

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 3 avril 2019

AVIS

de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de diclofénac dans les eaux destinées à la consommation humaine

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'Anses s'est autosaisie le 31 mai 2016 pour la réalisation de l'expertise suivante : « Évaluation des risques sanitaires liés à la présence de diclofénac dans les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH) ».

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

La question des risques sanitaires liés à la présence de résidus de médicaments dans les EDCH se pose depuis une vingtaine d'années environ. Actuellement, il n'existe pas de limite de qualité pour les résidus de médicaments dans les EDCH et les réglementations européenne et française ne prévoient pas de les rechercher dans le cadre du contrôle sanitaire réglementaire des EDCH.

Afin de dresser un bilan de la présence, dans les EDCH, des résidus de médicaments utilisés en thérapeutique humaine et vétérinaire, le Laboratoire d'hydrologie de Nancy (LHN) a réalisé en 2010 une campagne nationale d'analyse de ces composés dans les ressources utilisées pour la production d'EDCH et dans les eaux traitées et distribuées correspondantes (Anses 2011). Il a ciblé les molécules jugées prioritaires identifiées lors de travaux de hiérarchisation en vue de l'analyse des ressources en eau brute et des eaux traitées (Afssa 2008). Les résultats de cette campagne

d'analyse, publiés début 2011, fournissent une image instantanée de la présence de résidus de médicaments dans les EDCH en France. Sur les 45 molécules recherchées, 13 ont été quantifiées et cinq ont été détectées mais non quantifiées ; le diclofénac, un médicament de la classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), a été recherché mais n'a pas été détecté ¹ (les résultats sont présentés en annexe 3).

Dans le rapport de l'Afssa en 2008, parmi les molécules identifiées comme étant d'intérêt sanitaire dans les EDCH, figurait le diclofénac. Dans la continuité des travaux de l'Anses sur les résidus de médicaments (Anses 2013, 2014, 2015), l'Agence s'est autosaisie en mai 2016 afin d'évaluer les risques sanitaires liés à la présence de cette molécule dans les EDCH. Ces travaux s'inscrivent également dans le cadre du Plan micropolluants pour préserver la qualité des eaux et la biodiversité (2016-2021).

Le diclofénac a été inscrit en 2015 ² sur la première liste de vigilance de la directive cadre sur l'eau (DCE). Il a été considéré comme susceptible de présenter un risque significatif pour l'environnement aquatique et indirectement pour la santé humaine *via* l'environnement au niveau de l'Union européenne et les données de surveillance disponibles étaient insuffisantes pour déterminer le risque qu'il présentait réellement. La liste de vigilance regroupe les molécules pour lesquelles des données de surveillance à l'échelle de l'Union européenne doivent être recueillies afin de générer des données robustes concernant leur concentration dans l'environnement aquatique. Ces données permettent d'étayer, dans un exercice de réexamen distinct, l'évaluation des risques servant de base à la sélection des substances prioritaires de la DCE, dont il est établi qu'elles présentent un risque significatif³. Le diclofénac a été retiré de la liste de vigilance par la Commission européenne en juin 2018, car celle-ci a considéré qu'elle disposait de suffisamment de données de surveillance de bonne qualité pour cette molécule dans les eaux superficielles pour pouvoir en évaluer le risque.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé (CES) « Eaux ». L'Anses a confié l'expertise au groupe de travail « Évaluation des risques sanitaires associés aux paramètres chimiques des EDCH » (GT « ERS EDCH ») qui s'est réuni le 26 juin 2018, le 8 octobre 2018, le 19 novembre 2018 et le 6 décembre 2018. Un représentant de l'Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV) a été associé aux travaux tout au long de l'expertise. La liste des intervenants dans l'instruction de cette saisine est présentée dans l'annexe 1. Les travaux ont été présentés au CES « Eaux » le 10 juillet 2018 et le 8 janvier 2019. Ils ont été adoptés par le CES « Eaux » réuni le 8 janvier 2019 à l'unanimité.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet du ministère en charge des solidarités et de la santé (<https://dpi.sante.gouv.fr>).

¹ Limite de détection (LD) : 3 ng.L⁻¹ ; limite de quantification (LQ) : 10 ng.L⁻¹ (Anses 2011).

² European Commission (2015). JRC Technical report – Development of the first Watch List under the Environmental Quality Standards Directive.

³ Décision d'exécution (UE) n° 2018/840 de la Commission du 05/06/18 établissant une liste de vigilance relative aux substances soumises à surveillance à l'échelle de l'Union dans le domaine de la politique de l'eau en vertu de la directive 2008/105/CE du Parlement européen et du Conseil et abrogeant la décision d'exécution (UE) 2015/495 de la Commission.

L'expertise a été réalisée suivant la méthode d'évaluation des risques sanitaires liés aux résidus de médicaments dans les EDCH établie par le GT « Résidus de médicaments dans les EDCH : Méthodologie générale d'évaluation des risques sanitaires appliquée à l'exemple de la carbamazépine – 2 » et validée par le CES Eaux en 2013 (Anses 2013) (voir résumé en annexe 4).

L'expertise a été réalisée sur la base :

- de la littérature scientifique ;
- des travaux d'organismes internationaux ;
- des résumés de dossiers de limites maximales de résidus (LMR) de l'Agence européenne du médicament (EMA).

L'Agence nationale de sécurité du médicament (Ansm) et l'organisation professionnelle « Les entreprises du médicament » (Leem) ont en outre été sollicitées en décembre 2017 afin d'obtenir les données toxicologiques disponibles dans les dossiers d'autorisation de mise sur le marché (AMM) de spécialités à base de diclofénac. Aucune donnée n'a depuis été transmise par ces organismes à l'Anses pour répondre à cette demande.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES ET DU GT

Le diclofénac est un dérivé de l'acide phénylacétique du groupe des acides arylcarboxyliques, une famille d'AINS. La molécule est majoritairement commercialisée sous sa forme de sel de diéthylamine ou de sel de sodium en fonction des spécialités pharmaceutiques considérées.

Le diclofénac est un AINS très couramment utilisé en France en médecine humaine pour ses propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Il est indiqué dans la prise en charge de tous les états douloureux et inflammatoires associés à une large gamme de pathologies, telles que les affections arthritiques, les désordres musculo-squelettiques et d'autres états douloureux traumatiques (EMA 2013).

Différentes formes galéniques sont utilisées, les plus communes étant celles pour la voie orale et les gels pour application cutanée. Les spécialités pharmaceutiques contenant cette molécule sont soit disponibles en vente libre, soit inscrites sur la liste des médicaments toxiques (liste I) ou dangereux (liste II) et donc soumises à prescription médicale (Vidal® 2018).

En France, la vente de spécialités remboursées représentait environ 30 tonnes de principe actif en 2016 (Ameli 2017).

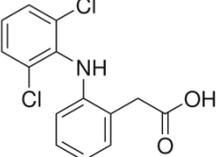
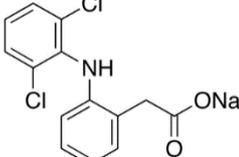
Le diclofénac est enregistré en médecine vétérinaire dans quelques états membres de l'Union européenne (EMA 2014), mais n'est pas autorisé à ce titre en France (Anmv 2017).

3.1. Module A : caractéristiques de la molécule

Les principales caractéristiques du diclofénac acide et du diclofénac sous forme de sel de sodium sont présentées dans le tableau I.

Le diclofénac est un acide faible ($pK_a \approx 4,2$) qui se retrouve très majoritairement sous forme dissociée (forme anionique) dans les sols et les eaux naturelles (pH 6 à 8,5). Sous cette forme, le diclofénac est très soluble dans l'eau (32 g.L^{-1}), peu volatil et plus mobile dans l'environnement que la forme moléculaire. Le spectre UV du diclofénac montre une absorption jusqu'à des longueurs d'onde de 320 nm et présente une bande d'absorption maximale vers 275 nm (Meite *et al.* 2010). Ainsi, il est sensible à la lumière solaire.

Tableau I. Caractéristiques physico-chimiques du diclofénac

Paramètre	Diclofénac acide	Diclofénac sel de sodium
Numéro CAS	15307-86-5	15307-79-6
Formule	C ₁₄ H ₁₁ Cl ₂ NO ₂	C ₁₄ H ₁₀ Cl ₂ NO ₂ ·Na
Formule développée		
Classe chimique	Acides arylcarboxyliques	
Usage	Médecine humaine : anti-inflammatoire	
Masse molaire	296,15 g.mol ⁻¹	318,13 g.mol ⁻¹
Constante de Henry	4,73.10 ⁻¹² atm.m ³ .mol ⁻¹ à 25 °C** (US EPA EPI Suite™) (Chemspider 2015)	4,73.10 ⁻¹² atm.m ³ .mol ⁻¹ à 25 °C* (SRC 2013)
Tension de vapeur	6,14.10 ⁻⁸ mm Hg à 25 °C** (US EPA EPI Suite™) (Chemspider 2015)	4,73.10 ⁻¹⁴ mm Hg à 25 °C* (SRC 2013)
Point de fusion	156 à 158 °C (O'Neil 2006)	283 à 297 °C* (O'Neil 2006, Saravanan <i>et al.</i> 2004, Shen <i>et al.</i> 2011)
Solubilité dans l'eau	2,37 mg.L ⁻¹ à 25 °C et pH 2* (Fini, Fazio, et Feroci 1995)	32,40 g.L ⁻¹ à 37°C* (Okumura <i>et al.</i> 1989)
pKa	4,15* (SRC 2013)	4,14* (Koumaki <i>et al.</i> 2015)
log Dow (forme hydrosoluble)	1,37 à pH = 7,4** (ACD / Labs) (Chemspider 2015)	1,15 à pH = 7,4* (Zhu <i>et al.</i> 2002)
log K _{ow}	de 1,90 (à 21 °C et pH 7*) (OCDE n°107) (Scheytt <i>et al.</i> 2005a) à 4,51* (SRC 2013)	0,7* (SRC 2013) – 1,12 (O'Neil 2006)
K _{oc}	282 – 5 495 L.kg ⁻¹ * (OCDE n°106) (Scheytt <i>et al.</i> 2005b)	
K _d	0,55 – 4,66 L.kg ⁻¹ * (OCDE n°106) (Scheytt <i>et al.</i> 2005b)	
Temps de demi-vie de dégradation abiotique (hydrolyse, photolyse)	0,17 h* (photodégradation, OCDE n°316) (Baena-Nogueras, González-Mazo, et Lara-Martín 2017)	99 - 115 h* (hydrolyse, OCDE n°316 modifié) (Koumaki <i>et al.</i> 2015)
Temps de demi-vie de biodégradation	non significativement biodégradable* d'après Baena-Nogueras, González-Mazo, et Lara-Martín (2017) (OCDE n°306, à partir d'une solution d'eau douce à 1 µg.L ⁻¹) et Lee <i>et al.</i> (2012) (OCDE n° 301 C)	

* expérimental

** modélisé

3.2. Module B : pharmacocinétique et identification des métabolites d'intérêt chez l'Homme

Par voie orale, l'absorption du diclofénac chez l'Homme est rapide et totale. Le pic plasmatique est constaté dans la première heure post-absorption. Cette molécule est fortement liée aux protéines plasmatiques (> 99 %), et majoritairement à l'albumine (Chamouard *et al.* 1985, Fowler 1979).

