



HAL
open science

Améliorer les connaissances sur le devenir et les effets des médicaments dans l'environnement

Jean-Marc Porcher

► **To cite this version:**

Jean-Marc Porcher. Améliorer les connaissances sur le devenir et les effets des médicaments dans l'environnement. Rapport Scientifique INERIS, 2013, 2012-2013, pp.34-35. ineris-01869457

HAL Id: ineris-01869457

<https://ineris.hal.science/ineris-01869457>

Submitted on 6 Sep 2018

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

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



Améliorer les connaissances sur le devenir et les effets des médicaments dans l'environnement

CONTRIBUTEUR



Jean-Marc Porcher

Références

- [A] Heberer T., J. Hydrol. 266, 2002, pp. 175-189.
- [B] Oaks J.L. et al. Nature 427, 2004, p. 630.
- [C] Kidd K.A. et al. PNAS 2007, 104 (21), pp. 8897-8901.
- [D] Cosnefroy A. et al. Toxicological Sciences, 2012, 125(2), pp. 439-449.
- [E] Tong S.K. et al. Genesis, 2009, 47 (2), pp. 67-73.
- [F] Brion F. et al. PLoS One, 2012, 7(5), e36069.
- [G] Hinfray N. et al. Endocrinology, 2011, 174 (3), pp. 309-317.
- [H] Baudiffier D. et al. Toxicology, 2012, 298, pp. 30-39.
- [I] Hinfray N. et al. Environmental Toxicology, 2006, 21 (4), pp. 332-337.
- [J] Bellet V. et al. Water Research, 2012, 46 (6), pp. 1912-1922.
- [K] Creusot N. et al. 22nd Setac Europe Annual Meeting «Securing a sustainable future: integrating science, policy and people», 20-24 may 2012, Berlin.
- [L] Sanchez W. et al. Environment International, 2011, 37 (8), pp. 1342-1348.

Parmi les substances émergentes, il est maintenant admis que les substances actives pharmaceutiques et leurs métabolites sont impliqués dans la contamination des masses d'eau. Les premières publications démontrant leur présence dans les milieux aquatiques datent des années quatre-vingt. Depuis, avec les progrès de l'analyse physico-chimique, la présence de nombreuses classes de médicaments a été mise en évidence dans l'environnement, comme les contraceptifs, les bêtabloquants, les antiépileptiques, les anti-inflammatoires, les antibiotiques, à des concentrations allant du ng/L au µg/L dans les eaux de surface ou souterraines [A]. Plusieurs sources de contamination sont clairement identifiées incluant les rejets des stations d'épuration urbaines, des établissements de soin, des élevages ainsi que des établissements industriels [Figure 1]. Dans les écosystèmes aquatiques, ces substances chimiques induisent des effets sur les espèces autochtones en interagissant avec des processus physiologiques variés, comme la synthèse des hormones, la reproduction ou les mécanismes de défense contre le stress oxydant. Des études récentes montrent que des expositions chroniques à différents principes actifs sont susceptibles d'affecter les populations. On peut citer par exemple les impacts du diclofénac sur la population de vautours en Inde [B] ou de l'éthinylestradiol sur le vairon tête de boule [C]. Les connaissances scientifiques sur ce sujet restent toutefois parcellaires devant la diversité des molécules et de leurs mécanismes d'action. Face aux préoccupations grandissantes autour de la contamination des milieux par les médicaments et des effets associés, les ministères en charge de l'écologie et de la santé ont mis en place un plan d'action sur les résidus de médicaments dans l'eau. L'un des objectifs de ce dernier est d'approfondir les connaissances sur le devenir et les effets des médicaments dans l'environnement afin d'améliorer l'évaluation des risques sanitaires et environnementaux de ces molécules. L'INERIS s'est engagé dans cette thématique à travers un certain nombre d'études à différents niveaux d'organisation biologique allant de l'étude du mécanisme d'action des substances sur des organismes non-cibles jusqu'à des études d'impact de rejets industriels sur les populations de poissons.

