonneur, le transport et le stockage de l'échantillon dans le laboratoire analytique. Durant cette phase, plusieurs facteurs sont primordiaux :

- *La température*

La fiabilité de la quantification du biomarqueur dans l'eau usée dépend en partie de sa stabilité. Celle-ci est grandement influencée par la température de l'eau. Une variation de la stabilité des opioïdes peut dépendre de la saison. Cela peut être illustré par la modification de la demi-vie de la M3G (métabolite de la morphine) qui varie entre 87h en été et 139h en hiver<sup>42</sup>. On peut aussi observer une variation de la stabilité en fonction du climat local. Par exemple, dans les zones tropicales<sup>45</sup>, la température élevée peut accélérer la dégradation des résidus médicamenteux. Cela peut donc conduire à une sous-estimation de la consommation de médicaments. Cependant, comme expliqué dans l'article par Devault et al.<sup>45</sup> qui étudie la stabilité

des résidus médicamenteux dans les eaux usées martiniquaises, les propriétés acides de l'eau peuvent permettre de contrebalancer l'augmentation de dégradation engendrée par les hautes températures. De ce fait, cela conduit seulement à une légère modification de l'estimation de la consommation de médicaments dans les zones tropicales. Ainsi, bien que la température puisse influencer la stabilité des opioïdes dans l'eau, il reste important d'analyser les propriétés de l'eau dans son ensemble.

Par ailleurs, une meilleure préservation de l'échantillon est observée pour des températures basses (voir la partie sur la stabilité des opioïdes).

- *Le pH*

C'est un facteur majeur dans la stabilité des échantillons. L'acidification préserve l'échantillon et limite la prolifération bactérienne. A pH 2, on observe généralement une meilleure conservation des opioïdes.

- *Le temps de stockage*

Plus le temps de stockage est élevé, plus la probabilité que le biomarqueur soit dégradé augmente, et plus l'estimation est faussée.

- *La présence de PSS*

La présence de PSS dans l'eau de l'échantillon peut influencer la stabilité des opioïdes car ces derniers peuvent s'absorber sur ces particules : ils sont donc extraits de la phase aqueuse. Ce phénomène conduira ainsi à une sous-estimation de la consommation de la substance d'intérêt. Un moyen de limiter cet événement est de filtrer l'eau contenant l'analyte d'intérêt si celui-ci s'absorbe fortement sur ces particules.

- La troisième et dernière phase de décomposition survient après l'extraction, si l'échantillon ne peut être immédiatement analysé. Une des solutions permettant de connaître la perte de biomarqueur liée aux problèmes de stabilité est l'utilisation d'étalon interne comme un standard interne deutéré.

Lors de l'analyse de l'échantillon, il faut aussi porter une attention particulière à différents facteurs :

- L'*effet des températures* et du *solvant d'évaporation* dans le cadre de la SPE (extraction en phase solide) car cela peut impacter l'extraction des opioïdes. Il faut donc sélectionner une température et un solvant qui permettent un bon taux d'extraction.
- La *silanisation de la verrerie (traitement permettant de désactivé la surface du verre)* est un élément important. En effet, elle permet de minimiser la quantité d'opioïdes qui s'absorbe du verre.
- Le *recouvrement de l'analyte durant la filtration sous vide à travers un filtre en fibres de verre*.
- L'utilisation de *membranes filtrantes* pré-analyse (LC-SM/SM).

Ce sont autant d'éléments à prendre en compte lors de l'analyse de la présence d'opioïdes dans l'échantillon. Cependant, la plupart de ces facteurs sont peu étudiés dans la plupart des études réalisant ce type d'analyse ce qui peut donc introduire un biais de fiabilité et de reproductibilité dans le résultat<sup>39,40,42,45-47</sup>.

## **2. Evaluation de la stabilité des opioïdes**

Plusieurs études tentent d'évaluer la stabilité des opioïdes et de leurs métabolites, durant les différentes étapes citées ci-dessus.

La stabilité de plusieurs opioïdes et de leurs métabolites dont la morphine, l'héroïne, la codéine et la méthadone, a été mesurée dans plusieurs études, notamment dans celle réalisée par l'équipe de McCall<sup>40</sup> qui a évalué la stabilité de ces opioïdes dans les eaux usées et après collection de l'échantillon. La stabilité générale du produit peut être classifiée ainsi (*Annexe 2*) :

- Stabilité faible : transformation du médicament entre 60 et 100%
- Stabilité moyenne : transformation du médicament entre 20 et 60%
- Stabilité importante : transformation du médicament entre 0 et 20%
- Stabilité variable sur 24h

### **a. Stabilité de la morphine**

La stabilité de la morphine est considérée comme variable et dépend fortement de son environnement. Elle est aussi difficile à estimer à cause de ses métabolites. Ces derniers, les dérivés glucuronides M3G et M6G, possèdent une stabilité faible. La stabilité de la morphine est néanmoins améliorée dans un environnement avec un pH 2 et/ou à une température de  $-20^{\circ}\text{C}$ <sup>46</sup>. Durant l'étude de stabilité réalisée par Krizman-Matasic et al.<sup>15</sup>, il apparaît que le M3G et M6G font partie des opioïdes les plus instables avec une décroissance de leur concentration supérieure à 50% après 30 jours de congélation de l'échantillon à  $-20^{\circ}\text{C}$ . Cette décroissance se poursuit jusqu'à 100 jours de congélation (*Annexe 2*). La décroissance de concentration observée est plus importante pour la M3G que pour la M6G. Durant cette étude, il est observé que la diminution de M3G et M6G survient en parallèle d'une augmentation de la concentration de la morphine. Cela démontre qu'une transformation des métabolites a lieu même durant le stockage à  $-20^{\circ}\text{C}$  de l'échantillon.

### ***b. Stabilité de l'héroïne***

La stabilité de l'héroïne et de son métabolite (6-MAM) est faible dans les eaux usagées. De plus, lorsque l'on conserve l'échantillon contenant la 6-MAM à  $-20^{\circ}\text{C}$ , on observe une décroissance de sa concentration allant jusqu'à 86% après 100 jours<sup>15</sup>. Cela est en partie lié à sa rapide transformation en morphine. Néanmoins, la stabilité de ce métabolite est significativement augmentée par un environnement à pH 2 ou en présence d'un agent de conservation (ex :  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ,  $\text{NaN}_3$ ). La méthode la plus utilisée est l'ajustement de pH car les agents de conservations peuvent réagir avec certains analytes de l'échantillon et donc fausser l'estimation de la consommation de principe actif<sup>46</sup>.

### ***c. Stabilité de la codéine***

A l'inverse, la codéine, qui est majoritairement excrétée dans les urines sous forme inchangée, présente une grande stabilité dans les échantillons sous différentes conditions environnementales. Ces conditions environnementales incluent notamment différentes températures ( $4^{\circ}\text{C}$ ,  $-20^{\circ}\text{C}$ ), le pH (acide ou non), la présence

d'un agent de conservation (ex:  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ) ou non. Sous les conditions citées, la codéine est stable durant 14 jours (versus 7 jours si l'échantillon n'est pas traité)<sup>46</sup>.

#### ***d. Stabilité de la méthadone***

La méthadone et son métabolite (EDDP : 2-éthylidine-1,5-diméthyl-3,3 diphénylpyrrolidine) sont considérés comme ayant une stabilité importante dans les eaux usées et les échantillons. Cependant, dans certaines conditions liées aux eaux usées (ex : présence de PSS), leur stabilité est considérée comme variable<sup>46</sup>. L'étude réalisée par van Nuijs et al.<sup>39</sup> démontre que l'EDDP est plus stable que la méthadone.

#### ***e. Stabilité des autres opioïdes***

La stabilité durant le stockage de la buprénorphine, de l'oxycodone et du fentanyl a également été étudiée. La buprénorphine possède une stabilité variable avec décroissance graduelle jusqu'au 100<sup>ème</sup> jour. Son métabolite, la norbuprénorphine, est un composé peu stable même si l'échantillon est conservé à -20°C. En effet, on observe une décroissance de sa concentration supérieure à 25% après 5 jours. On observe aussi qu'au fur et à mesure que la concentration en norbuprénorphine diminue, la concentration en buprénorphine augmente dans l'échantillon. Ainsi, tout comme la morphine avec ses métabolites, on observe la survenue de ce phénomène même à -20°C (*Annexe 2*). La stabilité du fentanyl est majoritairement conditionnée par sa faculté à s'absorber sur les PSS. Son métabolite, le norfentanyl, on observe une décroissance graduelle jusqu'au 100<sup>ème</sup> jour. L'oxydone a une stabilité importante<sup>39,40,46</sup>.

### **3. Conclusion sur la stabilité des opioïdes**

En voulant utiliser les concentrations de biomarqueurs dans les eaux usagées pour estimer la consommation de principe actif, on est donc confronté aux problèmes de stabilité des analytes. En effet, ces derniers peuvent conduire à une sur- ou sous-estimation significative de la quantité de produit réellement consommé par une

population donnée. Il est donc important de déterminer les conditions de stockage optimales pour chaque analyte.

Hormis pour le 6-MAM et l'héroïne, les opioïdes et leurs métabolites à analyser sont stables durant 3 jours si l'échantillon est non traité et durant 14 jours si l'échantillon est stocké à 4°C. Ainsi, les conditions de conservation sont donc à définir selon le délai séparant le prélèvement de l'échantillon et son analyse. Néanmoins, le stockage n'est optimal qu'à -20°C et après une filtration de l'échantillon précoce. Cette filtration permet d'éliminer les particules solides sur lesquels l'opioïde ou ses métabolites peuvent s'absorber. Dans la plupart des cas, les opioïdes (hors méthadone et EDDP) ne semblent pas s'absorber sur les PSS. Un test de liaison a été réalisé pour déterminer la différence de stabilité entre les échantillons ayant subi ou non une filtration mais il ne montrait aucune différence significative.

La stabilité du produit dépend aussi de l'environnement de l'analyte. Ainsi, les propriétés chimiques (meilleure conservation à pH 2) et microbiologiques (meilleure conservation si la quantité de flore microbienne est faible) de l'eau jouent un rôle dans la stabilité de l'opioïde.

Une solution pour limiter l'influence de ces éléments sur l'estimation de la consommation réelle d'opioïdes, est la détermination d'un facteur correcteur à appliquer aux concentrations mesurées de médicaments dans les eaux. Ce facteur de calcul est basé sur la définition des éléments liés à la stabilité, identifiés comme pouvant fausser le résultat de l'analyse. Les études de stabilité soulèvent aussi le problème de l'identification d'un marqueur fiable pour le monitoring de chaque opioïde<sup>46</sup>.

### **C. Echantillons : prélèvements et préparations avant analyse**

L'échantillonnage consiste à prélever une quantité d'eau à l'entrée des stations d'épuration. Deux méthodes existent. La première est la collection des eaux usées sur 24h : on va collecter plusieurs échantillons sur 24h et les rassembler pour ne faire qu'un échantillon d'eaux usées. On obtient ainsi un échantillon composite sur

24h. La seconde méthode consiste à ne réaliser qu'un seul prélèvement à un temps t pour obtenir un échantillon instantané qui ne reflétera qu'un moment particulier de cette journée, permettant l'analyse de composés fortement instables ou hyper variables ainsi que la mesure de paramètres tels que le pH ou la température. Cette méthode peut cependant sur- ou sous-estimer la concentration de biomarqueur, car la concentration estimée dépendra du moment de prélèvement. En effet, l'échantillonnage peut avoir lieu à un moment de la journée où on observe un pic par rapport à la consommation moyenne journalière, ce qui ne permettra pas de préjuger de la consommation réelle de la population d'intérêt. La méthode consistant à réaliser un échantillon composite sur 24h est la plus fiable pour l'estimation de la consommation d'un produit par la population ciblée car il est le reflet de la consommation journalière du principe actif d'intérêt. Il permettra aussi de comparer les variations de consommation entre les différents jours de la semaine, notamment car une surconsommation pourrait être observée durant le week-end<sup>37,38</sup>.

Suite au prélèvement, l'échantillon sera stocké dans des conditions adaptées durant son transport jusqu'au laboratoire d'analyses (*a minima* dans une glacière, idéalement à 4 ou -20 °C). Avant l'analyse de l'échantillon, celui-ci subit une étape de filtration souvent grâce à un filtre aux fibres de verre. Cela permettra d'éliminer toutes les particules qui peuvent interagir avec les biomarqueurs (comme les PSS) ou gêner l'analyse. Suite à cela, une étape de SPE (extraction en phase solide) est réalisée. Cette étape permettra l'enrichissement des échantillons filtrés grâce à sa phase solide (des cartouches Oasis MCX ou HLB sont souvent utilisées). En nettoyant la matrice de l'échantillon, la sensibilité et la spécificité de l'analyse des biomarqueurs seront analysées. L'échantillon sera ensuite stocké à basse température (idéalement à -20°C) jusqu'à son analyse<sup>14,47</sup>.

## **D. Méthodes d'analyse**

Pour obtenir une bonne estimation de la consommation d'opioïdes, il est nécessaire de pouvoir quantifier les biomarqueurs à l'aide d'une méthode à la fois précise et fiable. Plusieurs problèmes se posent pour atteindre cet objectif.

Tout d'abord, le biomarqueur d'intérêt est retrouvé en concentration très basse dans l'échantillon : en effet, il est 1000 fois moins concentré que dans les fluides humains. De plus, le biomarqueur est situé au sein d'une matrice complexe ; il existe de nombreux produits dans l'échantillon d'eaux usées qui ne sont pas tous identifiés et qui peuvent entraver la détection et l'identification du biomarqueur.

De part ces éléments, les chromatographies liquides (haute performance ou haute pression ou non) couplées à la spectrométrie de masse en tandem (HPLC-MS/MS, LC-SM/SM et UPLC-SM/SM) sont des méthodes de choix pour l'analyse. Ces méthodes possèdent une haute sensibilité et spécificité qui permettent une détection fiable des biomarqueurs malgré les éléments précédemment cités.

La UPLC-SM/SM, la LC-SM/SM et la HPLC-SM/SM permettent à la fois de réaliser une séparation des produits de la matrice complexe grâce à la technique de chromatographie liquide et à la fois l'analyse et l'identification du biomarqueur grâce à la spectrométrie et ce de manière simultanée. En spectrométrie de masse (SM) en tandem, chaque composant sera ionisé. Une première analyse par SM de ces ions sera ensuite réalisée pour permettre leur identification. Par la suite, une fragmentation aura lieu ainsi qu'une seconde analyse permettant l'identification de ces ions fragmentés. Chaque détection est basée sur le ratio spécifique masse de l'ion sur sa charge ( $m/z$ ). Chaque ion produit (par ionisation ou par fragmentation) est appelé transition. Pour obtenir un nombre suffisant de points d'identification permettant la confirmation des résultats, au moins deux transitions par biomarqueur est nécessaire. La plus intense des transitions (Q) est utilisée pour la quantification du composé alors que la seconde (q) sert de contrôle. En comparant la surface sur le pic de la transition Q à celle du standard de référence, il est possible de calculer la concentration de chaque substance dans l'échantillon.

La compétition et les interférences occasionnées par les autres composants présents dans les eaux usées peuvent être corrigées par la concentration des analytes d'intérêt et par le nettoyage de l'échantillon avant analyse. La quantification est aussi plus fiable si un étalon interne (ex : standard interne deutéré) est ajouté. Ces étalons sont souvent marqués et permettent aussi de pallier aux erreurs de manipulation et de stockage de l'échantillon.

Une des limites liées à l'analyse des échantillons est liée au protocole d'analyse, trop souvent propre à un seul laboratoire, ce qui limite donc la comparabilité des résultats inter-études. Cependant, le nombre d'études inter-laboratoires est en augmentation, ce qui permet d'améliorer la comparabilité des données<sup>41,44,48,49</sup>.

## **E. Le rétro-calcul ou l'ajustement des résultats de l'analyse**

Le rétro-calcul correspond à l'application d'un facteur correcteur à une concentration mesurée d'opioïdes dans les eaux, pour en déduire la consommation journalière de ces substances d'intérêt. Il est basé sur un modèle qui permet de déterminer la consommation de médicaments ou de substances illicites par une population à partir des concentrations de biomarqueurs obtenus par analyse de l'échantillon. Plusieurs suppositions sont faites dans ce modèle : il n'y a pas de perte d'eau dans les tuyaux amenant l'eau usée dans les stations d'épuration, la transformation et l'adsorption sur des particules des produits excrétés jusqu'à leur arrivée au point d'échantillonnage est minimal ou nul et il n'y a pas de dispositif d'épuration directe dans le réseau des égouts<sup>36</sup>.

La formule de rétro calcul s'exprime souvent comme suit :

$$M = C_{bm} \times \text{Débit} \times CF$$

Avec :

- M : le médicament consommé (en ng/j)
- $C_{bm}$  : la concentration en biomarqueur (en ng/L)
- Débit : le débit journalier dans les égouts (en L/j)
- CF : le facteur correcteur spécifique à un produit donné

Le facteur correcteur s'exprime généralement par la formule suivante :

$$CF = \tau(\text{excrétion}) \times \left( \frac{MM(PA)}{MM(Bm)} \right)$$

Avec :

- CF : le facteur de correction
- $\tau(\text{excrétion})$  : taux d'excrétion moyen du biomarqueur chez l'être humain
- $\left(\frac{MM(PA)}{MM(Bm)}\right)$  : le ratio masse moléculaire du principe actif (molécule mère) sur le biomarqueur choisi (produit inchangé ou métabolites)

Le facteur de correction peut aussi prendre en compte dans sa formule la pureté du produit. Cependant, celle-ci est un élément difficile à déterminer. Il peut aussi tenir compte du ratio des énantiomères excrétés (molécules qui sont l'image l'une de l'autre dans un miroir mais qui ne sont pas superposables), si le principe actif est une molécule chirale. Lorsqu'une molécule chirale est produite par synthèse, on obtient généralement un mélange racémique des deux énantiomères. Ces énantiomères ont des propriétés physico-chimiques similaires mais des propriétés biologiques différentes. Lors de l'absorption du produit, le corps humain modifie le ratio des deux énantiomères car il les métabolisera différemment. Grâce à une modification du ratio, on peut donc vérifier que le principe actif chiral a bien été excrété (et donc consommé) et qu'il ne résulte pas d'une fabrication illégale ou de médicaments éliminés dans les eaux sans avoir été consommés. Cela permet donc d'évaluer de manière plus fiable la consommation de médicaments. Ce facteur peut parfois prendre en compte la stabilité du produit dans son milieu d'échantillonnage mais cela reste à ce jour difficile à établir<sup>50</sup>.

Il existe de nombreuses incertitudes liées au facteur de correction. Le principal facteur d'incertitude est le pourcentage d'excrétion moyen. Il peut varier en fonction de la voie d'administration, de la fréquence d'utilisation, de la co-consommation de drogues et/ou de médicaments, de l'origine ethnique, de l'âge, du sexe et des conditions de santé. Pour avoir un taux d'excrétion plus fiable, il est nécessaire de prendre en compte l'ensemble des données pharmacocinétiques disponibles pour la substance d'intérêt. Cependant, du fait du nombre insuffisant d'études pharmacocinétiques et du nombre limité de patients étudiés, les données actuellement disponibles sont insuffisantes.

Le choix du biomarqueur peut aussi être un élément modulant la fiabilité du facteur correcteur, notamment si celui-ci n'a pas comme unique origine l'excrétion du

principe actif ciblé. Ce point sera développé dans un des paragraphes suivants<sup>40,44,48,50,51</sup>.

## **F. Estimation de la taille de la population**

L'estimation de la taille de la population desservie par le réseau d'égouts est essentielle pour déterminer la consommation de drogue ou la dose utilisée pour 1000 habitants. Ces valeurs rendent possible la comparaison de la consommation de médicaments ou produits illicites au sein de différentes populations.

L'estimation actuelle est basée sur les paramètres hydro-chimiques des eaux usées comme la demande chimique en oxygène, le niveau d'azote, d'ammonium ou de phosphore (leur charge est rapportée au nombre d'habitants) et les données de recensement.

Ces méthodes possèdent des limites et ne sont donc pas entièrement fiables. Parmi les limites qui faussent l'estimation de la taille de la population, on retrouve :

- Le raccord des réseaux d'égouts (ex : domestique, industriel)
- L'évaluation du nombre de personnes dans les grandes villes
- La fiabilité des données de recensements
- La qualité des données de mesures de flux

Actuellement, la méthode la plus fiable consiste à compiler les données issues des marqueurs hydro-chimiques et des données de recensement. Dans un second temps, la méthode qui semble la plus fiable est choisie.

De nouvelles méthodes basées sur les marqueurs anthropiques (substances spécifiquement excrétées par le corps humain comme la créatinine, certaines hormones, le coprostanol...) sont à ce jour en développement. Elles présentent un intérêt car elles permettent une meilleure estimation de la taille de la population en réduisant l'incertitude liée à cette estimation<sup>48</sup>.

## **G. Le biomarqueur idéal**

### **1. La définition du biomarqueur idéal**

Le biomarqueur idéal possède les propriétés suivantes :

- Il provient uniquement de l'excrétion humaine et est un produit exclusif de la substance d'intérêt.

Pour pouvoir réaliser une analyse fiable, le biomarqueur ne peut avoir comme unique source l'excrétion humaine, faisant suite à la consommation de la substance d'intérêt. Si le biomarqueur peut provenir d'une autre source, il existe donc un risque pour que le résultat de l'analyse soit surestimé. De manière générale, il est préférable de ne pas choisir la substance mère comme biomarqueur, même si elle est excrétée sous forme inchangée. En effet, sa présence dans l'eau peut être liée à une usine de fabrication illégale ou à des activités de contrebande. Cependant, si la substance mère est chirale et qu'un calcul du ratio des énantiomères est effectué (comme expliqué dans la *partie II.D*), il est possible de définir l'origine de cette substance dans l'eau et donc limiter le risque d'une surestimation de la consommation<sup>50</sup>. Il est néanmoins important de noter que certains métabolites ont une autre origine que l'excrétion.

- Il doit être excrété en quantité suffisante dans les urines

Tout d'abord, le principe actif d'intérêt doit être principalement excrété par voie urinaire. Ensuite, le biomarqueur choisi devra lui avoir un taux d'excrétion suffisant dans les urines (autour de 10%). Ainsi, le biomarqueur choisi est souvent un métabolite majeur du principe actif.

- Il doit être détectable dans les eaux usées

Deux paramètres entrent principalement en jeu : la capacité de détection des méthodes d'analyse et les dilutions des eaux usées rejetées.

La capacité de détection des méthodes d'analyse est influencée par la sensibilité et la spécificité des techniques d'analyses choisies pour le produit analysé. Ces techniques doivent pouvoir analyser des traces de ce biomarqueur mais aussi pouvoir contrecarrer l'effet matrice. Le biomarqueur doit être détectable après de fortes dilutions. Ces dilutions peuvent dépendre du flux d'eaux usées et de la météo. En effet, pour une ville de taille moyenne, cette dilution peut varier entre 1/200 et 1/400 par temps sec et par 1/400 à 1/20 000 durant les périodes pluvieuses.

- Il doit posséder une stabilité suffisante dans les eaux usées

La stabilité concerne toutes les étapes allant de l'excrétion du produit jusqu'à son analyse. La stabilité est un élément majeur dans le choix du biomarqueur car si le produit se dégrade, cela peut conduire à une sous-estimation de la consommation. Si une des substances de l'échantillon se transforme en biomarqueur après excrétion, cela peut conduire à une surestimation de la consommation. La stabilité n'est actuellement étudiée que grâce à des études en laboratoire et non pas en condition réelle, ce qui pose un problème pour son évaluation<sup>36,48,50</sup>.

## **2. Les biomarqueurs « idéaux » pour l'analyse des opioïdes**

Afin de déterminer le meilleur biomarqueur d'un produit donné selon la définition d'un biomarqueur idéal, il est utile d'évaluer les forces et faiblesses de chaque biomarqueur potentiel.

### ***a. Héroïne***

L'héroïne possède deux métabolites (la morphine et le 6-MAM) ayant chacun des avantages et des limites en tant que biomarqueurs. L'héroïne peut parfois être utilisée comme son propre biomarqueur.

Le 6-MAM est le seul biomarqueur exclusif de l'excrétion d'héroïne car c'est la seule substance dont il peut être issu<sup>52</sup>. Cependant, ce produit pouvant être utilisé comme produit de coupe de l'héroïne (dans environ 10% des échantillons d'après l'étude de Been et al. <sup>52</sup>), il devient alors difficile de différencier s'il est issu de l'excrétion humaine ou du rejet de la drogue directement dans l'eau. La morphine ne possède pas l'avantage d'être un métabolite exclusif de l'héroïne. En effet, la morphine peut être issue de l'excrétion suite à la consommation de morphine, de codéine, d'éthylmorphine, de nicomorphine ou encore de pholcodine. Elle peut aussi être issue du rejet de la drogue directement dans l'eau. Cette dernière hypothèse est

retrouvée avec tous les biomarqueurs existant sous forme de « substance mère » c'est-à-dire des substances d'origine naturelle ou synthétique qui sont directement consommées. L'héroïne n'est pas un marqueur exclusif de sa propre consommation car la concentration de cette substance retrouvée dans l'eau peut à la fois être liée à une excrétion, suite à sa consommation, ou à un rejet de la substance mère directement dans l'eau, notamment lors des procédés de production.

Pour définir un bon biomarqueur, celui-ci doit être excrété en quantité suffisante dans les urines. Les taux d'excrétion dans les urines pour l'héroïne, la morphine et le 6-MAM sont respectivement entre 3 et 50%, autour 40% et autour de 1.3%. Ainsi, l'héroïne et la morphine étant des métabolites primaires de l'héroïne, ils seront plus facilement détectables que le 6-MAM, qui est un métabolite mineur.

La stabilité du biomarqueur dans les eaux usées doit aussi être analysée. On observe des différences significatives entre chaque échantillon. L'héroïne est fortement instable même si elle est conservée à une température de  $-20^{\circ}\text{C}$ <sup>53</sup>. Le 6-MAM est un composé peu stable avec une décroissance significative de ses concentrations durant un stockage à  $-20^{\circ}\text{C}$  (observations réalisées dès 7 jours)<sup>15</sup>. Cette décroissance des concentrations est en partie expliquée par la transformation du 6-MAM en morphine au sein de l'échantillon<sup>16</sup>. Une des méthodes utilisées permettant d'augmenter la stabilité de ce produit est l'ajout de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  dès l'échantillonnage (agent de conservation). La morphine possède une stabilité élevée avec une dégradation inférieure à 20% lorsqu'elle est stockée à  $-20^{\circ}\text{C}$  sur une durée allant jusqu'à 27 jours<sup>54</sup>. Néanmoins, une variation de sa concentration est observée lorsque l'on étudie un échantillon urinaire. Les métabolites de la morphine que sont le M3G et la M6G sont rapidement hydrolysés par les B glucuronidases fécales en morphine, ce qui entraîne une augmentation de la concentration de cette dernière dans les échantillons urinaires (même stockés à  $-20^{\circ}\text{C}$ )<sup>16</sup>. Le même phénomène est observé avec le 6-MAM qui contribue aussi à l'augmentation de la concentration de morphine dans l'échantillon<sup>16</sup>.

Une autre qualité que doit avoir un biomarqueur est la capacité d'être détecté dans les eaux usées, ce qui est le cas pour l'héroïne et la morphine<sup>54</sup>. Du fait de son faible pourcentage d'excrétion et de sa forte instabilité, le 6-MAM peut être indétectable

lors de l'analyse des échantillons dans le cadre des études de WBE, malgré une consommation avérée d'héroïne<sup>55</sup>.

En conclusion, même si aucun des biomarqueurs présentés ne peut être considéré comme idéal, la morphine apparaît comme le meilleur biomarqueur pour estimer la consommation d'héroïne au sein d'une population. En plus des atouts cités précédemment, son mécanisme d'excrétion est bien documenté et elle possède une faible adsorption sur les PSS (entre 3 – 3.9%) ce qui ne fausse pas son estimation. Cependant, le défaut majeur et non négligeable de la morphine est qu'elle n'est pas un métabolite exclusif de l'héroïne. En effet, lorsque la concentration de morphine est calculée, elle reflète à la fois la consommation de morphine à usage thérapeutique (80% de la concentration environ), la consommation d'héroïne et celles d'autres médicaments à visée thérapeutique comme la codéine. Pour pallier à cela, on détermine des facteurs de corrections utilisés au cours du rétro-calcul pour déterminer la consommation d'héroïne en morphine (développé dans la partie « *Résultat et Discussion* » de notre revue de la littérature). Ces facteurs utilisent les données de prescriptions de morphine pour déterminer à la prévalence de la consommation de morphine médicamenteuse. Il est ensuite possible de déterminer quelle part de la morphine totale est liée à la consommation du médicament morphine et celle liée à la consommation d'héroïne. La part prise par les traitements pouvant être métabolisés en morphine est souvent considérée comme négligeable<sup>56,57</sup>. Cependant, cette approximation ne permet pas de distinguer le détournement d'usage de la consommation de morphine médicamenteuse à des fins thérapeutiques. Elle ne permet pas non plus de quantifier la part de morphine médicamenteuse obtenue de façon illégale sans recours à une prescription médicale. Pour ces raisons et lorsque la quantité de morphine obtenue sur prescription médicale n'est pas accessible, il est possible d'utiliser le 6-MAM pour estimer la consommation d'héroïne. Néanmoins, ce métabolite est à la fois mineur, de faible stabilité et possède des données pharmacocinétiques peu fiables. A cause de ces limitations, son utilisation peut conduire à une surestimation des résultats<sup>52,55</sup>. Pour optimiser les avantages et compenser les défauts de ces deux biomarqueurs, il est aussi possible de les utiliser conjointement. Le 6-MAM peut être utilisé comme biomarqueur qualitatif de la consommation de l'héroïne et la détermination de la

concentration de morphine dans l'échantillon peut être analysée pour quantifier cette consommation<sup>52</sup>.

Comme les produits excrétés par l'héroïne ne permettent pas de surveiller sa consommation, il pourrait être possible de se tourner vers les impuretés issues de sa synthèse comme la noscapine, la papavérine ou encore la thébaine. De plus, les impuretés étant spécifiques des procédures agricoles et de fabrications, elles pourraient aussi permettre de savoir d'où est issue l'héroïne retrouvée dans l'eau. Ces potentiels biomarqueurs ne sont pas encore utilisés mais possèdent un potentiel intéressant<sup>14,16,52-55,57,58</sup>.

### ***b. Morphine***

Les avantages et limites de la morphine ayant déjà été abordés (voir la partie intitulée : « *héroïne* », *Partie 2-II-G-2-a*), ce paragraphe n'évoquera que la raison pour laquelle la morphine est son propre biomarqueur. Les trois métabolites majeurs de la morphine sont la morphine sous forme inchangée, la M3G et la M6G avec des taux d'excrétion qui sont respectivement de 10%, 75% et entre 5 et 10%. Malgré ses limites, la morphine ayant l'avantage d'être plus stable que ses métabolites, elle est le marqueur de choix pour estimer sa propre consommation. Lors du rétro calcul, la part prise par la dégradation des métabolites M3G et M6G en morphine devrait être prise en compte pour ne pas entraîner une surestimation de la consommation de ce médicament<sup>16</sup>.

Selon cette méthode de calcul globalisée, la consommation thérapeutique de morphine ne peut être différenciée de son utilisation détournée ou dans un contexte de mésusage, par le biais de la seule méthode de WBE (développé dans la partie « *Résultat et Discussion* » de notre revue de la littérature).

### ***c. Méthadone***

La méthadone possède deux biomarqueurs permettant le suivi de sa consommation dans une population donnée : son métabolite principal, l'EDDP, et la substance mère. L'excrétion en quantité suffisante dans les urines du biomarqueur

est l'une des qualités que celui-ci doit avoir pour permettre une bonne estimation. La concentration urinaire des deux biomarqueurs de la méthadone varie fortement en fonction du pH urinaire. Ainsi le taux d'excrétion de la méthadone se situe entre 5 et 50% alors que celui de l'EDDP peut varier de 3 à 25%<sup>16,54</sup>.

Une autre caractéristique d'un bon biomarqueur est de savoir s'il est détectable dans les eaux usées, ce qui est le cas pour la méthadone et l'EDDP<sup>54</sup>.

Le biomarqueur idéal doit aussi posséder une stabilité suffisante dans les urines et les eaux usées pour permettre une estimation fiable de la consommation. La stabilité dans les eaux usagées est similaire pour la méthadone et l'EDDP même si celle de l'EDDP est légèrement supérieure<sup>39</sup>. Ces composés sont considérés comme stables car la modification de leur concentration dans les échantillons urinaires n'excède pas 20% de modification après 100 jours de conservation à -20°C<sup>15</sup>.

La dernière qualité majeure d'un bon biomarqueur est son origine, à savoir s'il provient uniquement de l'excrétion humaine et s'il est un produit exclusif de la substance d'intérêt. L'EDDP a pour seule origine la métabolisation de la méthadone par un organisme, elle remplit donc ce critère. En tant que substance mère, la méthadone possède le désavantage de pouvoir être issue de la consommation du produit ou de son rejet directement dans l'eau. Cependant, grâce à l'évaluation du ratio des concentrations Méthadone/EDDP, il est possible d'estimer si les concentrations retrouvées dans les eaux usées sont issues de la consommation du produit ou d'une source externe<sup>59</sup>.