Le diclofénac est éliminé rapidement (temps de demi-vie de 1 à 3 heures) (Derendorf *et al.* 1986, Lansdorp *et al.* 1990), majoritairement par voie urinaire (environ 60 %). Il subit un métabolisme hépatique, en partie par glucuroconjugaison de la molécule inchangée, mais surtout par hydroxylation et par méthylation simple et multiple. Ces réactions entraînent la formation de différents métabolites phénoliques (3'-hydroxy, 4'-hydroxy, 5-hydroxy, 4',5-dihydroxy et 3'-hydroxy-4'-méthoxydiclofénac) qui sont éliminés pour la plupart sous forme glucuroconjuguée. Les principaux métabolites décrits chez l'Homme ainsi que les pourcentages d'excrétion observés sont listés dans le tableau de l'annexe 5. Les concentrations plasmatiques de ces métabolites sont 4 à 30 fois plus faibles que celles du diclofénac (Degen *et al.* 1988). Sawchuk *et al.* (1995) montrent que suite à l'absorption par voie orale de 150 mg de diclofénac par des volontaires sains, le 4'-hydroxydiclofénac représente 16 (\pm 3) % de la dose initiale, le 5-hydroxydiclofénac 6,1 (\pm 1,6) % et le 3'-hydroxydiclofénac 2 (\pm 0,9) %. Le diclofénac non métabolisé représente 6,2 (\pm 1,8) % de la dose ingérée. Ces résultats confirment ceux obtenus par Schneider et Degen (1981). Dans différents modèles animaux, le 3'-hydroxydiclofénac ainsi que le métabolite majoritaire chez l'Homme, le 4'-hydroxydiclofénac, présentent une activité pharmacologique moindre que le diclofénac (1/200^e à 1/15^e de l'activité de la molécule mère) (EMA 2003). Par ailleurs, l'activité pharmacologique *in vivo* chez le rat est 10 à 50 fois moindre que celle du diclofénac pour le 4'-hydroxydiclofénac, le 5-hydroxydiclofénac et le 3'-hydroxydiclofénac tandis que cette activité est nulle pour les métabolites 4',5-dihydroxydiclofénac et 3'-hydroxy-4'-méthoxydiclofénac (Wiesenberg-Boettcher *et al.* 1991).

Wilson *et al.* (2018) ont récemment établi le profil métabolique du diclofénac chez des souris « humanisées » aussi bien dans les urines que dans la bile ou encore les fèces. Ils ont identifié une cinquantaine de métabolites après administration orale d'une dose unique de diclofénac (10 mg.kg⁻¹). Il s'agit de la description la plus complète du profil métabolique du diclofénac mais aucune quantification n'est décrite dans cette étude.

Considérant les pourcentages d'excrétion et les activités pharmacologiques, le 4'-hydroxydiclofénac est considéré comme un métabolite d'intérêt et est pris en compte dans la suite de l'évaluation des risques sanitaires (ERS).

3.3. Module C : devenir dans l'environnement et dans les stations de traitement des eaux - Identification des produits de transformation pertinents

3.3.1. Devenir dans l'environnement

3.3.1.1. Sources

Les stations de traitement des eaux usées (STEU) constituent la principale source de diclofénac dans l'environnement, l'utilisation de traitements conventionnels ne permettant pas d'éliminer totalement la molécule présente dans les eaux usées. Les taux d'abattement varient généralement entre 20 et 50 % (Petrie *et al.* 2013, Verlicchi, Al Aukidy, et Zambello 2012, Ziyilan et Ince 2011). Toutefois, certains abattements négatifs décrits dans la littérature sont expliqués par Lee *et al.* (2012), par la probable déconjugaison de métabolites glucuronides en la molécule parente. En utilisant un bioréacteur aérobie et des molécules marquées au ¹⁴C, Bouju *et al.* (2016) ont montré que la biodégradation du diclofénac conduit à la formation de quatre sous-produits plus polaires que la molécule parente, dont le 4'-hydroxydiclofénac. Le 4'-hydroxydiclofénac est plus rapidement biodégradé que le diclofénac et sa formation peut représenter l'étape limitante dans la cinétique de biodégradation de la molécule mère. La formation d'un dérivé nitroso et d'un dérivé nitré du

diclofénac a aussi été mise en évidence dans les bassins à boues activées par Osorio *et al.* (2016) lors des réactions de nitrification et/ou de dénitrification. Les données obtenues sur les rares réalisations industrielles existantes (AERMC 2017, Hollender *et al.* 2009) et sur des unités pilotes (Altmann *et al.* 2014, Schaar *et al.* 2010) ont montré que l'ozonation permet d'atteindre des rendements d'élimination du diclofénac compris entre 80 et 100 % avec des doses d'ozone variant entre 0,2 et 0,6 mg O₃.mg⁻¹ de carbone organique dissous (COD). Un traitement tertiaire par du charbon actif (Altmann *et al.* 2014, Mailler *et al.* 2016) à des taux de traitement de 10 à 20 mg.L⁻¹ (soit environ 0,4 à 0,8 mg.mg⁻¹ COD) permet d'obtenir des rendements d'élimination du diclofénac compris entre 70 et 85 %.

Les sites de production pharmaceutique constituent également une source potentielle d'émission de diclofénac dans l'environnement, *via* les réseaux d'assainissement publics lorsque les usines y sont connectées sans pré-traitement des effluents, ou directement par les rejets des effluents industriels lorsque les usines possèdent leur propre STEU (Lonappan *et al.* 2016).

Les sols sont susceptibles d'être contaminés par les eaux usées traitées par assainissement autonome et par l'épandage de boues de STEU. Ils peuvent à leur tour être une source de contamination des cours d'eau et des eaux souterraines par le diclofénac et ses métabolites en raison des phénomènes de ruissellement lors des épisodes pluvieux et par lessivage des sols (Lonappan *et al.* 2016).

3.3.1.2. Persistance et mobilité du diclofénac dans l'environnement

L'hydrolyse du diclofénac est peu documentée dans la littérature scientifique. Koumaki *et al.* (2015) ont montré qu'elle varie peu en fonction de la température : dans une eau pure dopée à 2 µg.L⁻¹ de diclofénac et placée à l'obscurité à 8 et 17°C et en moyenne, les temps de demi-vie observés variaient de 99 à 115,5 heures.

Sa biodégradation est lente en conditions aérobies et très faible en conditions anaérobies. Poirier-Larabie, Segura, et Gagnon (2016) ont étudié la biodégradation du diclofénac et de certains de ses produits de transformation à l'obscurité en conditions environnementales contrôlées. En conditions aérobies, une diminution de 42 % de la concentration en diclofénac a été observée après 57 jours d'exposition. En conditions anaérobies, aucune dégradation significative n'a été observée après 70 jours d'exposition.

Contrairement au processus de biodégradation, la photodégradation peut contribuer à l'élimination rapide du diclofénac dans les milieux naturels. Buser, Poiger, et Müller (1998) ont par exemple déterminé un temps de demi-vie par photodégradation inférieur à une heure pour le diclofénac dans des échantillons d'eau de lac dopée à 1 µg.L⁻¹ et exposés en laboratoire à la lumière naturelle (en octobre et à une latitude 47°N). Certaines molécules naturelles photosensibilisantes peuvent jouer un rôle dans les processus de photodégradation indirecte du diclofénac. Andreatti, Marotta, et Paxéus (2003) ont montré un temps de demi-vie du diclofénac entre 0,3 et 5 jours en fonction de l'ensoleillement, qui pouvait être jusqu'à 1,6 fois plus court en présence de nitrates à des concentrations de 10 mg.L⁻¹. À l'inverse, une concentration en acide humique de 5 mg.L⁻¹ a réduit le taux de photodégradation en absorbant la lumière (temps de demi-vie 2,2 fois plus long).

Le diclofénac peut également subir des phénomènes d'adsorption sur les sols et les sédiments. Scheytt *et al.* (2005b) ont montré qu'il est peu mobile dans des sédiments naturels sableux contenant de faibles teneurs en carbone organique (0,0013 à 0,002 kg.kg⁻¹). Chefetz, Mualem, et Ben-Ari (2008) ont observé les facteurs de rétention du diclofénac les plus élevés dans les cinq premiers centimètres de sol, possiblement à cause de phénomènes d'adsorption sur la matière organique contenue dans le sédiment.

3.3.1.3. Formation de produits de transformation du diclofénac dans l'environnement

Poirier-Larabie, Segura, et Gagnon (2016) ont montré qu'en conditions aérobies le diclofénac était dégradé par des mécanismes redox et formait un produit hydroxylé (5-hydroxydiclofénac), un produit décarboxylé (diclofénac décarboxylé) et un produit nitrosé (nitrosodiclofénac). Le 5-hydroxydiclofénac était persistant et sa concentration augmentait au-delà de 57 jours d'exposition. Les deux autres produits de dégradation étaient également persistants mais leurs concentrations restaient stables entre 14 et 57 jours d'exposition. En conditions anaérobies, le seul produit de dégradation observé était le produit nitrosé, commun aux conditions aérobies. Gröning *et al.* (2007) ont étudié la biodégradation du diclofénac dans des sédiments de rivière en conditions aérobies et ont observé l'apparition de trois produits de transformation : le 4'-hydroxydiclofénac, le 5-hydroxydiclofénac et la 5-hydroxydiclofénac quinone imine. Dans les nappes d'eau souterraines, le diclofénac peut être transformé en nitrodiclofénac lorsque les conditions environnementales permettent une dénitrification (Barbieri *et al.* 2012). Chiron et Duwig (2016) ont montré la présence de N-nitrosodiclofénac (0 à 8 ng.L⁻¹), de 5-nitrodiclofénac (16 à 35 ng.L⁻¹) et de diclofénac (24 à 54 ng.L⁻¹) dans trois eaux souterraines en Bolivie se trouvant en conditions anoxiques. Ils ont démontré en laboratoire que ces dérivés azotés du diclofénac sont formés lors des réactions de dénitrification en conditions strictement anoxiques.