Caractérisation *in vitro/in vivo* des substances pharmaceutiques sur le système endocrinien

L'établissement de modèles *in vitro* avec gène rapporteur dans des lignées poisson comme la lignée ZFL (lignée dérivée d'hépatocytes de poisson zèbre) offre un outil de choix pour cribler et étudier l'activité de polluants chimiques sur les récepteurs nucléaires stéroïdiens dans le contexte cellulaire spécifique du poisson zèbre. L'intérêt de ce modèle a précédemment été montré à travers l'étude de l'activation sélective des récepteurs des œstrogènes de poisson zèbre (zfER) par des ligands chimiques dans différentes lignées exprimant le gène rapporteur luciférase sous contrôle des différents sous-types de zfER [D]. L'INERIS, en collaboration avec l'équipe de P. Balaguer (Inserm U896, Montpellier), envisage de développer plus avant le modèle ZFL afin de disposer d'un ensemble cohérent de lignées «gène rapporteur» exprimant des récepteurs de poisson. Une fois établis, ces nouveaux modèles *in vitro* seront validés avec un panel de substances de référence et d'échantillons environnementaux afin d'évaluer leur application potentielle, d'une part, pour le criblage de molécules dans un contexte réglementaire (*i.e.* en lien avec les lignes directrices de l'OCDE sur l'évaluation des perturbateurs endocriniens) et, d'autre part, pour la détection dans l'environnement de molécules actives sur ces récepteurs.

À l'aide de la lignée de poisson zèbre transgénique cyp19a1b-GFP, développée et caractérisée en partenariat avec l'université de Taiwan et l'Irset⁽¹⁾ [E], l'INERIS a mis au point un test sur embryon basé sur l'activation de la GFP sous le contrôle du promoteur du gène cyp19a1b strictement ER-régulé. Ce test rapide, sensible et spécifique, qui permet de détecter *in vivo* l'activation du gène de l'aromatase dans le cerveau des poissons au cours de leur développement, réagit à un large panel de ligands [F]. Ce test sur embryon est utilisé pour caractériser le potentiel perturbateur endocrinien de polluants aquatiques émergents. Parmi eux, un projet spécifique a été engagé dans le cadre du programme ANR-Contaminants environnement et santé (ANR PROOFS, coordinateur F. Brion) sur les progestatifs de synthèse.

Outre le gène de l'aromatase B, l'Institut a d'ores et déjà démontré que d'autres gènes cibles de la stéroïdogénèse, impliqués dans la biosynthèse des androgènes et des œstrogènes gona-

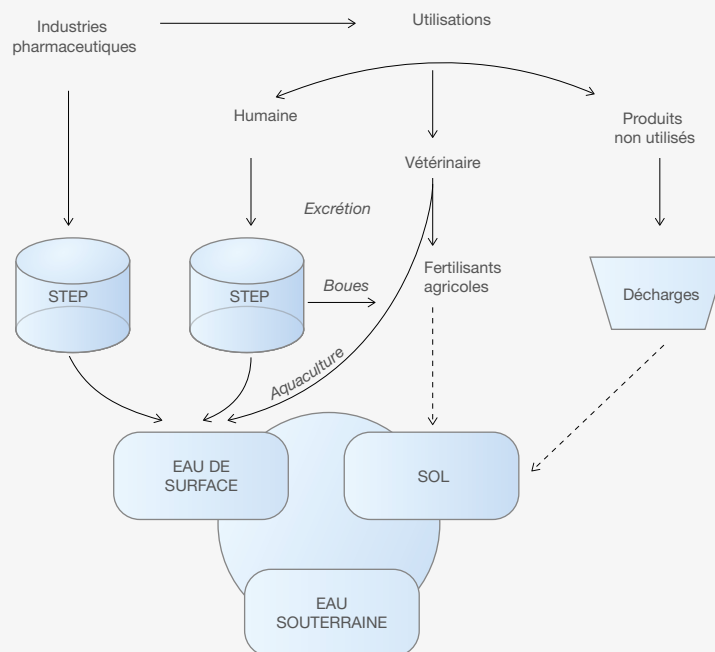
diques, étaient des cibles moléculaires de composés PE. C'est le cas des gènes *cyp17a1* [G], *cyp11c1* [H] ou *cyp19a1a* [I]. À ce jour, trois lignées de poissons zèbres exprimant des rapporteurs fluorescents respectivement sous le contrôle du promoteur du gène *cyp11c1*, *cyp17a1* et *cyp19a1a* ont été développés et sont en cours de caractérisation afin de déterminer dans quelle mesure ces lignées peuvent être utilisées pour étudier l'impact de composés chimiques, dont certains pharmaceutiques. Au cours de l'année 2013, deux lignées exprimant la GFP sous le contrôle du promoteur *cyp17a1* et sous le contrôle du gène *gsdf* (un gène régulé par les androgènes) devraient être construites. À terme, l'INERIS devrait disposer de cinq lignées complémentaires de poissons zèbres transgéniques. Les effets des médicaments mis en évidence sur des organismes modèles dans le cadre d'étude de recherche ou de procédures d'évaluation des substances médicamenteuses peuvent être confrontés aux effets évalués sur des organismes non modèles dans des conditions plus réalistes d'exposition. C'est l'un des objectifs du programme DOREMIPHARM financé par l'Agence nationale de sécurité du médicament, qui vise à évaluer, en laboratoire mais également en mésocosmes, les effets de molécules médicamenteuses préoccupantes vis-à-vis de différentes fonctions physiologiques (*i.e.* reproduction, gestion de l'énergie, immunité, transmission de l'information), chez l'épinoche (*Gasterosteus aculeatus*) et la moule zébrée (*Dreissena polymorpha*).