Les deux biomarqueurs possèdent le désavantage de se lier fortement aux PSS (taux d'adsorption entre 11 et 20%) ce qui entraîne une sous-estimation des résultats<sup>58</sup>.

L'EDDP est le biomarqueur le plus utilisé pour estimer la consommation de méthadone car il est un métabolite exclusif de la méthadone. Cependant, la méthadone peut être détournée de son utilisation médicamenteuse. La part de la consommation illicite peut être estimée à partir de l'utilisation à visée thérapeutique, en retranchant à la quantité totale observée la proportion de méthadone utilisée licitement. Cette dernière représente environ 85% : les 15% restant étant liés à une consommation illicite de méthadone ou à une incertitude de la méthode d'analyse<sup>52</sup>.

#### ***d. Codéine***

La codéine est souvent utilisée comme son propre biomarqueur même si elle possède les défauts liés à son statut de substance mère. Le nombre d'abus de codéine augmente lorsque l'accès aux autres opioïdes pouvant être utilisés abusivement diminue<sup>16</sup>. Concernant les qualités qu'un bon biomarqueur doit posséder, la codéine est excrétée de manière suffisante dans les urines (taux d'excrétion autour de 70%) et elle est détectable dans les eaux usées. Elle est très stable dans les eaux usées (dégradation inférieure à 10% sur 100 jours lorsqu'elle est stockée à -20°C)<sup>54</sup>. Elle est aussi très peu absorbée sur les PSS (taux entre 1.3 et 3.9%) ce qui ne nuit pas à son estimation<sup>58</sup>.

D'autres biomarqueurs peuvent être utilisés pour estimer la consommation de codéine : ses métabolites principaux, la norcodéine qui est aussi un métabolite de la codéine et la morphine, et la normorphine qui peut être un métabolite de la morphine, de l'héroïne, de la codéine et de l'éthylmorphine. Ces métabolites n'étant pas exclusifs et possédant un taux d'excrétion inférieur à la codéine, cette dernière reste le biomarqueur privilégié pour l'estimation de la consommation de codéine dans une population donnée<sup>16</sup>.

#### ***e. Autres opioïdes***

Les autres opioïdes sont représentés par l'oxycodone (oxycodone, noroxycodone et oxymorphone), la dihydrocodéine (dihydrocodéine et nordihydrocodéine), la buprénorphine (norbuprénorphine), le fentanyl (norfentanyl), le propoxyphène (norpropoxyphène) et le tramadol (O-desmethyltramadol et nortramadol).

Les taux d'excrétion de l'oxycodone, de la noroxycodone et de l'hydromorphone sont respectivement de 70%, 20% et 10%. Il est de 60% pour la dihydrocodéine, et de 20% pour son métabolite. Le norfentanyl possède un taux d'excrétion se situant entre 26 et 55% et celui du norpropoxyphène aux environs de 15%. Pour les biomarqueurs du tramadol, l'O-desmethyltramadol possède un taux

d'excrétion environnant les 20% alors que celui du nortramadol approxime les 17%. La majeure partie de la buprénorphine (environ 70%) est excrétée dans les selles. L'excrétion dans les urines de buprénorphine est donc assez faible ; la norbuprénorphine peut par contre servir de biomarqueur car elle représente 10% de la dose excrétée dans les urines. Ainsi, hormis pour le biomarqueur de la buprénorphine, on considère que ces biomarqueurs sont excrétés en quantité suffisante dans les urines<sup>16</sup>. Un autre atout que possèdent ces biomarqueurs est qu'ils sont tous retrouvés dans les eaux usées.

Il est possible de classer ces biomarqueurs dans deux groupes au regard de leur stabilité dans les eaux usées. Le norpropoxyphène, la norbuprénorphine, la noroxycodone et l'hydromorphone sont considérés comme peu stables avec une décroissance significative des concentrations après 5 jours (> 25%) si les échantillons contenant ces métabolites sont stockés à -20°C. Pour la norbuprénorphine, il est important de souligner que sa concentration augmente dans l'échantillon alors que celle de la buprénorphine diminue sous ces conditions de stockage<sup>15</sup>. Ainsi, l'estimation de la consommation de buprénorphine à partir de la norbuprénorphine peut être surévaluée<sup>16</sup>. Pour tous les autres, on observe peu de variation de concentration (inférieure ou égale à 20%) sur 100 jours ce qui signifie que ces composés sont considérés comme stables<sup>15</sup>. La source du biomarqueur, à savoir si le biomarqueur choisi est issu exclusivement ou non de l'excrétion de la substance mère, doit aussi être évaluée. Pour toutes les substances mères, on retrouve les limites déjà bien développées précédemment. Pour les biomarqueurs de l'oxycodone, ils ne sont pas exclusifs de cette substance. En effet, l'oxymorphone est aussi un principe actif commercialisé dont l'un de ces métabolites est la noroxycodone.

Les autres biomarqueurs cités semblent aussi avoir pour unique source l'excrétion du produit dont ils sont le métabolite<sup>16</sup>.

Dans cette partie, le manque de données disponibles pour évaluer la fiabilité de ces biomarqueurs est visible, surtout si on compare avec celles disponibles pour l'héroïne, la méthadone, la morphine et la codéine. Cela peut s'expliquer par le fait que les substances citées dans cette partie sont moins évaluées dans le cadre d'une analyse de WBE.

## **II. Revue de la littérature : Evaluation de la pertinence de l'utilisation de la WBE pour estimer la consommation d'opioïdes médicaments et illicites**

L'objectif de ce travail est d'évaluer la pertinence de l'utilisation des données issues de la WBE pour estimer la consommation d'opioïdes au sein d'une population mais aussi pour identifier une utilisation détournée d'opioïdes (médicamenteux ou illicites). Pour ce faire, nous nous sommes appuyés sur les données publiées dans la littérature scientifique pour réaliser une revue de la littérature. Cette revue nous a permis de répondre à deux questions grâce aux données obtenues par l'approche WBE :

- La consommation d'opioïdes (tous opioïdes confondus) diffère-t-elle dans les différentes régions du Monde et dans les pays européens ?
- Existe-t-il une différence de consommation entre les différents opioïdes dans le Monde ?

Ces résultats ont été comparés à ceux obtenus grâce aux méthodes épidémiologiques plus traditionnelles, nous permettant ainsi d'évaluer si l'approche WBE est fiable et peut être utilisée pour estimer la consommation d'opioïdes.

### **A. Matériel et méthodes**

Les articles rapportant des données sur la consommation d'opioïdes déterminées par la WBE à l'échelle internationale ont été identifiés à partir des bases de données suivantes : Pubmed, Cochrane et Web of Science.

L'équation de recherche a utilisé les mots-clés suivants: «Wastewater opioïds », «Wastewater illicit drugs », « Drugs in water » et « pharmacoecology ». L'identification des articles d'intérêt a été complétée grâce à l'analyse de la bibliographie de l'ensemble des articles sélectionnés et grâce à la fonction « articles associés » disponibles sur PubMed.

Chacun des articles ainsi présélectionnés a été passé en revue à la recherche de critères d'éligibilité. La méthode de WBE choisie pour déterminer ces critères d'éligibilités est basée sur la méthodologie SCORE, comme précédemment évoqué.

Pour être inclus dans l'analyse, un article devait présenter les caractéristiques suivantes :

- Détermine la concentration d'opioïdes dans les eaux affluentes pour une ou plusieurs régions du monde ;
- Utilise des échantillons composites sur 24h ;
- Utilise des échantillons préparés grâce à une filtration et/ou une SPE ;
- Utilise des échantillons analysés grâce à une technique de chromatographie liquide couplée à de la spectrométrie en tandem ;
- Utilise un étalon interne pour son analyse ;
- Détermine la concentration d'opioïdes consommés par la population cible grâce à un rétro calcul prenant en compte la taille de la population, le flux journalier d'eaux usées et le taux d'excrétion du biomarqueur par l'être humain.

Les données relatives à la consommation d'opioïdes ont ensuite été extraites et analysées grâce au logiciel R version 3.5.1. Des tests statistiques ont ainsi été réalisés à partir des hypothèses suivantes :

- Question A): **La consommation d'opioïdes (tous opioïdes confondus) diffère-t-elle dans les différentes régions du Monde et dans les pays européens<sup>1</sup>?**
  - Ho : La consommation d'opioïde est la même, quel que soit différent(e)s régions du monde/pays européens.
  - H1 : La consommation d'opioïde diffère en fonction de la région du monde/pays européen.
- Question B): **Existe-t-il une différence de consommation entre les différents opioïdes dans le Monde ?**
  - Ho : Il n'existe pas de différence de consommation entre les différents opioïdes dans le monde.

---

1

*L'Europe est prise en compte pour cette question car la majorité des données sélectionnées sont issus de prélèvements réalisés en Europe. Cela pourra notamment permettre d'évaluer si un biais lié à la pondération de ces données est visible.*

- H1 : Il existe une différence de consommation entre les différents opioïdes dans le monde, ainsi un ou plusieurs opioïdes sont quantitativement plus consommés.

En parallèle de cette analyse, nous avons effectué ces mêmes tests statistiques avec les données de consommation des opioïdes issus des Rapports Techniques « Stupéfiants : Evaluation des besoins du Monde » de l'INCB (International Narcotics Control Board), basés sur les données collectées par l'OICS (voir partie précédente « *Méthodes épidémiologiques traditionnelles de collecte des données de consommation d'opioïdes* »)<sup>60-71</sup>. Les données utilisées provenaient des tables « XIV.1.a. Tous pays : niveaux de consommation de stupéfiants, en doses quotidiennes déterminées à des fins statistiques, par million d'habitants et par jour » qui recensent la consommation de plusieurs opioïdes par pays et par période de temps (années). Le but de cette analyse était d'évaluer si, via des données épidémiologiques traditionnelles, nous obtenions les mêmes réponses aux questions soulevées (A et B) qu'avec les données issues de la WBE. Pour cela nous avons donc apparié chaque donnée issue des études de WBE avec celles issues de ces rapports. L'appariement a été effectué en prenant en compte la localisation (pays), l'année et le type d'opioïde. Les données issues des tableaux produits par l'INCB ont été mises dans les mêmes unités que celles définies par la WBE. Pour que cet appariement soit réalisable, le nombre d'opioïdes étudié a dû être restreint car certains n'apparaissaient pas dans les tables de l'INCB.

Comme les données collectées ne suivent pas une loi Normale, l'analyse statistique est réalisée grâce au test de Kruskal-Wallis (test non-paramétrique). Les *Tableaux 5 et 6* recensent les résultats obtenus.

## **B. Résultats**

Notre revue de la littérature retient, grâce à nos critères d'analyse, 15 études utilisant la WBE sur les 69 présélectionnées : Lai et al.(2017)<sup>72</sup>, Yargeau et al.<sup>53</sup>, Been et al.<sup>52</sup>, Postigo et al.<sup>73</sup>, Zuccato et al.<sup>36</sup>, Mastroianni et al.<sup>59</sup>, Baker et al.<sup>16</sup>, Terzic et al.<sup>57</sup>, Subedi et Kannan<sup>38</sup>, Boleda et al.<sup>74</sup>, Nefau et al.<sup>75</sup>, Palardy et al.<sup>76</sup>, Lai et al.(2011)<sup>77</sup>, van Nuijs et al.<sup>78</sup>, Krizman et al.<sup>79</sup>. La *Figure 5* explicite les raisons de l'exclusion et le nombre d'études exclues.

L'Annexe 3 identifie les critères d'éligibilité de chaque étude sélectionnée. L'ensemble des caractéristiques des études choisies sont présentées dans l'Annexe 4. Pour certaines de ces études (Been et al.<sup>52</sup>, Mastroianni et al.<sup>59</sup>), la consommation d'opioïdes journalière pour la population étudiée a été demandée aux auteurs, pour pouvoir inclure ces analyses dans notre revue. Cela a été nécessaire lorsque ces données n'apparaissaient que sous forme de graphique, sans mention de la valeur chiffrée de la consommation.

**Figure 5 : Diagramme de flux de la sélection des études**

Au vu du nombre restreints de données collectées, l'analyse n'a pu s'effectuer que :

- Sur certains opioïdes, à savoir la codéine, la méthadone, l'héroïne, la morphine, le fentanyl, l'oxycodone et la buprénorphine ;
- Sur trois régions pour les analyses ciblant le Monde, à savoir l'Amérique, l'Europe et l'Océanie (Annexe 5) ;
- Sur 8 pays européens (question A)), à savoir l'Angleterre, la Belgique, la Croatie, l'Espagne, la France, l'Italie, la Suisse ;
- Sur deux régions pour l'analyse de la consommation des différents opioïdes en fonction de la région (question B)), à savoir l'Amérique et l'Europe.

**Tableau 5 : Etude de la consommation d'opioïdes (tout opioïdes confondus) à travers le monde et entre les différents pays d'Europe (question A)) : Résultats du test de Kruskal-Wallis, avec un risque d'erreur alpha de 5%**

**A. Avec les données issues de la WBE**

Région	p-value	Conclusion
Monde	0.8402	Non rejet de Ho
Europe	0.2433	Non rejet de Ho

**B. Avec les données issues des autres méthodes épidémiologiques**

Région	p-value	Conclusion
Monde	0.0517	Non rejet de Ho
Europe	0.6428	Non rejet de Ho

**Tableau 6 : Etude de la différence de consommation entre les différents opioïdes dans le Monde (question B): Résultats du test de Kruskal-Wallis, avec un risque d'erreur alpha de 5%**

**A. Avec les données issues de la WBE**

Région	p-value	Conclusion
Monde	0.1096	Non rejet de Ho
Amérique	0.2335	Non rejet de Ho
Europe	0.3424	Non rejet de Ho
Océanie	*	/

\* Non réalisable car nombre de valeurs insuffisant

**B. Avec les données issues des autres méthodes épidémiologiques**

Région	p-value	Conclusion
Monde	0.2621	Non rejet de Ho
Amérique	0.2839	Non rejet de Ho
Europe	0.1321	Non rejet de Ho
Océanie	*	/

\* Non réalisable car nombre de valeurs insuffisant

Les résultats des tests effectués avec les données de WBE indiquent que la consommation d'opioïdes (tous opioïdes confondus) n'est pas significativement différente que ce soit entre les différentes régions du monde et entre les pays européens. Les résultats obtenus à partir des données de l'INCB permettent d'aboutir aux mêmes conclusions.

Les résultats des tests indiquent aussi, indifféremment de la source des données (WBE ou méthodes épidémiologiques plus traditionnelle), qu'il n'existe pas de différence significative entre la consommation des différents d'opioïdes dans les différentes régions du monde et dans le monde, au risque alpha 5%. Ainsi, d'après

ces résultats, tous les opioïdes médicaments (prescrits ou utilisés de manière détournée) sont quantitativement consommés de la manière dans le monde. Ces résultats sont similaires pour les tests effectués avec les données issues de la WBE et celles des méthodes épidémiologiques traditionnelles.

### **C. Discussion**

Nous obtenons ainsi les mêmes conclusions avec des données issues de la WBE ou des méthodes épidémiologiques traditionnelles. On peut donc présumer que la WBE pourrait permettre l'obtention de résultats fiables. Cependant, il est important de souligner que les valeurs issues de la WBE ne sont que des valeurs ponctuelles, pour un lieu et une période donnés. Cela est différent pour les données issues des tables des rapports techniques de l'INCB (International Narcotics Control Board): en effet, ces dernières reflètent la consommation de différents opioïdes pour une période de temps plus grande (années) et pour un pays entier.

Un autre point à soulever est la concordance de nos résultats avec les études de la consommation mondiale d'opioïdes réalisées par les institutions mondiales telles que l'OICS ou l'OMS. Ainsi, même si nos résultats concordent, ils ne reflètent pas forcément la consommation réelle d'opioïdes, au vu des données existantes. D'après les données résumées dans la Partie 1, la consommation d'opioïde n'est pas répartie de manière homogène sur le globe. Pour rappel, l'Amérique du Nord est le principal consommateur d'opioïdes loin devant l'Europe et l'Océanie. De la même façon, certains pays d'Europe (Allemagne, Espagne, France, Italie et Royaume-Uni) sont responsables des trois-quarts de la consommation d'opioïdes sur le continent européen. Il apparaît donc que notre étude ne reflète pas la situation actuelle concernant la consommation mondiale d'opioïdes. Cela peut être lié à plusieurs facteurs responsables de biais :

- Nombre limité d'études et donc de données ;
- Représentativité des échantillons : ils ne reflètent la consommation que pour une zone donnée, à une période donnée ;
- Hétérogénéité entre les méthodes d'analyses liées à l'absence de gold standard ;

- Estimation de la taille de la population qui peut ne pas refléter la réalité ;
- Hétérogénéité des méthodes de rétro-calcul.

Pour avoir la certitude de la fiabilité des résultats de WBE, il est donc nécessaire de comparer les données obtenues avec celles issues de méthodes épidémiologiques traditionnelles, pour une localisation et une période similaires. La pertinence des données issues des études de WBE peut être vérifiée en calculant la consommation réelle d'opioïdes dans la zone étudiée au moment où l'échantillonnage est réalisé. Pour évaluer la consommation réelle d'un opioïde particulier, il est nécessaire d'estimer la concentration journalière consommée par la population ciblée par l'étude du nombre de délivrances réalisées, le nombre d'hospitalisations, le nombre de seringues distribuées (dans le cas de l'héroïne) ou encore la réalisation de questionnaires adressés à la population. Idéalement, il est nécessaire de prendre en compte certains paramètres comme l'excrétion des biomarqueurs (ex : pourcentage d'élimination de cette substance dans les urines) ou encore leur trajet dans les égouts (ex : stabilité, pourcentage de dégradation du biomarqueur) pour estimer la concentration retrouvée dans les égouts. On pourra ensuite comparer ce résultat à ceux retrouvés à l'issue des études de WBE. Cela permet ainsi de vérifier que la consommation estimée par l'étude des eaux usées reflète la consommation réelle de la population. Cette vérification a été réalisée dans plusieurs études (Been et al.<sup>52</sup>, Baker et al.<sup>16</sup>, Zuccato et al.<sup>55</sup>, Gracia-Lor et al.<sup>50</sup>) qui confirment que, pour les opioïdes étudiés (méthadone, héroïne, oxycodone, dihydrocodeine, tramadol, morphine, codéine), les quantités journalières consommées par une population correspondaient bien à la consommation réelle estimée.

Lorsqu'un écart est observé entre la concentration réelle estimée et la concentration déterminée par la WBE, il peut être causé par un problème dans la méthodologie de l'étude (mauvaise analyse de la stabilité des biomarqueurs, biomarqueurs de qualité insuffisante) mais aussi par une consommation illicite d'opioïdes. Si la méthodologie est valide, il est donc plus probable que cette différence soit liée à des abus médicamenteux. Il est alors possible d'estimer la quantité journalière d'opioïdes utilisés abusivement pour une population ciblée. Pour l'héroïne (opioïde utilisé

exclusivement de manière abusive), il est possible de déterminer si la population ciblée est consommatrice de cette substance grâce à une méthodologie différente. Le 6-MAM étant un métabolite exclusif de cette drogue, sa présence dans les eaux affluentes indique que la population a consommé de l'héroïne. Cependant ce métabolite n'est utilisé que comme indicateur qualitatif car il ne permet pas de chiffrer la consommation d'héroïne. Pour calculer la quantité d'héroïne consommée par la population étudiée, il est donc nécessaire de se baser sur un autre de ses métabolites : la morphine. Cependant, n'étant pas un métabolite exclusif de l'héroïne, il faudra donc réaliser le calcul suivant pour déterminer la concentration de morphine issue de la consommation de l'héroïne :

$$C_{\text{MOR-héroïne}} = C_{\text{morphine totale}} - C_{\text{MOR-morphine}} - C_{\text{MOR-codéine}} - C_{\text{MOR-autres}}$$

Où :  $C_{\text{MOR-héroïne}}$  : Concentration de morphine liée à la consommation d'héroïne  
 $C_{\text{morphine totale}}$  : Concentration de morphine estimée dans les eaux usées  
 $C_{\text{MOR-morphine}}$  : Concentration de morphine liée à la consommation de morphine\*  
 $C_{\text{MOR-codéine}}$  : Concentration de morphine liée à la consommation de codéine\*  
 $C_{\text{MOR-autres}}$  : Concentration de morphine liée à la consommation à d'autres opioïdes comme la pholcodine, l'éthylmorphine, ... \*

\* *Estimé grâce à la détermination de la consommation réelle de ces opioïdes, comme évoqué dans le paragraphe précédent.*

A partir de la  $C_{\text{MOR-héroïne}}$ , un rétro-calcul sera effectué pour déterminer la quantité journalière d'héroïne consommé par la population étudiée. Cela permet d'identifier les zones où la population est consommatrice d'héroïne mais aussi de suivre la tendance de consommation lors d'études de WBE répétées<sup>16,50,52,55</sup>.

## **D. Conclusion**

Malgré la nécessité d'une amélioration et d'une harmonisation de la méthodologie, l'approche de la WBE permet de déterminer et de surveiller les zones où les opioïdes sont utilisés abusivement, en complément des méthodes de mesure utilisées habituellement. Ce type d'études présente donc potentiellement un réel intérêt pharmaco-épidémiologique. Les études utilisant la WBE pourraient, en complément des méthodes épidémiologiques traditionnelles, contribuer à l'apport d'informations nécessaires aux autorités de santé pour suivre la consommation de

substances au sein d'une population, contribuer à la mise en place de mesures nécessaires pour limiter le détournement médicamenteux, mais aussi évaluer l'impact de ces mesures sur les prévalences de consommation<sup>16,50,52,55</sup>.

La réelle force de cette méthode se trouve dans l'analyse de données ponctuelles pour une zone particulière. Elle présente notamment l'avantage de pouvoir estimer les niveaux de consommation d'opioïdes lors d'événements ponctuels (concerts, événements sportifs, périodes de vacances dans des zones « festives » où la probabilité de consommation abusive d'opioïdes est élevée) ou dans des lieux définis (prisons, écoles, aéroport...)<sup>80-84</sup> de manière plus précise que les méthodes épidémiologiques usuellement utilisées.

L'approche méthodologique utilisant les données de la WBE présente cependant d'importantes limites. La complexité de la mise en œuvre d'une méthode standardisée avec homogénéisation des pratiques, comprenant notamment le nombre d'échantillonnages, les modalités de conservation des échantillons, la méthode d'analyses des prélèvements, ou encore son coût apparaît comme le principal frein d'une utilisation en routine. Enfin, son applicabilité dans le domaine de l'addictovigilance, qui correspond à « la surveillance des cas d'abus et de dépendance liés à la prise de toute substance ayant un effet psychoactif, qu'elle soit médicamenteuse ou non, à l'exclusion de l'alcool éthylique et du tabac », est à l'heure actuelle difficilement envisageable en pratique<sup>85</sup>. En effet, il semble compliqué de croiser les mesures d'utilisation issues de la WBE avec des données de morbi-mortalité correspondant à la zone et à la période d'étude ciblées. Un tel croisement peut raisonnablement être envisagé seulement dans des situations particulières, ponctuelles et localisées dans une zone précise. Par exemple, dans le cas d'un événement sportif comme la coupe du monde de football, où des zones sont aménagées dans l'espace urbain pour accueillir du public autour d'écrans de retransmission, il pourrait être possible de « tracer » parmi les participants, ceux qui ont été hospitalisés en marge de l'évènement pour des motifs en lien avec la prise de substances. Une telle approche ne peut pas s'envisager en pratique de routine et soulèvent des questions éthiques.

La WBE est donc difficilement utilisable pour avoir une vue globale de la consommation mondiale ou nationale d'opioïdes. Les méthodes habituelles sont

donc plus fiables pour ce type d'estimation et ne peuvent, en l'état actuel des choses, être remplacées par cette approche.

### **Partie 3 : Impact de la présence des opioïdes dans l'eau sur l'environnement et l'être humain**

Un évènement survenu aux Etats-Unis dans les années 1970 a contribué à la prise de conscience générale concernant les conséquences potentielles de la pollution des eaux. Il s'agit de l'incendie de la rivière Ohio Cuyahoga (état de l'Ohio), lié au déversement de produits toxiques et inflammables. Cet évènement a déclenché un réel intérêt pour la prise en charge et la limitation des produits rejetés dans l'eau, entraînant notamment la mise en place de différentes mesures pour lutter contre les contaminants émergents, parmi lesquelles la création de la United-States Environmental Protection Agency (US EPA, 1971), ou la mise en place du Federal Water Pollution Control Amendments (1971) ou encore du Clean Water Act (1977). L'élimination des résidus médicamenteux dans les eaux usées est devenu un sujet de préoccupation à partir des années 1990, en raison de la prise de conscience de leur dispersion quasi-ubiquitaire et de la mise en évidence de concentrations significatives au sein des eaux douces (allant jusqu'à l'ordre du  $\mu\text{g.L}^{-1}$ ). Le devenir des résidus de substances psychoactives illicites ou détournées de leur utilisation médicamenteuse n'a été étudié que plus récemment, dans le courant des années 2000<sup>56,86</sup>. En particulier, l'impact potentiel de la diffusion de résidus opioïdes dans l'environnement via les eaux usées est régulièrement évalué. En effet, malgré leur présence en faibles concentrations (concentrations généralement comprises entre  $1 \text{ ng.L}^{-1}$  et  $1 \mu\text{g.L}^{-1}$ ), ils persistent sur le long terme dans les eaux de surface et souterraines notamment parce que leur taux d'introduction dans l'environnement excède celui de leur dégradation<sup>87,88</sup>. Les opioïdes, qualifiés de polluants émergents, sont donc susceptibles d'avoir un impact sur l'écosystème du fait de leur capacité à se bioaccumuler dans l'environnement<sup>86,89</sup>.

*La présence d'opioïdes dans l'eau résulte de l'élimination des résidus de dérivés opioïdes médicaments ou illicites : ainsi, cette troisième partie de mon mémoire de thèse s'attache à expliquer les techniques utilisées pour le traitement des eaux usées au sein des stations d'épuration avant de développer la question des conséquences potentielles que la présence de ces résidus et leur persistance dans l'eau peut avoir sur l'environnement et l'être humain.*

## **I. Les résidus opioïdes retrouvés dans les eaux après traitement par les stations d'épuration**

Qu'ils soient utilisés à visée thérapeutique ou récréative, les opioïdes et leurs métabolites sont déversés de manière continue dans les eaux usées dans un cadre domestique (habitations privées) ou public (par exemple, hôpitaux, usines de production de médicaments, installations vétérinaires)<sup>86,90</sup>.

### **A. Systèmes d'épuration des eaux usées : techniques utilisées et efficacité**

#### **1. Procédés d'épuration des eaux usées**

Le procédé d'épuration des eaux usées s'effectue en trois étapes principales réalisées à la suite. Les procédés utilisés peuvent varier d'une station d'épuration à l'autre.

Les premières étapes comprennent généralement le pré-traitement et le traitement primaire des eaux usées. Ces derniers interviennent après l'arrivée des eaux usées dans la station d'épuration (eaux affluentes), avec la réalisation d'un dégrillage permettant d'épurer les éléments volumineux. Le sable ou les substances grasses sont épurés au cours d'une étape de dessablage et de déshuilage et traités lors de l'étape suivante du traitement des boues. Ensuite, l'eau en cours de traitement subit une étape de décantation (ou clarification) primaire dans un bassin adapté, qui assure la séparation entre la phase aqueuse, les boues et les résidus de dégradation. Ces derniers sont récupérés sous forme de dépôts au fond des cuves de clarification et traités lors du traitement des boues<sup>91</sup>. Par ailleurs, des procédés tels que la pré-chloration (permettant notamment une désinfection de l'eau) ou la floculation (permettant de coaguler les solides) peuvent compléter le traitement primaire<sup>74</sup>.

Le traitement secondaire permet quant à lui l'élimination des contaminants grâce à des procédés d'épuration biologiques et/ou physico-chimiques. L'épuration biologique recourt à un bassin spécifique dans lequel des bactéries se développent, créant un milieu aérobie ou anaérobie selon les cas, et assurant la dégradation des

contaminants présents dans l'eau. Le procédé biologique le plus couramment utilisé, notamment en France, est celui des boues activées en milieu aérobie. Il correspond à la mise en contact des eaux usées avec un mélange riche en bactéries contenues dans les boues. Ce contact a lieu dans un bassin aéré favorisant l'action de biodégradation par les microorganismes. S'en suit une phase de décantation permettant la récupération des boues riches en bactéries qui seront renvoyées dans le bassin d'aération. L'eau traitée poursuit son parcours au sein du système de traitement des eaux. Les procédés physico-chimiques peuvent s'ajouter au procédé d'épuration biologique ou le remplacer : ils favorisent la coagulation des boues (contenant les contaminants se fixant aux PSS, phénomène dit de sorption) et la fixation des phosphates, qui sont ainsi éliminés des eaux en cours de traitement. De manière générale, le traitement secondaire comprend l'oxygénation (ajout d'oxygène dans l'eau pour séparer les substances grasses restantes de la phase aqueuse) et la décantation secondaire (extrait une deuxième quantité de boue et de résidus à l'issue de cette phase). Durant cette étape, une post-chloration peut également être effectuée<sup>92</sup>.

Réalisé en parallèle du traitement des eaux, le traitement des boues correspond à l'épuration des boues récupérées lors de la clarification. Les boues peuvent être ensuite recyclées (utilisation dans les stations d'épurations ou pour l'agriculture)<sup>91</sup>. A l'issue de ces étapes successives, l'eau traitée, qualifiée d'eau effluente, est rejetée dans un cours d'eau à proximité.

D'autres techniques de traitement des eaux peuvent être utilisées comme les bioréacteurs à membrane (BRM) et le procédé de filtration des berges<sup>89</sup>. En comparaison avec les techniques traditionnelles, ces techniques permettent une amélioration de la qualité de l'épuration.

Le BRM est une technique basée sur l'utilisation combinée d'un procédé de filtration (grâce à une membrane poreuse) permettant une séparation du liquide et des éléments solides et d'un procédé de dégradation biologique de la matière organique (grâce à la présence de bactéries) permettant une épuration biologique. Cette technique débute par l'entrée des eaux usées dans un réservoir contenant une biomasse très concentrée (plus concentrée que dans les boues activées) qui

entraîne une réduction du ratio nourriture/microorganismes. Le déséquilibre de ce ratio va inciter les bactéries à dégrader le maximum de contaminants, dont les substances médicamenteuses généralement peu biodégradés, pour pouvoir s'alimenter. Ainsi, de par la richesse de la biomasse présente et la diminution du ratio microorganismes/nourriture, la biodégradation des substances médicamenteuses est effectuée plus efficacement qu'avec les méthodes citées précédemment.

En parallèle de ce procédé, l'eau est filtrée par un système de micro ou d'ultra filtration qui est immergé dans la biomasse en suspension. Ce système permet de séparer les particules solides de la phase aqueuse et d'absorber les contaminants à la surface de la membrane, remplaçant ainsi l'étape de clarification.

Ce double procédé assure au bioréacteur à membrane une meilleure épuration de l'eau, notamment car il permet d'épurer une plus large gamme de produits que les boues activées. En effet, les contaminants sont soit sensibles au phénomène de sorption soit à celui de biodégradation biologique, soit aux deux. Cette technique n'est cependant pas efficace avec tous les médicaments, notamment les plus récalcitrants à l'épuration comme la carbamazépine<sup>89,93-95</sup>.

La filtration sur berge est une technique innovante et durable permettant l'épuration des eaux usées. Elle est dépendante de l'aquifère, c'est-à-dire une formation géographique ou rocheuse suffisamment poreuse ou fissurée pour être perméable à l'eau et permettant sa circulation. L'aquifère sépare les eaux de surface des eaux souterraines et favorise l'échange continu entre la nappe de surface et la nappe souterraine. Lorsque des dispositifs de captage des eaux souterraines sont installés à proximité de l'aquifère, notamment pour permettre un apport suffisant d'eau pour alimenter l'agriculture, l'industrie, mais aussi l'utilisation récréative de l'eau ou encore produire de l'eau potable, les échanges entre les deux nappes vont être modifiés. Un phénomène de dépression par pompage de la nappe souterraine survient, favorisant le transfert de la nappe souterraine vers celle de surface. A proximité de ces zones de prélèvement, on observe le phénomène de la filtration sur berges qui résulte du fait que la nappe souterraine est mise en dépression. En réaction, un procédé est naturellement mis en place pour compenser ces pertes : l'eau de surface est ainsi filtrée à travers le lit de la rivière et les berges pour

réalimenter la nappe souterraine. La conséquence de ce phénomène est l'épuration de l'eau ainsi filtrée, grâce à son transfert à travers l'aquifère. Les sédiments présents dans le lit de la rivière et les berges vont jouer à la fois le rôle de filtre naturel et de biofiltre, par rétention des microorganismes<sup>95-99</sup>.

## **2. Efficacité de l'épuration des eaux**

L'efficacité de l'élimination des résidus médicamenteux dans les eaux par le biais des stations d'épuration dépend des contaminants ciblés et de paramètres liés aux méthodes de traitement utilisées. Ces derniers correspondent au temps de rétention dans les boues, au temps de rétention hydraulique et aux conditions environnementales.