Plusieurs produits de transformation issus de la phototransformation du diclofénac ont été identifiés (Agüera *et al.* 2005, Moore *et al.* 1990, Qin *et al.* 2012). Agüera *et al.* (2005) ont ainsi mis en évidence six produits de photodégradation qui seraient issus de réactions de cyclisation, de décarboxylation, d'oxydation de la chaîne alkyle et de substitution de l'atome de chlore notamment. En effet, le processus majeur de phototransformation est la photocyclisation du carbazole monohalogéné (Eriksson, Svanfelt, et Kronberg 2010). La plupart des produits de décomposition photochimiques sont représentés par deux structures principales : les dérivés 2-chloro- et 2,6-dichlorodiphénylamine ainsi que les dérivés 8-hydroxy- et 8-chlorocarbazole (Moore *et al.* 1990, Agüera *et al.* 2005).

Scheurell *et al.* (2009) ont mis en évidence la présence de cinq produits de transformation et métabolites dans les rivières Malir et Lyari (Karachi, Pakistan). Le 3'-hydroxydiclofénac et l'acide 8-chlorocarbazole-1-yl-éthanoïque ont été quantifiés dans les échantillons d'eau de ces rivières à des concentrations de 0,08 à 0,3 µg.L⁻¹ et de 0,03 à 0,4 µg.L⁻¹ respectivement. Les 4'- et 5-hydroxydiclofénac ainsi que le 1-(2,6-dichlorophényl)-1,3-dihydro-2H-indole-2-one ont été quantifiés à des concentrations variant de 0,4 à 1,8, de 0,01 à 0,3, et de 0,02 à 0,2 µg.L⁻¹ respectivement. Les dérivés hydroxy semblent refléter, selon Scheurell *et al.* (2009), les excrétions humaines *via* les eaux usées domestiques alors que les dérivés chlorocarbazole sont reliés à la photolyse abiotique du diclofénac.

Quelques produits de transformation du diclofénac seraient plus toxiques pour la faune et la flore que le diclofénac lui-même (Lonappan *et al.* 2016). Les produits de phototransformation M-5,58 et 2-[2-(chlorophényl)amino]benzaldéhyde (CPAB) montrent ainsi une toxicité pour la reproduction des algues six à dix fois supérieure à celle du parent (Schmitt-Jansen *et al.* 2007, Schulze *et al.* 2010).

3.3.1.4. Concentrations en diclofénac dans les eaux continentales

Bien que des études ponctuelles de la contamination des eaux continentales françaises aient été publiées dans la littérature, les résultats présentés ici correspondent uniquement à des données issues de bases de données nationales, la base Naïades (<http://naiades.eaufrance.fr/>) pour les eaux de surface et la base ADES (<http://www.ades.eaufrance.fr/>) pour les eaux souterraines.

Dans les eaux de surface, en ne considérant que les données contrôlées et « correctes » (validées), le diclofénac a été détecté dans 29 % des 30 029 échantillons d'eau de surface analysés entre 2007 et 2018, avec des concentrations pouvant atteindre 2 300 ng.L⁻¹ (percentile 99 : 281 ng.L⁻¹; limite de quantification (LQ) : 1 - 100 ng.L⁻¹) (Naïades 2018).

Dans les eaux souterraines en France, le diclofénac n'est recherché que depuis 2011. Les premières recherches de diclofénac dans les eaux souterraines en France ont été réalisées dans le cadre de la campagne exceptionnelle de 2011. Cette campagne avait pour objectif d'acquérir des données de contamination de molécules peu ou pas recherchées dans les eaux souterraines, mais potentiellement présentes dans cette matrice (Lopez et Laurent 2013). Le diclofénac est plus rarement mis en évidence dans les eaux souterraines que dans les eaux de surface (2 % des 3 414 échantillons analysés entre 2011 et 2018 avec données qualifiées de « correctes » dans ADES). Les concentrations sont généralement plus faibles que celles observées dans les eaux de surface, (concentration maximale : 1 100 ng.L⁻¹ ; percentile 99 : 32,5 ng.L⁻¹ ; LQ : 1 - 50 ng.L⁻¹) (ADES 2018).

3.3.1.5. Conclusions

Les sources principales de contamination des eaux dans l'environnement par le diclofénac sont les STEU, les traitements utilisés ne permettant généralement d'éliminer que 20 à 50 % de la molécule présente dans les eaux usées brutes.

Les processus de dégradation majoritaires dans l'environnement sont la photodégradation et l'hydrolyse.

Considérant la formation possible de nombreux dérivés dans l'environnement, il est nécessaire de s'intéresser aussi aux effets potentiels des métabolites et produits de transformation du diclofénac. Ceux-ci sont en effet encore mal connus et peu étudiés, notamment en raison de la difficulté que représente l'analyse chimique de ces molécules, du fait de l'absence d'étalons disponibles pour leur quantification précise et des faibles concentrations (de l'ordre du ng.L⁻¹) auxquelles ils sont généralement présents dans l'environnement.

La présence du 4'-hydroxydiclofénac dans des effluents de STEU utilisant des traitements biologiques renforce la décision de tenir compte de cette molécule dans la suite de l'ERS.

3.3.2. Devenir dans les unités de production d'EDCH – Effets des traitements de l'eau

À pH > 6,5, le diclofénac est présent dans l'eau sous forme anionique qui est une forme plus soluble et plus polaire que la forme acide non ionisée. Ces propriétés peuvent avoir une influence sur les performances des procédés de coagulation, d'adsorption sur charbon actif et de filtration membranaire.

3.3.2.1. Clarification physico-chimique

En réalisant des expériences de coagulation avec une eau de lac (COD = 6,3 mg C.L⁻¹ ; UV_{254 nm} = 0,130 cm⁻¹) dopée avec du diclofénac (30 à 40 µg.L⁻¹), Vieno, Tuhkanen, et Kronberg (2006) obtiennent un rendement d'élimination inférieur à 5 % avec le sulfate d'aluminium (pH 6 ; ≈ 8 mg.L⁻¹ Al) et de l'ordre de 30 % avec le sulfate ferrique à pH plus acide (pH = 4,5 ; ≈ 8 mg.L⁻¹ Fe). Par contre, Ternes *et al.* (2002) n'observent aucune élimination significative avec le chlorure ferrique à pH 7,5. Rigobello *et al.* (2013) ont également montré qu'une coagulation au sulfate d'aluminium (pH 6,5 ; 3,5 mg.L⁻¹ Al) suivie d'une décantation et d'une filtration sur sable n'élimine pas le diclofénac (rendement < 5 %).

3.3.2.2. Filtration membranaire

Le seuil de coupure des membranes de microfiltration et d'ultrafiltration ne permet pas de retenir les micropolluants organiques de faible masse moléculaire comme le diclofénac. En revanche, la nanofiltration ou l'osmose inverse basse pression permettent d'obtenir des taux d'abattement supérieurs à 90 % pour le diclofénac (Radjenović *et al.* 2008, Yangali-Quintanilla *et al.* 2008), principalement en raison des phénomènes de répulsion entre les charges négatives du diclofénac (pKa = 4,15) et des membranes (potentiel zéta négatif) au pH voisin de la neutralité (Bellona *et al.*

2004). Ces procédés ne sont pas encore utilisés très couramment pour l'élimination des micropolluants organiques.

3.3.2.3. Adsorption sur charbon actif

Les données bibliographiques indiquent que le diclofénac est bien éliminé par adsorption sur charbon actif en poudre ou en grains à une échelle pilote (Ternes *et al.* 2002) mais aucune donnée n'est disponible au niveau d'une unité de production d'EDCH. La filtration d'une eau souterraine ($\text{COD} \approx 2 \text{ mg.L}^{-1}$) dopée à 40 ng.L^{-1} sur une colonne de charbon actif en grains (charbon commercial à base de houille, vitesse de filtration : 10 m.h^{-1} , temps de contact en colonne vide : 10 min) n'a conduit à aucune fuite dans l'eau traitée (fuite < 1 %) après un passage de $70 \text{ m}^3 \text{ d'eau.kg}^{-1}$ de charbon actif (soit après environ 33 semaines de filtration) (Ternes *et al.* 2002). Dans le cas des nouveaux procédés d'adsorption sur charbon actif (réacteurs à charbon actif en poudre) mettant en œuvre un remplacement continu du charbon usagé par du charbon vierge, la dose d'adsorbant peut être facilement ajustée afin de ne pas dépasser la concentration maximale souhaitée en micropolluants dans l'eau traitée.

3.3.2.4. Oxydation chimique

- Ozonation

Les valeurs des constantes cinétiques de réaction de l'ozone (k_{O_3}) et des radicaux hydroxyles HO^\bullet générés par l'ozone (k_{HO^\bullet}) sur le diclofénac sont respectivement de l'ordre de $10^6 \text{ M}^{-1}.\text{s}^{-1}$ (Huber *et al.* 2003, Sein *et al.* 2008) et de 7 à $9.10^9 \text{ M}^{-1}.\text{s}^{-1}$ (Huber *et al.* 2003, Wols et Hofman-Caris 2012). Ces valeurs très élevées de constantes cinétiques expliquent que cette molécule est très facilement dégradée lors d'une ozonation avec des taux de traitement en ozone de 0,5 à 1 mg.L^{-1} (Zwiener et Frimmel 2000, Ternes *et al.* 2002, Huber *et al.* 2003). Avec une valeur de k_{O_3} de l'ordre de $10^6 \text{ M}^{-1}.\text{s}^{-1}$, le diclofénac ne peut pas coexister pendant plus de quelques secondes dans l'eau pure avec une concentration en ozone dissous de $0,1 \text{ mg.L}^{-1}$. La vitesse d'oxydation sera limitée par la vitesse de transfert de l'ozone de la phase gazeuse vers la phase aqueuse.

L'ozone moléculaire réagirait préférentiellement sur le groupement NH du diclofénac pour donner un radical aminyl, instable, qui peut réagir avec l'ozone pour donner une iminoquinone (composé D2, annexe 6, figure 1) ou catalyser la décomposition de l'ozone en radicaux hydroxyles (Sein *et al.* 2008). L'ozonation du diclofénac conduit à de nombreux autres sous-produits (annexe 6, figure 1) par des réactions d'oxydation, d'hydroxylation, de formylation et de rupture de liaison C-N (Coelho *et al.* 2009).

- Chloration

Les études cinétiques de chloration réalisées en laboratoire, avec des solutions de diclofénac préparées dans l'eau pure, ont montré que les valeurs de constantes cinétiques apparentes (k_{app}) de réaction du chlore sur le diclofénac sont faibles et qu'elles diminuent lorsque le pH passe de 6 ($k_{\text{app}} \approx 4 \text{ M}^{-1}.\text{s}^{-1}$) à 8 ($k_{\text{app}} \approx 0,5 \text{ à } 1 \text{ M}^{-1}.\text{s}^{-1}$) (Soufan, Deborde, et Legube 2012, Dong *et al.* 2018).