Comprendre la contamination des milieux et ses effets

Parallèlement, les bio-essais développés initialement dans le cadre de l'évaluation du danger des substances (lignées cellulaires et lignées de poissons transgéniques) sont intégrés dans une démarche bioanalytique en couplage avec des outils physicochimiques, dans un contexte de biosurveillance des milieux aquatiques. Un axe important de développement concerne l'utilisation de ces bio-essais dans une démarche EDA et pour la détection de composés perturbateurs endocriniens sur des extraits organiques issus de matrices environnementales complexes (sédiments, extraits de POCIS) (programmes européens EDA-EMERGE et SOLUTIONS). L'implication de l'INERIS dans différents projets collaboratifs lui a permis d'appliquer ses outils et sa démarche dans différents contextes environnementaux : caractérisation de l'état de contamination de différents sites et stations d'épurations urbaines (P190-ECOPI), efficacité de traitements tertiaires et de stations pilotes pour le traitement d'eaux usées (ANR-ECOTECH ECHIBIOTEB, ANR-CD21 PANACEE), effet du rayonnement UV et solaire sur la contamination d'effluents (Anses-TOXSTEP). Parmi les résultats significatifs issus de ces projets, notons l'identification de nouveaux types de PE tels que les androgènes dans des stations d'épuration urbaines [J] ou encore des stéroïdes synthétiques dans une rivière en aval d'un rejet industriel [K].

Suite à la mise en évidence d'effets de type perturbateurs endocriniens chez des poissons vivants dans un cours d'eau recevant les effluents d'un établissement impliqué dans la fabrication de matières premières pharmaceutiques [L], une

Figure 1
Sources potentielles de contamination des milieux par des substances pharmaceutiques.



action a été initiée afin d'évaluer les impacts potentiels autour d'autres sites industriels. Les campagnes d'échantillonnages réalisées dans ce contexte ont mis en évidence des effets biochimiques ou histologiques en adéquation avec l'activité des sites étudiés. Cette étude se poursuit afin de proposer, *in fine*, une stratégie de surveillance des effluents intégrant une dimension relative aux effets biologiques.

Conclusion

Les résultats obtenus par l'INERIS et ses partenaires contribuent à une meilleure identification des dangers liés aux substances médicamenteuses et pourront ainsi nourrir les travaux qui seront menés au niveau européen pour la mise en œuvre d'une approche stratégique de la pollution de l'eau par les produits pharmaceutiques.

NOTE

1. Institut de recherche sur la santé, l'environnement et le travail.



Recently, considerable interest has developed regarding the presence of pharmaceuticals in the environment, but so far the potential ecological effects associated with the presence of these compounds have been largely ignored. The information available on the ecotoxicology of these compounds is weak, and traditional endpoints in current test regimes do not capture the typical mode of action of these biologically active substances. INERIS Risk Chronic Division is engaged in this area through different programs from mechanistic studies of the mode of action of certain class of contaminants to evaluation of the impact of industrial effluents to the ecosystem, especially fish populations.