### ***a. Temps de rétention dans les boues***

Le temps de rétention dans les boues (*sludge retention time, SRT*, ou âge des boues) représente le temps de séjour des boues dans le bassin de clarification et est calculé en réalisant le rapport entre la masse de boue dans le bassin sur le débit massique de soutirage des boues. Son calcul se base sur la formule suivante<sup>100</sup> :

$$SRT = \frac{\sum_i X_i V_i}{Q_x X_x}$$

Où :  $V_i$  : Volume du bassin d'aération ( $m^3$ )

$X_i$  : Concentration de boues activées ( $mg.L^{-1}$ )

$Q_x$  : Débit d'évacuation des boues ( $m^3.h^{-1}$ )

$X_x$  : Concentration de boue en excès ( $mg.L^{-1}$ )

Le SRT va notamment influencer le développement de nombreux microorganismes ; plus il est long, plus les bactéries à croissance lente se développeront améliorant ainsi la capacité d'épuration de cette biomasse. Le SRT module aussi le temps de contact entre les contaminants et les microorganismes, favorisant ainsi le processus de biodégradation et le processus de sorption. Ainsi, plus le SRT est long, plus l'élimination des contaminants médicamenteux est favorisée. Cependant, les

données expérimentales démontrent qu'il n'y a pas d'intérêt à avoir un SRT supérieure à 30 jours (pas d'augmentation de l'efficacité significative).

### ***b. Temps de rétention hydraulique***

Le temps de rétention hydraulique (*Hydraulic retention time* ou HRT) est la durée moyenne durant laquelle l'eau usée reste dans le réservoir ou le bassin. Il est calculé grâce à la formule suivante<sup>100</sup> :

$$HRT = \frac{\sum_i V_i}{Q_x}$$

Où :  $\sum_i V_i$  : Volume total des bassins (m<sup>3</sup>)

$Q_x$  : Débit affluent d'eaux usées (m<sup>3</sup>.h<sup>-1</sup>)

Pour certains produits pharmaceutiques comme les analgésiques, une corrélation semblerait exister entre la demi-vie du médicament et l'HRT avec une épuration plus efficace si l'HRT est supérieure à la demi-vie du produit.

### ***c. Conditions environnementales***

Les conditions environnementales, telles que la température, les conditions d'oxydoréduction (ex : anaérobies et aérobie) et le pH ont aussi un rôle sur l'efficacité de l'épuration. Les températures basses sembleraient limiter l'efficacité de l'épuration comme certaines études le démontrent en période hivernale. Le pH affecte la cinétique de biodégradation et va influencer le Log P ce qui peut entraîner une modulation de l'efficacité du phénomène de sorption.

### ***d. Nature des composants ciblés***

Les autres facteurs influençant l'efficacité de l'épuration des eaux usées dépendent des propriétés physico-chimiques et biologiques des composants ciblés.

Les propriétés physico-chimiques des composants d'intérêt vont être leur hydrophobie et leur charge car elles conditionnent leur adsorption sur les particules solides (phénomène de sorption). On observe donc deux types d'adsorption : une

dépendante des interactions électrostatiques (par exemple entre les groupements lipophiles des contaminants et les charges de surfaces négatives d'une PSS) et l'autre des interactions hydrophobes (par exemple, l'interaction entre les groupements aliphatiques ou aromatiques des contaminants et la fraction lipidique des PSS). Pour ce qui concerne l'adsorption dépendant des interactions électrostatiques, elle est conditionnée par le Log P (coefficient de partage eau/octanol) des composants ciblés. Ce Log P permet notamment d'évaluer si un phénomène de sorption est possible et donc de présager de l'élimination du composant d'intérêt. Si le Log P est inférieur à 3, le composant n'est pas absorbé de manière significative sur les particules solides et est plus difficilement éliminé de par son affinité pour la phase aqueuse : il est donc plus présent dans les eaux effluentes. Cependant, si son Log P est élevé (supérieur à 4.5), le composant a tendance à se dissocier en phase aqueuse et ne se lie pas aux particules solides. Cela limite donc l'efficacité de son épuration. En ce qui concerne la famille des opioïdes, les Log P sont hétérogènes, comme nous le verrons par la suite.

Les propriétés biologiques des composants ciblés impactent aussi l'efficacité d'épuration. La biodégradation est le procédé le plus efficace pour la dégradation des opioïdes et son efficacité est corrélée avec leurs caractéristiques biologiques. En effet, si un opioïde (ex : alcaloïdes de l'opium) possède une activité antimicrobienne, alors il sera mieux épuré par des procédés abiotiques (sorption, photo dégradation, hydrolyse, réactions redox, ...).

### ***e. Conclusion sur l'efficacité de l'épuration***

L'efficacité des centres d'épuration peut être étudiée en comparant la différence de concentrations d'opioïdes dans les eaux affluentes et effluentes entre plusieurs stations. Cependant, du fait de la disparité des techniques de traitement des eaux utilisées à travers le monde, il est difficile de déterminer l'efficacité d'élimination des opioïdes pour chaque étape du processus d'épuration. De manière générale, les procédés d'élimination les plus efficaces sont l'adsorption sur des particules solides et la biodégradation. Ces deux procédés sont notamment présents

avec les techniques conventionnelles de boue activée ou avec les BRM. A l'inverse, l'efficacité du pré-traitement et du traitement primaire est généralement faible.

Certains phénomènes peuvent aussi limiter l'efficacité de l'épuration des opioïdes car ils sont responsables de ce qui est nommé l'épuration « négative ». Cela se traduit par une quantité d'opioïdes plus importante dans les eaux effluentes qu'affluentes. L'épuration négative peut être liée à :

- Un phénomène de désorption soit une dissociation des complexes opioïdes–PSS.
- Un phénomène de déconjugaison des opioïdes soit la transformation des composés glucuronides conjugués en molécule mère.

Une erreur de calcul faussant le moment d'échantillonnage de l'eau effluente (lié à une mauvaise quantification du flux, à des variations de concentrations entraînant un biais au niveau de la comparabilité entre les concentrations des eaux affluentes et effluentes) peut aussi entraîner une pseudo-élimination négative lors de l'analyse des concentrations affluentes et effluentes. Ces phénomènes peuvent donc être responsables d'un taux d'épuration négatif, comme nous allons le voir par la suite<sup>89,95,99,101–103</sup>.

## **B. L'épuration des résidus opioïdes**

### **1. La morphine**

La morphine est fréquemment détectée dans les eaux affluentes à une concentration de l'ordre d'une centaine de ng.L<sup>-1</sup>. Cela peut être expliqué par la transformation de ses propres métabolites en morphine mais aussi par la métabolisation d'autres opioïdes (héroïne, codéine, opium)<sup>89</sup>.

Le traitement primaire est souvent peu efficace pour épurer la morphine sauf si une étape de floculation et de filtration par les sables est exécutée. Le pourcentage d'épuration peut alors s'élever jusqu'à 90% (*Annexe 6*). Une étape de chloration peut aussi faciliter l'élimination de la morphine : cette dernière sera transformée en normorphine qui sera éliminée durant l'étape de filtration des eaux. A l'issue de cette phase, la morphine est peu épurée (efficacité aux environs de 5%)<sup>74,104</sup>.

Concernant le traitement secondaire, le procédé utilisant les boues activées est particulièrement efficace pour éliminer la morphine. En effet, la dégradation biologique induite par les microorganismes présents dans la boue peut permettre une épuration de la morphine allant jusqu'à 90% en milieu aérobie. Des résultats plus faibles peuvent être retrouvés dans d'autres conditions environnementales. L'influence du phénomène de sorption sur l'épuration de la morphine est considérée comme négligeable<sup>75,92,101,104,105</sup>.

Après action du second clarificateur, la morphine est modérément éliminée par ce procédé avec un taux d'épuration de 14%<sup>104</sup>.

Au total, l'élimination de la morphine est relativement importante avec une épuration moyenne de 62% et une valeur médiane de 82% (*Annexe 6*). Cependant, on observe des taux d'épuration plus faibles dans certaines stations qui peuvent être liées à des variations de procédés, à des phénomènes d'épuration négative (mauvais échantillonnage, déconjugaison) ou encore à des variations de concentrations affluentes<sup>57,89,101,104</sup>.

## **2. La codéine**

La codéine est un opioïde fréquemment retrouvé dans les eaux affluentes avec une concentration moyenne de l'ordre de la centaine de ng.L<sup>-1</sup> (*Annexe 6*).

Le traitement primaire est généralement peu efficace sur la codéine : on retrouve un taux d'épuration dans le premier bassin de clarification environnant les 5%. Tout comme la morphine, si durant cette phase, une étape de floculation et de filtration par les sables est exécutée, le pourcentage d'épuration peut s'élever jusqu'à 90%. Cependant ces procédés ne sont pas systématiquement réalisés lors du traitement de l'eau. Si une étape de chloration a lieu, la codéine est transformée en norcodéine qui sera généralement éliminée par la première étape de filtration des eaux<sup>74,104</sup>.

Le traitement secondaire des eaux est aussi efficace avec la codéine : cela est dû au phénomène de biodégradation lié aux microorganismes. On observe une épuration rapide de ce contaminant variant entre 20 et 90%. Dans l'étude de Rodayan et al.<sup>104</sup>, on retrouve même des taux d'épuration plus faibles (autour de 3%) pouvant être liés à un procédé de traitement des eaux différent. Le procédé par lit bactérien est par exemple moins efficace que celui par boues activées (50%

versus 81%). L'efficacité de l'élimination n'est pas liée au phénomène de sorption car le Log P de la codéine est de 1,20 environ. L'adsorption sur les PPS est donc considéré comme négligeable<sup>92,101,105,106</sup>.

Pour résumer, l'épuration moyenne de la codéine est de 11% ce qui s'explique en partie par le manque d'efficacité des techniques utilisées et par le possible clivage du codéine-6-gluronide (métabolite de la codéine) capable d'augmenter les concentrations effluentes de codéine. Une modernisation des techniques d'épuration pourrait améliorer ce taux d'épuration car la codéine est éliminée à un taux de 90 à 100% par les BRM. Les procédés utilisant des granules de charbon activé (utilisé notamment pour le traitement de l'eau potable) sont aussi efficaces pour l'élimination de la codéine des eaux usées<sup>74,95,101</sup>.

### **3. La méthadone et son métabolite l'2-Ethylidene-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidine**

La méthadone et l'EDDP sont des substances très fréquemment retrouvées dans les eaux affluentes et avec des concentrations de l'ordre de la dizaine de  $\text{ng.L}^{-1}$  (*Annexe 6*). Les concentrations sont généralement plus élevées pour l'EDDP que pour la méthadone ( $65.5 \text{ ng.L}^{-1}$  versus  $29 \text{ ng.L}^{-1}$  ; *Annexe 6*).

Ces contaminants sont actuellement mal épurés. La biodégradation est une technique partiellement efficace qui permet une épuration se situant entre 9 et 39% pour la méthadone et entre 3 et 46% pour l'EDDP. Ces opioïdes sont surtout sensibles au phénomène de sorption du fait de leur taux d'adsorption sur les PSS (entre 8.1 – 18.6% pour la méthadone et entre 12.1 - 34.5% pour l'EDDP). Ainsi ces contaminants se fixeront sur un ensemble de particules et seront particulièrement épurés par les phénomènes dits mécaniques (filtration des particules solides (boues), filtration à travers le sable, collecteur de graisse) avec une efficacité supérieure à 46%<sup>74,75,92,101,105,106</sup>.

L'efficacité de l'épuration de la méthadone est faible (-15% ; *Annexe 6*) tout comme celle de l'EDDP (-10% ; *Annexe 6*) : ces opioïdes sont donc détectés dans les eaux effluentes dans des concentrations de l'ordre de la dizaine de  $\text{ng.L}^{-1}$ . On observe aussi des concentrations moyennes affluentes et effluentes similaires.

Comme les procédés utilisés sont insuffisants, l'utilisation d'autres techniques (utilisation de filtres à charbon, étape de post-chloration) est nécessaire pour améliorer l'efficacité de l'élimination de ces contaminants. Un phénomène d'épuration négative est aussi observé ; il est principalement lié au phénomène de désorption. Sur les 17 pourcentages d'épuration étudiés dans l'Annexe 6, 8 était négatif pour l'EDDP et 6 pour la méthadone<sup>57,74,75,89,101,104,107</sup>.

#### **4. Le tramadol**

Le tramadol est fréquemment détecté dans les eaux affluentes et effluentes (dizaine de  $\mu\text{g.L}^{-1}$  ; Annexe 6). Grâce aux études recensées dans l'Annexe 6, l'ensemble des pourcentages de dégradation étaient négatifs avec une épuration moyenne de - 61%. L'efficacité de l'épuration est donc inefficace. Il est néanmoins important de noter que les procédés de biodégradations sont les plus efficaces et qu'aucune différence d'épuration n'est observée entre le BRM, le procédé de lit bactérien et celui de boue activée avec une efficacité se chiffrant entre 36 et 50%. L'épuration par la sorption sur PSS est considérée comme négligeable du fait du faible taux de sorption du tramadol sur ces particules. Le phénomène d'épuration négative observé ne semble donc pas être lié au phénomène de désorption<sup>92,95,101,106</sup>.

#### **5. Les autres opioïdes**

La norcodéine, la dihydrocodéine, le fentanyl, l'oxycodone, la buprénorphine, hydrocodone, l'héroïne et son métabolite le 6-MAM sont généralement faiblement détectés et retrouvés avec des concentrations allant du  $\text{ng.L}^{-1}$  (ex : concentrations effluentes et affluentes de 6-MAM) jusqu'à la dizaine de  $\text{ng.L}^{-1}$  (ex : concentrations effluentes et affluentes de norcodéine) voire la centaine de  $\text{ng.L}^{-1}$  (ex : concentration de dihydrocodéine dans les eaux affluentes).

Les traitements primaires sont peu efficaces pour éliminer ces molécules : on retrouve un taux d'épuration inférieur à 15%. Cependant, d'autres techniques seraient susceptibles d'améliorer ce rendement. Par exemple, lorsque l'on utilise un procédé de floculation et de filtration par le sable, le taux d'épuration de la norcodéine peut s'élever jusqu'à 90%<sup>74,104</sup>.

Les traitements secondaires par biodégradation sont efficaces avec ces contaminants à l'inverse du phénomène de sorption. Par exemple, la dihydrocodéine est significativement dégradée en milieu aérobie par les microorganismes avec un taux variant entre 20 et 90%. Dans l'étude Baker et Kasprzyk-Hordern<sup>101</sup>, aucune différence de taux d'épuration n'est observée entre le lit bactérien et le traitement par les boues activées (taux entre 36 et 50%). Ainsi, quel que soit le procédé utilisé lors du traitement des eaux, la dihydrocodéine est épurée avec la même efficacité<sup>92,101,105</sup>.

D'après les résultats présentés dans l'Annexe 6, les taux d'épuration moyens de ces composants varient fortement : 2,5% pour la norcodéine, -33,5% pour la dihydrocodéine et 49% pour le 6-MAM. Pour les autres opioïdes, ils n'ont pas pu être déterminés de par le manque de données disponibles. Un phénomène d'épuration négative est observé chez certains d'entre eux comme la dihydrocodéine, l'oxycodone ou le 6-MAM<sup>57,89,101</sup>.

## **6. Conclusion sur l'épuration des opioïdes**

La plupart des opioïdes sont retrouvés dans les eaux affluentes et effluentes à des concentrations de l'ordre du ng.L<sup>-1</sup>. Certains opioïdes sont retrouvés à des concentrations plus élevées comme le tramadol (une dizaine de µg.L<sup>-1</sup>), la morphine (une centaine de ng.L<sup>-1</sup>) et la codéine (centaine de ng.L<sup>-1</sup>). D'après l'Annexe 6, les taux d'épuration moyens des opioïdes sont généralement faibles. Excepté pour la morphine et le 6-MAM, ces pourcentages sont largement inférieurs à 50% et sont même négatifs (comme avec la méthadone, l'EDDP ou la norcodéine). Ces pourcentages négatifs sont dus soit à un phénomène d'épuration négative (désorption, déconjugaison) vrai ou apparent (pseudo-épuration négative notamment liée à des problèmes d'échantillonnage ou d'analyse). Ainsi, les usines de traitements des eaux n'empêchent pas la libération d'une quantité non négligeable d'opioïdes dans les eaux de surface.

### **C. Présence d'opioïdes dans les eaux traitées**

Actuellement, le traitement des eaux usées est partiellement efficace pour éliminer les composés pharmacologiquement actifs de l'eau. Des traitements plus appropriés ne sont pas encore mis en place à cause du coût élevés de ces technologies et de l'incertitude concernant le risque induit par ces substances sur la santé humaine et sur l'environnement. L'épuration insuffisante des opioïdes dans les eaux usées entraîne une contamination environnementale par les eaux sortant des stations d'épuration (eaux effluentes)<sup>38,57,86,99</sup>. Dans une moindre mesure, une contamination peut être observée par les boues d'épuration épandues sur les zones agricoles, par les produits à usage vétérinaire (fumier), par les ruissellements agricoles et par les installations d'aquaculture<sup>99,108</sup>. Ces différentes sources d'opioïdes contaminent les eaux de surface (lacs, rivières, courants d'eaux, estuaires...), les eaux souterraines (nappes phréatiques), les eaux de mer et l'eau potable<sup>108</sup>.

Des variations de concentrations d'opioïdes peuvent être observées selon les saisons et peuvent être liées à des variations de températures, au taux de précipitation (dilution des produits médicamenteux dans les eaux) ou encore à la consommation de produits médicamenteux. C'est notamment le cas avec la codéine qui sera retrouvées en concentration plus importante dans les eaux de surface en hiver du fait d'une augmentation de sa consommation<sup>74</sup>.

Les concentrations varient selon la localisation géographique, en fonction de la technologie mise en place pour traiter les eaux usées et des prévalences de consommation de substances opioïdes dans la zone considérée. D'éventuelles fuites au niveau de l'infrastructure, le débordement des égouts unitaires et les fosses septiques contenant les eaux usées non traitées peuvent aussi contribuer à la présence d'opioïdes dans les eaux de surface. Ces événements sont cependant mal renseignés. La présence d'opioïdes dans les eaux de surface dépend aussi de la concentration humaine environnante : les eaux seront moins contaminées en milieu rural qu'en milieu urbain. Les installations et événements présents à proximité de la station d'épuration comme les aéroports, les festivals et événements culturels, voire les zones de production d'héroïne (surtout présentes Amérique du Sud, Amérique centrale, Afghanistan ...) sont aussi des facteurs ayant un impact sur les variations

de concentration entre deux zones géographiques. Les pratiques et médicaments autorisés dans chaque pays influencent bien évidemment les taux d'opioïdes présents dans les eaux<sup>89,109</sup>. L'ensemble de ces phénomènes a donc des répercussions sur la qualité de l'eau, notamment l'eau potable, qui peut voir les concentrations en opioïdes varier de moins de 1 ng.L<sup>-1</sup> à 10 ng.L<sup>-1</sup> selon les régions<sup>110</sup>.

Des variations de concentrations d'opioïdes ont été déterminées dans les eaux de surface (*Annexe 6*). Certains opioïdes sont fréquemment détectés (ex : la morphine, la codéine, l'EDDP ou la méthadone) alors que d'autres sont quasiment indétectables (ex : le fentanyl, l'héroïne). Les concentrations des opioïdes dans les eaux de surface varient aussi selon l'opioïde considéré. Elles sont généralement de l'ordre du ng.L<sup>-1</sup> sauf pour le tramadol où l'on retrouve des concentrations de l'ordre du µg.L<sup>-1</sup>.

À l'inverse, les opioïdes peuvent être naturellement éliminés des eaux de surface, engendrant ainsi une diminution de leur concentration. Le premier phénomène lié à la décroissance des concentrations n'est pas lié à la dégradation des opioïdes en soi mais à un phénomène de dilution, qui correspond à la dispersion des eaux effluents rejetées dans les cours d'eau. Cette dilution n'entraîne pas de dégradation mais permet de diminuer les concentrations de contaminants et donc leur impact potentiel sur l'environnement. Dans l'étude Kasprzyk-Hordern<sup>108</sup>, ce phénomène de dilution est bien visible avec l'éloignement de la zone de rejet des eaux effluents. Cependant, même si les concentrations diminuent légèrement, elles restent toujours élevées comme on peut le voir dans l'*Annexe 6*. Dans les eaux de surface, une dégradation des opioïdes peut être observée grâce à deux types de phénomènes (biotique ou abiotique). Les phénomènes décrits comme biotiques sont liés à la biodégradation des opioïdes par les microorganismes présents dans l'environnement. Dans les phénomènes abiotiques, on retrouve l'hydrolyse (effet généralement négligeable), l'adsorption des contaminants sur les PSS et la photo dégradation. Ce dernier événement a un effet majeur dans la dégradation des médicaments localisés dans les eaux de surface. La photo dégradation dépend des propriétés de la substance, de la force de l'irradiation solaire, de la latitude et de la

saison<sup>99</sup>. La flore peut aussi jouer un rôle dans l'épuration des opioïdes des eaux de surface. En effet, les plantes aquatiques avec un large réseau de racines sont capables d'épurer efficacement les résidus médicamenteux présents dans les eaux, dont les opioïdes. Cela est rendu possible grâce au procédé de rhizofiltration : cela signifie que les plantes vont capter les contaminants par le biais de leurs racines, soit par des récepteurs non spécifiques soit par diffusion. Ces contaminants seront ensuite métabolisés ou transformés en produits moins toxiques, voir minéralisés et stockés dans les parois cellulaires végétales. L'efficacité de ces plantes a été testée notamment pour évaluer leur potentiel en vue de les utiliser dans le traitement des eaux usées. D'après l'étude Mackul'ak et al.<sup>106</sup>, les plantes aquatiques *Cabomba caroliniana*, *Limnophila sessiflora* et *Egeria najas* éliminent le tramadol avec une efficacité de 29 à 59%, la codéine avec un taux de 8 à 33% et l'EDDP avec un taux de 0 à 32%. Cette variation d'efficacité semblerait être liée au Log P de ces opioïdes : la dégradation est plus efficace pour des composées ayant un Log P compris entre 0,5 et 3,28. La codéine, le tramadol et l'EDDP ont, respectivement des Log P estimés, à 1,20, 2,4 et 4,5, ce qui semble corrélé avec les pourcentages d'épuration présentés.

Ainsi, même si l'écosystème a le potentiel de partiellement éliminer les opioïdes, ces derniers persistent dans l'environnement. Le problème lié à leur persistance est principalement causé par la méconnaissance du risque qu'ils engendrent pour l'écosystème.

## **II. Impact des opioïdes sur l'environnement et l'être humain**

### **A. Les opioïdes et l'environnement**

La présence quasi-ubiquitaire d'opioïdes dans les eaux de surface est susceptible d'entraîner un impact sur la faune et la flore aquatique. Diffusés par le biais de l'ingestion d'eau puis via la chaîne alimentaire, ils peuvent influencer les voies métaboliques ou moléculaires des organismes exposés. Pour évaluer cet impact, des études éco-toxicologiques sont nécessaires. Elles ont pour but d'évaluer le risque engendré par les substances d'intérêt mais aussi d'identifier les zones polluées et les contaminants responsables. Les études visant le système aquatique

s'intéressent particulièrement aux espèces « sentinelles », c'est-à-dire des organismes facilement affectés par une modification de l'environnement et qui représentent donc une bonne source d'information pour évaluer le niveau de pollution environnementale. Ce niveau de pollution est estimé grâce aux variations des paramètres organiques, tissulaires, cellulaires ou moléculaires de ces espèces.

L'évaluation du risque environnemental (ERE) est aussi sollicitée par les autorités de santé telles que l'EMA ou la FDA. Cette ERE est requise dans l'Union Européenne lors d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) de nouveaux médicaments. L'ERE permet d'évaluer l'impact des résidus médicamenteux sur l'environnement (écotoxicité) et d'envisager la mise en place de plans pour minimiser les risques associés lorsque nécessaire<sup>87,99,111</sup>.

## **1. Evaluation du risque environnemental associé aux médicaments opioïdes : évaluation de la toxicité lors de la soumission de dossiers d'AMM en Europe**

### ***a. Présentation et intérêt de la « Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use »***

Les opioïdes ne sont pas les seuls produits pharmaceutiques polluant les eaux ; on retrouve aussi fréquemment des résidus d'antibiotiques, de  $\beta$ -bloquants, d'antiépileptiques ou encore d'œstroprogestatifs. Il est donc nécessaire pour les autorités de santé de pouvoir évaluer leur impact sur l'environnement et de mettre en place des mesures réglementaires adaptées. Une approche méthodologique spécifique a été créée afin de contribuer à l'identification des médicaments à évaluer en priorité<sup>112</sup>.

Une directive a été créée par l'EMA pour déterminer la méthode d'évaluation du risque environnemental potentiel des médicaments. La *Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use* (2006, nouvelle version en cours de révision)<sup>113</sup> définit que, lors de la soumission d'une

nouvelle AMM, l'ERE du principe actif doit être réalisée et communiquée à l'EMA. Si nécessaire, des mesures pour limiter l'impact environnemental de la substance d'intérêt doivent aussi être présentées. Cependant, cette ERE ne peut en aucun cas entraîner un refus d'AMM si un risque existe. Cette position de l'EMA peut être sujette à controverse.

La procédure permettant l'ERE est composée de plusieurs étapes.

La première d'entre elles évalue les niveaux d'exposition du médicament d'intérêt sur l'environnement. L'estimation de cette exposition est uniquement basée sur la substance, sans regard sur la voie d'administration, la forme galénique, le métabolisme et l'excrétion. Pour cela, on calcule la concentration environnementale prédite (PEC, predicted environmental concentration) dans le compartiment aquatique.

La PEC <sub>eaux de surface</sub> va permettre de déterminer si la quantité de médicament présente dans l'environnement est suffisante pour induire un risque si le médicament a un effet (*Annexe 7*). Elle est interprétée grâce à une valeur seuil fixée à  $0.01 \mu\text{g.L}^{-1}$  (soit  $10 \text{ ng.L}^{-1}$ ). Si la PEC est inférieure à ce seuil et qu'aucune inquiétude concernant un potentiel effet sur l'environnement n'a été soulevée, alors le médicament ne semble pas avoir d'impact sur l'environnement et l'ERE s'arrête à cette étape. Si la PEC est supérieure à cette limite, le médicament est susceptible d'entraîner un risque environnemental. Il est donc nécessaire de réaliser la Phase 2 de l'ERE.

Durant cette étape, on prend aussi en compte le Log P pour évaluer la bioaccumulation de la substance. Au-delà de la valeur seuil de 4,5, des tests évaluant la persistance, la bioaccumulation et la toxicité du produit doivent être réalisés.

La seconde étape étudie le devenir du médicament dans l'environnement et de ses effets potentiels. Elle est basée sur l'évaluation du ratio PEC/PNEC. Cette seconde étape est divisée en deux phases.

La phase 2A évalue le ratio PEC/PNEC (concentration prédite sans effet) de la molécule mère. Plusieurs tests (*Annexe 8*) sont réalisés pour déterminer la PNEC dont il existe différentes variantes. :

- La « PNEC<sub>eaux</sub> » évalue l'impact sur le système aquatique. Elle est calculée à partir des études évaluant la toxicité au long terme sur les poissons, les daphnies (crustacés d'eau douce, aussi appelé puces d'eau, ayant un rôle d'espèce sentinelle) et les algues. Elle est basée sur la plus forte dose sans effet observable (NOEC ou *no observed effect concentration*) issues de ces tests de toxicité.
- La « PNEC<sub>microorganismes</sub> » évalue l'impact sur les microorganismes. Elle est basée sur la NOEC déterminée lors des études mesurant l'effet antimicrobien.
- La « PNEC<sub>eaux souterraines</sub> » évalue l'impact sur les eaux souterraines. Elle dépend de la NOEC issue des résultats sur les essais de *Daphnia sp.* (*Annexe 7*).

La dernière étape de la phase 2A consiste à calculer les différents ratios PEC/PNEC et à les interpréter. De manière générale, si le ratio PEC/PNEC est inférieur à 1 alors aucun test supplémentaire n'est nécessaire car la substance ne semble pas présenter un risque pour le système aquatique. Si ce ratio est supérieur à 1 alors des tests supplémentaires (phase 2B) sont requis pour évaluer l'impact du médicament et de ses métabolites sur l'environnement : on poursuit l'ERE. Les différents ratios calculés sont :

- Le ratio  $PEC_{\text{eaux de surface}}/PNEC_{\text{eaux}}$  évaluant l'impact du médicament sur le système aquatique de surface ;
- Le ratio  $PEC_{\text{eaux souterraines}}/PNEC_{\text{eaux souterraines}}$  évaluant l'impact du médicament sur le système aquatique souterrain ;
- Le ratio  $PEC_{\text{eaux souterraines}}/PNEC_{\text{microorganismes}}$  évaluant l'impact du médicament sur les microorganismes.

D'autres paramètres influencent la poursuite des études d'ERE comme la présence d'un Log P supérieur à 3.

Dans les cas où une ERE approfondie est nécessaire, une évaluation du risque basée sur le ratio PEC affinée/PNEC est réalisée durant la phase 2B pour la molécule mère et ces métabolites ayant un taux d'excrétion égal ou supérieur à 10%. Il est donc nécessaire de calculer la  $PEC_{\text{eaux de surface}}$  affinée (*Annexe 7*) qui est une estimation plus précise de la PEC prenant en compte la molécule mère et certains de ces métabolites. Une évaluation spécifique du risque est aussi réalisée si le Log P

est supérieur à 4,5. Les données collectées sur le médicament d'intérêt au terme de la partie 2B doivent être suffisamment complètes et informatives pour évaluer le risque environnemental. Ces données comprennent des éléments tels que la compréhension des voies d'excrétion, les données quantitatives et qualitatives sur les médicaments excrétés, la toxicité au long terme, l'inhibition microbienne et la biodégradabilité du médicament. Si la possibilité d'un risque environnemental ne peut être exclue, des mesures de sécurité et des précautions doivent être prises pour minimiser la quantité de médicament libéré dans l'environnement. Ces mesures peuvent, par exemple, être l'indication d'un risque environnemental potentiel sur le conditionnement du médicament concerné et le Résumé des Caractéristiques du Produit.

Les données issues de l'ERE doivent être rapportées dans le rapport d'ERE, présenté dans le module 1.6 du Common Technical Document (CTD)<sup>114</sup> (rédigé par les industriels dans le cadre d'une demande d'AMM). Ce rapport doit informer sur les caractéristiques du produit, sa potentielle exposition environnementale et les stratégies d'atténuation du risque (si nécessaire). Dans certains cas (ex : médicaments génériques), les études évaluant le risque environnemental peuvent être absentes. Un rationnel doit être fourni pour expliciter les raisons (ex : ERE déjà réalisé pour ce princeps) pour lesquels il n'est pas utile de réaliser ces études.

Le rapport doit contenir une évaluation de l'applicabilité de l'évaluation environnementale réalisée. Ce rapport doit notamment fournir (ou justifier l'absence) de :

- L'estimation de la PEC;
- L'évaluation de possibles risques environnementaux liés à l'utilisation du médicament ;
- L'évaluation des mesures de précaution et de sécurité à prendre par rapport à la libération dans l'environnement du médicament (médicaments non utilisés, médicaments consommés).

Ces données sont partiellement disponibles dans l'European Periodic Assessment Report (EPAR) de l'EMA et les Periodic Assessment Reports (PAR) des autorités nationales européennes<sup>113,115</sup>.

## **b. Réflexion concernant l'ERE dans l'Union Européenne**

La régulation des médicaments dans l'Union Européenne relève du droit communautaire et donc de la législation européenne. L'AMM est un pivot du système de régulation des médicaments et vise à garantir l'efficacité, la sécurité et la qualité des produits mis sur le marché. Ces éléments sont supportés par le dossier d'AMM (soit le CTD) soumis par le demandeur. La notion de sécurité, étant initialement limitée au patient, a secondairement été étendue à l'environnement. En effet, la prise en compte du risque environnemental est progressivement apparue dans le droit communautaire pour les médicaments à usage humain. En 1993 est mise en place la première directive (directive 93/39) prenant en compte la sécurité environnementale vis-à-vis du médicament. Dans les années 2000, la présence d'une ERE dans le dossier d'AMM devient obligatoire (directive 2004/27) et encadrée (*Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use*, 2006).

L'évaluation de la sécurité des médicaments pour l'environnement reste cependant restrictive car elle ne concerne pas les médicaments mis sur le marché avant l'application de la directive 2004/27 (principe de non-antériorité). L'obligation d'évaluation du risque environnemental prévue par les directives européennes ne vise donc que les médicaments présentant des AMM dites initiales ou des modifications majeures de leur AMM. De ce fait, les génériques, les renouvellements d'AMM et les modifications mineures d'AMM n'ont aucune obligation de réaliser une ERE. Certaines catégories de produits de santé sont aussi exemptes d'ERE comme les vitamines, les électrolytes, les acides aminés, les peptides, les glucides, les lipides, les vaccins et les médicaments à base de plantes. Ainsi, l'impact environnemental n'est connu que pour une très faible part des médicaments présents sur le marché européen. Le problème se pose notamment pour les médicaments ayant la plus grande part de marché car ce sont souvent des médicaments anciens pour lesquels aucune donnée sur l'évaluation de leur impact environnemental, que ce soit au niveau des agences du médicament ou de l'industrie, n'est réalisée. Quelques données issues de la littérature (apportées par des études toxico-écologiques) peuvent cependant être disponibles mais elles ne compensent pas l'absence d'ERE.