Sichel, Garcia, et Andre (2011) obtiennent un rendement d'élimination de 30 % dans l'eau pure avec un taux de traitement en chlore (Cl_2) de 6 mg.L^{-1} à pH 7 et après 15 min de contact. Ce résultat (une seule expérience) correspond à une valeur de k_{app} de l'ordre de $4 \text{ M}^{-1}.\text{s}^{-1}$ qui est du même ordre de grandeur que les valeurs déterminées par Soufan, Deborde, et Legube (2012) et Dong *et al.* (2018). Pour des valeurs de k_{app} comprises entre 0,5 et $4 \text{ M}^{-1}.\text{s}^{-1}$, le rendement d'élimination serait de l'ordre de 1 à 10 % dans un réacteur de chloration (pour $[\text{Chlore libre}] = 0,5 \text{ mg.L}^{-1}$ et $t = 60 \text{ min}$, $\text{C.t} = 30 \text{ mg Cl}_2.\text{L}^{-1}.\text{min}$) ou de l'ordre de 6 à 38 % dans le réseau de distribution (pour $[\text{Chlore libre}] = 0,1 \text{ mg.L}^{-1}$ et $t = 24 \text{ h}$, $\text{C.t} = 144 \text{ mg Cl}_2.\text{L}^{-1}.\text{min}$).

La présence d'ions bromure accélère la vitesse de réaction car le brome libéré par l'oxydation très rapide des ions bromure par le chlore est environ 3 000 à 3 700 fois plus réactif sur le diclofénac ($k_{app} = 9320 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ à pH 7) que le chlore libre (Dong *et al.* 2018). Le rendement d'élimination du diclofénac lors de la chloration des EDCH dépendra de la teneur en ions bromure et de la concentration en composés réactifs avec le brome. Le diclofénac pourrait ainsi être très significativement dégradé dans les réacteurs de chloration (pour $C.t = 30 \text{ mg Cl}_2 \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}$) et dans les réseaux de distribution pour des eaux faiblement chargées en matière organique et chargées en ions bromure (quelques dizaines de $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$).

Comme le montre la figure 2 en annexe 6, l'action du chlore ou du brome sur le diclofénac conduit à plusieurs sous-produits organohalogénés par réactions d'halogénéation, d'hydroxylation et de décarboxylation (Miyamoto, Zahid, et Utrecht 1997, Soufan, Deborde, et Legube 2012, Dong *et al.* 2018).

- Oxydation par le dioxyde de chlore

Les données bibliographiques montrent que le dioxyde de chlore réagit très rapidement avec le diclofénac car les valeurs des constantes cinétiques d'ordre 2 de réaction de ClO_2 sont supérieures à $10^3 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ à pH voisin de la neutralité ($k_{app} = 1,05 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$, Huber *et al.* (2005); $k_{app} = 1,51 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$, Wang *et al.* (2015)). Cette forte réactivité explique que le traitement d'une eau de lac (COD = $1,6 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, pH 8) dopée par du diclofénac ($0,3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) et du ClO_2 ($0,5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$) conduit à une élimination totale du diclofénac en moins de 10 minutes (Huber *et al.* 2005).

La réaction avec le ClO_2 conduit à des sous-produits de réaction décarboxylés, hydroxylés et chlorés à deux cycles aromatiques ainsi qu'à des composés phénoliques monocycliques (Wang *et al.* 2015, Wang *et al.* 2014) (annexe 6, figure 3). Les mécanismes réactionnels ne sont pas précisément connus et pourraient faire intervenir des réactions radicalaires (Wang *et al.* 2015).

3.3.2.5. Photodégradation par les rayonnements ultra-violet (UV)

Les données bibliographiques indiquent que le diclofénac absorbe fortement les rayonnements UV entre 200 et 320 nm (Lekkerkerker-Teunissen *et al.* 2012, Salgado *et al.* 2013) et en particulier avec une bande maximale d'absorption centrée vers 275 nm ($\epsilon_{275\text{nm}} = 10\,740 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, Meite *et al.* (2010)). À 254 nm, les valeurs de $\epsilon_{254\text{nm}}$ publiées dans la littérature sont de l'ordre de $4\,900 \pm 1\,300 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ (Meite *et al.* 2010, Wols et Hofman-Caris 2012, Salgado *et al.* 2013) et les valeurs pour le terme $\epsilon_{254\text{nm}} \Phi_{254\text{nm}}$ de l'ordre de $1\,500 \pm 200 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$. Pour cette valeur de $\epsilon_{254\text{nm}} \Phi_{254\text{nm}}$, le rendement d'élimination du diclofénac lors de la désinfection des EDCH par des lampes UV à basse pression à la dose recommandée de $400 \text{ J} \cdot \text{m}^{-2}$ serait de l'ordre de 40 (± 6) %. Avec des lampes à moyenne pression, Canonica, Meunier, et von Gunten (2008) ont obtenu un rendement d'élimination du diclofénac de 26 (± 5) % pour une dose UV équivalente à 254 nm de $400 \text{ J} \cdot \text{m}^{-2}$. Ces études montrent une dégradation significative du diclofénac.

La photolyse du diclofénac conduit à la formation de nombreux sous-produits résultant de réactions de déchloration, de cyclisation, de décarboxylation, d'hydroxylation (Keen *et al.* 2013, Salgado *et al.* 2013), ainsi que de réactions d'époxydation et de dimérisation (Keen *et al.* 2013) (annexe 6, figure 4). La formation d'époxydes indique la participation de l'oxygène singulet ($^1\text{O}_2$) et de l'oxygène dissous dans la photodégradation du diclofénac (Keen *et al.* 2013).

3.3.2.6. Conclusions

La clarification physico-chimique a peu d'effet sur le diclofénac.

Le diclofénac peut être très facilement dégradé au sein des unités de production d'EDCH par oxydation chimique par l'ozone et par le dioxyde de chlore. En présence d'ions bromure, le diclofénac est susceptible d'être dégradé significativement par chloration lors de la désinfection en

sortie de production ou dans le réseau de distribution. En revanche, en l'absence d'ions bromure, il est relativement stable en présence de chlore libre.

La désinfection par rayonnements UV à la dose de 400 J.m⁻² conduit à un rendement de dégradation compris entre 20 et 40 %.

Tous ces procédés ont l'inconvénient de conduire à la formation de nombreux sous-produits de dégradation possédant encore deux voire quatre noyaux aromatiques (dimères) dans le cas d'une irradiation UV.

Le diclofénac peut aussi être éliminé de l'eau sans dégradation par les procédés membranaires (nanofiltration et osmose inverse) et par adsorption sur charbon actif.

À ce stade, les données ne permettent pas d'identifier un produit de transformation d'intérêt pour la suite de l'ERS.

3.4. Module D : évaluation de l'exposition de l'Homme *via* l'EDCH et l'alimentation

3.4.1. *Via* les eaux de consommation

Les données existantes sur les concentrations en diclofénac dans les EDCH et les eaux minérales naturelles en France et en Europe sont présentées dans le tableau II.

Ces résultats donnent une image ponctuelle de la contamination des EDCH par cette molécule.

Afin de déterminer l'exposition journalière de la population française, les données de la base Sise-Eaux (modalités d'extraction précisées en annexe 7) ont été retenues puisqu'elles couvrent une partie significative du territoire national. En se plaçant dans un scénario maximaliste, l'exposition journalière maximale considérée est égale à la concentration maximale (C_{max}) renseignée dans la base de données, soit 3 ng.L⁻¹. Bazus *et al.* (2016) montrent cependant qu'en France, localement et ponctuellement, des valeurs supérieures peuvent être observées, jusqu'à 80 ng.L⁻¹.

En l'absence de donnée de contamination dans les EDCH, l'exposition journalière au 4'-hydroxydiclofénac n'a pas pu être estimée.

Tableau II. Concentrations en diclofénac dans des eaux de consommation (eaux du robinet, eaux de source (ES), eaux rendues potables par traitement (ERPT) et eaux minérales naturelles (EMN)) en France et en Europe.

Référence	Type d'eau de consommation	Origine	n	LD (ng.L ⁻¹)	LQ (ng.L ⁻¹)	Fréquence de détection (> LD en %)	Fréquence de quantification (> LQ en %)	Concentration maximale (ng.L ⁻¹)
Eau du robinet - France								
Anses (2011)	Eau du robinet	France (métropole)	285	3	10	0	0	< LD
Bazus <i>et al.</i> (2016)	Eau du robinet	France (8 filières de traitement en Bretagne)	100	-	6	-	20	80
Sise-Eaux (2012-2018)	Eau du robinet	France (6 départements*)	94	-	-	-	-	3
Eau du robinet – autres pays européens								
Azzouz et Ballesteros (2013)	Eau du robinet	Espagne	36	0,02	0,06	-	0	< LQ
Barbosa <i>et al.</i> (2016)	Eau du robinet	Portugal	13	0,17	0,52	54	-	7,87
Kot-Wasik, Jakimska, et Śliwka-Kaszyńska (2016)	Eau du robinet	Pologne	42	3,02	9,05	-	2	114,3
Eaux embouteillées								
Lardy-Fontan <i>et al.</i> (2017)	ES et ERPT	France et Europe	84	2	5	-	0	< LD
Le Coadou <i>et al.</i> (2017)	EMN et ES	France (métropole et DROM : Réunion, Nouvelle Calédonie)	40	-	5	-	0	< LD
Lardy-Fontan <i>et al.</i> (2017)	EMN	France et Europe	82	2	5	-	0	< LD

LD : limite de détection ; LQ : limite de quantification, n : nombre d'échantillons analysés

* Aquitaine, Bretagne, Champagne Ardennes, Midi Pyrénées, Pays Loire, Poitou Charentes

3.4.2. Via l'alimentation

Peu de données d'exposition humaine au diclofénac *via* l'alimentation sont disponibles.

Aucune donnée de contamination chez les animaux d'élevage n'est disponible. Une seule étude recherchant le diclofénac dans les produits de la mer en Europe a été publiée par Álvarez-Muñoz *et al.* (2018), qui ont analysé des molécules pharmaceutiques dans des échantillons crus ou cuits appartenant à 12 catégories de produits de la mer commercialisés dans toute l'Union européenne. Le diclofénac n'a pas été détecté dans les 42 échantillons analysés où il était recherché (limites de détection 0,19 à 0,65 ng.g⁻¹ de poids sec).

3.1. Module E : effets biologiques

3.1.1. Effet biologique recherché

Le diclofénac est un AINS dérivé de l'acide phénylacétique. Il agit par inhibition de la production de prostaglandines du fait de l'inhibition non sélective de cyclooxygénases (COX-1 et COX-2). Il présente les propriétés thérapeutiques suivantes : activité antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire et antiagrégant plaquettaire.

La posologie maximale chez l'adulte est de 150 mg.j⁻¹ et chez l'enfant de plus de 17 kg est comprise entre 2 et 3 mg.kg⁻¹.j⁻¹. Les voies d'administration sont la voie orale, rectale, intra-musculaire ou topique. La posologie minimale conseillée chez l'adulte par voie orale est de trois prises journalières de 12,5 mg soit 37,5 mg.j⁻¹.

3.1.2. Autres effets biologiques

Les effets indésirables du diclofénac les plus fréquents⁴ ($\geq 1/100$ et $< 1/10$) rapportés dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP)⁵ (Ansm 2017) sont des nausées, des vertiges, des diarrhées ainsi qu'une élévation des transaminases sériques. D'autres effets indésirables d'une fréquence comprise entre $\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$ ont été décrits, tels que des douleurs épigastriques, de la somnolence et des effets cardiaques (infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque) et, plus rarement ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$), des hépatites et des troubles digestifs de type ulcère gastro-duodéal et hémorragie digestive. Des troubles hématologiques très rares ($< 1/10\ 000$) ont été déclarés (dont thrombopénie avec ou sans anémie, leucopénie, agranulocytose). Des troubles rénaux de fréquence indéterminée tels que de la rétention hydrosodée et de l'insuffisance rénale aigüe (Vidal® 2018) ont aussi été observés. Le RCP précise que le diclofénac est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à la substance active, des antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive, un ulcère gastro-duodéal en évolution, une insuffisance cardiaque, hépatocellulaire ou rénale sévère.

Plusieurs études épidémiologiques ont évalué de façon plus approfondie certains de ces effets (la stratégie de recherche bibliographique est présentée en annexe 8). Les principaux résultats sont résumés ci-après.

Afin d'évaluer les bénéfices potentiels d'une nouvelle forme faiblement dosée de diclofénac par voie orale (18 mg) récemment autorisée aux États-Unis, Odom *et al.* (2014) ont étudié la relation entre la dose de diclofénac administrée par voie orale et le risque d'effets gastro-intestinaux et cardiovasculaires pour des posologies classiques (50, 100 et 150 mg.j⁻¹). Pour cela, ils ont réalisé une méta-régression basée sur deux revues systématiques récentes de la littérature (Castellsague *et al.* 2012, McGettigan et Henry 2011). Ces revues compilent de nombreuses études d'observation examinant les risques d'évènements gastro-intestinaux (59 études) et cardiovasculaires majeurs (51 études) associés à l'utilisation d'AINS par voie orale aux posologies classiques. Les résultats du modèle de méta-régression montrent qu'il existe une relation dose-dépendante entre la dose journalière de diclofénac et le risque d'effets gastro-intestinaux (principalement de type ulcère

⁴ La fréquence des effets indésirables est rapportée à un nombre de personnes susceptibles de présenter l'effet lors d'un traitement à des doses thérapeutiques.

⁵ Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) est un ensemble d'informations plus particulièrement destiné au professionnel de santé et constituant une des annexes de la décision d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament (Ansm 2019). Il liste notamment tous les effets indésirables recensés après utilisation à des doses thérapeutiques au cours du cycle de vie du médicament, c'est à dire ceux identifiés lors des études cliniques, et ceux déclarés une fois le médicament commercialisé *via* le système de pharmacovigilance, par les entreprises du médicament, les professionnels de santé et les patients.

gastro-intestinal compliqué) à partir de 50 mg, et entre la dose journalière de diclofénac et le risque d'effets cardiovasculaires (principalement de type infarctus aigu du myocarde) à partir de 75 mg.

Bhala *et al.* (2013) ont décrit une augmentation de la survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs d'environ 30 % ($p = 0,0036$) ainsi qu'une augmentation d'environ 75 % du risque d'évènements coronariens ($p = 0,0032$) suite à la prise de diclofénac à haute dose (150 mg), sur la base d'une méta-analyse de 280 essais cliniques d'AINS *versus* placebo. Les résultats de cette étude montrent aussi que la prise de diclofénac était associée à un risque accru de complications gastro-intestinales hautes par rapport au placebo ($p = 0,0106$).

Schmidt, Sørensen, et Pedersen (2018) ont observé, après analyse de 252 études de cohortes réalisées au Danemark, une augmentation de 50 % de la survenue d'évènements cardiovasculaires (arythmies supraventriculaires avec fibrillation ou flutter auriculaire, accident vasculaire cérébral, infarctus aigu du myocarde, arrêt cardiaque) lors de la prise de diclofénac comparativement à l'absence de prise d'AINS, et ce quel que soient le sexe ou l'âge des patients. L'effet était présent lors de l'utilisation de faibles doses (< 100 mg) mais apparaissait plus important lors de l'utilisation de fortes doses (≥ 100 mg) (tendance non statistiquement significative).

Trelle *et al.* (2011) ont réalisé une méta-analyse de 31 essais cliniques regroupant 116 000 patients traités par les AINS (dont 28 000 patients par le diclofénac). Les résultats montrent que le diclofénac est associé à un risque accru d'accident vasculaire cérébral et de décès dû à une cause cardiovasculaire.

Laine *et al.* (2009) ont étudié les atteintes hépatiques liées à la prise de diclofénac chez 17 289 patients arthritiques suivis sur une période moyenne de 18 mois au cours de trois essais cliniques randomisés en double aveugle. Les résultats confirment l'association entre l'administration de 150 mg de diclofénac et l'élévation des transaminases sériques (plus de trois fois la valeur normale supérieure) chez plus de 3 % des patients traités régulièrement. Une augmentation des transaminases au-delà de 10 fois la valeur normale supérieure, marqueur d'atteinte hépatocellulaire, a été identifiée chez 0,5 % des patients traités. La plupart des augmentations des transaminases sériques sont survenues dans les 4 à 6 premiers mois de traitement par le diclofénac et les cas sévères étaient exceptionnels. Il est à noter que le groupe de comparaison, dans ces études, utilisait un autre AINS, l'étoricoxib, sans groupe témoin placebo.

Le RCP (Ansm 2017) précise que, pendant la grossesse, le diclofénac est formellement contre-indiqué à partir de la 24^e semaine d'aménorrhée. L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus. Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement. Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (cinq mois révolus), tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à des effets toxiques cardiopulmonaires (hypertension artérielle pulmonaire avec fermeture prématurée du canal artériel) et à un dysfonctionnement rénal pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale avec oligohydramnios (diminution pathologique du volume de liquide contenu dans la cavité amniotique par rapport à l'âge de la grossesse). Tous les AINS peuvent également exposer la mère et le nouveau-né, en fin de grossesse, à un allongement éventuel du temps de saignement, du fait d'une action anti-agrégante plaquettaire pouvant survenir même après administration de très faibles doses de médicament et à une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé (Vidal® 2018). Jusqu'au cinquième mois de grossesse, le diclofénac ne doit être utilisé que s'il est indispensable, à la dose efficace la plus faible et pendant la durée la plus courte possible.

Les études portant sur la sécurité des AINS pendant la grossesse ont principalement ciblé jusqu'à présent le risque de fausse-couche et de malformations cardiaques lors d'une exposition en début de grossesse. Lors d'une exposition en fin de grossesse, le risque de fermeture prématurée du canal artériel et la diminution de la fonction rénale chez le nouveau-né ont été particulièrement étudiés.

Cependant, les études s'intéressant aux effets spécifiques d'une seule molécule restent assez rares (Nezvalová-Henriksen, Spigset, et Nordeng 2013).

Une étude de cohorte réalisée au sein de la population norvégienne (Nezvalová-Henriksen, Spigset, et Nordeng 2013) a montré une association entre l'administration de diclofénac aux deuxième et troisième trimestres de grossesse et une augmentation de la probabilité de survenue de saignements vaginaux et d'hémorragies sur cette même période ainsi que post-partum ($p < 0,05$). L'utilisation de diclofénac pendant le deuxième trimestre de grossesse était également associée à un faible poids de naissance, association jugée non statistiquement significative une fois les comparaisons multiples prises en compte. Aucune association significative avec une fermeture du canal artériel ou une hémorragie intraventriculaire n'a été mise en évidence lors des analyses de régression logistique ($p > 0,05$). Cependant, trois cas de fermeture du canal artériel et un cas d'hémorragie ventriculaire lors d'une utilisation de diclofénac au dernier trimestre de grossesse ont été recensés. À noter qu'aucun risque de malformation congénitale n'a été rapporté suite à l'utilisation de diclofénac pendant toute la grossesse ou uniquement lors du premier trimestre.

Dans la littérature, plusieurs cas de fermeture prématurée du canal artériel ont été décrits suite à la prise de diclofénac aux premier et deuxième trimestres de grossesse (Shastri, Abdulkarim, et Clarke 2013), au troisième trimestre de grossesse (Aker, Brantberg, et Nyrnes 2015) et en fin de grossesse (Auer *et al.* 2004, Siu et Lee 2004).

Tanaka *et al.* (2016) ont modélisé les effets de constriction du canal artériel fœtal du diclofénac *via* différentes voies d'administration au cours du troisième trimestre de grossesse au moyen d'un modèle pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD), intégrant des données humaines et animales. Les résultats montrent une fermeture du canal artériel persistante lors d'une administration continue de diclofénac. Pour les formes topiques, en revanche, seuls des effets légers sont prédits. Les auteurs concluent que le modèle permet une évaluation satisfaisante de la toxicité fœtale, bien qu'il nécessite d'être affiné.

En conclusion, le diclofénac, en plus de ses propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires recherchées en thérapeutique, peut être à l'origine chez l'Homme d'effets gastro-intestinaux et cardiovasculaires potentiellement graves aux posologies usuelles. Chez la femme enceinte, son utilisation est déconseillée avant cinq mois de grossesse et contre-indiquée après cinq mois du fait d'un risque de toxicité cardiopulmonaire et rénale pour le fœtus.

3.1.3. Toxicité à doses répétées chez l'animal

Les études de toxicité disponibles chez l'animal ont été recensées à partir du dossier de LMR (limites maximales de résidus) de l'EMA (EMEA 2003) et sont regroupées dans le tableau III.

Tableau III. Études de toxicité à doses répétées chez l'animal (EMEA 2003).