Les données de sécurité sont notamment utilisées pour réaliser l'évaluation de la balance bénéfique/risque des produits de santé à usage humain mais les données de sécurité liées à l'environnement sont exclues de cette évaluation. Il est cependant important de noter que pour les médicaments à usage vétérinaire, elles sont prises en compte lors de cette évaluation et, si le risque environnemental est trop important, l'AMM peut être refusé ce qui n'est pas le cas pour les médicaments à usage humain. Même si cela est défendable d'un point de vue éthique, il est quand même légitime de se demander si c'est justifiable pour les médicaments ayant un service médical rendu ou une amélioration du service rendu faible.

Concernant la méthodologie de l'ERE mise en place dans la guideline de 2006, elle est très différente de celle usuellement utilisée pour identifier un risque et exonère une grande partie des AMM initiales de l'obligation de connaissance des effets sur l'environnement. La méthode classique d'évaluation d'un risque privilégie d'abord l'identification et la caractérisation de l'impact sur l'environnement puis l'évaluation de l'exposition. Dans le cas du médicament, l'évaluation de l'exposition constitue la première étape de l'ERE et est aussi une étape limitante exemptant le médicament des études visant à déterminer son impact sur l'environnement. Cela peut s'expliquer par le temps et le coût nécessaires à l'ERE mais cela limite les connaissances que nous avons du médicament en matière de risque environnemental. De plus, ces études sur l'exposition ne prennent en compte que l'exposition du médicament seul alors qu'un possible effet synergique peut exister du fait de la présence d'autres médicaments ou substances retrouvées dans les eaux. De ce fait, un médicament seul peut avoir un effet limité sur l'environnement mais pourrait avoir un impact important s'il agit sur le système aquatique avec un effet combiné à d'autres substances.

Une autre problématique liée à l'ERE est le manque de transparence qui est pourtant une obligation légale inscrite dans le droit communautaire par la directive 2003/4/CE du parlement Européen et du conseil du 28 janvier 2003. A l'inverse des substances chimiques pour lesquels de nombreux portails internet permettent l'accès aux données liées à leur impact sur l'environnement, peu de données relatives aux médicaments sont disponibles. Celles qui sont accessibles sont issues du rapport

d'évaluation du médicament délivré par les agences de santé. Toutes les autorités de santé ne les diffusent cependant pas de la même manière. Par exemple, les rapports public d'évaluation de l'ANSM ne donnent que peu de données relatives à l'ERE alors qu'elles sont plus prolifiques sur les PARs de la Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA ; Autorité de santé du Royaume Uni). L'EMA, par le biais de l'EPAR (chapitre « Ecotoxicology/Enviornnemental risk assessment ») donne des informations très succinctes sur l'ERE pour certaines substances. Les résultats communiqués se bornent généralement à la PEC et/ou synthétisent les conclusions relatives à l'ERE. Ainsi, en plus du peu de données communiquées pour l'ERE, celles présentes ne sont pas assez largement communiquées<sup>116</sup>. Ainsi, malgré le souci des agences de santé européennes concernant l'impact environnemental des médicaments, peu de données concernant l'ERE des opioïdes sont disponibles.

## **2. L'impact des opioïdes sur le système aquatique**

### ***a. Généralités sur l'impact environnemental des contaminants***

L'évaluation de l'impact environnemental des opioïdes est basée sur l'exposition des espèces aquatiques à ces substances (concentrations retrouvées dans l'environnement), sur les données éco-toxicologiques disponibles, sur l'évaluation de la bioaccumulation et de la persistance de chacun des médicaments.

L'exposition est évaluée soit grâce aux PEC (valeur théorique) soit grâce aux concentrations environnementales mesurées (MEC ; valeur mesurée représentant l'exposition pour un temps et un lieu donné). La PEC est déterminée grâce à la formule présentée dans la Guideline européenne. La MEC est déterminée par le biais d'études comme celles recensées dans l'*Annexe 6*.

Les données éco-toxicologiques sont issues d'études sur le terrain ou plus fréquemment d'études en laboratoire. Des études extrapolant les effets potentiels des opioïdes sur l'environnement à partir des données collectées chez l'être humain pourraient aussi aider à combler le manque de données sur l'écotoxicité des opioïdes (ex. données issues des études cliniques). Cette méthode nécessite

cependant une connaissance approfondie du métabolisme et des mécanismes de recapture de l'espèce pour lesquels ces données sont extrapolées.

La bioaccumulation est aussi un facteur important pour déterminer l'impact des contaminants sur l'environnement. Elle se définit comme le rapport entre la concentration présente dans l'espèce d'intérêt sur la concentration présente dans le milieu environnant. En effet, si la substance ne se bioaccumule pas dans l'organisme aquatique, elle a moins de chance d'atteindre sa cible et par conséquent d'entraîner un effet. Elle va principalement dépendre de :

- La lipophilie des contaminants : elle est exprimée par le coefficient de partage eau-octanol appelé Log P. Pour un pH donné, lorsque cette valeur est supérieure ou égale à 3, la substance a la capacité de se solubiliser facilement dans les milieux lipidiques et donc d'être bioaccumulée ;
- Des mécanismes d'homéostasie de l'espèce aquatique : les enzymes de phase 2 (métabolisme hépatique) qui ont un rôle important dans l'homéostasie de l'organisme permettent aussi la détoxification et la clairance des xénobiotiques<sup>117</sup>;
- La métabolisation par les branchies qui a un rôle primordial dans la clairance des xénobiotiques<sup>118</sup>.

Ainsi, il est important d'évaluer plusieurs éléments pour déterminer si la présence d'opioïdes dans les eaux peut entraîner un impact sur l'environnement. Ces différents facteurs seront évalués chez plusieurs opioïdes dans les parties suivantes<sup>87,88,102,119-121</sup>.

## ***b. Propriétés communes aux opioïdes***

Certains effets toxiques sont communs aux opioïdes. Grâce aux études en laboratoire, il a notamment été démontré que certaines espèces (invertébrées et vertébrées) possèdent des récepteurs ciblés par les opioïdes (récepteurs  $\mu$ ) et des neurotransmetteurs impliqués dans les voies de signalisation (dopamine, glutamate). Ces cibles sont communes à l'être humain. Chez les poissons, elles sembleraient être à l'origine d'un phénomène d'addiction : chez les poissons zèbres, une exposition répétée aux opioïdes entraîne une modification de leur comportement,

(nagent préférentiellement dans les zones contaminées par les opioïdes). D'autres études démontrent que les alcaloïdes opioïques peuvent avoir des propriétés antimicrobiennes (bactéricide, fongicide) pouvant avoir comme conséquence une modification de la chaîne trophique aquatique et donc un impact significatif sur le système aquatique.

Certains effets sont spécifiques d'un opioïde, d'une substance mère ou d'un métabolite. Ces différences d'effets sont liées soit à des propriétés toxicocinétique (bioaccumulation) soit à des propriétés toxicodynamiques (mode d'action)<sup>87,88,102,119–</sup>

123

### ***c. Propriétés spécifiques à chaque opioïde***

#### **• Les ERE issues des *Periodic Assessment Reports (PARs)***

Les PARs européens définissent l'ERE des différents opioïdes étudiés, comme précédemment expliqué.

Dans certains cas, ces rapports indiquent qu'aucune ERE n'est requise car le principe actif est déjà présent sur le marché (pas d'application rétroactive de la loi). En effet, il est estimé que l'introduction d'une nouvelle spécialité contenant cet opioïde ne modifiera pas le volume de vente de cette substance et donc l'exposition environnementale. Aucune donnée sur l'ERE n'est donc accessible par le biais des autorités de santé européennes. On retrouve cela notamment avec la morphine (PARs de la MHRA (Royaume Uni) et de la CBG MED (Pays Bas)), la codéine PAR de la Panadéine® (paracétamol/codéine) publiée par l'HPRA, le tramadol (PARs MHRA, l'AEMPS, BDA, la CBG MEB, l'ANSM et INFARMED) et la méthadone (MHRA, autorité de santé du Pays Bas).

Les PARs du fentanyl (EPARs des spécialités Pecfent®, Effentora® et Instanyl, lonsys®) ne contiennent aucune ERE car l'exposition environnemental (PEC<sub>eaux de surface</sub>) et la biodisponibilité de cette substance ne semble induire aucun risque environnemental.

Les rapports européens étudiant l'ERE de la buprénorphine (EPAR de la Zubsolv® (buprénorphine / naloxone) et Suboxone®) conclut qu'aucun effet n'est observé sur le système aquatique, le sol, les sédiments et les microorganismes ratio (PEC<sub>eaux de surface</sub>/PNEC très inférieur à 1). Cependant, la buprénorphine remplit les critères pour

être qualifié de contaminant persistant (Log P de la buprénorphine, à pH 9, est de 5.05 (supérieur au seuil de 4.5) ; tests de biodégradabilité facilité négatifs). Elle présente donc un risque potentiel, non pas lié à sa toxicité mais à sa capacité de persister dans les organismes aquatiques, ce qui ne nécessite pas la mise en place de mesures préventives.

- ***Etude de l'exposition***

L'exposition du système aquatique aux opioïdes dépend en partie de leur présence dans les eaux de surface. Comme précédemment explicité, on retrouve plus fréquemment la morphine, la codéine, le tramadol ou la méthadone que le fentanyl et l'héroïne dans ces eaux (*Annexe 6*). Plus les concentrations d'opioïdes seront importantes, plus les organismes aquatiques sont susceptibles d'être exposés.

Selon les zones géographiques, on peut détecter ou non la présence d'opioïdes chez une même espèce. C'est le cas pour le *Liza aurata* qui est une espèce de poisson pour lequel on détecte la présence de codéine dans son organisme au niveau de la Mar Menor (lagune de mer salée située dans la région de Murcie, en Espagne). Cependant au Portugal, en Italie, dans les Pays-Bas et en Norvège, on ne détecte pas cet opioïde. Ainsi, bien que la codéine soit retrouvée de manière quasi-ubiquitaire, la variabilité du niveau de pollution de l'eau modulant quantitativement l'exposition de ces espèces à la codéine peut entraîner des variations de l'exposition et donc dans le risque encouru par le système aquatique<sup>87,124,125</sup>. D'autres opioïdes, comme le tramadol, sont fréquemment retrouvés dans les organismes du système aquatique<sup>120,126</sup>. Les résultats de l'étude Grabiova et al.<sup>120</sup> révèlent la présence de cet opioïde dans les reins, le foie et les muscles de la Truite Fario. Cependant, les concentrations relevées chez le poisson restent faibles en comparaison avec celles du tramadol dans les eaux. Ces faibles concentrations pourraient s'expliquer par une métabolisation ou par une excrétion rapide de cet opioïde. L'exposition varie donc selon l'espèce (par son métabolisme) et les zones géographiques.

- ***Etude du quotient de risque (QR)***

Etant donné le peu de données issues des PARs, il est nécessaire de se tourner vers les données issues de la littérature pour évaluer l'impact des opioïdes sur l'environnement. Les études évaluant l'ERE caractérisent le risque environnemental par le biais d'un ratio nommé le quotient de risque (QR). Ce ratio est le rapport entre la MEC et la PNEC. Ainsi, à l'inverse de ce qui est indiqué dans la guideline européenne, il va se concentrer sur des concentrations réelles d'opioïde, spécifiques d'un lieu et d'une période données. Il ne permet donc pas de généraliser le risque de cette substance mais juste de déterminer si un risque est présent au lieu et au moment de l'échantillonnage d'eaux de surface. Il est généralement interprété comme suit :

- QR < 0.1 : Risque environnemental faible ;
- QR compris 0.1 et 1 : Risque environnemental modéré ;
- QR > 1 : Risque environnemental élevé.

Ces QRs sont définis au cours de différentes études et définissent le risque environnemental pour une zone et une période données. D'après les études identifiées, il a été défini que :

- La morphine possède un risque environnemental modéré avec des effets attendus probables au niveau de la région de Madrid<sup>127</sup> ;
- La méthadone possède un risque environnemental élevé dans les régions environnant les rivières Ebro, Llobregat, Jarama et Manzanares<sup>127,128</sup> ;
- L'héroïne présente un risque environnemental faible pour la région de Madrid<sup>127</sup> ;
- La codéine présente un risque modéré voir élevé dans les régions côtières du Sud-Ouest de Taiwan<sup>95,129</sup>.

Ces QR démontrent que, malgré les conclusions des PARs, un risque environnemental peut être présent pour certaines zones. C'est notamment ce que semblent démontrer les articles étudiant la morphine, la codéine et la méthadone. Ainsi, même si la législation européenne n'applique pas le principe d'antériorité, il serait pourtant nécessaire d'approfondir le risque environnemental de certains opioïdes pour déterminer leur impact environnemental et mettre en place des mesures de minimisation des risques si nécessaire. Il faut cependant garder à l'esprit que le calcul du QR peut être imprécis du fait du manque de données toxicologiques

(ex. pas de données sur les tests de toxicité sur les algues, les daphnies et les poissons pour l'héroïne).

- **Etude de l'écotoxicité**

Les données issues de la littérature permettent une évaluation de l'écotoxicité des opioïdes. Nous retrouvons notamment des données pour la morphine et le tramadol.

Plusieurs études en laboratoire ont été menées pour évaluer la toxicité de la morphine sur certains bivalves. Ces espèces sont importantes pour l'écosystème aquatique (espèces sentinelles) et interagissent de manière visible avec l'eau et les sédiments : elles sont donc susceptibles d'être perturbées par l'environnement, notamment par une contamination diffuse ou ponctuelle. Les études ont démontré que la présence de morphine peut impacter le système immunitaire de l'*Elliptio complanata* des bivalves. Cet opioïde affecte leur immunocompétence avec une décroissance modérée de la phagocytose (pour des concentrations de l'ordre du  $\mu\text{M}$ ) et d'un effet modéré sur l'adhésion cellulaire. Ainsi la morphine est capable de diminuer la motilité des cellules immunes, leurs activités et leurs capacités de phagocytose et donc de diminuer les capacités immunes des bivalves<sup>130-132</sup>.

La morphine a aussi le potentiel de modifier le taux de neurotransmetteurs d'*Elliptio complanata* avec une augmentation du taux de dopamine et de GABA et une diminution du taux de sérotonine et de glutamate. Le principal effet est l'induction d'un état de relaxation chez cette espèce. On retrouve aussi une diminution de la sensation de douleur et de la contraction des muscles lisses liés aux effets de la morphine sur la dopamine, une perturbation du processus de gamétogenèse (action de la sérotonine) et de l'ovogenèse lors de la phase dite de vitellogenèse (effet de la dopamine). Ainsi la morphine a un effet réel sur les bivalves (notamment sur l'*Elliptio Complanata*) qui peut entraîner une diminution de leur survie<sup>20,92,119</sup>.

Dans une étude *in vivo* chez la *Procambarus virginalis* (écrevisse), il a été démontré que le tramadol entraîne une modification du comportement induisant une diminution de leur mobilité. Ces effets sont corrélés avec ceux usuellement liés à la consommation de tramadol tel que la somnolence, la diminution de la sensibilité aux

signaux environnementaux ou la perte d'appétit. Cette modification du comportement peut sembler minime mais elle peut avoir un impact environnemental important en favorisant la diminution de la nutrition de cette espèce, une augmentation de sa vulnérabilité face aux changements environnementaux, une diminution de l'accouplement et ultimement une diminution de sa survie. Or l'écrevisse est une espèce sentinelle de l'écosystème d'eau douce et une modification de leur survie peut causer une forte perturbation de l'écosystème, notamment par la perturbation de la chaîne alimentaire<sup>133</sup>. Les données communiquées par cette étude indiquent un potentiel effet environnemental mais doivent être relativisées : la concentration nécessaire pour obtenir ces effets au cours de l'étude était 6 fois supérieure à celle de la PEC<sub>eaux de surface</sub>.

Les données sur l'écotoxicité des opioïdes sont trop peu nombreuses pour démontrer qu'un risque existe pour le système aquatique. Néanmoins, elles démontrent que celui-ci ne peut pas être exclu et que plus d'études doivent être menées avant de pouvoir conclure.

• **Etude de la bioaccumulation**

Les Log P des opioïdes peuvent donner une idée de leur capacité de bioaccumulation. D'après la *Tableau 7*, les substances qui ont la plus grande capacité de bioaccumulation sont la buprénorphine, le fentanyl, l'EDDP et la méthadone, avec des Log P supérieurs au seuil recommandé dans la guideline européenne. Ces substances ont donc plus de chance de rester dans l'organisme et donc d'atteindre leurs cibles. Ainsi ils présentent un risque plus important que les substances ayant un coefficient de partage faible.

***Tableau 7 : Bioaccumulation : définition des Log P des opioïdes***

Substance	LogP (ou Log K <sub>ow</sub> ) défini par les conditions expérimentales	LogP (ou Log K <sub>ow</sub> ) prédits grâce aux données sur la substance
<b>Buprénorphine</b>	4,98	
<b>Codéine</b>	1,19	1,2 / 1,34 1,3 <sup>125</sup>
<b>Fentanyl</b>	4,05	4,12 / 3,82

<b>Héroïne</b>	1,58	2,3 / 1,55
<b>EDDP</b>	/	5,26/4,63
<b>Méthadone</b>	3,94	4,14 / 5,01
<b>Morphine</b>	0,89	0,99 / 0,9
<b>Oxycodone</b>	0,3	1,04 / 1,03
<b>Tramadol</b>	2,4	2,71 / 2,45

Figure réalisée avec les données issues de <https://www.drugbank.ca/><sup>12</sup>

### • Conclusion

L'étude de l'impact des opioïdes sur l'environnement est très difficile à déterminer. Du fait du manque de données communiquées par les rapports des autorités de santé et au manque d'études scientifiques, notamment écotoxicologiques (*Annexe 9*). Le nombre d'études évaluant la présence des opioïdes dans le système aquatique a cependant augmenté au cours des dernières années, elles restent néanmoins rares du fait de la complexité du travail expérimental nécessaire.

Malgré les maigres données recensées ici, il semblerait que certains opioïdes (comme la buprénorphine, le fentanyl, la codéine, la morphine, le tramadol, l'EDDP et la méthadone) sont susceptibles d'entraîner un risque environnemental. En effet, ces opioïdes sont des substances actives susceptibles d'avoir un effet sur les organismes du système aquatique. Certains comme le fentanyl, la buprénorphine, la méthadone et l'EDDP peuvent se bioaccumuler dans l'organisme et possiblement persister, ce qui facilite la survenue d'un effet. D'autres, comme la morphine ou le tramadol, ont un effet avéré sur le système aquatique qui peut engendrer une diminution de la survie d'espèces clés. Leurs concentrations dans l'environnement augmentent aussi la survenue d'un risque.

Les opioïdes n'étant pas les seuls contaminants présents dans les eaux, une action synergique entre plusieurs contaminants est possible. Ces effets synergiques pourraient entraîner un risque environnemental grand mais il n'est pas encore possible d'estimer ce possible impact du fait de la complexité des protocoles d'analyse. L'absence de telles études entraîne donc une méconnaissance d'un risque potentiel.

Pour conclure, il est important de noter qu'aucune conclusion ne peut être émise concernant le risque élevé par les opioïdes sur l'environnement mais que cela n'est pas lié à l'absence de risque mais bien à un manque de données. Ce sujet inquiète tout de même la communauté scientifique avec très récemment un scandale lié à la découverte de moules contaminées par des opioïdes dans une zone proche de Washington. Cela pose notamment la question du risque lors de l'ingestion d'organismes contaminés et plus largement de l'impact sur l'être humain<sup>134</sup>.

## **B. Impact sur l'être humain : un problème touchant au domaine de la pharmacovigilance ?**

L'effet sur la santé humaine des médicaments opioïdes a déjà été étudié lors du développement clinique, nécessaire à l'obtention de leur AMM. Les doses testées sur l'être humain durant les essais cliniques sont bien inférieures à celles retrouvées dans les eaux effluentes, les lacs et rivières depuis la mise sur le marché des médicaments opioïdes. Ainsi, la population générale est exposée aux opioïdes de manière involontaire et quotidienne mais à de faibles concentrations. Ce type d'exposition, dont la période de temps s'exprime en années, ne peut pas être étudié durant les études cliniques qui sont limitées par la durée de leur suivi : ainsi, l'absence d'effet ne peut être démontrée avant la diffusion du médicament dans la population. De plus, cette population n'est pas seulement exposée aux médicaments opioïdes mais à une multitude d'autres substances avec lesquels les opioïdes peuvent interagir (action synergique). Il est donc quasiment impossible de déterminer leur impact potentiel, direct ou indirect, sur la santé humaine, ni de quantifier un risque s'il existe.

Dans cette dernière éventualité, ce risque correspond à la survenue d'effets indésirables (EIs) c'est-à-dire d'événements attribués à l'utilisation de médicaments (ANSM), et donc concomitant à la consommation d'eau contenant des résidus opioïdes. Cette problématique entre donc dans la définition de la pharmacovigilance (PV) qui est « la science et les activités relatives à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème lié aux médicaments » (définition de l'OMS). Ce domaine très réglementé participe

donc à la protection de l'être humain et de la santé publique contre les risques entraînés par la consommation (volontaire ou non) de médicaments. La pharmacovigilance moderne est née au début des années 1960 par suite de différentes crises sanitaires, dont la plus connue est l'affaire de la Thalidomide® (médicament tératogène). Depuis sa création, la pharmacovigilance n'a cessé de se développer : avec le durcissement des réglementations nationales et internationales, un suivi plus strict de la sécurité des médicaments est mis en place, notamment avec l'apparition de plans de gestion de risques (PGR, Risk Management Plan en anglais) au début des années 2000. Cette notion de gestion du risque médicamenteux découle de la nécessité d'établir une surveillance globale, à la fois prospective et proactive, des substances pharmaceutiques pour prévenir tous les impacts néfastes pour la santé humaine mais aussi les limiter par le biais de mesures de minimisation des risques pertinentes<sup>135</sup>.

Les procédures mises en place dans les PGR (GVP – Module V : Risk Management System et IX : Signal Détection) suivent les étapes suivantes :

- 1. La détection de signaux** : Cette étape est basée sur la revue et l'étude des cas et données de PV collectées pour déterminer si un possible risque pour la santé humaine existe. Cette détection est donc basée sur le recueil et l'analyse d'EIs.
- 2. L'évaluation et la validation des signaux** : Ces étapes sont réalisées à partir des connaissances disponibles sur les médicaments qui comprennent le niveau de preuves et leur pertinence clinique, afin de déterminer si ces signaux sont bien révélateurs d'un risque existant.
- 3. L'analyse du signal et sa priorisation** : Cette étape permet de déterminer si le signal identifié suggère l'existence d'un risque ayant un impact important sur la santé humaine, ou sur la balance bénéfice/risque du médicament.
- 4. Détermination d'un plan d'action** : Elle correspond à la mise en place de mesures préventives ou correctives pour limiter ce risque.

Dans le cadre de la mise en place de PGR liés à l'exposition involontaire à des résidus de médicaments (et autres substances) via des eaux contaminées, il serait nécessaire d'identifier les EIs de manière classique (déclarations

d'événements indésirables, études cliniques ou épidémiologiques, programmes de recherche marketing, programmes de support aux patients). Il faudrait alors pouvoir déterminer les informations suivantes pour vérifier l'imputabilité de ces EIs et ainsi s'assurer de l'implication des opioïdes dans leur survenue :

- L'identification d'effets spécifiques et sensibles liés à la consommation d'opioïdes pour avoir la certitude que l'effet causé est uniquement lié aux opioïdes (causalité) ;
- La déclaration de tous les effets indésirables aux dispositifs nationaux de PV (causalité) ;
- Un bon niveau de connaissances (ne pouvant être atteint que sous la condition d'un accès à des données fiables) concernant les variations des taux d'opioïdes dans les eaux au cours du temps, permettant ainsi d'identifier avec un niveau de certitude acceptable la présence d'un EI lié à une substance opioïde (temporalité).

La méthodologie à mettre en place est donc trop lourde pour le système actuel ce qui rend impossible l'identification de ces EIs par le biais de cette stratégie. Néanmoins, la finalité de l'identification de ces EIs est la détermination de signaux de sécurité visant à évaluer la présence d'un risque pour la santé publique. Il est donc possible d'identifier la présence d'un tel risque par le biais de stratégies différentes. Les autorités de santé telles que l'EMA<sup>115</sup> et la FDA<sup>136</sup> ont mis en place des stratégies d'évaluation du risque environnemental sur la santé humaine visant à déterminer identifier ces signaux mais aussi à évaluer la présence d'un risque. Ces stratégies sont construites comme suit :

1. **L'identification du risque** : Cette procédure détermine si l'exposition à une substance augmente l'incidence d'EIs spécifiques mais aussi la probabilité d'occurrences chez l'être humain. Elle se base sur les données scientifiques disponibles et consiste en la construction d'un argumentaire avec des preuves soutenant ces effets négatifs. Le but est donc de déterminer les différents types d'effets indésirables pouvant être causés par le contaminant d'intérêt ainsi que la caractérisation de la qualité et du poids des preuves supportant cette identification.

2. La **relation dose-réponse** : Les études évaluant la relation entre l'exposition et l'effet visent à déterminer la probabilité de survenue et la sévérité des Els en fonction de la quantité et des conditions d'expositions.
3. **L'évaluation de l'exposition** : Cette évaluation permet d'étudier les données connues pour cette substance, à savoir la fréquence et la durée d'exposition, mais aussi le niveau de contact avec le contaminant (eau contaminée). Ces données peuvent être issues d'un suivi de la substance ou basées sur le recours de systèmes de modélisation de données. La dose d'exposition, c'est-à-dire le niveau d'exposition de la population déterminé à partir des concentrations retrouvées dans une zone géographique particulière, et la dose délivrée dans l'organisme, c'est-à-dire celle qui interagit avec les cibles pharmacologiques, doivent être déterminées.
4. **La caractérisation du risque** : Elle est réalisée à partir des données préalablement rassemblées. Elle permet notamment de définir la présence ou non d'un risque et sa nature.
5. **La gestion du risque** : Durant cette étape, on détermine la manière de gérer ce risque et donc comment protéger la santé humaine. Il n'existe pas de règle *a priori*, les mesures de minimisation du risque sont déterminées au cas par cas, en prenant en compte les connaissances que l'on a de ce risque pour déterminer comment le limiter et/ou le prévenir.

Ainsi, les premières étapes de cette stratégie permettent l'identification d'un signal de sécurité la santé humaine qui sera ensuite étudié pour déterminer si un risque existe (étape 4) et comment le gérer (étape 5).

L'identification d'un risque pour la santé humaine potentiellement induit par les substances opioïdes présentes dans l'environnement entre, par définition, dans le domaine de la pharmacovigilance. Cependant, les données relatives à un tel risque ne sont pour le moment pas prises en compte dans l'évaluation globale de la sécurité des médicaments opioïdes. En effet, une telle évaluation n'est pas réglementairement obligatoire. De plus, l'approche méthodologique est difficile à mettre en place. L'absence de législation encadrant cette pratique est aussi un facteur à prendre en compte car elle ne rend pas obligatoire ce type d'évaluation.

Actuellement, les seules sources permettant d'identifier un risque environnement en lien avec l'exposition à des résidus médicamenteux présents dans les eaux de consommation reste les ERE communiqués par le biais des PARs et la littérature scientifique. Ainsi, les données disponibles sont donc très limitées et ne permettent ni l'identification de risques potentiellement associés aux opioïdes présents dans les eaux, ni l'exclusion de leur existence. Ce manque de données est regrettable car l'identification d'un tel risque, qu'il soit nouveau ou plus ancien mais non pris en compte dans la société, ne naît généralement qu'après la survenue d'événements majeurs. En effet, l'histoire montre que de nombreuses mesures ne sont mises en place que lorsque nous sommes mis face, non pas à un danger, mais à un événement tragique assez médiatisé pour entraîner une réelle prise de conscience. De tels scandales sanitaires sont survenus y compris dans un passé récent :

- L'affaire de la Thalidomide<sup>®</sup>, à l'origine de la mise en place de la pharmacovigilance moderne ;
- Le scandale du Vioxx<sup>®</sup>(rofecoxib), à la suite duquel les plans de gestion des risques ont été développés ;
- Le scandale du Médiator<sup>®</sup>(Benfluorex), qui a précipité la fin de l'AFSSaPS, l'ancienne agence du médicament français et la création de l'actuelle Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Des inquiétudes ont néanmoins commencé à poindre (visible par la législation mise en place, par les médias) quant à la survenue d'un risque lié à la présence d'opioïdes dans les eaux mais n'ont pour l'instant pas engendré la mise en place de mesures préventives ou informatives efficaces.

## **Conclusion**

Tout au long de ce mémoire de thèse, nous avons déterminé l'intérêt d'étudier les concentrations d'opioïdes dans les eaux, en amont et en aval des stations d'épuration, pour atteindre différents objectifs.

Tout d'abord, nous nous sommes intéressés à l'approche de la WBE qui permet de déterminer leur consommation par une population ciblée grâce aux concentrations d'opioïdes à l'entrée des stations d'épuration. En l'absence de gold-standard, nous avons défini la meilleure méthodologie pour réaliser une WBE grâce aux recommandations du SCORE, développées pour déterminer la consommation abusive de cannabis, de cocaïne et des amphétamines dans plusieurs villes européennes, et de la littérature scientifique. L'application de cette méthodologie nous a permis de sélectionner des études pour réaliser une revue de la littérature évaluant la pertinence de l'utilisation de la WBE pour estimer la consommation d'opioïdes médicaments et illicites. Cette analyse nous a amené à conclure que, même si elle nécessite une amélioration et une harmonisation du point de vue de sa méthodologie, la WBE pourrait s'avérer intéressante en complément des approches pharmaco-épidémiologiques habituellement utilisées. Dans le domaine de l'addictovigilance, elle pourrait apporter des informations difficilement accessibles autrement, du fait de son potentiel à analyser des données ponctuelles pour une zone particulière. Elle peut donc permettre d'estimer la consommation d'opioïdes pour des événements précis tels que des concerts ou événements sportifs et dans des lieux définis (par exemple : prisons, écoles, aéroport)<sup>80-84</sup> de manière plus précise que les méthodes épidémiologiques usuellement utilisées. Néanmoins, la perspective d'une standardisation des méthodes utilisées en termes du nombre d'échantillonnages, des modalités de conservation des échantillons, de l'hétérogénéité des méthodes d'analyses n'est pour le moment pas d'actualité. De plus, son coût élevé n'en fait pas une approche envisageable en routine pour avoir une vue globale de la consommation mondiale de médicaments. Les méthodes habituelles restent plus fiables pour ce type d'estimation, en raison des nombreux facteurs pouvant influencer les résultats obtenus par le dosage (notamment, la fluctuation des caractéristiques physico-chimiques des eaux usées). Ainsi, la WBE

pourrait présenter un intérêt potentiel en épidémiologie mais ne peut pas, en l'état actuel des choses, remplacer les méthodes habituelles de quantification de l'usage de substances psychoactives.

L'étude des concentrations d'opioïdes à la sortie des stations d'épurations a permis d'évaluer l'exposition de l'environnement à ces substances. Nous avons aussi essayé de déterminer leur impact sur l'environnement. Au vu du nombre de données disponibles, le risque environnemental occasionné par la buprénorphine, le fentanyl, la codéine, la morphine, le tramadol, l'EDDP et la méthadone reste difficile à définir mais ne peut être exclu. De la même façon, nous avons évoqué les dispositifs mis en place pour évaluer l'impact de la consommation indirecte d'opioïdes sur l'être humain, par le biais d'eaux contaminées. La démarche mise en place est similaire à celle utilisée dans le domaine de la pharmacovigilance et il pourrait s'avérer intéressant de l'appliquer en complément des méthodologies habituelles. Malheureusement, dans ce domaine également, il semble difficile d'obtenir des résultats par cette approche en l'absence de moyens permettant de croiser les données d'exposition avec la morbi-mortalité de la population concernée.

L'impact de la consommation des substances opioïdes et leur élimination dans les eaux usées sur l'environnement, voire sur l'être humain, semble plus difficile à déterminer que supposé. C'est ce que nous démontre l'extinction des vautours au Pakistan et en Inde liée au traitement du bétail par le diclofénac. Dans ces zones, ces oiseaux nécrophages se nourrissent des carcasses de bétail traitées par cet anti-inflammatoire, leur provoquant une insuffisance rénale pouvant causer leur décès. La diminution du nombre d'individus au sein de cette espèce a occasionné une modification de l'écosystème. En effet, les vautours favorisent la dégradation de ces cadavres par les détrivores (bactéries, vers, champignon facilitant la dégradation et le renouvellement de la matière organique) : en éliminant plus rapidement ces cadavres, ils permettent ainsi d'endiguer la propagation de potentielles maladies. Or lorsque le nombre de vautours a diminué, ces cadavres ont attiré les chiens errants (nécrophages facultatifs) dont le nombre s'est multiplié entre 1996 et 2006. Du fait de cette surpopulation et de leur proximité avec les populations humaines, une épidémie de rage est survenue, entraînant le décès de nombreuses personnes (48 000 en

Inde sur cette période)<sup>137,138</sup>. Cet exemple nous rappelle qu'une modification de notre environnement peut aussi avoir un impact sur la santé humaine et qu'en l'absence de moyens permettant l'identification de l'impact sur l'Homme, il est nécessaire de le limiter à un probable risque tant qu'il ne peut être exclu.