Molécule	Espèce animale	Voie et durée d'administration	Dose	Observation	Dose critique
Diclofénac sodium	Rat Fisher F-344	Orale 13 semaines	0,5 ; 2,5 et 5 $\text{mg.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$	Pas de toxicité à 0,5 et 2,5 $\text{mg.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$ Atteinte hépatique à 5 $\text{mg.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$	DSENO : 2,5 $\text{mg.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$
Diclofénac sodium	Chien Beagle 2 mâles et 2 femelles par dose	Orale 4 semaines	0,3 et 1 $\text{mg.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$	Atteinte rénale dès 0,3 $\text{mg.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$ Atteinte du tractus gastro-intestinal Un animal sacrifié à la plus forte dose	DMENO : 0,3 $\text{mg.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$
Diclofénac sodium	Chien Beagle 4 mâles et 4 femelles par dose	Gavage 13 semaines	0,03 ; 0,1 et 0,3 $\text{mg.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$	Aucun signe de toxicité	DSENO : 0,3 $\text{mg.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$
Diclofénac sodium	Chien Beagle 4 mâles et 4 femelles par dose	Intramusculaire 13 semaines Période de récupération de 28 jours à la forte dose	0,1 ; 0,5 et 1 $\text{mg.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$	1 mort à la plus forte dose Atteinte hématologique à la plus forte dose Atteinte du tractus gastro-intestinal à 0,5 et 1 $\text{mg.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$ Disparition des signes de toxicité après 28 jours de récupération	DSENO : 0,1 $\text{mg.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$

DMENO : dose minimale avec effet nocif observé ; DSENO : dose sans effet nocif observé

Des atteintes rénales, hématologiques et gastro-intestinales ont été mises en évidence chez le chien. Les doses sans effet nocif observé (DSENO) correspondantes varient entre 0,1 et 0,3 $\text{mg.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Chez le rat, la seule étude réalisée met en évidence une atteinte hépatique, observée à la plus forte dose testée, soit 5 $\text{mg.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Pour cette étude, la DSENO est de 2,5 $\text{mg.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

3.1.4. Mutagénicité et cancérogénicité

Les essais *in vitro* et *in vivo* référencés dans le résumé de LMR de l'EMEA (2003) et dans la fiche produit de Novartis (2012) n'ont pas mis en évidence d'activité mutagène ou génotoxique pour le diclofénac. Les résultats obtenus sont résumés ci-dessous ; les conditions et résultats expérimentaux ne sont détaillés pour aucun des tests réalisés par l'EMEA et Novartis.

- EMEA (2003) :
 - test de mutation réverse sur *Salmonella* Typhimurium (test d'Ames) : absence de mutations observées ;
 - test d'aberration chromosomique sur lymphocytes humains, réalisés avec et sans activation métabolique : absence d'aberrations chromosomiques ;
 - test des micronoyaux *in vivo* sur moelle osseuse de souris : test négatif ;
- Novartis (2012) : études de mutagénicité (dont test d'Ames) : tests négatifs.

Par ailleurs, Kadotani, Arisawa, et Maruyama (1984) et Kuboyama et Fujii (1992) ont mis en évidence une activité mutagène faible :

- Kadotani, Arisawa, et Maruyama (1984) :
 - test d'Ames sur *Salmonella* Typhimurium (souches TA1537, TA1538 et TA98) : test négatif ;
 - essai Rec (Rec-assay) utilisant *Bacillus subtilis* (souches H17 (rec⁺) et M45 (rec⁻)) : activité mutagène faible ;
- Kuboyama et Fujii (1992) :
 - test d'Ames sur *Salmonella* Typhimurium (souches TA100 et TA98) : test négatif ;
 - essai Rec (Rec-assay) utilisant *Bacillus subtilis* (souches H17 (rec⁺) et M45 (rec⁻)) : activité mutagène faible.

Concernant la cancérogénicité, Novartis (2012, 2016) mentionne plusieurs études sans détailler le protocole expérimental :

- des études à long terme chez des rats exposés par voie orale à des doses allant jusqu'à 2 mg.kg_{pc}⁻¹.j⁻¹ qui ne montrent pas d'augmentation significative de l'incidence de tumeurs ;
- une étude sur deux ans chez des souris exposées par voie orale à des doses allant jusqu'à 2 mg.kg_{pc}⁻¹.j⁻¹ qui n'a pas montré de potentiel cancérogène ;
- une étude sur deux ans chez des souris exposées à des doses allant jusqu'à 0,3 mg.kg_{pc}⁻¹.j⁻¹ chez les mâles et 1 mg.kg_{pc}⁻¹.j⁻¹ chez les femelles qui n'a pas montré de potentiel cancérogène.

3.1.5. Toxicité sur la reproduction et le développement

Les données expérimentales disponibles chez l'animal recensées à partir du dossier de LMR de l'EMA (EMA 2003), de la base de données ToxNet, de la fiche d'information de prescription du Voltarène –XR comprimés (Novartis 2016) et d'articles scientifiques, sont présentées dans l'annexe 9 et la stratégie de recherche bibliographique est détaillée dans l'annexe 8.

Chez le rat, espèce pour laquelle le plus grand nombre d'études est disponible, une toxicité maternelle et fœtale est observée après administration de diclofénac sodium ; la DSENO varie entre 0,01 et 5 mg.kg_{pc}⁻¹.j⁻¹. La DSENO la plus faible correspond à une toxicité fœtale (anomalie de fermeture du tube neural) (Momma et Takeuchi 1983).

Chez le lapin, une embryotoxicité, une fœtotoxicité et une toxicité maternelle sont observées après administration de diclofénac ; la DMENO varie entre 2,5 et 10 mg.kg_{pc}⁻¹.j⁻¹.

La seule étude réalisée chez la souris ne révèle pas d'effet tératogène jusqu'à la dose de 20 mg.kg_{pc}⁻¹.j⁻¹.

3.1.6. Cas du métabolite 4'-hydroxydiclofénac

Aucune publication portant sur la toxicité du 4'-hydroxydiclofénac n'a été recensée. Cependant, selon l'EMA (2003), le métabolite majoritaire montre une toxicité aigüe comparable à celle du diclofénac et inhibe la synthèse des prostaglandines à des concentrations 5 à 8 fois plus élevées.

3.2. Module F : détermination des valeurs toxicologiques de référence (VTR)

3.2.1. Diclofénac

Les VTR existantes pour le diclofénac sont présentées dans le tableau IV.

Tableau IV. Valeurs toxicologiques de référence pour le diclofénac.

Source	VTR	Valeur	Méthode	Effets critiques
EMEA (2003)	DJA pharmacologique et toxicologique	0,5 $\mu\text{g.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$	DMENO 0,1 $\text{mg.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$ + FI (200)	non précisé
AWWA (Snyder <i>et al.</i> 2008)	DJA toxicologique	67 $\mu\text{g.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$	DSENO 20 $\text{mg.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$ + FI (300)	tératogénicité

DJA : dose journalière admissible ; FI : facteur d'incertitude

VTR établie par l'EMEA (2003, 2009)

Dans le dossier de LMR établi par l'EMA, une DJA toxicologique et pharmacologique de 0,5 $\mu\text{g.kg}_{\text{pc}}^{-1}$ (30 $\mu\text{g.personne}^{-1}$) a été établie à partir de la DMENO toxicologique et pharmacologique globale de 0,1 $\text{mg.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$ basée sur l'ensemble des études analysées dans le dossier, à laquelle un facteur d'incertitude de 200 a été appliqué. L'effet critique et les modalités d'établissement de ce facteur ne sont pas détaillés.

VTR établie par l'AWWA (Snyder *et al.* 2008)

Une DJA de 67 $\mu\text{g.kg}_{\text{pc}}^{-1}$ a été établie à partir de la DSENO toxicologique (tératogénicité sur souris) de 20 $\text{mg.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$, à laquelle un facteur d'incertitude de 300 (10 pour la variabilité interindividuelle ; 3 pour la variabilité inter-espèces ; 3 pour la transposition d'une exposition subchronique à chronique ; 3 pour l'insuffisance de données) a été appliqué.

Sélection de la VTR

En l'absence de détail sur la construction de la DJA établie par l'EMA, et en particulier sur le facteur d'incertitude, le GT n'a pu juger de la robustesse de cette VTR et ne l'a pas retenue en l'état. Toutefois, la DMENO de 0,1 $\text{mg.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$ retenue par l'EMA pour calculer une DJA pharmacologique et toxicologique est cohérente avec les DMENO publiées (tableau III, tableau annexe 9). Par conséquent, le GT utilise cette DMENO comme point de départ pour établir une dose journalière tolérable (DJT) pour le diclofénac en lui appliquant un facteur d'incertitude de 300 conformément au guide d'élaboration des VTR (Anses 2017) :

- 10 pour la variabilité interindividuelle (UF_H) ;
- 10 pour la variabilité inter-espèces (UF_A) ;
- 3 pour le passage d'une DMENO à une DSENO ($UF_{L/B}$).

À partir des données disponibles, une **DJT de 0,33 $\mu\text{g.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$** est donc retenue pour la suite de l'ERS pour le diclofénac.

3.2.2. Métabolite 4'-hydroxydiclofénac

Le 4'-hydroxydiclofénac posséderait au plus 1/10^e à 1/200^e de l'activité de la molécule mère (EMEA 2003, Wiesenberg-Boettcher *et al.* 1991). Toutefois, du fait de l'insuffisance de données chiffrées disponibles, il n'est pas possible de construire une VTR spécifique.

En dernier recours, et conformément à la méthode proposée par l'Anses (2013), le seuil le plus faible de l'approche du seuil de préoccupation toxicologique (TTC) établi pour les substances cancérigènes de **0,15 $\mu\text{g.personne}^{-1}.\text{j}^{-1}$** (0,0025 $\mu\text{g.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{j}^{-1}$) peut être utilisé et serait protecteur pour le métabolite pris isolément. Le TTC est basé sur une approche probabiliste. Il présente

néanmoins des limites pour la prise en compte de certains effets toxiques (allergie, immunotoxicité, etc.).

3.3. Module G : Détermination d'une valeur guide (VG)

3.3.1. Diclofénac

Les VG dans les EDCH pour le diclofénac sont calculées pour les adultes, les enfants et les nourrissons à partir des valeurs par défaut proposées dans la méthode d'ERS, et notamment une part de DJT attribuable à l'eau de 20 % (Anses (2013) ; tableau V).

Pour rappel, pour les molécules avec effet toxique à seuil, la VG dans l'eau est calculée en tenant compte de la masse corporelle et de la consommation d'eau de la population cible :

$$VG = \frac{(DJT \times m.c. \times P)}{C}$$

Où :

- « *m.c* » est la masse corporelle ;
- « *C* » est la consommation journalière d'EDCH ;
- « *P* » est la proportion de la DJT attribuée à l'EDCH, car celle-ci n'est pas habituellement la seule source d'exposition pour l'Homme, si bien que seule une part de la DJT est attribuée aux apports hydriques.