## **Bibliographie**

1. De Champlain, M. Effet des hormones stéroïdes sexuelles non traitées dans les effluents municipaux. (Université de Sherbrooke, Essai présenté au Centre universitaire de formation en environnement en vue de l'obtention du grade de maître en environnement (M.Env.), 2011). doi:<http://hdl.handle.net/11143/7142>
2. Pan, X. & al. Toxic effects of amoxicillin on the photosystem II of *Synechocystis* sp. characterized by a variety of in vivo chlorophyll fluorescence tests. - Semantic Scholar. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/Toxic-effects-of-amoxicillin-on-the-photosystem-II-Pan-Deng/5b6512b795f50bdb0260bc8c8a8fb4a27b772b16>. (Accessed: 4th February 2019)
3. Besse, J.-P. Impact environnemental des médicaments à usage humain sur le milieu récepteur : évaluation de l'exposition et des effets pour les écosystèmes d'eau douce. (Metz, 2010).
4. Chemistry news, research and opinions | Chemistry World. Available at: <https://www.chemistryworld.com/>. (Accessed: 4th February 2019)
5. Noel, F., Iourgenko, V., Pouille, Y. & Hanoune, J. Les mécanismes d'action moléculaire des opiacés. *MS Médecine Sci. Rev. Pap. ISSN 0767-0974 1994 Vol 10 N° 11 P1116-26* (1994). doi:10.4267/10608/2535
6. Harkouk, H., Pares, F., Daoudi, K. & Fletcher, D. Pharmacologie des opioïdes. <https://www-em-prem-comdocadisups-tlsefrdatatraitessan36-83262> (2018).
7. Ho, I. K., Loh, H. H. & Way, E. L. Cyclic Adenosine Monophosphate Antagonism of Morphine Analgesia. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **185**, 336–346 (1973).

8. VIDAL : Base de données médicamenteuse pour les prescripteurs libéraux. VIDAL Available at: <https://www.vidal.fr/>. (Accessed: 27th August 2018)
9. FFFLM, S. B. K., MD. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Abused Drugs*. (CRC Press, 2007).
10. Vallejo, R., Barkin, R. L. & Wang, V. C. Pharmacology of opioids in the treatment of chronic pain syndromes. *Pain Physician* **14**, E343-360 (2011).
11. electronic Medicines Compendium (eMC). Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc>.
12. Wishart, D. S. *et al.* DrugBank 5.0. *Nucleic Acids Res.* **46**, D1074–D1082 (2018).
13. OMS. Assurer l'équilibre dans les politiques nationales relatives aux substances sous contrôle: Orientation pour la disponibilité et l'accessibilité des médicaments sous contrôle - (Ensuring Balance in National Policies on Controlled Substances: Guidance for Availability and Accessibility of Controlled Medicines). Available at: <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/m/abstract/Js18050fr/>. (Accessed: 27th August 2018)
14. Krizman-Matasic, I., Kostanjevecki, P., Ahel, M. & Terzic, S. Simultaneous analysis of opioid analgesics and their metabolites in municipal wastewaters and river water by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* **1533**, 102–111 (2018).
15. Annequin, P., Kieffert, P., Pouymayou, J., Robinet, S. & Simon, N. Opioides, métabolisme et métabolites, soyons plus clairs ! Quels sont les risques ? Quelles sont les précautions ? Available at: <https://www.rvh-synergie.org/prises-en-charge-des-addictions/penser-ensemble-les-prises-en-charge/produits-et-usages/opiaces-morphine-heroine/873-opioides-metabolisme-et-metabolites->

soyons-plus-clairs-quels-sont-les-risques-quelles-sont-les-precautions.html.

(Accessed: 27th August 2018)

16. Baker, D. R., Barron, L. & Kasprzyk-Hordern, B. Illicit and pharmaceutical drug consumption estimated via wastewater analysis. Part A: Chemical analysis and drug use estimates. *Sci. Total Environ.* **487**, 629–641 (2014).
17. Code de la santé publique | Legifrance. Available at: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665>. (Accessed: 4th February 2019)
18. \*Pharmacologie des substances addictives : Les points essentiels. Available at: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/pharmacologie-des-substances-addictives-les-points-essentiels>. (Accessed: 27th August 2018)
19. Maldonado, R. Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues. *Ann. Pharm. Fr.* **68**, 3–11 (2010).
20. INSERM. Pharmacodépendance : mécanismes neurobiologiques (iPubli-INSERM, Médicaments psychotropes: consommation et pharmacodépendance, p.271-299).
21. Ameli, le site de l'assurance maladie en ligne | assuré | votre compte | ameli.fr. Available at: <https://www.ameli.fr/assure>. (Accessed: 27th August 2018)
22. OMS. Informations sur l'overdose d'opioïdes. *Novembre 2014*
23. EMCDDA home page | [www.emcdda.europa.eu](http://www.emcdda.europa.eu). Available at: [http://www.emcdda.europa.eu/emcdda-home-page\\_en](http://www.emcdda.europa.eu/emcdda-home-page_en). (Accessed: 27th August 2018)

24. Products - Vital Statistics Rapid Release - Provisional Drug Overdose Data.  
Available at: <https://www.cdc.gov/nchs/nvss/vsrr/drug-overdose-data.htm>.  
(Accessed: 27th August 2018)
25. Seth, P. Overdose Deaths Involving Opioids, Cocaine, and Psychostimulants — United States, 2015–2016. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **67**, (2018).
26. U.S FDA & Gottlieb, S. Healthy Innovation, Safer Families: FDA’s 2018 Strategic Policy Roadmap. Available at:  
<https://www.fda.gov/aboutfda/reportsmanualsforms/reports/ucm591993.htm>.  
(Accessed: 27th August 2018)
27. Commission globale de politique en matière de drogues. La crise des opioïdes en Amérique du Nord. (2017).
28. U.S. FDA. Opioid Medications. Available at:  
<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm337066.htm>.  
(Accessed: 27th August 2018)
29. 2017 European Drug Report | [www.emcdda.europa.eu](http://www.emcdda.europa.eu). Available at:  
[http://www.emcdda.europa.eu/edr2017\\_en](http://www.emcdda.europa.eu/edr2017_en). (Accessed: 27th August 2018)
30. 2018 European Drug Report | [www.emcdda.europa.eu](http://www.emcdda.europa.eu). Available at:  
[http://www.emcdda.europa.eu/edr2018\\_en](http://www.emcdda.europa.eu/edr2018_en). (Accessed: 27th August 2018)
31. Banquemonde.org. Bureau du recensement des États-Unis, Banque mondiale.  
Available at: <https://donnees.banquemonde.org/pays/etats-unis>. (Accessed: 27th August 2018)
32. Throckmorton, D. FDA’s Actions to Address the Opioid Epidemic. (2018).

33. United Nations. World Population Prospects - The 2015 Revision. Available at: [https://esa.un.org/unpd/wpp/publications/files/key\\_findings\\_wpp\\_2015.pdf](https://esa.un.org/unpd/wpp/publications/files/key_findings_wpp_2015.pdf). (Accessed: 27th August 2018)
34. UNODC. World Drug Report -2010. Available at: <https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/WDR-2010.html>. (Accessed: 27th August 2018)
35. Mackul'ak, T. *et al.* Dominant psychoactive drugs in the Central European region: A wastewater study. *Forensic Sci. Int.* **267**, 42–51 (2016).
36. Zuccato, E., Chiabrando, C., Castiglioni, S., Bagnati, R. & Fanelli, R. Estimating Community Drug Abuse by Wastewater Analysis. *Environ. Health Perspect.* **116**, 1027–1032 (2008).
37. Yadav, M. K. *et al.* Occurrence of illicit drugs in water and wastewater and their removal during wastewater treatment. *Water Res.* **124**, 713–727 (2017).
38. Subedi, B. & Kannan, K. Mass Loading and Removal of Select Illicit Drugs in Two Wastewater Treatment Plants in New York State and Estimation of Illicit Drug Usage in Communities through Wastewater Analysis. *Environ. Sci. Technol.* **48**, 6661–6670 (2014).
39. van Nuijs, A. L. N. *et al.* The stability of illicit drugs and metabolites in wastewater, an important issue for sewage epidemiology? *J. Hazard. Mater.* **239–240**, 19–23 (2012).
40. McCall, A.-K. *et al.* Critical review on the stability of illicit drugs in sewers and wastewater samples. *Water Res.* **88**, 933–947 (2016).

41. Castiglioni, S. *et al.* Evaluation of uncertainties associated with the determination of community drug use through the measurement of sewage drug biomarkers. *Environ. Sci. Technol.* **47**, 1452–1460 (2013).
42. Senta, I., Krizman, I., Ahel, M. & Terzic, S. Assessment of stability of drug biomarkers in municipal wastewater as a factor influencing the estimation of drug consumption using sewage epidemiology. *Sci. Total Environ.* **487**, 659–665 (2014).
43. Castiglioni, S., Thomas, K. V., Kasprzyk-Hordern, B., Vandam, L. & Griffiths, P. Testing wastewater to detect illicit drugs: State of the art, potential and research needs. *Sci. Total Environ.* **487**, 613–620 (2014).
44. EMCDDA. Wastewater analysis and drugs — a European multi-city study (Perspectives on drugs) | [www.emcdda.europa.eu](http://www.emcdda.europa.eu). Available at: [http://www.emcdda.europa.eu/publications/pods/waste-water-analysis\\_en](http://www.emcdda.europa.eu/publications/pods/waste-water-analysis_en). (Accessed: 6th February 2019)
45. Devault, D. A., Lévi, Y. & Karolak, S. Applying sewage epidemiology approach to estimate illicit drug consumption in a tropical context: Bias related to sewage temperature and pH. *Sci. Total Environ.* **584–585**, 252–258 (2017).
46. Chen, C., Kostakis, C., Irvine, R. J., Felgate, P. D. & White, J. M. Evaluation of pre-analysis loss of dependent drugs in wastewater: stability and binding assessments. *Drug Test. Anal.* **5**, 716–721 (2013).
47. Baker, D. R. & Kasprzyk-Hordern, B. Critical evaluation of methodology commonly used in sample collection, storage and preparation for the analysis of pharmaceuticals and illicit drugs in surface water and wastewater by solid phase

- extraction and liquid chromatography–mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* **1218**, 8036–8059 (2011).
48. Been, F. *et al.* Assessing geographical differences in illicit drug consumption—A comparison of results from epidemiological and wastewater data in Germany and Switzerland. *Drug Alcohol Depend.* **161**, 189–199 (2016).
49. Marquet, P. Théorie et instrumentation des techniques de LC-MS et LC-MS/MS applicables à la toxicologie. *Ann. Toxicol. Anal.* **17**, 5–12 (2005).
50. Gracia-Lor, E., Zuccato, E. & Castiglioni, S. Refining correction factors for back-calculation of illicit drug use. *Sci. Total Environ.* **573**, 1648–1659 (2016).
51. Castrignanò, E., Lubben, A. & Kasprzyk-Hordern, B. Enantiomeric profiling of chiral drug biomarkers in wastewater with the usage of chiral liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* **1438**, 84–99 (2016).
52. Been, F. *et al.* Data triangulation in the context of opioids monitoring via wastewater analyses. *Drug Alcohol Depend.* (2015).  
doi:10.1016/j.drugalcdep.2015.03.022
53. Yargeau, V., Taylor, B., Li, H., Rodayan, A. & Metcalfe, C. D. Analysis of drugs of abuse in wastewater from two Canadian cities. *Sci. Total Environ.* **487**, 722–730 (2014).
54. Gracia-Lor, E. *et al.* Measuring biomarkers in wastewater as a new source of epidemiological information: Current state and future perspectives. *Environ. Int.* **99**, 131–150 (2017).

55. Zuccato, E. *et al.* Population surveys compared with wastewater analysis for monitoring illicit drug consumption in Italy in 2010–2014. *Drug Alcohol Depend.* **161**, 178–188 (2016).
56. Zuccato, E. *et al.* Illicit drugs, a novel group of environmental contaminants. *Water Res.* **42**, 961–968 (2008).
57. Terzic, S., Senta, I. & Ahel, M. Illicit drugs in wastewater of the city of Zagreb (Croatia) – Estimation of drug abuse in a transition country. *Environ. Pollut.* **158**, 2686–2693 (2010).
58. Baker, D. R., Očenášková, V., Kvicalova, M. & Kasprzyk-Hordern, B. Drugs of abuse in wastewater and suspended particulate matter — Further developments in sewage epidemiology. *Environ. Int.* **48**, 28–38 (2012).
59. Mastroianni, N., López-García, E., Postigo, C., Barceló, D. & López de Alda, M. Five-year monitoring of 19 illicit and legal substances of abuse at the inlet of a wastewater treatment plant in Barcelona (NE Spain) and estimation of drug consumption patterns and trends. *Sci. Total Environ.* **609**, 916–926 (2017).
60. INCB. Narcotic Drugs Technical Report 2006. Available at: [https://www.incb.org/incb/en/narcotic-drugs/Technical\\_Reports/](https://www.incb.org/incb/en/narcotic-drugs/Technical_Reports/). (Accessed: 7th February 2019)
61. INCB. Narcotic Drugs Technical Report 2007. Available at: [https://www.incb.org/incb/en/narcotic-drugs/Technical\\_Reports/](https://www.incb.org/incb/en/narcotic-drugs/Technical_Reports/). (Accessed: 7th February 2019)
62. INCB. Narcotic Drugs Technical Report 2008. Available at: [https://www.incb.org/incb/en/narcotic-drugs/Technical\\_Reports/](https://www.incb.org/incb/en/narcotic-drugs/Technical_Reports/). (Accessed: 7th February 2019)

63. INCB. Narcotic Drugs Technical Report 2009. Available at:  
[https://www.incb.org/incb/en/narcotic-drugs/Technical\\_Reports/](https://www.incb.org/incb/en/narcotic-drugs/Technical_Reports/). (Accessed: 7th February 2019)
64. INCB. Narcotic Drugs Technical Report 2010. Available at:  
[https://www.incb.org/incb/en/narcotic-drugs/Technical\\_Reports/](https://www.incb.org/incb/en/narcotic-drugs/Technical_Reports/). (Accessed: 7th February 2019)
65. INCB. Narcotic Drugs Technical Report 2011. Available at:  
[https://www.incb.org/incb/en/narcotic-drugs/Technical\\_Reports/](https://www.incb.org/incb/en/narcotic-drugs/Technical_Reports/). (Accessed: 7th February 2019)
66. INCB. Narcotic Drugs Technical Report 2012. Available at:  
[https://www.incb.org/incb/en/narcotic-drugs/Technical\\_Reports/](https://www.incb.org/incb/en/narcotic-drugs/Technical_Reports/). (Accessed: 7th February 2019)
67. INCB. Narcotic Drugs Technical Report 2013. Available at:  
[https://www.incb.org/incb/en/narcotic-drugs/Technical\\_Reports/](https://www.incb.org/incb/en/narcotic-drugs/Technical_Reports/). (Accessed: 7th February 2019)
68. INCB. Narcotic Drugs Technical Report 2014. Available at:  
[https://www.incb.org/incb/en/narcotic-drugs/Technical\\_Reports/](https://www.incb.org/incb/en/narcotic-drugs/Technical_Reports/). (Accessed: 7th February 2019)
69. INCB. Narcotic Drugs Technical Report 2015. Available at:  
[https://www.incb.org/incb/en/narcotic-drugs/Technical\\_Reports/](https://www.incb.org/incb/en/narcotic-drugs/Technical_Reports/). (Accessed: 7th February 2019)
70. INCB. Narcotic Drugs Technical Report 2016. Available at:  
[https://www.incb.org/incb/en/narcotic-drugs/Technical\\_Reports/](https://www.incb.org/incb/en/narcotic-drugs/Technical_Reports/). (Accessed: 7th February 2019)

71. INCB. Narcotic Drugs Technical Report 2017. Available at: [https://www.incb.org/incb/en/narcotic-drugs/Technical\\_Reports/](https://www.incb.org/incb/en/narcotic-drugs/Technical_Reports/). (Accessed: 7th February 2019)
72. Lai, F. Y., Wilkins, C., Thai, P. & Mueller, J. F. An exploratory wastewater analysis study of drug use in Auckland, New Zealand. *Drug Alcohol Rev.* **36**, 597–601 (2017).
73. Postigo, C., López de Alda, M. J. & Barceló, D. Drugs of abuse and their metabolites in the Ebro River basin: Occurrence in sewage and surface water, sewage treatment plants removal efficiency, and collective drug usage estimation. *Environ. Int.* **36**, 75–84 (2010).
74. Boleda, M. R., Galceran, M. T. & Ventura, F. Monitoring of opiates, cannabinoids and their metabolites in wastewater, surface water and finished water in Catalonia, Spain. *Water Res.* **43**, 1126–1136 (2009).
75. Nefau, T., Karolak, S., Castillo, L., Boireau, V. & Levi, Y. Presence of illicit drugs and metabolites in influents and effluents of 25 sewage water treatment plants and map of drug consumption in France. *Sci. Total Environ.* **461–462**, 712–722 (2013).
76. Palardy, A., Gagné, J.-P. & Tremblay, L. Presence of illicit drugs and pharmaceutical residues in the wastewaters of an eastern Canadian city. *J. Xenobiotics* **5**, (2016).
77. Lai, F. Y. *et al.* Refining the estimation of illicit drug consumptions from wastewater analysis: Co-analysis of prescription pharmaceuticals and uncertainty assessment. *Water Res.* **45**, 4437–4448 (2011).

78. van Nuijs, A. L. N. *et al.* Sewage epidemiology--a real-time approach to estimate the consumption of illicit drugs in Brussels, Belgium. *Environ. Int.* **37**, 612–621 (2011).
79. Krizman, I., Senta, I., Ahel, M. & Terzic, S. Wastewater-based assessment of regional and temporal consumption patterns of illicit drugs and therapeutic opioids in Croatia. *Sci. Total Environ.* **566–567**, 454–462 (2016).
80. Postigo, C., de Alda, M. L. & Barceló, D. Evaluation of drugs of abuse use and trends in a prison through wastewater analysis. *Environ. Int.* **37**, 49–55 (2011).
81. Zuccato, E. *et al.* Illicit drug consumption in school populations measured by wastewater analysis. *Drug Alcohol Depend.* **178**, 285–290 (2017).
82. Gerrity, D., Trenholm, R. A. & Snyder, S. A. Temporal variability of pharmaceuticals and illicit drugs in wastewater and the effects of a major sporting event. *Water Res.* **45**, 5399–5411 (2011).
83. van Dyken, E. *et al.* Monitoring substance use in prisons: Assessing the potential value of wastewater analysis. *Sci. Justice J. Forensic Sci. Soc.* **54**, 338–345 (2014).
84. Jiang, J.-J., Lee, C.-L., Fang, M.-D., Tu, B.-W. & Liang, Y.-J. Impacts of emerging contaminants on surrounding aquatic environment from a youth festival. *Environ. Sci. Technol.* **49**, 792–799 (2015).
85. Pharmacodépendance (Addictovigilance) - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Available at: [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/(offset)/0). (Accessed: 15th February 2019)

86. Pal, R., Megharaj, M., Kirkbride, K. P. & Naidu, R. Illicit drugs and the environment--a review. *Sci. Total Environ.* **463–464**, 1079–1092 (2013).
87. Moreno-González, R., Rodríguez-Mozaz, S., Huerta, B., Barceló, D. & León, V. M. Do pharmaceuticals bioaccumulate in marine molluscs and fish from a coastal lagoon? *Environ. Res.* **146**, 282–298 (2016).
88. Puckowski, A. *et al.* Bioaccumulation and analytics of pharmaceutical residues in the environment: A review. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **127**, 232–255 (2016).
89. Petrovic, M. *et al.* Fate and removal of pharmaceuticals and illicit drugs in conventional and membrane bioreactor wastewater treatment plants and by riverbank filtration. *Philos. Transact. A Math. Phys. Eng. Sci.* **367**, 3979–4003 (2009).
90. Mankes, R. F. & Silver, C. D. Quantitative study of controlled substance bedside wasting, disposal and evaluation of potential ecologic effects. *Sci. Total Environ.* **444**, 298–310 (2013).
91. Agence de l'eau Artois-Picardie. Fonctionnement d'une usine de traitement des eaux usées.
92. Wick, A., Fink, G., Joss, A., Siegrist, H. & Ternes, T. A. Fate of beta blockers and psycho-active drugs in conventional wastewater treatment. *Water Res.* **43**, 1060–1074 (2009).
93. Energies Renouvelables et Environnement & Bureau d'Etudes Industrielle. Bioréacteur à membrane: Principe et méthodes de dimensionnement | Energies Renouvelables et Environnement. Available at: <http://hmf.enseeiht.fr/travaux/bei/beiere/content/2012-g01/bioreacteur->

membranes-principe-et-methodes-de-dimensionnement. (Accessed: 14th February 2019)

94. Zambrano, L. F. D. Bioréacteur à membrane externe pour le traitement d'effluents contenant des médicaments anticancéreux: élimination et influence du cyclophosphamide et de ses principaux métabolites sur le procédé. 284
95. Verlicchi, P., Al Aukidy, M. & Zambello, E. Occurrence of pharmaceutical compounds in urban wastewater: removal, mass load and environmental risk after a secondary treatment--a review. *Sci. Total Environ.* **429**, 123–155 (2012).
96. Doussan, C. *Transferts rivière-nappe et effet filtre des berges: application aux transferts de l'azote.* (Ecole des mines de Paris, Centre d'informatique géologique, 1994).
97. Bourg, A. & Darmendrail, D. La filtration par les berges, une technique simple pour améliorer la qualité de l'eau d'une rivière en la pompant dans sa nappe alluviale. *ResearchGate* Available at: [https://www.researchgate.net/publication/296183544\\_La\\_filtration\\_par\\_les\\_berges\\_une\\_technique\\_simple\\_pour\\_ameliorer\\_la\\_qualite\\_de\\_l'eau\\_d'une\\_riviere\\_en\\_la\\_pompant\\_dans\\_sa\\_nappe\\_alluviale](https://www.researchgate.net/publication/296183544_La_filtration_par_les_berges_une_technique_simple_pour_ameliorer_la_qualite_de_l'eau_d'une_riviere_en_la_pompant_dans_sa_nappe_alluviale). (Accessed: 14th February 2019)
98. OMS. Méthodes de traitement et performance.(p.503-520)
99. Fent, K., Weston, A. A. & Caminada, D. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquat. Toxicol.* **76**, 122–159 (2006).
100. EPNAC. QUELQUES PARAMETRES CARACTERISTIQUES DES BOUES ACTIVEES.
101. Baker, D. R. & Kasprzyk-Hordern, B. Spatial and temporal occurrence of pharmaceuticals and illicit drugs in the aqueous environment and during

- wastewater treatment: new developments. *Sci. Total Environ.* **454–455**, 442–456 (2013).
102. Evgenidou, E. N., Konstantinou, I. K. & Lambropoulou, D. A. Occurrence and removal of transformation products of PPCPs and illicit drugs in wastewaters: A review. *Sci. Total Environ.* **505**, 905–926 (2015).
103. Yargeau, V., Taylor, B., Li, H., Rodayan, A. & Metcalfe, C. D. Analysis of drugs of abuse in wastewater from two Canadian cities. *Sci. Total Environ.* **487**, 722–730 (2014).
104. Rodayan, A., Majewsky, M. & Yargeau, V. Impact of approach used to determine removal levels of drugs of abuse during wastewater treatment. *Sci. Total Environ.* **487**, 731–739 (2014).
105. Daughton, C. G. Illicit drugs: contaminants in the environment and utility in forensic epidemiology. *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* **210**, 59–110 (2011).
106. Mackuřak, T., Mosný, M., řkubák, J., Grabic, R. & Birořová, L. Fate of psychoactive compounds in wastewater treatment plant and the possibility of their degradation using aquatic plants. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **39**, 969–973 (2015).
107. Rodayan, A. *et al.* Linking Drugs of Abuse in Wastewater to Contamination of Surface and Drinking Water. *Environ. Toxicol. Chem.* **35**, 843–849 (2016).
108. Kasprzyk-Hordern, B., Dinsdale, R. M. & Guwy, A. J. Multiresidue methods for the analysis of pharmaceuticals, personal care products and illicit drugs in surface water and wastewater by solid-phase extraction and ultra performance liquid chromatography–electrospray tandem mass spectrometry. *Anal. Bioanal. Chem.* **391**, 1293–1308 (2008).

109. Berset, J.-D., Brenneisen, R. & Mathieu, C. Analysis of illicit and illicit drugs in waste, surface and lake water samples using large volume direct injection high performance liquid chromatography – Electrospray tandem mass spectrometry (HPLC–MS/MS). *Chemosphere* **81**, 859–866 (2010).
110. Rosa Boleda, M., Huerta-Fontela, M., Ventura, F. & Galceran, M. T. Evaluation of the presence of drugs of abuse in tap waters. *Chemosphere* **84**, 1601–1607 (2011).
111. Rivière, J.-L. les animaux sentinelles. *Courrier de l'Environnement de l'INRA*,(20), 1241-3992, 59-67 (1993)
112. Besse, J.-P., Kausch-Barreto, C. & Garric, J. Exposure Assessment of Pharmaceuticals and Their Metabolites in the Aquatic Environment: Application to the French Situation and Preliminary Prioritization. *Hum. Ecol. Risk Assess. Int. J.* **14**, 665–695 (2008).
113. EMA. Environmental risk assessment of medicinal products for human use. *European Medicines Agency - Commission* (2018). Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/environmental-risk-assessment-medicinal-products-human-use>. (Accessed: 14th February 2019)
114. Commission Européenne. Eudralex Volume 2B - Medicinal products for human use - Presentation and content of the dossier - Common Technical Document (CTD) - ECA Academy. Available at: <https://www.gmp-compliance.org/guidelines/gmp-guideline/eudralex-volume-2b-medicinal-products-for-human-use-presentation-and-content-of-the-dossier-common-technical-document-ctd>. (Accessed: 14th February 2019)

115. Commission Européenne. Technical Guidance Document on risk assessment in support of - Publications Office of the EU. Available at: <https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/212940b8-3e55-43f8-8448-ba258d0374bb>. (Accessed: 17th February 2019)
116. Bouvier, M., DURAND, F. & Guillet, R. Médicament et environnement - La régulation du médicament vis-à-vis du risque environnemental. Available at: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/114000145/index.shtml>. (Accessed: 17th February 2019)
117. van der Oost, R., Beyer, J. & Vermeulen, N. P. E. Fish bioaccumulation and biomarkers in environmental risk assessment: a review. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **13**, 57–149 (2003).
118. Gomez, C. F., Constantine, L. & Huggett, D. B. The influence of gill and liver metabolism on the predicted bioconcentration of three pharmaceuticals in fish. *Chemosphere* **81**, 1189–1195 (2010).
119. Rosi-Marshall, E. J., Snow, D., Bartelt-Hunt, S. L., Paspalof, A. & Tank, J. L. A review of ecological effects and environmental fate of illicit drugs in aquatic ecosystems. *J. Hazard. Mater.* **282**, 18–25 (2015).
120. Grabicova, K. *et al.* Bioaccumulation of psychoactive pharmaceuticals in fish in an effluent dominated stream. *Water Res.* **124**, 654–662 (2017).
121. Huerta, B., Jakimska, A., Gros, M., Rodríguez-Mozaz, S. & Barceló, D. Analysis of multi-class pharmaceuticals in fish tissues by ultra-high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* **1288**, 63–72 (2013).

122. Tanoue, R. *et al.* Uptake and Metabolism of Human Pharmaceuticals by Fish: A Case Study with the Opioid Analgesic Tramadol. *Environ. Sci. Technol.* **51**, 12825–12835 (2017).
123. Recherche animale. Opioides : on peut étudier l'addiction chez le poisson - Brèves. Available at: <https://www.recherche-animale.org/opioides-peut-etudier-laddiction-chez-le-poisson>. (Accessed: 17th February 2019)
124. Álvarez-Muñoz, D. *et al.* Occurrence of pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in macroalgae, bivalves, and fish from coastal areas in Europe. *Environ. Res.* **143**, 56–64 (2015).
125. Huerta, B., Rodríguez-Mozaz, S., Sabater, S. & Barcelo, D. Development of an extraction and purification method for the determination of multi-class pharmaceuticals and endocrine disruptors in freshwater invertebrates | Request PDF. *Talanta* (2015). doi:DOI: 10.1016/j.talanta.2014.09.017
126. Fick, J. *et al.* Therapeutic levels of levonorgestrel detected in blood plasma of fish: results from screening rainbow trout exposed to treated sewage effluents. *Environ. Sci. Technol.* **44**, 2661–2666 (2010).
127. Mendoza, A. *et al.* Drugs of abuse and benzodiazepines in the Madrid Region (Central Spain): seasonal variation in river waters, occurrence in tap water and potential environmental and human risk. *Environ. Int.* **70**, 76–87 (2014).
128. Mastroianni, N., Bleda, M. J., López de Alda, M. & Barceló, D. Occurrence of drugs of abuse in surface water from four Spanish river basins: Spatial and temporal variations and environmental risk assessment. *J. Hazard. Mater.* **316**, 134–142 (2016).

129. Jiang, J.-J., Lee, C.-L. & Fang, M.-D. Emerging organic contaminants in coastal waters: anthropogenic impact, environmental release and ecological risk. *Mar. Pollut. Bull.* **85**, 391–399 (2014).
130. Gagné, F., Blaise, C., Fournier, M. & Hansen, P. D. Effects of selected pharmaceutical products on phagocytic activity in *Elliptio complanata* mussels. *Comp. Biochem. Physiol. Toxicol. Pharmacol. CBP* **143**, 179–186 (2006).
131. Chadzinska, M., Kolaczowska, E., Seljelid, R. & Plytycz, B. Morphine modulation of peritoneal inflammation in Atlantic salmon and CB6 mice. *J. Leukoc. Biol.* **65**, 590–596 (1999).
132. Gagné, F., André, C. & Gélinas, M. Neurochemical effects of benzodiazepine and morphine on freshwater mussels. *Comp. Biochem. Physiol. Toxicol. Pharmacol. CBP* **152**, 207–214 (2010).
133. Buřič, M. *et al.* Environmentally relevant concentrations of tramadol and citalopram alter behaviour of an aquatic invertebrate. *Aquat. Toxicol. Amst. Neth.* **200**, 226–232 (2018).
134. Des moules ont été testées positives aux opioïdes au large de Seattle. *France 24* (2018). Available at: <https://www.france24.com/fr/20180525-moules-ont-ete-testees-positives-opioides-large-seattle>. (Accessed: 17th February 2019)
135. Sommet, A., Montastruc, J.-L. & Bagheri, H. De la pharamcovigilance à la gestion de risque. *Lett. Pharmacol.* **21**, (2007).
136. US EPA, O. Human Health Risk Assessment. *US EPA* (2014). Available at: <https://www.epa.gov/risk/human-health-risk-assessment>. (Accessed: 17th February 2019)

137. Oaks, J. L. *et al.* Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature* **427**, 630–633 (2004).
138. Vautours en danger : pourquoi l'homme devrait s'en soucier - Sciences et Avenir. Available at: [https://www.sciencesetavenir.fr/animaux/oiseaux/vautours-en-danger-pourquoi-l-homme-devrait-s-en-soucier\\_102987](https://www.sciencesetavenir.fr/animaux/oiseaux/vautours-en-danger-pourquoi-l-homme-devrait-s-en-soucier_102987). (Accessed: 5th February 2019)
139. Andrés-Costa, M. J., Andreu, V. & Picó, Y. Analysis of psychoactive substances in water by information dependent acquisition on a hybrid quadrupole time-of-flight mass spectrometer. *J. Chromatogr. A* **1461**, 98–106 (2016).
140. Andrés-Costa, M. J., Pascual-Aguilar, J., Andreu, V. & Picó, Y. Assessing drugs of abuse distribution in Turia River based on geographic information system and liquid chromatography mass spectrometry. *Sci. Total Environ.* **609**, 360–369 (2017).
141. Birch, G. F., Drage, D. S., Thompson, K., Eaglesham, G. & Mueller, J. F. Emerging contaminants (pharmaceuticals, personal care products, a food additive and pesticides) in waters of Sydney estuary, Australia. *Mar. Pollut. Bull.* **97**, 56–66 (2015).
142. Chicharro, A. F., González-Alonso, S., Rubio, J. C. M. & Rivera, Y. V. [Evaluation of the efficacy of the sewage treatment plant of Toledo, Spain in the elimination of drugs of abuse and the estimation of consumption]. *undefined* (2014). Available at: </paper/%5BEvaluation-of-the-efficacy-of-the-sewage-treatment-Chicharro-Gonz%C3%A1lez-Alonso/708441e9d273403f4fa85bfe6eac6dfa502eb0c4>. (Accessed: 27th August 2018)

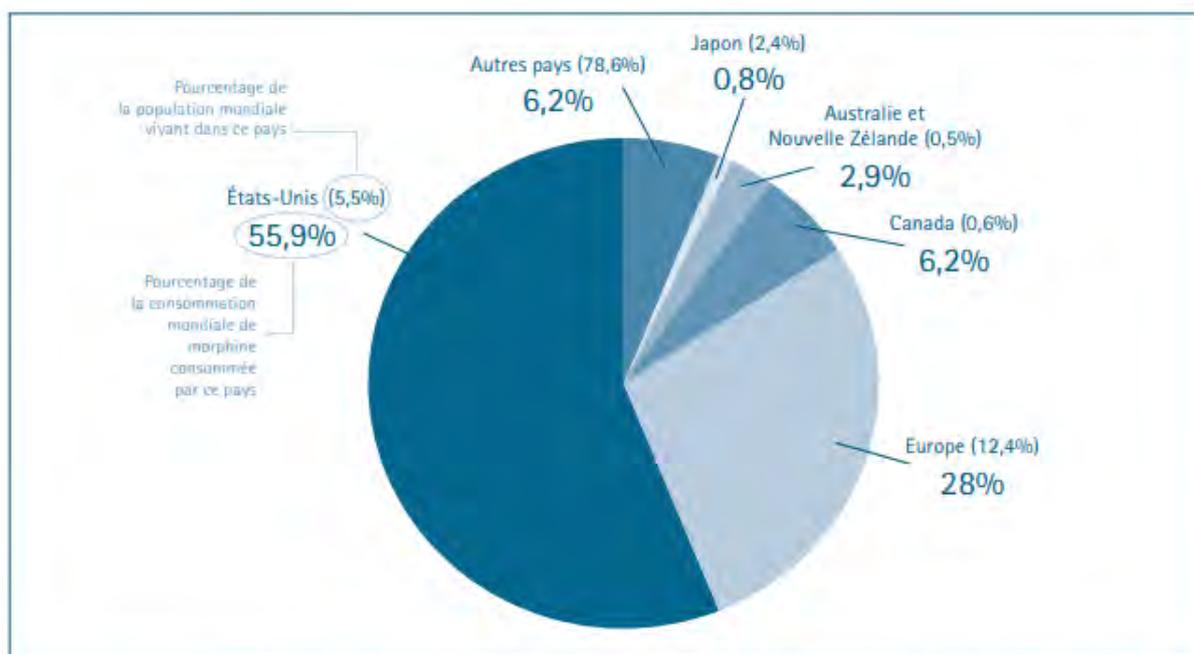
143. Postigo, C., de Alda, M. J. L. & Barceló, D. Fully automated determination in the low nanogram per liter level of different classes of drugs of abuse in sewage water by on-line solid-phase extraction-liquid chromatography-electrospray-tandem mass spectrometry. *Anal. Chem.* **80**, 3123–3134 (2008).
144. Castiglioni, S. *et al.* Identification and measurement of illicit drugs and their metabolites in urban wastewater by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal. Chem.* **78**, 8421–8429 (2006).
145. Zuccato, E. *et al.* Illicit drugs, a novel group of environmental contaminants. *Water Res.* **42**, 961–968 (2008).
146. Repice, C., Grande, M. D., Maggi, R. & Pedrazzani, R. Licit and illicit drugs in a wastewater treatment plant in Verona, Italy. *Sci. Total Environ.* **463–464**, 27–34 (2013).
147. Petrie, B., Youdan, J., Barden, R. & Kasprzyk-Hordern, B. Multi-residue analysis of 90 emerging contaminants in liquid and solid environmental matrices by ultra-high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* **1431**, 64–78 (2016).
148. Li, K., Du, P., Xu, Z., Gao, T. & Li, X. Occurrence of illicit drugs in surface waters in China. *Environ. Pollut.* **213**, 395–402 (2016).
149. Bijlsma, L., Emke, E., Hernández, F. & de Voogt, P. Investigation of drugs of abuse and relevant metabolites in Dutch sewage water by liquid chromatography coupled to high resolution mass spectrometry. *Chemosphere* **89**, 1399–1406 (2012).

150. Vazquez-Roig, P., Andreu, V., Blasco, C. & Picó, Y. Risk assessment on the presence of pharmaceuticals in sediments, soils and waters of the Pego–Oliva Marshlands (Valencia, eastern Spain). *Sci. Total Environ.* **440**, 24–32 (2012).
151. Vazquez-Roig, P., Andreu, V., Blasco, C. & Picó, Y. SPE and LC-MS/MS determination of 14 illicit drugs in surface waters from the Natural Park of L'Albufera (València, Spain). *Anal. Bioanal. Chem.* **397**, 2851–2864 (2010).
152. Boleda, M. R., Galceran, M. T. & Ventura, F. Trace determination of cannabinoids and opiates in wastewater and surface waters by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* **1175**, 38–48 (2007).
153. Bones, J., Thomas, K. V. & Paull, B. Using environmental analytical data to estimate levels of community consumption of illicit drugs and abused pharmaceuticals. *J. Environ. Monit.* **9**, 701–707 (2007).

## **Annexes**

Annexe 1: Morphine – répartition de la consommation en 2009.....	135
Annexe 2: Stabilité des Opioïdes .....	136
Annexe 3: Table recensant l'ensemble des paramètres pris en compte pour estimer la consommation de la substance d'intérêt dans la population ciblée.	140
Annexe 4 : Table recensant l'ensemble des études incluses dans l'analyse avec leurs données spatio-temporelles et les biomarqueurs utilisés pour estimer la consommation de drogue .....	143
Annexe 5: Localisation des échantillons prélevés au cours des études sélectionnées pour l'analyse .....	146
Annexe 6 : Etude des concentrations d'opioïdes dans les eaux affluentes, effluentes et les eaux de surface .....	150
Annexe 7: Formulaire .....	165
Annexe 8 : Liste des études menées durant la phase 2A de la Guideline on the <i>Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use</i> .....	167
Annexe 9 : Résumé des données évaluant l'impact environnemental des opioïdes.....	168

## Annexe 1: Morphine – répartition de la consommation en 2009<sup>1</sup>



Les pourcentages indiqués entre parenthèses correspondent à la part de la population mondiale (c'est-à-dire la population totale de tous les pays concernés par le rapport). Source : OICS.

## Annexe 2: Stabilité des Opioides

### Table générale de la stabilité des opioïdes sous différentes conditions de stockage<sup>2</sup>

*En bleu apparaissent les substances mères*

Composés	Stabilité des produits durant le stockage de l'échantillon d'eau à -20°C (Annexe X)	Stabilité à -20°C des échantillons après extraction (Annexe X)	Stabilité à -20°C des échantillons après extraction et utilisation du sorbent Oasis MCX (Annexe X)
<b>Buprenorphine</b>	Peu stable	Stable	Stable
Norbuprenorphine	Stable	Stable	Stable
<b>Codéine</b>	Stable	Stable	Stable
Norcodéine	Stable	Stable	Stable
Morphine-3-β-D glucuronide	Instable	Stable	Stable
Normorphine	Stable	Stable	Instable
Morphine-6-β-D-glucuronide	Instable	Instable	Instable
Hydromorphone	Stable	Stable	Stable
Morphine	Stable	Stable	Instable
<b>Dihydrocodéine</b>	Stable		
Dihydromorphine	Stable	Instable	Instable
<b>Fentanyl</b>	Peu stable	Stable	Stable
Norfentanyl	Peu stable	Stable	Stable
<b>Héroïne</b>		Stable	Stable
Morphine	Stable	Stable	Instable
6-acétylmorphine	Instable	Instable	Stable
Morphine-3-β-D glucuronide	Instable	Stable	Stable
Normorphine	Stable	Stable	Instable
Morphine-6-β-D-glucuronide	Instable	Instable	Instable
<b>Hydrocodone</b>	Stable	Stable	Instable
Norhydrocodone	Peu stable	Stable	Stable

<b>Hydromorphone</b>	Peu stable	Stable	Stable
Dihydromorphone	Stable	Instable	Instable
<b>Methadone</b>	Stable	Stable	Stable
EDDP	Stable	Stable	Instable
<b>Morphine</b>	Stable	Stable	Stable
Morphine-3-β-D glucuronide	Stable	Stable	Stable
Normorphine	Stable	Stable	Instable
Morphine-6-β-D- glucuronide	Stable	Instable	Instable
<b>Oxycodone</b>	Stable	Stable	Stable
Noroxycodone	Stable	Stable	Stable
Oxymorphone	Stable	Stable	Stable
<b>Oxymorphone</b>	Stable	Stable	Stable
Noroxycodone	Peu stable	Stable	Stable
<b>Propoxyphène</b>	Peu stable	Stable	Stable
<b>Sulfentanyl</b>	Peu stable	Stable	Stable
<b>Tramadol</b>	Stable	Stable	Stable
N-desmethyl-cis- tramadol	Peu stable	Stable	Stable
O-desmethyl-cis- tramadol	Stable	Stable	Stable
<b>Ethylmorphine</b>	Peu stable	Instable	Stable

## Stabilité des produits après stockage immédiat des échantillons d'eau à basse température (-20°C)<sup>2</sup>

Quatre sous-échantillons sont réalisés : le premier est traité et analysé immédiatement, le second après 7 jours, le troisième après 70 jours et le dernier après 100 jours. Le résultat de l'analyse de la stabilité est analysé en utilisant le logiciel SigmaPlot.

\* Changement significatif (t-test;  $p < 0.05$ ).

Composés	Stabilité des produits durant le stockage de l'échantillon d'eau à -20°C (pourcentage résiduel (%))			
	7 jours	30 jours	70 jours	100 jours
<b>Buprenorphine</b>	67*	59*	57*	57*
Norbuprenorphine	73*	70*	97	78
<b>Codéine</b>	83	95	105	118
Norcodéine	83*	103	111	119
Morphine-3-β-D glucuronide	40*	38*	1*	0*
Normorphine	84*	92*	114*	112
Morphine-6-β-D-glucuronide	55*	28*	45*	32*
Hydromorphone	76*	90*	80*	71*
Morphine	118*	139*	183*	195*
<b>Dihydrocodéine</b>	79*	106	95	85*
Dihydromorphine	85*	74*	76*	83*
<b>Fentanyl</b>	72*	84*	87*	70*
Norfentanyl	75*	50*	60*	53*
<b>Héroïne</b>				
Morphine	118*	139*	183*	195*
6-acétylmorphine	70*	59*	29*	14*
Morphine-3-β-D glucuronide	40*	38*	1*	0*
Normorphine	84*	92*	114*	112
Morphine-6-β-D-glucuronide	55*	28*	45*	32*
<b>Hydrocodone</b>	78*	79*	83*	60*
Norhydrocodone	66*	96	112	97

<b>Hydromorphone</b>	76*	90*	80*	71*
Dihydromorphone	85*	74*	76*	83*
<b>Methadone</b>	80*	87*	99	78
EDDP	82*	103	89*	80
<b>Morphine</b>	118*	139*	183*	195*
Morphine-3-β-D-glucuronide	40*	38*	1*	0*
Normorphine	84*	92*	114*	112
Morphine-6-β-D-glucuronide	55*	28*	45*	32*
<b>Oxycodone</b>	79*	89*	93	89*
Noroxycodone	72*	86	112*	78*
Oxymorphone	79*	90*	100	88*
<b>Oxymorphone</b>	79*	90*	100	88*
Noroxycodone	72*	86	112*	78*
<b>Propoxyphène</b>	74*	82*	92*	79*
<b>Sulfentanyl</b>	76*	79*	87*	73*
<b>Tramadol</b>	91*	88*	91	59
N-desmethyl-cis-tramadol	78*	98	96*	76
O-desmethyl-cis-tramadol	79	120	130*	96
<b>Ethylmorphine</b>	85*	65	60*	69*

### Annexe 3: Table recensant l'ensemble des paramètres pris en compte pour estimer la consommation de la substance d'intérêt dans la population ciblée

Liste des articles	Produits dont la consommation est estimée						Information relatives à la méthode l'échantillonnage			Informations relatives à l'analyse				Retro-calcul					
	Codéine	Héroïne	Morphine	Méthadone	Oxycodone	Autres	Echantillon composite sur 24h	Stockage jusqu'au traitement	Autres	Stockage jusqu'à l'analyse	Standard interne deutéré	Préparation	Méthode d'analyse	Taille de la population	Flux journalier d'eaux usées	Ratio MM du biomarqueurs sur la substance mère	Taux d'excrétion du biomarqueur	Stabilité du biomarqueur dans les égouts	Adsorption sur particules solides en suspension
Lai et al. (2017) <sup>72</sup>	x		x	x			Oui	Congelé	Acidifié: pH2	Congelé	Oui	Filtration	LC-MS/MS	x	x		x		
Yargeau et al. <sup>53</sup>		x			x	Tramadol	Oui	Congelé	/	-20°C	Oui	Filtration : Filtres aux fibres de verres SPE : Oasis MCX	LC-MS/MS	x	x	x	x		
Been et al. <sup>52</sup>			x				Oui	4°C	Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Acidifié	4°C	Oui	Filtration: Filtres aux fibres de verres SPE: Oasis MCX	UHPLC-MS/MS		x		x		x
Postigo et al. <sup>73</sup>		X*					Oui	4°C	/	-20°C	Oui	Filtration: filtres aux fibres de verre SPE: Oasis MCX	LC-ESI-MS/MS	x	x	x	x		
Zuccato et al. <sup>36</sup>		X*					Oui	/	Acidifié	/	Oui	SPE: Oasis MCX	LC-SM/SM	x	x	x	x	x	

<b>Mastroianni et al.</b> <sup>59</sup>		x		x			Oui	-20°C	Stocké dans le noir	-20°C	Oui	Filtration: filtres aux microfibrilles de verre SPE	LC-MS/MS	x	x	x	x		
<b>Baker et al.</b> <sup>16</sup>	x			x	x	Propoxyphène Dihydrocodéine	Oui	-20°C	Conteneur silinisé Stocké dans le noir	-20°C	Oui	Filtration: filtres aux fibres de verre SPE (Oasis MCX) avec PLE (Pressurized Liquid Extraction)	HPLC-MS/MS			x	x	x	x
<b>Terzec et al.</b> <sup>57</sup>	x	x		x			Oui	/	/	/	Oui	Filtration: filtres aux fibres de verre SPE: Oasis HLB	LC-MS/MS	x	x	x	x	x	
<b>Subedi et Kannan</b> <sup>38</sup>				x	x		Oui	4°C	/	4°C	Oui	Filtration: filtres aux fibres de verre SPE: Oasis HLB	HPLC-MS/MS	x	x	x	x	x	x
<b>Boleda et al.</b> <sup>74</sup>	x	x		x		Fentanyl	Oui	4°C	Stocké dans le noir	4°C	Oui	Filtration: filtres aux microfibrilles de verre SPE: Oasis HLB	UPLC-MS/MS	x	x	x	x		
<b>Nefau et al.</b> <sup>75</sup>		x		x		Buprénorphine	Oui	4°C	/	4°C	Oui	Filtration: filtres aux fibres de verre SPE: Oasis HLB	HPLC-MS/MS	x		x	x		
<b>Palardy et al.</b> <sup>76</sup>				x			Oui	-20°C	Acidifié: pH2	-20°C	Oui	Filtration SPE Oasis MCX	HPLC MS MS	x	x	x	x	x	
<b>Lai et al.(2011)</b> <sup>77</sup>	x			x	x		Oui	4°C	Acidifié: pH2	4°C	Oui	Filtration : filtres en fibre de verre SPE Oasis MCX	LC- MS	x	x	x	x	x	
<b>Van Nuijs et al.</b> <sup>78</sup>		x		x			Oui	-20°C	Acidifié: pH2	-20°C	Oui	Filtration: filtres aux fibres de verre SPE: Oasis MCX	LC-MS/MS	x	x	x	x	x	

Krizman et al. <sup>79</sup>	x	x		x			Oui	-20°C	Echantillon traité moins d'un mois après collection	-20°C	Oui	Filtration SPE: Oasis MCX	LC-MS/MS	x	x	x	x		
------------------------------	---	---	--	---	--	--	-----	-------	---	-------	-----	---------------------------	----------	---	---	---	---	--	--

\*: le calcul de la quantité d'héroïne consommée par la population d'intérêt grâce à la charge de morphine dans l'eau ( $MOR_T$ ) prend en compte l'estimation de la quantité de morphine ayant eu un usage thérapeutique ( $MOR_{th}$ ) retrouvée dans cette charge. Ainsi, la part de morphine provenant de la consommation d'héroïne et permettant de faire le rétro calcul correspond à  $MOR_T - MOR_{th}$ . La part prise par la codéine et les autres traitements dans la  $MOR_T$  est considérée comme négligeable.

\*\* : le calcul de la quantité d'héroïne consommée par la population d'intérêt grâce à la charge de morphine dans l'eau ( $MOR_T$ ) prend en compte l'estimation de la quantité de morphine ayant eu un usage thérapeutique ( $MOR_{th}$ ) et celle de la codéine ( $COD_{th}$ ) retrouvées dans cette charge. Ainsi, la part de morphine provenant de la consommation d'héroïne et permettant de faire le rétro calcul correspond à  $MOR_T - MOR_{th} - COD_{th}$ . La part prise par les autres traitements dans la  $MOR_T$  est considérée comme négligeable.

## **Annexe 4 : Table recensant l'ensemble des études incluses dans l'analyse avec leurs données spatio-temporelles et les biomarqueurs utilisés pour estimer la consommation de drogue**

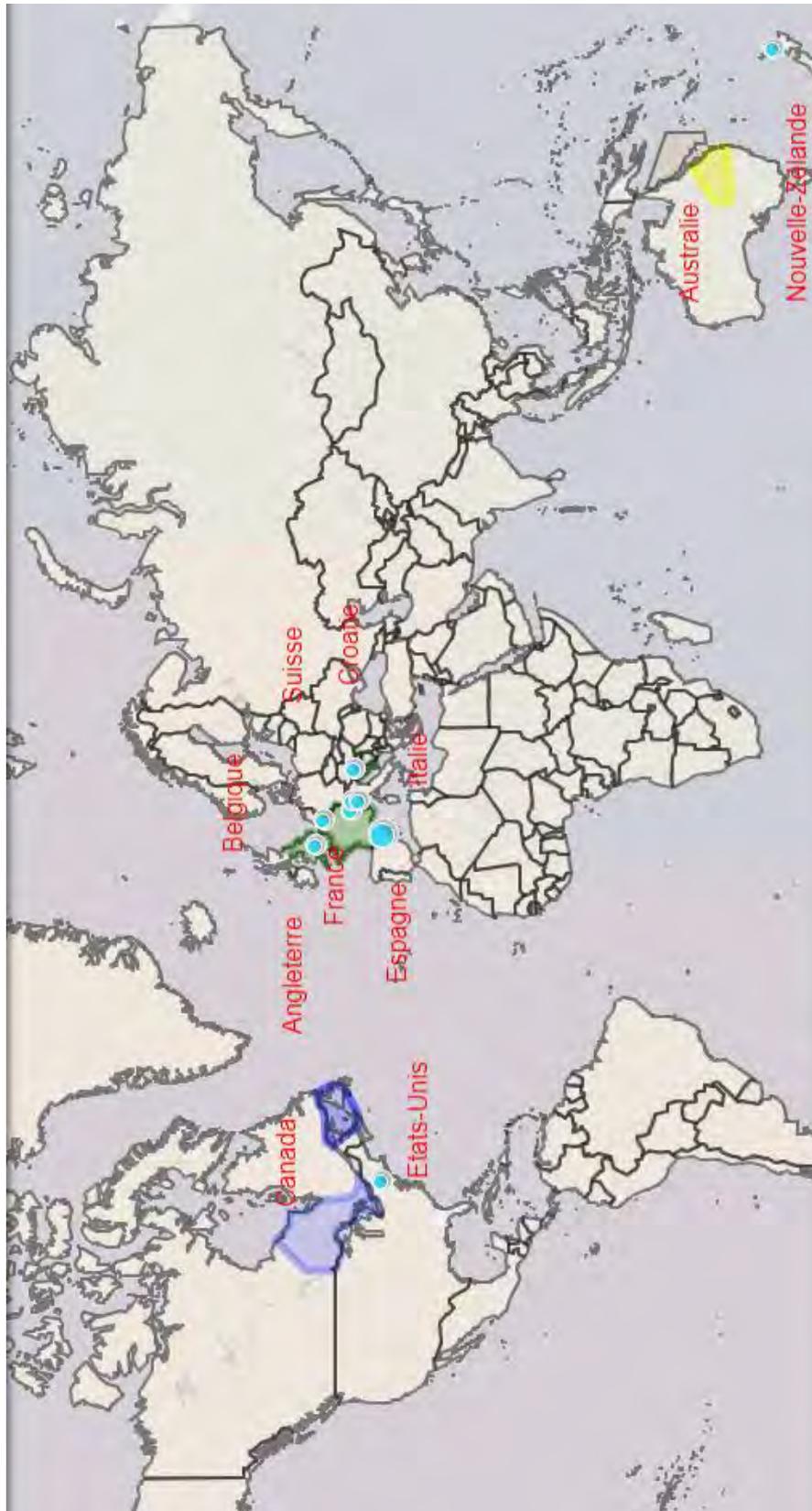
<b>Intitulé de l'article</b>	<b>Pays (Ville, Zone géographique)</b>	<b>Année du prélèvement de l'échantillon</b>	<b>Période de prélèvement des échantillons</b>	<b>Biomarqueurs analysés (Substance mère si différente du biomarqueur)</b>
<b>Lai et al.(2017)</b> <sup>72</sup>	<b>Nouvelle Zélande</b> (Auckland)	2014	Vendredi 2 Mai au Lundi 14 Juillet 2014	<b>Codéine</b> <b>EDDP</b> (Méthadone)
<b>Yargeau et al.</b> <sup>53</sup>	<b>Canada</b> (Ontario sur une petite ville urbains (S) et sur une grande ville urbaine (L))	2010 -2011	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>WWTP-S:</b> Jeudi 18 Novembre 2010 Dimanche 02 Décembre 2010</li> <li>• <b>WWTP-L:</b> Mardi 18 Janvier 2011 Lundi 31 Janvier 2011</li> </ul>	<b>Héroïne</b> <b>6MAM</b> (Héroïne) <b>Morphine</b> (Héroïne) <b>Oxycodone</b> <b>Tramadol</b>
<b>Been et al.</b> <sup>52</sup>	<b>Suisse</b> (Lausanne et région métropolitaine)	2013-2014	Toutes les secondes semaines du mois d'Octobre 2013 à Juillet 2014	<b>Morphine</b>
<b>Postigo et al.</b> <sup>73</sup>	<b>Espagne</b> (Bassin de l'Ebro River)	2007 -2008	Octobre 2007 et Juillet 2008	<b>Morphine</b> (Héroïne) <b>6MAM</b> (Héroïne)
<b>Zuccato et al.</b> <sup>36</sup>	<b>Angleterre</b> (Londres) <b>Suisse</b> (Lugano) <b>Milan</b> (Italie)	2005– 2006	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Milan</b> : collection sur une semaine en Novembre 2005, en Février 2006 et en Mars 2006</li> <li>• <b>Lugano</b>: collection sur une semaine en Mars 2006</li> <li>• <b>Londres</b>: collection sur 2 jours en Octobre 2005</li> </ul>	<b>6MAM</b> (Héroïne) <b>Morphine</b> (Héroïne)
<b>Mastroianni et al.</b> <sup>59</sup>	<b>Espagne</b> (Barcelone)	2011 -2012 - 2013 -2014 -2015	Collection durant une semaine en mi- Mars sur les années 2011, 2012, 2013, 2014 et 2015	<b>Héroïne</b> <b>6-MAM</b> (Héroïne) <b>Méthadone</b> <b>EDDP</b> (Méthadone)
<b>Baker et al.</b> <sup>16</sup>	<b>Angleterre</b>	2011	Collection sur sept jours en Mars 2011	<b>Codéine</b> <b>Norcodéine</b> (Codéine) <b>Méthadone</b> <b>EDDP</b> (Méthadone) <b>Oxycodone</b> <b>Oxymorphone</b> (Oxycodone) <b>Propoxyphène</b> <b>Dihydrocodéine</b>

Intitulé de l'article	Pays (Ville, Zone géographique)	Année du prélèvement de l'échantillon	Période de prélèvement des échantillons	Biomarqueurs analysés (Substance mère si différente du biomarqueur)
<b>Terzec et al.</b> <sup>57</sup>	<b>Croatie</b> (Zagreb)	2009	Collection du : Mercredi 25 Mars au Jeudi 02 Avril 2009 Mercredi 26 aout au Jeudi 03 Septembre 2009 Dimanche 19 avril 2009 au Mardi 16 Juin 2009	<b>Codéine</b> <b>Méthadone</b> <b>EDDP</b> (Méthadone) <b>6MAM</b> (Héroïne) <b>MOR</b> (Héroïne)
<b>Subedi et Kannan</b> <sup>38</sup>	<b>Etats-Unis</b> (Albany dans l'état de New York)	2013	Vendredi 12 au Mardi 18 Juillet 2013	<b>Morphine</b> <b>M3G</b> (Morphine) <b>M6G</b> (Morphine) <b>Méthadone</b> <b>EDDP</b> (Méthadone)
<b>Boleda et al.</b> <sup>74</sup>	<b>Espagne</b> (Catalogne, bassins des rivières Ebro, Segre, Besos, Llobregat et la rivière de Foix)	2007	Mars à Mai 2007	<b>Norcodéine</b> (Codéine) <b>Normorphine</b> <b>Méthadone</b> <b>EDDP</b> (Méthadone) <b>Héroïne</b> <b>6MAM</b> (Héroïne) <b>Morphine</b> <b>Fentanyl</b>
<b>Nefau et al.</b> <sup>75</sup>	<b>France</b>	2011 -2012	Juillet 2011 à Juillet 2012	<b>Méthadone</b> <b>EDDP</b> (Méthadone) <b>Buprénorphine</b> <b>Morphine</b> <b>Héroïne</b> <b>6MAM</b> (Héroïne)
<b>Palardy et al.</b> <sup>76</sup>	<b>Canada</b> (Province maritime)	2014	Samedi 25 et Lundi 27 Octobre 2014	<b>Codéine</b> <b>Méthadone</b>
<b>Lai et al.(2011)</b> <sup>77</sup>	<b>Australie</b> (Sud Est du Queensland)	2009	Vendredi 20 Novembre au Mardi 1er Décembre 2009	<b>Méthadone</b> <b>EDDP</b> (Méthadone)
<b>Van Nuijs et al.</b> <sup>78</sup>	<b>Belgique</b> (Bruxelles)	2009-2010	Mars-Avril 2009 Juin-Juillet 2009 Septembre-Octobre 2009 Décembre 2009-Janvier 2010	<b>EDDP</b> (Méthadone) <b>6MAM</b> (Héroïne)

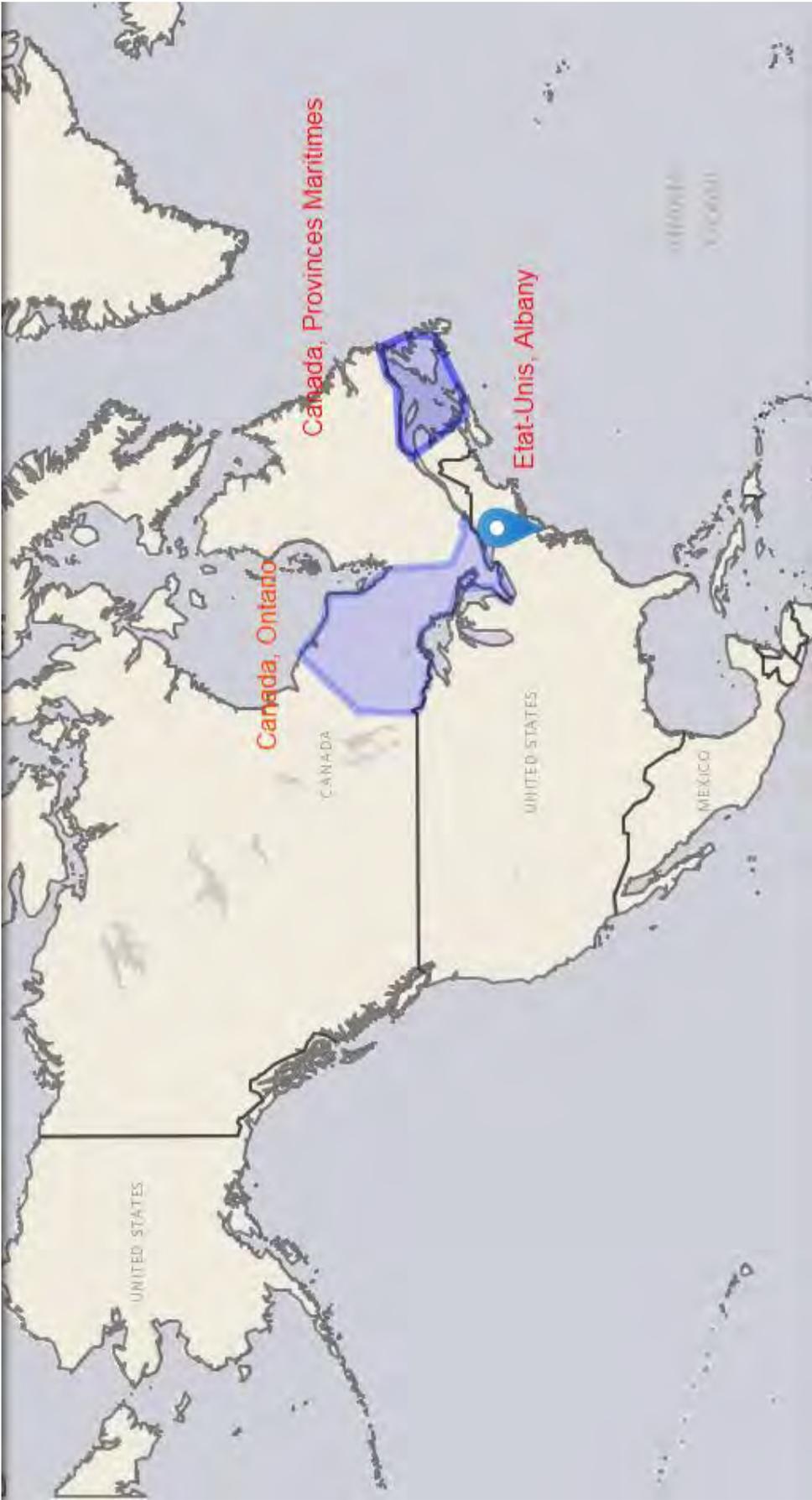
Intitulé de l'article	Pays (Ville, Zone géographique)	Année du prélèvement de l'échantillon	Période de prélèvement des échantillons	Biomarqueurs analysés (Substance mère si différente du biomarqueur)
Krizman et al. <sup>79</sup>	Croatie (Zagreb, Zadar, Karlovac, Varazdin, Vinkovci, Bjelovar)	2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Karlovac</u>: Mardi 16 au Mardi 23 Avril 2013</li> <li>• <u>Bjelovar</u>: Mardi 10 au Mardi 17 Décembre</li> <li>• <u>Varazdin</u>: Mardi 7 au Mardi 14 Mai</li> <li>• <u>Vinkovci</u>: Mardi 10 au Mardi 17 Décembre</li> <li>• <u>Zagreb</u>: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Janvier à Décembre 2013, avec un échantillonnage 4 fois par mois</li> <li>- Du Mercredi 6 au Mardi 12 Mars 2013</li> <li>- Du Mercredi 24 au Mercredi 31 Juillet 2013</li> </ul> </li> <li>• <u>Zadar</u>: du Vendredi 8 au Mercredi 27 Mars 2013, du Lundi 13 au Mercredi 22 Mai 2013 et du Dimanche 21 July au Dimanche 11 Aout 2013.</li> </ul>	<p><b>Morphine</b> (Héroïne)  <b>6MAM</b> (Héroïne)  <b>M3G</b> (Héroïne)</p>