Tableau V. Calcul des VG_{EDCH} pour le diclofénac en fonction des classes d'âge.

Méthode de sélection de la VTR	Population	VTR	Masse corporelle (kg)	Consommation journalière d'eau (L)	Part de la DJA attribuable à l'eau	VG (µg.L ⁻¹)
DJT	Adulte	0,33 µg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹	70	2	20 %	2,3
	Enfant		10	1	20 %	0,7
	Nourrisson		5	0,75	20 %	0,4

Conformément à la méthode d'ERS, la **VG** à retenir pour l'ERS est la plus protectrice, soit celle établie pour le scénario « nourrissons » de **0,4 µg.L⁻¹**.

3.3.2. 4'-hydroxydiclofénac

En l'absence de donnée toxicologique recensée pour cette molécule, il n'est pas possible de calculer de VG spécifique.

À partir du seuil de 0,15 µg.personne⁻¹.j⁻¹, une VG provisoire de **75 ng.L⁻¹** est établie en utilisant une consommation d'eau journalière de 2 L.j⁻¹.

3.4. Module H : Évaluation des risques

Diclofénac

La marge de sécurité (MS) par rapport à la VG calculée avec l'exposition maximale journalière (module D) et la VG « nourrissons » (module G) établie à partir de la DJT est de :

$$MS_{\text{diclofénac}} = \frac{VG_{\text{DJT}}}{C_{\text{max}}} = \frac{0,4}{0,003} = 133$$

Cette marge de sécurité par rapport à la VG est supérieure à 1. En l'état actuel des connaissances, **le risque sanitaire lié à l'ingestion de diclofénac dans les EDCH qui seraient contaminées aux concentrations actuellement quantifiées est donc négligeable.** De plus, toutes les concentrations en diclofénac décrites dans les eaux de boisson en Europe sont inférieures à la VG retenue.

Ce résultat est concordant avec les résultats de la littérature. En effet, plusieurs travaux scientifiques internationaux ont évalué les risques sanitaires liés à la présence de diclofénac dans les eaux de boisson (Bull *et al.* 2011, Bruce, Pleus, et Snyder 2010, DWI 2007, Houtman *et al.* 2014, Kozisek *et al.* 2013, NHMMC, NRMMC, et EPHC 2008, Simazaki *et al.* 2015, Versteegh J., Van Der Aa N., et Dijkman E. 2007, Webb *et al.* 2003). Une synthèse des principaux résultats de ces publications est présentée en annexe 10.

L'exposition a été évaluée soit à partir de concentrations mesurées (Bruce, Pleus, et Snyder 2010, Bull *et al.* 2011, Houtman *et al.* 2014, Kozisek *et al.* 2013, NHMMC, NRMMC, et EPHC 2008, Simazaki *et al.* 2015, Versteegh J., Van Der Aa N., et Dijkman E. 2007, Webb *et al.* 2003), soit à partir de données modélisées (DWI 2007). Les concentrations dans les eaux de boisson retenues pour le diclofénac pour ces ERS étaient inférieures ou égales à 5 µg.L⁻¹.

Les posologies utilisées en médecine humaine ont été retenues comme point de départ pour caractériser le risque associé à la présence de diclofénac dans les EDCH, à l'exception des travaux de Bruce, Pleus, et Snyder (2010), qui utilisent une DSENO obtenue sur l'animal, et des NHMMC, NRMMC, et EPHC (2008) qui utilisent une DJA établie par l'Agence européenne du médicament (EMA 2003). Aucune des études présentées ne met en évidence de risques sanitaires associés à la présence de diclofénac aux concentrations ayant pu être observées dans les EDCH.

4'-hydroxydiclofénac

L'exposition au 4'-hydroxydiclofénac n'a pas pu être caractérisée. De plus, en l'absence de données toxicologiques recensées pour cette molécule, il n'est pas possible de construire une VG spécifique. **Il n'est donc pas possible de conclure sur les risques sanitaires liés à la présence de ce métabolite dans les EDCH.**

3.5. Conclusions

Le GT « ERS EDCH » et le CES « Eaux » rappellent les difficultés d'obtention des données toxicologiques nécessaires pour l'évaluation des risques liés aux principes actifs de médicaments ainsi qu'à leurs métabolites et produits de transformation, en raison de leur inexistence ou, pour certaines données, en raison de l'absence de diffusion par des organismes sollicités malgré les demandes de l'Agence. Des études de toxicité chronique portant sur les résidus de médicaments, et particulièrement sur leurs métabolites et produits de transformation sont nécessaires en vue d'établir des valeurs toxicologiques de référence.

Le GT « ERS EDCH » et le CES « Eaux » concluent :

- concernant le diclofénac : l'évaluation de sa toxicité chronique se heurte à une difficulté d'accès à des données robustes et détaillées. Une demande d'accès aux données toxicologiques disponibles dans les dossiers d'autorisation de mise sur le marché de spécialités à base de diclofénac a été adressée à l'Agence nationale de sécurité du médicament et à l'organisation professionnelle « Les entreprises du médicament ». Aucune donnée n'a été transmise au terme de l'expertise. L'évaluation menée à partir des données disponibles indique une absence de risque sanitaire lié à la présence de diclofénac aux

doses d'exposition connues dans les eaux destinées à la consommation humaine en France ;

- concernant le 4'-hydroxydiclofénac, métabolite et produit de transformation identifié comme d'intérêt, aucune donnée toxicologique ou concernant l'exposition *via* les eaux destinées à la consommation humaine en France n'est disponible. En raison de ces limites, l'évaluation quantitative du risque sanitaire associé au 4'-hydroxydiclofénac n'a pas pu être réalisée et il n'est pas possible de construire une valeur guide spécifique pour cette molécule.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail adopte les travaux du CES « Eaux ».

L'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de contaminants chimiques dans les eaux destinées à la consommation humaine fait partie du champ des missions dévolues à l'Anses, et répond de plus à l'action 35 du plan Micropolluants 2016-2021 pour préserver la qualité des eaux et de la biodiversité. S'agissant spécifiquement des résidus de médicaments, l'Agence a précédemment évalué les risques sanitaires liés à la présence dans les eaux destinées à la consommation humaine de la carbamazépine, de la danofloxacin, de la tylosine, du florfenicol, de l'ibuprofène et du kétoprofène et a conclu à une absence de risque pour chacune de ces molécules. Après concertation avec la Direction générale de la santé, l'Agence s'est autosaisie pour poursuivre ses travaux sur le diclofénac suite à l'inscription de cette molécule sur la liste de vigilance de la directive cadre sur l'eau.

Les présents travaux concluent à une absence de risque sanitaire lié à l'ingestion de diclofénac *via* l'eau destinée à la consommation humaine au vu des données disponibles pour la France, issues principalement de l'étude du laboratoire d'hydrologie de Nancy (Anses 2011).

L'Agence rappelle que le diclofénac fait l'objet d'une surveillance dans les eaux de surface en métropole et dans les départements d'Outre-mer et dans les eaux souterraines en métropole au titre de l'arrêté du 7 août 2015 modifiant l'arrêté du 25 janvier 2010 établissant le programme de surveillance de l'état des eaux en application de l'article R. 212-22 du code de l'environnement.

Les travaux d'expertise sur le thème des micropolluants se poursuivront sur d'autres principes actifs d'intérêt, s'agissant des résidus de médicaments. Pour ceux-ci et plus largement pour d'autres micropolluants, par exemple les cosmétiques, la disponibilité de données actualisées de leur présence dans les eaux destinées à la consommation humaine serait nécessaire.

Dr Roger GENET

MOTS-CLES

Diclofénac, médicaments humains, eaux destinées à la consommation humaine, évaluation des risques sanitaires

Diclofenac, human medicines, drinking water, tap water, health risk assessment

BIBLIOGRAPHIE

Publications

- ADES. 2018. "Portail national d'accès aux données sur les eaux souterraines - Eau France." Consulté le 17/09/18. <http://www.ades.eaufrance.fr/Recherche>.
- AERMC. 2017. "Traitement des micropolluants par ozonation - Retour d'expérience sur la station d'épuration de Sophia Antipolis (06) Agence de l'eau Rhône Méditerranée Corse." ; .
- Afssa. 2008. "Hiérarchisation des résidus de médicaments d'intérêt pour l'analyse des ressources et des eaux traitées." Maisons-Alfort: Agence française de sécurité sanitaire des aliments.
- Agüera, A., L. A. Perez Estrada, I. Ferrer, E. M. Thurman, S. Malato, et A. R. Fernandez-Alba. 2005. "Application of time-of-flight mass spectrometry to the analysis of phototransformation products of diclofenac in water under natural sunlight." *Journal of Mass Spectrometry* 40 (7):908-915. doi: 10.1002/jms.867.
- Aker, K., A. Brantberg, et S. A. Nyren. 2015. "Prenatal constriction of the ductus arteriosus following maternal diclofenac medication in the third trimester." *British Medical Journal Case Reports* 2015. doi: 10.1136/bcr-2015-210473.
- Altmann, J., A. S. Ruhl, F. Zietzschmann, et M. Jekel. 2014. "Direct comparison of ozonation and adsorption onto powdered activated carbon for micropollutant removal in advanced wastewater treatment." *Water Research* 55:185-193. doi: 10.1016/j.watres.2014.02.025.
- Álvarez-Muñoz, D., S. Rodríguez-Mozaz, S. Jacobs, A. Serra-Compte, N. Cáceres, I. Sioen, W. Verbeke, V. Barbosa, F. Ferrari, M. Fernández-Tejedor, S. Cunha, K. Granby, J. Robbens, M. Kotterman, A. Marques, et D. Barceló. 2018. "Pharmaceuticals and endocrine disruptors in raw and cooked seafood from European market: Concentrations and human exposure levels." *Environment International* 119:570-581. doi: 10.1016/j.envint.2018.07.006.
- Ameli. 2017. "Medic'AM : Données mensuelles et annuelles sur les médicaments remboursés par l'Assurance Maladie en 2016." l'Assurance Maladie en ligne, Dernière mise à jour 03/11/2017 Consulté le 21/11/2017. <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medic-am/medic-am-mensuel-2016.php>.
- Andreozzi, R., R. Marotta, et N. Paxéus. 2003. "Pharmaceuticals in STP effluents and their solar photodegradation in aquatic environment." *Chemosphere* 50 (10):1319-1330. doi: 10.1016/S0045-6535(02)00769-5.