## **Annexe 5: Localisation des échantillons prélevés au cours des études sélectionnées pour l'analyse**

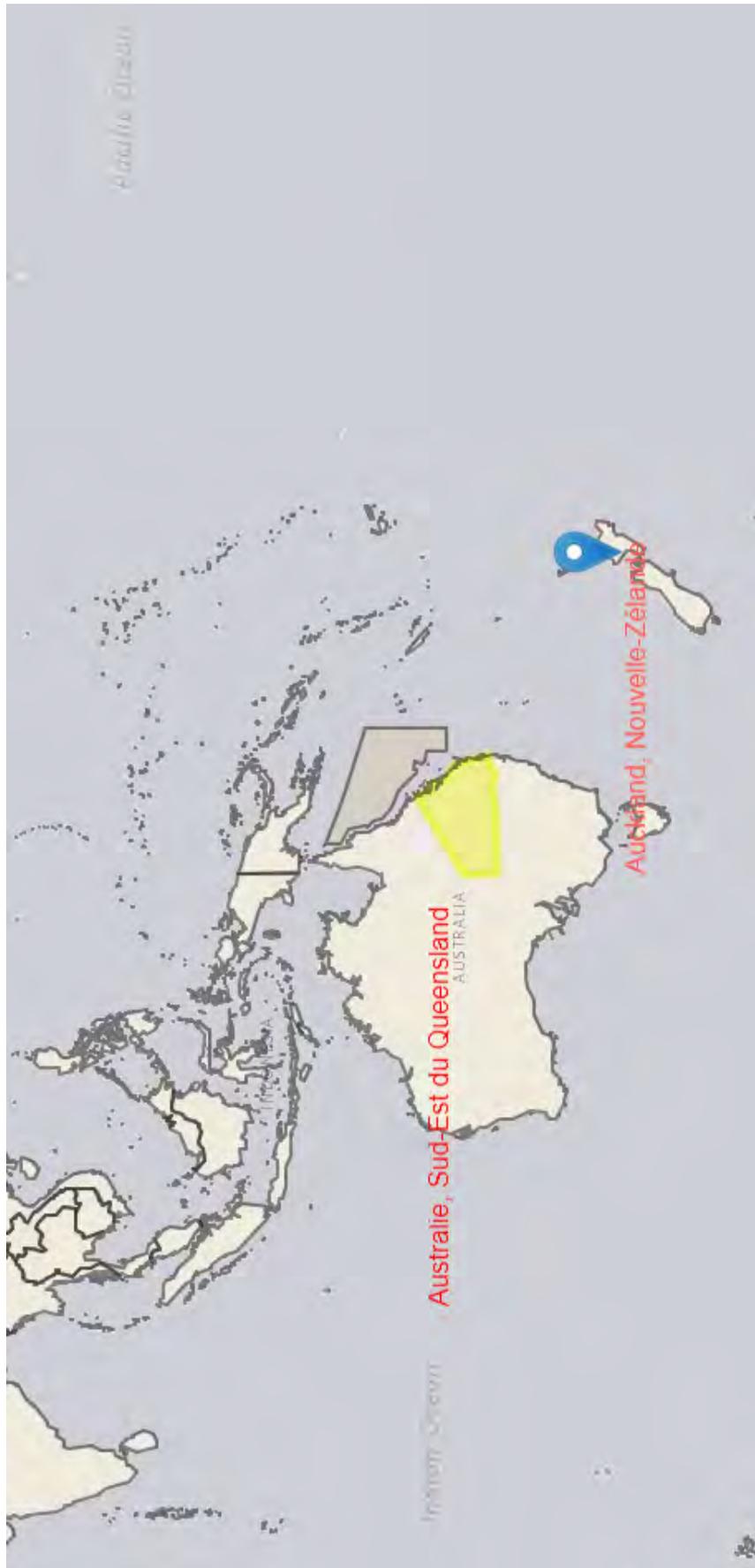
*Monde*



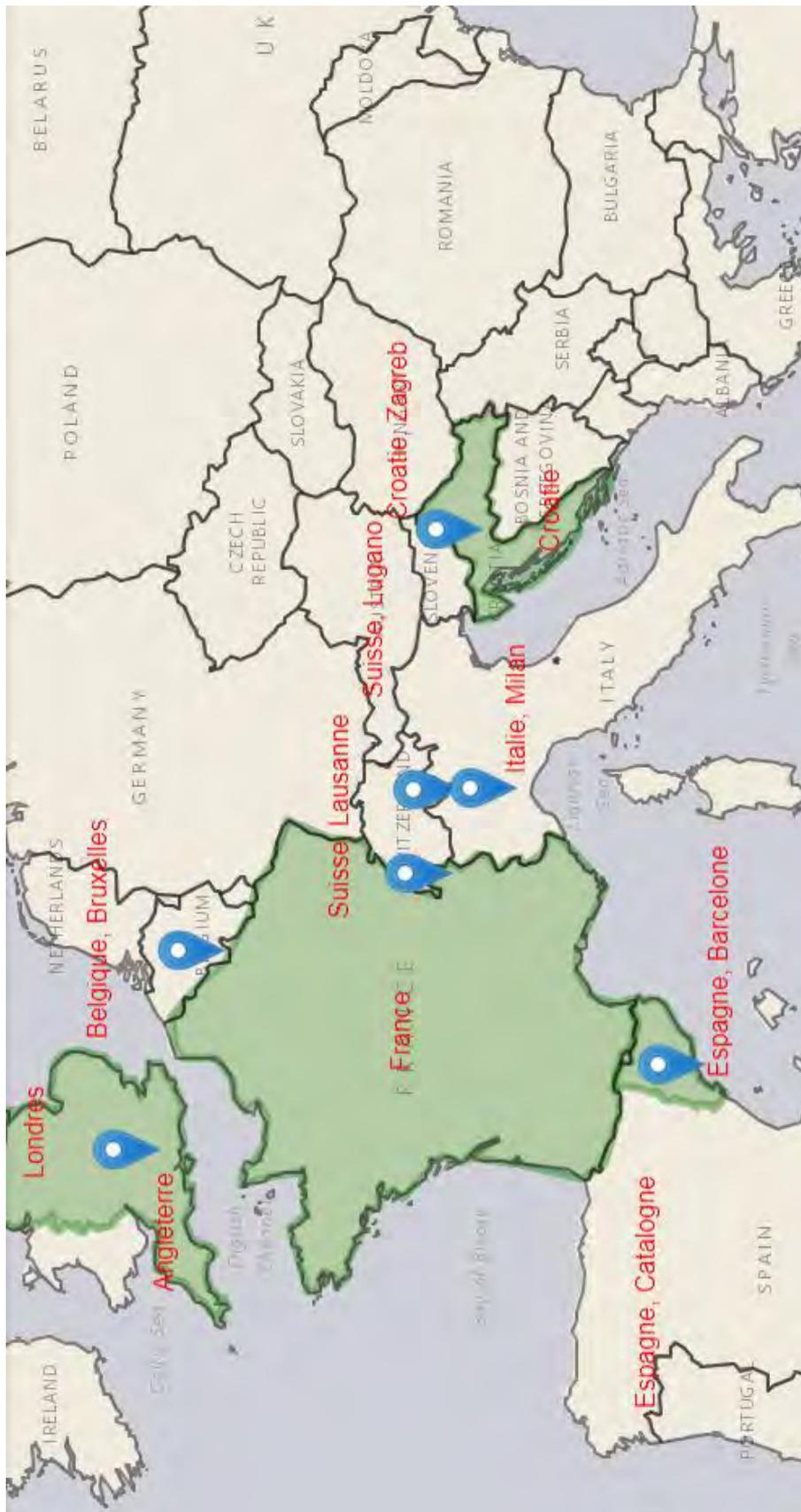
Amérique Du Nord



# Océanie



## Europe



Cartes réalisées du logiciel en ligne National geographic

## **Annexe 6 : Etude des concentrations d'opioïdes dans les eaux affluentes, effluentes et les eaux de surface**

Cette annexe récence les données sur les eaux effluentes, les eaux affluentes et les eaux de surface des études répondant aux critères d'éligibilité suivants :

- Données exprimées sous forme de moyenne
- Echantillonnage composite des eaux affluentes et effluentes
- Utilisation d'un étalon interne pour l'analyse des données
- Préparation des échantillons par filtration et/ou SPE
- Méthode d'analyse des échantillons repose sur une technique de chromatographie liquide couplée à de la spectrométrie en tandem

Abréviations:      *WTTP : Station d'épuration*  
*LOQ/D : Limite de quantification et/ou de détection*  
*Moy : Moyenne*  
*NA : Non applicable*  
*ND: Non déterminé*  
*SD : Standard Deviation*

<sup>a</sup> : Inférieur aux limites de détection et/ou de quantification

## Annexe 6 – A : Liste des études

Intitulé de l'article	Pays (Ville, Zone géographique)	Année du prélèvement de l'échantillon (période du prélèvement)	Information relatives à la méthode l'échantillonnage			Informations relatives à l'analyse			
			Echantillon composite sur 24h	Stockage jusqu'au traitement	Autres	Stockage jusqu'à l'analyse	Standard interne radiomarqué (deutéié le plus souvent)	Préparation	Méthode d'analyse
<b>Yargeau et al.</b> Analysis of drugs of abuse in wastewater from two Canadian cities <sup>53</sup>	Canada (Ontario sur une petite ville urbains (S) et sur une grande ville urbaine (L))	2010 -2011 (15 jours)	Oui	Congelé	/	-20°C	Oui	Filtration : Filtres aux fibres de verres SPE : Oasis MCX	LC-MS/MS
<b>Berset et al.</b> Analysis of llicit and illicit drugs in waste, surface and lake water samples using large volume direct injection high performance liquid chromatography – Electrospray tandem mass spectrometry (HPLC–MS/MS) <sup>109</sup>	Suisse (Berne, Bale, Genève, Lucerne, Zurich)	2009 (4 mois)	Oui	4°C	Acidifié : pH2 Stocké dans le noir	4°C	Oui	Filtration aux filtres de verres SPE : Oasis HLB	HPLC-MS/MS
<b>Andrés-Costa et al.</b> Analysis of psychoactive substances in water by information dependent acquisition on a hybrid quadrupole time-of-flight mass spectrometer <sup>139</sup>	Espagne (Turia River)	Publié en 2016	Oui (wastewater) Grabs ample (rivière)	/	/	-20°C	Oui	Filtration SPE : Phenomenex	UHPLC-QQQqTOF-MS/MS
<b>Andrés-Costa et al.</b> Assessing drugs of abuse distribution in Turia River based on geographic information system and liquid chromatography mass spectrometry <sup>140</sup>	Italie (Rivière Turin)	2012 et 2013 (15 jours)	Non (grab sample)	4°C	/	-20°C	Oui	SPE : Phenomenex Strata-X	LC-MS/MS
<b>Grabicova et al.</b> Bioaccumulation of psychoactive pharmaceuticals in fish in an effluent dominated stream <sup>120</sup>	République Tchèque, Rivière Zivny	2013 (période couverte 6 mois)	Non (grab sample)	/	/	-20°C	Oui	Filtration : membrane de cellulose	LC-qQq-MS/MS
<b>Birch et al.</b> Emerging contaminants (pharmaceuticals, personal care products, a food additive and pesticides) in waters of Sydney estuary, Australia <sup>141</sup>	Australie (Sydney)	2013 (2 jours)	Non (Grab sample)	Congelé	/	-20°C	Oui	SPE : Phenomenex	HPLC-MS/MS
<b>Chicharro et al.</b> Evaluation of the efficacy of the sewage treatment plant of Toledo, Spain in the elimination of drugs of abuse and the estimation of consumption <sup>142</sup>	Espagne (Talavera de la Reina)	2010	/	Entre 2 et 5°C	/	/	/	Filtration: filtres aux fibres de verre SPE	LC-MS/MS

<b>Postigo et al.</b> Fully automated determination in the low nanogram per liter level of different classes of drugs of abuse in sewage water by on-line solid-phase extraction-liquid chromatography-electrospray-tandem mass spectrometry <sup>143</sup>	<b>Espagne</b> (Barcelone, Valence, Benicassim, Gandie)	2007 (1 semaine pour Barcelone, 1 jour pour les autres)	Oui	-20°C	Stocké dans le noir	-20°C	Oui	Filtration: filtres aux fibres de verre SPE: Oasis MCX	LC- electrospray-MS/MS
<b>Castiglioni et al.</b> Identification and measurement of illicit drugs and their metabolites in urban wastewater by liquid chromatography-tandem mass spectrometry <sup>144</sup>	<b>Italie</b> (Milan) <b>Suisse</b> (Lugano)	2006 (8 jours)	Oui	4°C	Stocké dans le noir	4°C	Oui	SPE : Oasis MCX	HPLC-MS/MS
<b>Terzic et al.</b> Illicit drugs in wastewater of the city of Zagreb (Croatia) – Estimation of drug abuse in a transition country <sup>57</sup>	<b>Croatie</b> (Zagreb)	2009 (?)	Oui	/	/	/	Oui	Filtration: filtres aux fibres de verre SPE: Oasis HLB	LC-MS/MS
<b>Zuccato et al.</b> Illicit drugs, a novel group of environmental contaminants <sup>145</sup>	<b>Italie</b> (Rivière Olona, Rivière Lambro, Rivière Po, Rivière Arno)	2005/2006 (A un temps t mais sur plusieurs zones)	Oui	/	/	/	Oui	SPE : Oasis MCX	HPLC-MS/MS
<b>Repice et al.</b> Licit and illicit drugs in a wastewater treatment plant in Verona, Italy <sup>146</sup>	<b>Italie</b> (Verone)	2010 (10 jours)	Oui	4°C	Stocké dans le noir	4°C	Oui	Filtration	HPLC-MS/MS
<b>Subedi et Kannan</b> Mass loading and removal of select illicit drugs in two wastewater treatment plants in New York State and estimation of illicit drug usage in communities through wastewater analysis <sup>38</sup>	<b>Etats-Unis</b> (Albany dans l'état de New York)	2013	Oui	4°C	/	4°C	Oui	Filtration: filtres aux fibres de verre SPE: Oasis HLB	HPLC-MS/MS
<b>Petrie et al.</b> Multi-residue analysis of 90 emerging contaminants in liquid and solid environmental matrices by ultra-high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry <sup>147</sup>	<b>Royaume Uni</b>	Publié en 2016	Oui	/	/	/	Oui	Filtration SPE HLB	LC-MS/MS
<b>Kasprzyk-Hordern et al.</b> Multiresidue methods for the analysis of pharmaceuticals, personal care products and illicit drugs in surface water and wastewater by solid-phase extraction and ultra performance liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry <sup>108</sup>	<b>Pays de Galles</b> (Rivière Taff)	Publié en 2008 (2 échantillonnages)	Non (grab sample)	4°C	Acidifié : pH2	4°C	Oui	Filtration: filtres aux microfibres de verre SPE	UPLC-MS/MS
<b>Li et al.</b> Occurrence of illicit drugs in surface waters in China <sup>148</sup>	<b>Chine</b> (Rivières: Songhua Yellow, Yangtze, Pearl Lacs*)	2015 (2 échantillonnages pour les rivières ; échantillonnage sur 3 mois pour les lacs)	Non (grab sample)	Congelé	Acidifié : pH	-20°C	Oui	Filtration: filtres aux microfibres de verre SPE : Oasis MCX	UFLCXR-LC

<b>Bijlsma et al.</b> Risk assessment for drugs of abuse in the Dutch watercycle <sup>149</sup>	Pays Bas (Rhin, Meuse, Ems)	2009 (2 mois)	Oui (eaux affluentes et effluentes) Grab sample (eau de surface)	4°C	Stocké dans le noir	4°C	Oui	SPE	LC-MS/MS
<b>Vazquez-Roig et al.</b> Risk assessment on the presence of pharmaceuticals in sediments, soils and waters of the Pego-Oliva Marshlands (Valencia, eastern Spain) <sup>150</sup>	Espagne (Valence, Parc Naturel de Pego-Oliva)	2009 (1 jour)	Grab sample	4°C	/	20°C	Oui	Filtration: filtres aux microfibrilles de verre SPE HLB	HPLC - qQq-MS/MS
<b>Vazquez-Roig et al.</b> SPE and LC-MS/MS determination of 14 illicit drugs in surface waters from the Natural Park of L'Albufera (València, Spain) <sup>151</sup>	Espagne (Valence, parc de l'Albufera)	2008 (2 jours)	Non (grab sample)	4°C	Stocké dans le noir	-20°C	Oui	Filtration : filtres en fibre de verre SPE	HPLC-MS/MS
<b>Boleda et al.</b> Trace determination of cannabinoids and opiates in wastewater and surface waters by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry <sup>152</sup>	Espagne (Catalogne, rivière Llobregat)	2007 (3 mois)	Oui	4°C	Stocké dans le noir	4°C	Oui	Filtration : filtres en fibre de verre SPE : oasis HLB	UPLC-MS/MS
<b>Bones et al.</b> Using environmental analytical data to estimate levels of community consumption of illicit drugs and abused pharmaceuticals <sup>153</sup>	Ireland (Dublin)	2006 (1 semaine)	Oui (effluent) Grab pour les autres	Congelé	/	Congelé	Standard interne	Filtration : filtres en fibre de verre SPE	LC-MS/MS

\* Liste des rivières: Songhua Yellow , Yangtze , Pearl

Liste des lacs: Longchihu, Dianchi, Erhai, Xihu, Xuanwuhu, Donghu, Taihu, Luomahu, Chaohu, Dongtinghu, Poyanghu, Hengshuihu, Honghu, Daihai, Wuliangshuai, Bositenghu, Wulunguhu, Sailimuhu, Tianshantianchi, Lianhuanhu, Hulunhu, Zhaganhu, Songhuahu, Jingpohu, Xiaoxingkaihu, Daxingkaihu, Wudalianchi, Qinghaihu, Yangzhuoyonghu, Namucuo, Hongfenghu, Yilonghu, Qilanhu, Fuxianhu, Baiyangdian, Qiandaohu, Hongzehu, Wabuhu, Dongjianghu, Longganhu, Danjiangkou, Changhu, Longzehu, Gangnanshuiku, Zhaoyanghu, Weishanhu, Dongpinghu, Guantingshuiku

## Annexe 6 – B : Données pour chaque opioïde

### Concentrations de 6-acétylcodéine

Intitulé de l'article	Eaux effluentes Moyenne (SD)	Eaux affluentes Moyenne (SD)	Eaux de surface Moyenne (SD)	Taux d'épuration (%)
Analysis of Illicit and illicit drugs in waste, surface and lake water samples using large volume direct injection high performance liquid chromatography – Electrospray tandem mass spectrometry (HPLC–MS/MS)	< 20 ng/L <sup>a</sup>	7 ng/L	Rivières: < 210 ng/L <sup>a</sup> Lacs: ND	/
Illicit drugs, a novel group of environmental contaminants			Rivière Arno: < 0,31 ng/L <sup>a</sup> Rivière Po: < 0,31 ng/L <sup>a</sup> Rivière Olona: < 0,31 ng/L <sup>a</sup> Rivière Lambro: < 0,31 ng/L <sup>a</sup>	
<b>MOYENNE</b>	< 20 ng/L <sup>a</sup>	7 ng/L	< LOQ/D	/

## Concentrations de 6-MAM

Intitulé de l'article	Eaux effluentes Moyenne (SD)	Eaux affluentes Moyenne (SD)	Eaux de surface Moyenne (SD)	Taux d'épuration (%)
Analysis of illicit and illicit drugs in waste, surface and lake water samples using large volume direct injection high performance liquid chromatography – Electrospray tandem mass spectrometry (HPLC–MS/MS)	5 ng/L	38 ng/L	Rivières: < 88 ng/L <sup>a</sup> Lacs: ND	86%
Assessing drugs of abuse distribution in Turia River based on geographic information system and liquid chromatography mass spectrometry			2012: ND 2013: ND	
Evaluation of the efficacy of the sewage treatment plant of Toledo, Spain in the elimination of drugs of abuse and the estimation of consumption	ND	ND		/
Fully automated determination in the low nanogram per liter level of different classes of drugs of abuse in sewage water by on-line solid-phase extraction-liquid chromatography-electrospray-tandem mass spectrometry.	Barcelone: 3,6 (0,5) ng/L Valencee: 3,0 ng/L Benicassim: 2,0 ng/L Gandie: 2,5 ng/L	Barcelone: 12,8 (3,1) ng/L Valence: 10,5 ng/L Benicassim: 8,8 ng/L Gandie: 5,9 ng/L		Barcelone: 72% Valence: 71% Benicassim: 77% Gandie: 58%
Identification and measurement of illicit drugs and their metabolites in urban wastewater by liquid chromatography–tandem mass spectrometry	Milan: <3,08 ng/L <sup>a</sup> Lugano: <3,08 ng/L <sup>a</sup>	Milan: 11,8 (8,5) ng/L Lugano: 10,4 (4,8) ng/L		/
Illicit drugs in wastewater of the city of Zagreb (Croatia) – Estimation of drug abuse in a transition country	2.2 (1.3) ng/L	12 (4.7) ng/L		82%
Illicit drugs, a novel group of environmental contaminants			Rivière Arno: < 0,93 ng/L <sup>a</sup> Rivière Po: < 0,93 ng/L <sup>a</sup> Rivière Olona: < 0,93 ng/L <sup>a</sup> Rivière Lambro: < 0,93 ng/L <sup>a</sup>	/
Licit and illicit drugs in a wastewater treatment plant in Verona, Italy	<20 ng/L <sup>a</sup>	<20 ng/L <sup>a</sup>		/
Risk assessment for drugs of abuse in the Dutch watercycle	5 (2) ng/L	3 ng/L		-67%
SPE and LC-MS/MS determination of 14 illicit drugs in surface waters from the Natural Park of L'Albufera (València, Spain)			Eau de surface du parc l'Albufera: ND	/
Trace determination of cannabinoids and opiates in wastewater and surface waters by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry.	WWTP-A: <0,9 ng/L <sup>a</sup> WWTP-B: <0,9 ng/L <sup>a</sup> WWTP-C: <0,9 ng/L <sup>a</sup> WWTP-D: <0,9 ng/L <sup>a</sup> WWTP-E: <0,9 ng/L <sup>a</sup>	WWTP-A: < 3,1 ng/L <sup>a</sup> WWTP-B: < 3,1 ng/L <sup>a</sup> WWTP-C: < 3,1 ng/L <sup>a</sup> WWTP-D: < 3,1 ng/L <sup>a</sup> WWTP-E: < 3,1 ng/L <sup>a</sup>	Site 1: < 0,9 ng/L <sup>a</sup> Site 2: < 0,9 ng/L <sup>a</sup> Site 3: < 0,9 ng/L <sup>a</sup> Site 4: < 0,9 ng/L <sup>a</sup> Site 5: < 0,9 ng/L <sup>a</sup> Site 6: 3,4 ng/L <sup>a</sup>	/
<b>MOYENNE</b>	<b>3.5 ng/L</b>	<b>7.9 ng/L</b>	<b>&lt; LOQ/D sauf pour un prélèvement (3.4 ng/L)</b>	<b>Moy : 49% Min : - 67 % Max : 86%</b>

## Concentrations de codéine

Intitulé de l'article	Eaux effluentes Moyenne (SD)	Eaux affluentes Moyenne (SD)	Eaux de surface Moyenne (SD)	Taux épuration (%)
Analysis of drugs of abuse in wastewater from two Canadian cities	WWTP-S: 795 (32) ng/L WWTS-L: 50 (6) ng/L	WTTP-S: 513 (25) ng/L WWTP-L: 66 (15) ng/L		WWTP-S: - 55% WWTP-L: 24 %
Analysis of illicit and illicit drugs in waste, surface and lake water samples using large volume direct injection high performance liquid chromatography – Electrospray tandem mass spectrometry (HPLC–MS/MS)	204 ng/L	228 ng/L	Rivières: 2,9 ng/L Lacs: 2,8 ng/L	11%
Analysis of psychoactive substances in water by information dependent acquisition on a hybrid quadrupole time-of-flight mass spectrometer	744 (28,4) ng/L	969 (86.9) ng/L	2 (0,8) ng/L	23%
Assessing drugs of abuse distribution in Turia River based on geographic information system and liquid chromatography mass spectrometry			2012 : NA 2013 : 91,3 ng/L	/
Emerging contaminants (pharmaceuticals, personal care products, a food additive and pesticides) in waters of Sydney estuary, Australia			Estuaire de Sydney (eau de mer): 1.1 ng/L	/
Illicit drugs in wastewater of the city of Zagreb (Croatia) – Estimation of drug abuse in a transition country	149 (31) ng/L	262 (51) ng/L		43%
Illicit drugs, a novel group of environmental contaminants			Rivière Arno: 6,2 (1,8) ng/L Rivière Po: 1,8 (0,6) ng/L Rivière Olona: 51 ng/L Rivière Lambro: 12 ng/L	/
Licit and illicit drugs in a wastewater treatment plant in Verona, Italy	115 ng/L	288 ng/L		60%
Multi-residue analysis of 90 emerging contaminants in liquid and solid environmental matrices by ultra-high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry	923 (21,2) ng/L	1290 (116) ng/L	32,0 (1,4) ng/L	28%
Multiresidue methods for the analysis of pharmaceuticals, personal care products and illicit drugs in surface water and wastewater by solid-phase extraction and ultra performance liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry	3948 ng/L	9766 ng/L	Abercynon (1km avant la WWTP dans la rivière Taff): 27 ng/L Pontypridd (2km après la WWTP): 230 ng/L Trefforest Estate (9 km après la WWTP): 224 ng/L	60%
Occurrence of illicit drugs in surface waters in China			Rivières : Songhua : 0.24 ng/L Yellow : 1.86 ng/L Yangtze : <0.05 ng/L** Pearl : 0.18 ng/L Lacs : ND ou hors limite de quantification sauf pour Dianchi: 2,4 ng/L Poyanghu: 0,3 ng/L	/
Risk assessment for drugs of abuse in the Dutch watercycle	192 (88) ng/L	580 (230) ng/L	7 (8) ng/L	67%
Risk assessment on the presence of pharmaceuticals in sediments, soils and waters of the Pego–Oliva Marshlands (Valencia, eastern Spain)			16.7 (20.9) ng/L	/
Simultaneous determination of psychoactive drugs and their metabolites in aqueous matrices by liquid chromatography mass spectrometry	0,085 µg/L	0,22 µg/L	0,038 µg/L	61%

SPE and LC-MS/MS determination of 14 illicit drugs in surface waters from the Natural Park of L'Albufera (València, Spain).			Eau de surface dans le parc l'Albufera: 11,1 ng/L	
Trace determination of cannabinoids and opiates in wastewater and surface waters by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry	WWTP-A: 397 ng/L WWTP-B: 3,1 ng/L WWTP-C: 102,5ng/L WWTP-D: 35,1 ng/L WWTP-E: 15,5 ng/L	WWTP-A: 119,7 ng/L WWTP-B: 18,1 ng/L WWTP-C: 61,6 ng/L WWTP-D: 35,2 ng/L WWTP-E: 40 ng/L	Site 1: 25,3 ng/L Site 2: 21,2 ng/L Site 3: 18,5 ng/L Site 4: 21,7 ng/L Site 5: 24,5 ng/L Site 6: 26,7 ng/L	WWTP-A: -231% WWTP-B: 83% WWTP-C: -66% WWTP-D: 0.2% WWTP-E: 61%
<b>MOYENNE</b>	<b>542.6 ng/L</b>	<b>984.2 ng/L</b>	<b>10.58 ng/L</b>	<b>Moy : 11 % Min : - 231% Max : 83%</b>

\*\* Sur les 6 prélèvements, 3 sont inférieur à la limite de détection (<0.01ng/L) et 3 sont inférieur à la limite de quantification (<0.1 ng/L).

### Concentrations de dihydrocodéine

Intitulé de l'article	Eaux effluentes Moyenne (SD)	Eaux affluentes Moyenne (SD)	Eaux de surface Moyenne (SD)	Taux épuration (%)
Analysis of drugs of abuse in wastewater from two Canadian cities	WWTP-S : 0.4 (0.4) ng/L WWTP-L : ND	WTTP-S: 0.2 (0.24) ng/L WWTP-L: ND		WTTP-S: -100% WWTP-L: /
Multi-residue analysis of 90 emerging contaminants in liquid and solid environmental matrices by ultra-high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry	155 (14,8) ng/L	232 (11,3) ng/L	12,5 (2,8) ng/L	33%
<b>MOYENNE</b>	<b>77.7 ng/L</b>	<b>116.1 ng/L</b>	<b>12.5 ng/L</b>	<b>-33.5% (-100 - 33%)</b>

### Concentrations de dihydromorphine

Intitulé de l'article	Eaux effluentes Moyenne (SD)	Eaux affluentes Moyenne (SD)	Eaux de surface Moyenne (SD)	Taux épuration (%)
Multi-residue analysis of 90 emerging contaminants in liquid and solid environmental matrices by ultra-high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry	<1,59 ng/L <sup>a</sup>	<2,51 ng/L <sup>a</sup>	<0,55 ng/L <sup>a</sup>	/
<b>MOYENNE</b>	<b>&lt; LOQ/D</b>	<b>&lt; LOQ/D</b>	<b>&lt; LOQ/D</b>	<b>/</b>

### Concentrations d'EDDP

Intitulé de l'article	Eaux effluentes Moyenne (SD)	Eaux affluentes Moyenne (SD)	Eaux de surface Moyenne (SD)	Taux épuration (%)
Analysis of drugs of abuse in wastewater from two Canadian cities	WTTP-S: 106 (4) ng/L WWTP-L: 27 (3) ng/L	WWTP-S: 75 (1) ng/L WWTP-L: 115 (37) ng/L		WWTP-S :-41% WWTP-L: 77%

Analysis of licit and illicit drugs in waste, surface and lake water samples using large volume direct injection high performance liquid chromatography – Electrospray tandem mass spectrometry (HPLC–MS/MS)	294 ng/L	315 ng/L	Rivières: 4,9 ng/L Lacs: 2,6 ng/L	6%
Analysis of psychoactive substances in water by information dependent acquisition on a hybrid quadrupole time-of-flight mass spectrometer	69 (3,4) ng/L	65 (6,2) ng/L	ND	-6%
Assessing drugs of abuse distribution in Turia River based on geographic information system and liquid chromatography mass spectrometry			2012: ND 2013: ND	
Evaluation of the efficacy of the sewage treatment plant of Toledo, Spain in the elimination of drugs of abuse and the estimation of consumption	15,9 ng/L	13,8 ng/L		-15%
Identification and measurement of illicit drugs and their metabolites in urban wastewater by liquid chromatography–tandem mass spectrometry	Milan: 22,6 (0,6) ng/L Lugano: 72,1 (8,7) ng/L	Milan : 19,8 (3,1) ng/L Lugano: 91,3 (19,2) ng/L		Milan : -14% Lugano : 21%
Illicit drugs in wastewater of the city of Zagreb (Croatia) – Estimation of drug abuse in a transition country	123 (25) ng/L	128 (20) ng/L		4%
Illicit drugs, a novel group of environmental contaminants			Rivière Arno: 4,3 (2.1) ng/L Rivière Po: 1,0 (0,5) ng/L Rivière Olona: 18 ng/L Rivière Lambro: 9,9 ng/L	
Mass loading and removal of select illicit drugs in two wastewater treatment plants in New York State and estimation of illicit drug usage in communities through wastewater analysis.	WWTP-A: 110 ng/L WWTP-B: 38,2 ng/L	WWTP-A: 45,6 ng/L WWTP-B : 22,6 ng/L		WWTP-A: -141% WWTP-B: -69%
Multi-residue analysis of 90 emerging contaminants in liquid and solid environmental matrices by ultra-high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry	87,5 (6,4) ng/L	106 (9,8) ng/L	<1,05 ng/L <sup>a</sup>	17%
Occurrence of illicit drugs in surface waters in China			Rivières: Songhua : <0.1 ng/L <sup>a</sup> Yellow : 0.18 ng/L Yangtze : ND** Pearl : 0.15 ng/L Lacs : ND ou hors limite de quantification sauf Dianchi: 1,9ng/L	
Risk assessment for drugs of abuse in the Dutch watercycle	73 (43) ng/L	84 (41) ng/L		13%
Trace determination of cannabinoids and opiates in wastewater and surface waters by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry.	WWTP-A: 56,7 ng/L WWTP-B: 4,9 ng/L WWTP-C: 7,2 ng/L WWTP-D: 37,6 ng/L WWTP-E: 5,7 ng/L	WWTP-A: 41,3 ng/L WWTP-B: 4,5 ng/L WWTP-C: 7,9 ng/L WWTP-D: 38,3 ng/L WWTP-E: 6,7 ng/L	Site 1: 10,4 ng/L Site 2: 17,5 ng/L Site 3: 9,61 ng/L Site 4: 11,7 ng/L Site 5: 11,4 ng/L Site 6: 12,9 ng/L	WWTP-A: -37% WWTP-B: -9% WWTP-C: 9% WWTP-D: 2% WWTP-E: 15%
Using environmental analytical data to estimate levels of community consumption of illicit drugs and abused pharmaceuticals	Ringsend* : 48 (1) ng/L Sword* : 206 (10) ng/L Leixlip* : 9 (1) ng/L Navan* : 67 (10) ng/L Shanganagh* : ND	Ringsend* : ND	Rivières Broadmeadow : ND Liffey : ND Boyne : ND Plage: Killiney ND	/
<b>MOYENNE</b>	<b>67.3 ng/L</b>	<b>65.5 ng/L</b>	<b>1.6 ng/L</b>	<b>Moy : -10%</b> <b>Min : -141%</b> <b>Max : 77%</b>

\* WWTP

## Concentrations de fentanyl

Intitulé de l'article	Eaux effluentes Moyenne (SD)	Eaux affluentes Moyenne (SD)	Eaux de surface Moyenne (SD)	Taux épuration (%)
Risk assessment on the presence of pharmaceuticals in sediments, soils and waters of the Pego–Oliva Marshlands (Valencia, eastern Spain)			< 10 ng/L <sup>a</sup>	
Trace determination of cannabinoids and opiates in wastewater and surface waters by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry.	WWTP-A: <0,4 ng/L <sup>a</sup> WWTP-B: <0,4 ng/L <sup>a</sup> WWTP-C: <0,4 ng/L <sup>a</sup> WWTP-D: <0,4 ng/L <sup>a</sup> WWTP-E: <0,4 ng/L <sup>a</sup>	WWTP-A: < 1,7 ng/L <sup>a</sup> WWTP-B: < 1,7 ng/L <sup>a</sup> WWTP-C: < 1,7 ng/L <sup>a</sup> WWTP-D: < 1,7 ng/L <sup>a</sup> WWTP-E: < 1,7 ng/L <sup>a</sup>	Site 1: < 0,4 ng/L <sup>a</sup> Site 2: < 0,4 ng/L <sup>a</sup> Site 3: < 0,4 ng/L <sup>a</sup> Site 4: < 0,4 ng/L <sup>a</sup> Site 5: < 0,4 ng/L <sup>a</sup> Site 6: < 0,4 ng/L <sup>a</sup>	
<b>MOYENNE</b>	<b>&lt; LOQ/D</b>	<b>&lt; LOQ/D</b>	<b>&lt; LOQ/D</b>	<b>/</b>

## Concentrations d'héroïne

Intitulé de l'article	Eaux effluentes Moyenne (SD)	Eaux affluentes Moyenne (SD)	Eaux de surface Moyenne (SD)	Taux épuration (%)
Assessing drugs of abuse distribution in Turia River based on geographic information system and liquid chromatography mass spectrometry			2012: ND 2013: ND	
Evaluation of the efficacy of the sewage treatment plant of Toledo, Spain in the elimination of drugs of abuse and the estimation of consumption	ND	ND		
Fully automated determination in the low nanogram per liter level of different classes of drugs of abuse in sewage water by on-line solid-phase extraction-liquid chromatography-electrospray-tandem mass spectrometry.	Barcelone: ND Valence: 1,2 ng/L Benicassim: ND Gandie: ND	Barcelone: ND Valence: 2,3 ng/L Benicassim: 2,4 ng/L Gandie: ND		Valence : 48% Benicassim : 100%
SPE and LC-MS/MS determination of 14 illicit drugs in surface waters from the Natural Park of L'Albufera (València, Spain).			Eau de surface dans le parc l'Albufera: ND	
Trace determination of cannabinoids and opiates in wastewater and surface waters by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry.	WWTP-A: <1,1 ng/L <sup>a</sup> WWTP-B: <1,1 ng/L <sup>a</sup> WWTP-C: <1,1 ng/L <sup>a</sup> WWTP-D: <1,1 ng/L <sup>a</sup> WWTP-E: <1,1 ng/L <sup>a</sup>	WWTP-A: < 20 ng/L <sup>a</sup> WWTP-B: < 20 ng/L <sup>a</sup> WWTP-C: < 20 ng/L <sup>a</sup> WWTP-D: < 20 ng/L <sup>a</sup> WWTP-E: < 20 ng/L <sup>a</sup>	Site 1: < 1,5 ng/L <sup>a</sup> Site 2: < 1,5 ng/L <sup>a</sup> Site 3: < 1,5 ng/L <sup>a</sup> Site 4: < 1,5 ng/L <sup>a</sup> Site 5: < 1,5 ng/L <sup>a</sup> Site 6: < 1,5 ng/L <sup>a</sup>	
<b>MOYENNE</b>	<b>&lt; LOQ/D sauf pour une valeur (1.2 ng/L)</b>	<b>&lt; LOQ/D sauf pour deux valeurs (2.3 et 2.4 ng/L)</b>	<b>&lt; LOQ/D</b>	<b>74%</b>

## Concentrations d'hydromorphe

Intitulé de l'article	Eaux effluentes Moyenne (SD)	Eaux affluentes Moyenne (SD)	Eaux de surface Moyenne (SD)	Taux épuration (%)
Risk assessment on the presence of pharmaceuticals in sediments, soils and waters of the Pego–Oliva Marshlands (Valencia, eastern Spain)			< 10 ng/L	
<b>MOYENNE</b>	/	/	< LOQ/D	/

## Concentrations de M3G

Intitulé de l'article	Eaux effluentes Moyenne (SD)	Eaux affluentes Moyenne (SD)	Eaux de surface Moyenne (SD)	Taux épuration (%)
Identification and measurement of illicit drugs and their metabolites in urban wastewater by liquid chromatography–tandem mass spectrometry	Milan: <0,48 ng/L <sup>a</sup> Lugano: <0,48 ng/L <sup>a</sup>	Milan: 2,5 (7,1) ng/L Lugano: 18,1 (30) ng/L		Milan: 100% Lugano: 100%
Mass loading and removal of select illicit drugs in two wastewater treatment plants in New York State and estimation of illicit drug usage in communities through wastewater analysis.	WWTP-A: ND WWTP-B: ND	WWTP-A : ND WWTP-B: ND		/
<b>MOYENNE</b>	< LOQ/D	5,2 ng/L	/	100%

## Concentrations de M6G

Intitulé de l'article	Eaux effluentes Moyenne (SD)	Eaux affluentes Moyenne (SD)	Eaux de surface Moyenne (SD)	Taux épuration (%)
Mass loading and removal of select illicit drugs in two wastewater treatment plants in New York State and estimation of illicit drug usage in communities through wastewater analysis.	WWTP-A: ND WWTP-B: ND	WWTP-A : ND WWTP-B: ND		/
<b>MOYENNE</b>	< LOQ/D	< LOQ/D	/	/

## Concentrations de méthadone

Intitulé de l'article	Eaux effluentes Moyenne (SD)	Eaux affluentes Moyenne (SD)	Eaux de surface Moyenne (SD)	Taux épuration (%)
Analysis of drugs of abuse in wastewater from two Canadian cities	WWTP-S: 43 (0.4) ng/L WWTP-L: 2 (0.5) ng/L	WWTP-S: 28 (0.4) ng/L WWTP-L: 1 (0,2) ng/L		WWTP-S: -53% WWTP-L :-100%
Analysis of licit and illicit drugs in waste, surface and lake water samples using large volume direct injection high performance liquid chromatography – Electrospray tandem mass spectrometry (HPLC–MS/MS)	65 ng/L	112 ng/L	Rivières: 1,7 ng/L Lacs: 1,3 ng/L	42%

Analysis of psychoactive substances in water by information dependent acquisition on a hybrid quadrupole time-of-flight mass spectrometer	24 (15) ng/L	26 (0,9) ng/L	1 (0,4) ng/L	8%
Assessing drugs of abuse distribution in Turia River based on geographic information system and liquid chromatography mass spectrometry			2012 : 15,2 ng/L 2013: 11,4 ng/L	
Evaluation of the efficacy of the sewage treatment plant of Toledo, Spain in the elimination of drugs of abuse and the estimation of consumption	6,04 ng/L	6,07ng/L		-0.5%
Identification and measurement of illicit drugs and their metabolites in urban wastewater by liquid chromatography–tandem mass spectrometry	Milan: 9,1 (0,5) ng/L Lugano: 36,2 (2,8) ng/L	Milan : 11,6 (1,7) ng/L Lugano: 49,7 (9,6) ng/L		Milan: 22% Lugano : 27%
Illicit drugs in wastewater of the city of Zagreb (Croatia) – Estimation of drug abuse in a transition country	37 (9) ng/L	52 (16) ng/L		29%
Illicit drugs, a novel group of environmental contaminants			Rivière Arno: 4,8 (4,0) ng/L Rivière Po: 0,5 (0,2) ng/L Rivière Olona: 8,6 ng/L Rivière Lambro: 3,4 ng/L	
Mass loading and removal of select illicit drugs in two wastewater treatment plants in New York State and estimation of illicit drug usage in communities through wastewater analysis.	WWTP-A: 17,3 ng/L WWTP-B: 18,2 ng/L	WWTP-A : 20,6 ng/L WWTP-B : 5,41 ng/L		WWTP-A: 16% WWTP-B: -236%
Multi-residue analysis of 90 emerging contaminants in liquid and solid environmental matrices by ultra-high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry	28,0 (1,4)ng/L	59,5 (7,0) ng/L	<0,54 ng/L <sup>a</sup>	53%
Occurrence of illicit drugs in surface waters in China			Rivières : Songhua : 1.78 ng/L Yellow : 1.26 ng/L Yangtze : 1.9 ng/L Pearl : 31.12 ng/L Lacs : ND ou hors limite de quantification sauf Dianchi: 95.9 ng/L Taihu : 0.2 ng/L Chaohu : 0.9 ng/L Hengshuihu : 0.7 ng/L Wuliangshuihu : 0.1 ng/L Yilonghu : 0.2 ng/L Qilanhui : 3.5 ng/L Baiyangdian : 2.4 ng/L	
Risk assessment for drugs of abuse in the Dutch watercycle	29 (19) ng/L	37 (20) ng/L	2 (1) ng/L	22%
Risk assessment on the presence of pharmaceuticals in sediments, soils and waters of the Pego–Oliva Marshlands (Valencia, eastern Spain)			6.3 ng/L	
SPE and LC-MS/MS determination of 14 illicit drugs in surface waters from the Natural Park of L'Albufera (València, Spain).			Eau de surface dans le parc l'Albufera: 0.14 ng/L	
Trace determination of cannabinoids and opiates in wastewater and surface waters by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry.	WWTP-A: 24,7 ng/L WWTP-B: 10,9 ng/L WWTP-C: 7,9 ng/L WWTP-D: 9,4 ng/L WWTP-E: 4 ng/L	WWTP-A: 23,9 ng/L WWTP-B: 4 ng/L WWTP-C: 10,2 ng/L WWTP-D: 20,3 ng/L WWTP-E: 5,3 ng/L	Site 1: 10,1 ng/L Site 2: 7,6 ng/L Site 3: 5,1 ng/L Site 4: 4,9 ng/L Site 5: 5,8 ng/L Site 6: 4,9 ng/L	WWTP-A: -3% WWTP-B: -173% WWTP-C: 23% WWTP-D: 54% WWTP-E: 25%
<b>MOYENNE</b>	<b>23 ng/L</b>	<b>29 ng/L</b>	<b>3.3 ng/L</b>	<b>Moy : -15% Min : -236%</b>

## Concentrations de morphine

Intitulé de l'article	Eaux effluentes Moyenne (SD)	Eaux affluentes Moyenne (SD)	Eaux de surface Moyenne (SD)	Taux épuration (%)
Analysis of drugs of abuse in wastewater from two Canadian cities	WWTP-S: 48 (5) ng/L WWTP-L: 23 (3) ng/L	WTTP-S: 30 (5) ng/L WWTP-L: 17 (8) ng/L		WTTP-S: -60% WWTP-L: -35%
Analysis of illicit and illicit drugs in waste, surface and lake water samples using large volume direct injection high performance liquid chromatography – Electrospray tandem mass spectrometry (HPLC–MS/MS)	929 ng/L	1007 ng/L	Rivières: 2,2 ng/L Lacs: ND	8%
Analysis of psychoactive substances in water by information dependent acquisition on a hybrid quadrupole time-of-flight mass spectrometer	31 (1,1) ng/L	196 (3,0) ng/L	2 (0,2) ng/L	84%
Assessing drugs of abuse distribution in Turia River based on geographic information system and liquid chromatography mass spectrometry			2012: ND 2013: ND	
Emerging contaminants (pharmaceuticals, personal care products, a food additive and pesticides) in waters of Sydney estuary, Australia		136,5 ng/L		
Evaluation of the efficacy of the sewage treatment plant of Toledo, Spain in the elimination of drugs of abuse and the estimation of consumption	ND	6,47 ng/L		100%
Fully automated determination in the low nanogram per liter level of different classes of drugs of abuse in sewage water by on-line solid-phase extraction-liquid chromatography-electrospray-tandem mass spectrometry.	Barcelone: 21,8 (3,0) ng/L Valence: 18,8 ng/L Benicassim: 11,8 ng/L Gandie: 29,7 ng/L	Barcelone: 162,9 (20,0) ng/L Valence: 75,1 ng/L Benicassim: 66,7 ng/L Gandie: 62,6 ng/L		Barcelone: 87% Valence: 75% Benicassim: 82% Gandie: 53%
Identification and measurement of illicit drugs and their metabolites in urban wastewater by liquid chromatography–tandem mass spectrometry	Milan: <3,2 ng/L <sup>a</sup> Lugano: 55,4 (11,1) ng/L	Milan: 83,3 (11,8) ng/L Lugano: 204,4 (49,9) ng/L		Milan: 96% Lugano: 73%
Illicit drugs in wastewater of the city of Zagreb (Croatia) – Estimation of drug abuse in a transition country	56 (25) ng/L	294 (83) ng/L		81%
Illicit drugs, a novel group of environmental contaminants			Rivière Arno: 3,0 (1,4) ng/L Rivière Po: <0,55 ng/L <sup>a</sup> Rivière Olona: 38 ng/L Rivière Lambro: 3,5 ng/L	
Licit and illicit drugs in a wastewater treatment plant in Verona, Italy	<20 ng/L <sup>a</sup>	<20 ng/L <sup>a</sup>		/
Mass loading and removal of select illicit drugs in two wastewater treatment plants in New York State and estimation of illicit drug usage in communities through wastewater analysis.	WWTP-A: ND WWTP-B: 33,9 ng/L	WWTP-A: 203 ng/L WWTP-B: 158 ng/L		WWTP-A: 100% WWTP-B: 79%
Multi-residue analysis of 90 emerging contaminants in liquid and solid environmental matrices by ultra-high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry	202 (19) ng/L	1093 (78,4) ng/L	<8,75 ng/L <sup>a</sup>	82%
Occurrence of illicit drugs in surface waters in China			Lacs : ND	
Risk assessment for drugs of abuse in the Dutch watercycle	31 (22) ng/L	665 (418) ng/L	7 ng/L	95%

Risk assessment on the presence of pharmaceuticals in sediments, soils and waters of the Pego–Oliva Marshlands (Valencia, eastern Spain)			83 ng/L	
SPE and LC-MS/MS determination of 14 illicit drugs in surface waters from the Natural Park of L'Albufera (València, Spain).			Eau de surface dans le parc l'Albufera: 0,75 ng/L	
Trace determination of cannabinoids and opiates in wastewater and surface waters by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry.	WWTP-A: 81,1 ng/L WWTP-B: <2,5 ng/L <sup>a</sup> WWTP-C: 20,9 WWTP-D:<2,5 ng/L <sup>a</sup> WWTP-E:<2,5 ng/L <sup>a</sup>	WWTP-A: 96,7 ng/L WWTP-B: < 7,1 ng/L <sup>a</sup> WWTP-C: 48,8 ng/L WWTP-D: 45,1 ng/L WWTP-E: 25,9 ng/L	Site 1: 6,3 ng/L Site 2: 6,1 ng/L Site 3: 4,8 ng/L Site 4: 5,5 ng/L Site 5: 5 ng/L Site 6: 5 ng/L	WWTP-A: 16% WWTP-B: 65% WWTP-C: 57% WWTP-D: 94% WWTP-E: 90%
Using environmental analytical data to estimate levels of community consumption of illicit drugs and abused pharmaceuticals	Ringsend* < LOQ Sword* : 874 (86) ng/L Leixlip* : < LOQ Navan* : 452 (86) ng/L Shanganagh* : ND	Ringsend* : ND	Rivières Broadmeadow : ND Liffey : ND Boyne : ND Plage: Killiney ND	/
<b>MOYENNE</b>	<b>109.3 ng/L</b>	<b>196.0 ng/L</b>	<b>2.6 ng/L</b>	<b>Moy : 63%</b> <b>Min : -60%</b> <b>Max : 100%</b>

### Concentrations de N-desmethyltramadol

Intitulé de l'article	Eaux effluentes Moyenne (SD)	Eaux affluentes Moyenne (SD)	Eaux de surface Moyenne (SD)	Taux épuration (%)
Multi-residue analysis of 90 emerging contaminants in liquid and solid environmental matrices by ultra-high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry	341 (4,9) ng/L	209 (4,2) ng/L	42,5 (7,1) ng/L	-63%
<b>MOYENNE</b>	<b>341 ng/L</b>	<b>209 ng/L</b>	<b>42.5 ng/L</b>	<b>-63%</b>

### Concentrations de norcodéine

Intitulé de l'article	Eaux effluentes Moyenne (SD)	Eaux affluentes Moyenne (SD)	Eaux de surface Moyenne (SD)	Taux épuration (%)
Multi-residue analysis of 90 emerging contaminants in liquid and solid environmental matrices by ultra-high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry	84,5 +/-7,0 ng/L	120+/-15,5 ng/L	<9.52 ng/L <sup>a</sup>	30%
Trace determination of cannabinoids and opiates in wastewater and surface waters by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry.	WWTP-A: 22,9 ng/L WWTP-B: <1,3 ng/L <sup>a</sup> WWTP-C: 5 ng/L WWTP-D: <1,3 ng/L <sup>a</sup> WWTP-E: <1,3 ng/L <sup>a</sup>	WWTP-A: 6.8 ng/L <sup>a</sup> WWTP-B: <5 ng/L <sup>a</sup> WWTP-C: <5 ng/L <sup>a</sup> WWTP-D: <5 ng/L <sup>a</sup> WWTP-E: 5 ng/L	Site 1: < 1,6 ng/L <sup>a</sup> Site 2: 2,9 ng/L Site 3: < 1,6 ng/L <sup>a</sup> Site 4: 3,5 ng/L Site 5: 5,5 ng/L Site 6: 8,5 ng/L	WWTP-A: -236% WWTP-B: 74% WWTP-C: 0% WWTP-D: 74% WWTP-E: 74%
<b>MOYENNE</b>	<b>19.4 ng/L</b>	<b>24.5 ng/L</b>	<b>4.7 ng/L</b>	<b>2.5%</b>

### Concentrations de normorphine

Intitulé de l'article	Eaux effluentes Moyenne (SD)	Eaux affluentes Moyenne (SD)	Eaux de surface Moyenne (SD)	Taux épuration (%)
-----------------------	---------------------------------	---------------------------------	---------------------------------	-----------------------

Multi-residue analysis of 90 emerging contaminants in liquid and solid environmental matrices by ultra-high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry	<25.88 ng/L <sup>a</sup>	86,0 (2,8) ng/L	<11,67 ng/L <sup>a</sup>	/
Trace determination of cannabinoids and opiates in wastewater and surface waters by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry.	WWTP-A: 30,7 ng/L WWTP-B: <12,2 ng/L <sup>a</sup> WWTP-C: <12,2 ng/L <sup>a</sup> WWTP-D: <12,2 ng/L <sup>a</sup> WWTP-E: <12,2 ng/L <sup>a</sup>	WWTP-A: < 25 ng/L <sup>a</sup> WWTP-B: < 25 ng/L <sup>a</sup> WWTP-C: < 25 ng/L <sup>a</sup> WWTP-D: < 25 ng/L <sup>a</sup> WWTP-E: < 25 ng/L <sup>a</sup>	Site 1: < 12,5 ng/L <sup>a</sup> Site 2: < 12,5 ng/L <sup>a</sup> Site 3: < 12,5 ng/L <sup>a</sup> Site 4: < 12,5 ng/L <sup>a</sup> Site 5: < 12,5 ng/L <sup>a</sup> Site 6: < 12,5 ng/L <sup>a</sup>	/
<b>MOYENNE</b>	<b>&lt;LOQ/D excepté pour une valeur (30.7 ng/L)</b>	<b>&lt;LOQ/D excepté pour une valeur (86.0 ng/L)</b>	<b>&lt;LOQ/D</b>	<b>/</b>

### Concentrations d'O-desmethyltramadol

Intitulé de l'article	Eaux effluentes Moyenne (SD)	Eaux affluentes Moyenne (SD)	Eaux de surface Moyenne (SD)	Taux épuration (%)
Multi-residue analysis of 90 emerging contaminants in liquid and solid environmental matrices by ultra-high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry	671 (33.5) ng/L	978 (28,3) ng/L	Rivière : 95.0 (7.1) ng/L	31%
<b>MOYENNE</b>	<b>671 ng/L</b>	<b>978 ng/L</b>	<b>95 ng/L</b>	<b>31%</b>

### Concentrations d'oxycodone

Intitulé de l'article	Eaux effluentes Moyenne (SD)	Eaux affluentes Moyenne (SD)	Eaux de surface Moyenne (SD)	Taux épuration (%)
Analysis of drugs of abuse in wastewater from two Canadian cities	WWTP-S: 45 (0.4) ng/L WWTP-L: ND	WTTP-S: 31 (0.7) ng/L WWTP-L: ND		WTTP-S: -45%
<b>MOYENNE</b>	<b>55,1 ng/L</b>	<b>40,7 ng/L</b>	<b>/</b>	<b>-45%</b>

### Concentrations d'oxymorphone

Intitulé de l'article	Eaux effluentes Moyenne (SD)	Eaux affluentes Moyenne (SD)	Eaux de surface Moyenne (SD)	Taux épuration (%)
Risk assessment on the presence of pharmaceuticals in sediments, soils and waters of the Pego-Oliva Marshlands (Valencia, eastern Spain)			< 10 ng/L	
<b>MOYENNE</b>	<b>/</b>	<b>/</b>	<b>&lt; LOQ/D</b>	<b>/</b>

### Concentrations de tramadol

Intitulé de l'article	Eaux effluentes Moyenne (SD)	Eaux affluentes Moyenne (SD)	Eaux de surface Moyenne (SD)	Taux épuration (%)
-----------------------	---------------------------------	---------------------------------	---------------------------------	--------------------

Analysis of drugs of abuse in wastewater from two Canadian cities	WWTP-S: 59 +/-5 ng/L WWTP-L: 37+/-4 ng/L	WWTP-S: 29 +/-3ng/L WWTP-L: 18+/-2 ng/L		WWTP-S: -103% WWTP-L: -106%
Bioaccumulation of psychoactive pharmaceuticals in fish in an effluent dominated stream			11/2012 : 3-5 km avant WWTP :13 (5) ng/L 0.1-3 km après WWTP : 520 (150) ng/L 01/2013 : 3-5 km avant WWTP : 33 (13) ng/L 0.1-3 km après WWTP : 1400 (700) ng/L 04/2013 : 3-5 km avant WWTP : 3.7(3.1) ng/L 0.1-3 km après WWTP :240 (120) ng/L	
Emerging contaminants (pharmaceuticals, personal care products, a food additive and pesticides) in waters of Sydney estuary, Australia			Estuaire de Sydney (eau de mer): 1.3 ng/L	
Multi-residue analysis of 90 emerging contaminants in liquid and solid environmental matrices by ultra-high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry	930 +/- 84,1 ng/L	897 +/- 166 ng/L	131 (21,2) ng/L	-4%
Multiresidue methods for the analysis of pharmaceuticals, personal care products and illicit drugs in surface water and wastewater by solid-phase extraction and ultra performance liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry.	59046 ng/L	44700 ng/L	Abercynon (1km après la WWTP dans la rivière Taff): 435 ng/L Pontypridd (2km après la WWTP): 5970ng/L Trefforest Estate (9 km après la WWTP): 3480 ng/L	-32%
Simultaneous determination of psychoactive drugs and their metabolites in aqueous matrices by liquid chromatography mass spectrometr			0,025 µg/L	
<b>MOYENNE</b>	<b>15018 ng/L</b>	<b>11411 ng/L</b>	<b>3631 ng/L</b>	<b>Moy : -61%</b> <b>Min : -106%</b> <b>Max : -4%</b>

## Annexe 7: Formulaire

PEC<sub>eaux de surface</sub> (mg.L<sup>-1</sup>):

$$PEC(eau\ de\ surface) = \frac{D_{j;max} \times F_{pen}}{WW_{hab} \times d}$$

Où :  $D_{j;max}$ : Dose maximale journalière consommée par habitant (mg.hab<sup>-1</sup>.j.<sup>-1</sup>)

$F_{pen}$ : Facteur entrée dans le marché

$WW_{hab}$ : Quantité d'eau usée produit par habitant par jour (L.hab<sup>-1</sup>.j.<sup>-1</sup>)

D: Dilution

Facteur entrée dans le marché :

$$\text{Avec : } F_{pen} = \frac{\text{consumption} \times 100}{DDD \times hab \times 365}$$

Où : Consumption: Quantité consommée par la population par an sur une zone définie (mg.an<sup>-1</sup>)

DDD: Dose définie par jour (mg.hab<sup>-1</sup>.j.<sup>-1</sup>)

Hab: Nombre d'habitants (hab)

PEC<sub>eaux souterraines</sub> (mg.L<sup>-1</sup>):

$$PEC_{\text{eaux souterraines}} = 0.25 \times PEC_{\text{eaux de surface}}$$

PEC<sub>eaux de surface</sub> affiné (mg.L<sup>-1</sup>) :

$$PEC_{\text{eaux de surface}} = \frac{E(\text{local;eau}) \times F(\text{em})}{\text{Eaux usées (hab)} \times C_{cap} \times F(\text{PSS}) \times \text{Dilution}}$$

Où : E(local;eau) : Emission d'eau usée local contenant la substance d'intérêt (mg/j)

F(em): Fraction d'émission directement dans les eaux de surface par les stations d'épurations

Eaux usées (hab) : Quantité d'eau usées par habitant par jour (L.habitants<sup>-1</sup>.j.<sup>-1</sup>)

Cap : Capacité de l'usine local de traitement des eaux (habitants)

F (PSS) : Facteur prenant en compte l'adsorption sur les PSS

Dilution : Facteur de dilution

Emission d'eau usée local contenant la substance d'intérêt (mg/j) :

$$E(\text{local; eau}) = D(j; max) F(\text{excrété}) \times F(\text{pen}) \times Cap$$

Où :

E(local;eau) : Emission d'eau usée local contenant la substance d'intérêt (mg/j)

$D(j;max)$ : Dose maximale journalière consommée par habitant ( $mg.hab^{-1}.j^{-1}$ )

$F(excrété)$ : Fraction de la substance excrétée

$F(pen)$ : Facteur entrée dans le marché

Cap : Capacité de l'usine local de traitement des eaux (habitants)

**Annexe 8 : Liste des études menées durant la phase 2A de la Guideline on the *Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use*<sup>113</sup>**

Type d'expériences	But de ces expériences	Protocole recommandé
<b>Adsorption - Desorption Using a Batch Equilibrium Method</b>	Détermination du coefficient d'adsorption	OECD 106/ OECD 121/OPPTS 835.1110*
<b>Ready Biodegradability Test</b>	Etude du devenir du médicament dans les usines de traitement des eaux usées	OECD 301
<b>Aerobic and Anaerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems</b>	Etude du devenir du médicament dans les usines de traitement des eaux usées <i>si le produit n'est pas facilement biodégradable</i>	OECD 308
<b>Algae, Growth Inhibition Test</b>	Détermination de la PNEC <sub>eau</sub> pour les algues	OECD 201
<b><i>Daphnia</i> sp. Reproduction Test</b>	Détermination de la PNEC <sub>eau</sub> pour les daphnies	OECD 211
<b>Fish, Early Life Stage Toxicity Test</b>	Détermination de la PNEC <sub>eau</sub> pour les poissons	OECD 210
<b>Activated Sludge, Respiration Inhibition Test</b>	Evaluation de l'effet antimicrobien de la substance	OECD 209

\* Une seule étude est généralement suffisante

## Annexe 9 : Résumé des données évaluant l'impact environnemental des opioïdes

	ERE issues des PARs	Etude du QR	Etude de la toxicité	Exposition : présence dans les eaux de surface	Etude de la bioaccumulation
<b>Buprénorphine</b>	ERE issues des PARs	*	*	+	xxx
<b>Codéine</b>	Contaminant persistant Log P (pH 9)= 5.05 (supérieur au seuil de 4.5)	QR supérieur à 0.1 voir à 1 dans certaines zones	*	+++	x
<b>Fentanyl</b>	Aucune ERE nécessaire	*	*	+	xxx
<b>Héroïne</b>	Aucune ERE nécessaire (PEC eaux de surface =0.008 µg/L ou 0.0004 µg.L-1)	QR = 0	*	+	x
<b>Méthadone</b>	*	QR >1	*	+++	xxx
<b>Morphine</b>	Aucune ERE nécessaire	QR entre 0.03 et 1.59	Chez le bivalve :  1. Modification de l'immunocompétence  2. Induction d'un état de relaxation  3. Diminution de la sensation de douleur  4. Perturbation de la gamétogenèse et l'ovogenèse	+++	x

	ERE issues des PARs	Etude du QR	Etude de la toxicité	Exposition : présence dans les eaux de surface	Etude de la bioaccumulation
<b>Tramadol</b>	Aucune ERE nécessaire	*	Chez l'écrevisse :  Modification du comportement avec une diminution de la mobilité, une diminution de la nutrition, une  Augmentation de la vulnérabilité face aux changements environnementaux, une diminution de l'accouplement	+++	x

\* : Pas de donnée disponible

\*\* : Opioides sélectionnés en fonction des données obtenues dans la littérature

+++ : Fréquemment retrouvés dans les eaux et/ou à des concentrations importants

+ : Peu fréquemment retrouvés dans les eaux et/ou à des concentrations importants

xxx : Substance ayant un important potentiel de bioaccumulation

x : Substance ayant un faible potentiel de bioaccumulation

**Interest of environmental pharmacology in Pharmacovigilance and Addictovigilance: use of wastewater-based epidemiology to assess the opioid consumption around the world**

Opioid consumption (drugs belonging to narcotic) has become a Public Health concern, mainly in United-States, due to the huge number of death by overdose (69 000 in 2014 in worldwide, (OMS)). A reliable methodology is needed to estimate the current opioid consumption for the purpose of assessing the efficacy of preventative and limitative measures implemented to decrease this consumption. To allow the best estimation, used jointly epidemiologic methodologies is required. Wastewater-based epidemiology (WBE) is one of these approaches. This methodology belongs to environmental pharmacology, a discipline which assesses health impact (including drugs) on environment by evaluating wastewater. As the WBE is still under development, the relevance of assessing opioid consumption by this approach is questionable. This is the reason why we performed a literature review according to SCORE Group methodology (Sewage Analysis CORE group Europe), used for evaluating the consumption of illicit drugs in european cities, and literature. Results of our review rise that opioid consumption is not different between different world area (Europe, North America and Oceania) and between european countries. We also determined that no difference between consumed opioid exists in worldwide. These results have been compared to those determined from other epidemiologic methods. Even if WBE has some limits, we concluded that WBE methodology seems reliable to assess the opioid consumption only if other epidemiologic methodologies are part of the analysis.

As opioids are ubiquitously spread in the environment, aquatic system is potentially impacted by opioid exposition. To assess this impact, eco-toxicological studies are realised and can identify a potential risk. Based on literature and on reports issued by european Health Authorities, we have defined that some effects were sharing by opioid group (addiction phenomena on fishes, antimicrobial properties for opium's alkaloids) and others effects were specific of one opioid (eg. decrease of immunocompetent properties of bivalve after morphine exposition). Some opioids as buprenorphine, codein, morphine, tramadol, EDDP and methadone could have an environmental impact but no conclusive statement could be raised due to the lack of data. The lack of studies assessing the synergic effect of opioids with other aquatic contaminants also limits the risk identification. Regarding the impact on human health of opioids in water, no risk is currently identified. We also conclude that the methodology for risk monitoring is similar to this used in Pharmacovigilance area. By this way, risk studies could be integrated in pharmacovigilance studies.

---

**KEYWORDS :**

Wastewater-based epidemiology; Opioid ; environmental pharmacology; environmental\_impact of opioids

---

**Thesis Director :** JOUANJUS Emilie

**INTERET DE LA PHARMACOLOGIE ENVIRONNEMENTALE DANS LES DISPOSITIFS DE PHARMACOVIGILANCE ET D'ADDICTOVIGILANCE: UTILISATION DES DONNEES ISSUES DES EAUX USEES OU "WASTEWATER-BASED EPIDEMIOLOGY" POUR EVALUER LA CONSOMMATION DES OPIOIDES DANS LE MONDE**

---

**RESUME en français**

Outre l'utilisation thérapeutique de médicaments opioïdes dans la prise en charge de la douleur, les substances opioïdes, qu'elles soient médicamenteuses ou non, sont également utilisées dans un contexte récréatif. Depuis la « crise des opioïdes » en Amérique du Nord, la surveillance de l'utilisation des médicaments opioïdes et par extension de toutes les substances opioïdes, est devenue un enjeu de santé publique. Il est donc nécessaire de pouvoir disposer de méthodes fiables permettant d'estimer les niveaux actuels de leur consommation. La Wastewater-based epidemiology (WBE) est l'une de ces méthodes. Elle relève de la pharmacologie environnementale, une discipline qui évalue l'impact du soin et, par conséquent, des médicaments sur l'environnement et repose sur le principe d'approcher la consommation de médicaments par l'étude de leurs concentrations dans les eaux usées. Cette méthode est pour le moment toujours en développement et son utilisation reste soumise à controverse. Nous avons réalisé une revue de la littérature afin d'évaluer la pertinence de son utilisation en complément des autres approches épidémiologiques disponibles, en respectant les recommandations méthodologiques émises par le « SCORE », le groupe central d'analyse des eaux usées en Europe. Les résultats montrent que la consommation d'opioïdes (toutes substances confondues) ne diffère globalement pas entre les régions du monde (Europe, Amérique du Nord et Océanie) ni entre les pays européens. De plus, ils ne retrouvent pas de différence de consommation entre les opioïdes. La comparaison de ces résultats à ceux obtenus avec les méthodes épidémiologiques traditionnelles nous a conduits à conclure que l'approche WBE peut être intéressante pour estimer la consommation d'opioïdes en complément d'autres méthodes épidémiologiques. Elle reste cependant insuffisante pour constituer un véritable outil dans le domaine de l'addictovigilance. Par ailleurs, concernant les conséquences potentielles de la présence de résidus de substances opioïdes dans les eaux de sortie des stations d'épuration sur l'environnement et sur l'homme, les données disponibles dans la littérature sont limitées. En l'absence de moyens permettant de mettre en relation les données de la WBE avec des données de morbi-mortalité, il semble à ce jour compliqué d'envisager une application dans le domaine de la pharmacovigilance.

---

**DISCIPLINE administrative :** Pharmacie spécialité industrie

---

**MOTS-CLES :**

Wastewater-based epidemiology; Opioïde ; pharmacologie environnementale ; impact environnemental des opioïdes

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

Université Toulouse III - Paul Sabatier

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

35 chemin des Maraîchers, TOULOUSE

---

**Directeur de thèse :** JOUANJUS Emilie

---