- Anmv. 2017. "Index des médicaments vétérinaires autorisés en France." Agence nationale du médicament vétérinaire, Dernière mise à jour 21/11/2017 Consulté le 21/11/2017. <http://www.ircp.anmv.anses.fr/search.aspx>.
- Anses. 2011. "Campagne nationale d'occurrence des résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine." : Agence nationale de sécurité sanitaire.
- Anses. 2013. "Évaluation des risques sanitaires liés à la présence de résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine : méthode générale et application à la carbamazépine et à la danofloxacin." : Agence nationale de sécurité sanitaire.
- Anses. 2014. "Évaluation des risques sanitaires liés à la présence de tylosine ou de florfenicol dans les eaux destinées à la consommation humaine." : Agence nationale de sécurité sanitaire.
- Anses. 2015. "Évaluation des risques sanitaires liés à la présence de kétoprofène ou d'ibuprofène dans les eaux destinées à la consommation humaine." : Agence nationale de sécurité sanitaire.
- Anses. 2017. "Valeurs toxicologiques de référence - Guide d'élaboration de l'Anses." ; .
- Ansm. 2017. "VOLTARENE 25 mg, comprimé enrobé gastro-résistant. Répertoire des spécialités pharmaceutiques.", Dernière mise à jour 10/08/2017 Consulté le 21/11/2017. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=65215068&typedoc=R&ref=R0305682.htm>.
- Ansm. 2019. "Répertoire des médicaments." Consulté le 31/01/2019. <https://ansm.sante.fr/Services/Repertoire-des-medicaments>.
- Arslan, H., A. Aktaş, E. Elibol, O. B. B. Esener, A. P. Türkmen, K. K. Yurt, M. E. Onger, B. Z. Altunkaynak, et S. Kaplan. 2016. "Effects of prenatal diclofenac sodium exposure on newborn testis: A histomorphometric study." *Biotechnic and Histochemistry* 91 (4):277-282. doi: 10.3109/10520295.2016.1151551.
- Auer, M., C. Brezinka, P. Eller, K. Luze, U. Schweigmann, et P. Schwärzler. 2004. "Prenatal diagnosis of intrauterine premature closure of the ductus arteriosus following maternal diclofenac application." *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 23 (5):513-516. doi: 10.1002/uog.1038.
- Ayranci, E., B. Z. Altunkaynak, A. Aktaş, M. C. Rağbetli, et S. Kaplan. 2013. "Prenatal exposure of diclofenac sodium affects morphology but not axon number of the median nerve of rats." *Folia Neuropathologica* 51 (1):76-86. doi: 10.5114/fn.2013.34199.
- Azzouz, A., et E. Ballesteros. 2013. "Influence of seasonal climate differences on the pharmaceutical, hormone and personal care product removal efficiency of a drinking water treatment plant." *Chemosphere* 93 (9):2046-2054. doi: 10.1016/j.chemosphere.2013.07.037.
- Baena-Nogueras, R. M., E. González-Mazo, et P. A. Lara-Martín. 2017. "Degradation kinetics of pharmaceuticals and personal care products in surface waters : Photolysis vs biodegradation." *Science of the Total Environment* 590-591:643-654. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.03.015.
- Barbieri, M., J. Carrera, C. Ayora, X. Sanchez-Vila, T. Licha, K. Nödler, V. Osorio, S. Pérez, M. Köck-Schulmeyer, M. López de Alda, et D. Barceló. 2012. "Formation of diclofenac and sulfamethoxazole reversible transformation products in aquifer

- material under denitrifying conditions: Batch experiments." *Science of the Total Environment* 426:256-263. doi: 10.1016/j.scitotenv.2012.02.058.
- Barbosa, M. O., A. R. Ribeiro, M. F. R. Pereira, et A. M. T. Silva. 2016. "Eco-friendly LC-MS/MS method for analysis of multi-class micropollutants in tap, fountain, and well water from northern Portugal." *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 408 (29):8355-8367. doi: 10.1007/s00216-016-9952-7.
- Bazus, L., N. Cimetière, D. Wolbert, et G. Randon. 2016. "Development of On-Line Solid-Phase Extraction-Liquid Chromatography Coupled with Tandem Mass Spectrometry Method to Quantify Pharmaceutical, Glucuronide Conjugates and Metabolites in Water." *Journal of Chromatography & Separation Techniques* 7 (5):1000337.
- Bellona, C., J. E. Drewes, P. Xu, et G. Amy. 2004. "Factors affecting the rejection of organic solutes during NF/RO treatment - A literature review." *Water Research* 38 (12):2795-2809. doi: 10.1016/j.watres.2004.03.034.
- Bhala, N., J. Emberson, A. Merhi, S. Abramson, N. Arber, J. A. Baron, C. Bombardier, C. Cannon, M. E. Farkouh, G. A. FitzGerald, P. Goss, H. Halls, E. Hawk, C. Hawkey, C. Hennekens, M. Hochberg, L. E. Holland, P. M. Kearney, L. Laine, A. Lanus, P. Lance, A. Laupacis, J. Oates, C. Patrono, T. J. Schnitzer, S. Solomon, P. Tugwell, K. Wilson, J. Wittes, et C. Baigent. 2013. "Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials." *Lancet* 382 (9894):769-79. doi: 10.1016/s0140-6736(13)60900-9.
- Bouju, H., P. Nastold, B. Beck, J. Hollender, P. F. X. Corvini, et T. Wintgens. 2016. "Elucidation of biotransformation of diclofenac and 4-hydroxydiclofenac during biological wastewater treatment." *Journal of Hazardous Materials* 301:443-452. doi: 10.1016/j.jhazmat.2015.08.054.
- Bruce, G. M., R. C. Pleus, et S. A. Snyder. 2010. "Toxicological relevance of pharmaceuticals in drinking water." *Environmental Science and Technology* 44 (14):5619-5626. doi: 10.1021/es1004895.
- Bull, Richard J., James Crook, Margaret Whittaker, et Joseph A. Cotruvo. 2011. "Therapeutic dose as the point of departure in assessing potential health hazards from drugs in drinking water and recycled municipal wastewater." *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 60 (1):1-19. doi: 10.1016/j.yrtph.2009.12.010.
- Buser, H. R., T. Poiger, et M. D. Müller. 1998. "Occurrence and fate of the pharmaceutical drug diclofenac in surface waters: Rapid photodegradation in a lake." *Environmental Science and Technology* 32 (22):3449-3456. doi: 10.1021/es980301x.
- Canonica, S., L. Meunier, et U. von Gunten. 2008. "Phototransformation of selected pharmaceuticals during UV treatment of drinking water." *Water Research* 42 (1-2):121-128. doi: 10.1016/j.watres.2007.07.026.
- Cappon, G. D., J. C. Cook, et M. E. Hurtt. 2003. "Relationship between cyclooxygenase 1 and 2 selective inhibitors and fetal development when administered to rats and rabbits during the sensitive periods for heart development and midline closure." *Birth Defects Research Part B - Developmental and Reproductive Toxicology* 68 (1):47-56. doi: 10.1002/bdrb.10008.
- Castellsague, J., N. Riera-Guardia, B. Calingaert, C. Varas-Lorenzo, A. Fourrier-Reglat, F. Nicotra, M. Sturkenboom, et S. Perez-Gutthann. 2012. "Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: A systematic review and meta-analysis of

- observational studies (the SOS Project)." *Drug Safety* 35 (12):1127-1146. doi: 10.2165/11633470-000000000-00000.
- Chamouard, J. M., J. Barre, S. Urien, G. Houin, et J. P. Tillement. 1985. "Diclofenac binding to albumin and lipoproteins in human serum." *Biochemical Pharmacology* 34 (10):1695-700.
- Chefetz, B., T. Mualem, et J. Ben-Ari. 2008. "Sorption and mobility of pharmaceutical compounds in soil irrigated with reclaimed wastewater." *Chemosphere* 73 (8):1335-1343. doi: 10.1016/j.chemosphere.2008.06.070.
- Chemspider. 2015. "Chemspider database - diclofenac." Royal Society of Chemistry Consulté le 21/11/2017. <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.2925.html?rid=a1d939ae-ac54-40a7-96a4-8019c41e13e1>.
- Chiron, S., et C. Duwig. 2016. "Biotic nitrosation of diclofenac in a soil aquifer system (Katari watershed, Bolivia)." *Science of the Total Environment* 565:473-480. doi: 10.1016/j.scitotenv.2016.05.048.
- Coelho, A. D., C. Sans, A. Agüera, M. J. Gómez, S. Esplugas, et M. Dezotti. 2009. "Effects of ozone pre-treatment on diclofenac: Intermediates, biodegradability and toxicity assessment." *Science of the Total Environment* 407 (11):3572-3578. doi: 10.1016/j.scitotenv.2009.01.013.
- Degen, P. H., W. Dieterle, W. Schneider, W. Theobald, et U. Sinterhauf. 1988. "Pharmacokinetics of diclofenac and five metabolites after single doses in healthy volunteers and after repeated doses in patients." *Xenobiotica* 18 (12):1449-1455. doi: 10.3109/00498258809042267.
- Derendorf, H., G. Mullersman, J. Barth, A. Gruner, et H. Mollmann. 1986. "Pharmacokinetics of diclofenac sodium after intramuscular administration in combination with triamcinolone acetate." *European Journal of Clinical Pharmacology* 31 (3):363-365.
- Dong, H., Z. Qiang, X. Yuan, et A. Luo. 2018. "Effects of bromide and iodide on the chlorination of diclofenac: Accelerated chlorination and enhanced formation of disinfection by-products." *Separation and Purification Technology* 193:415-420. doi: 10.1016/j.seppur.2017.09.068.
- DWI. 2007. "Desk based review of current knowledge on pharmaceuticals in drinking water and estimation of potential levels." Final report. : Drinking water inspectorate; Contract No.: Defra Project Code: CSA 7184/WT02046/DWI70/2/213. 107.
- EMA. 2013. "Assessment report for diclofenac containing medicinal products (systemic formulations)." ; Rapport N°: EMA/H/A-31/1344.
- EMA. 2014. "Opinion of the Committee for Medicinal Products for Veterinary Use pursuant to Article 30(3) of Regulation (EC) No 726/2004 on the risk to vultures and other necrophagous bird populations in the European Union in connection with the use of veterinary medicinal products containing the substance diclofenac " : European Medicines Agency; Contract No.: EMA/CVMP/761582/2014
- EMA. 2003. "Diclofenac - Summary report." : European Medicines Agency Comitee for veterinary medicinal products; Contract No.: EMEA/MRL/885/03-FINAL. 9 p.
- EMA. 2009. "European MRL Assessment Report (EPMAR) Diclofenac (2) Bovine milk." London; Rapport N°: EMEA/CVMP/67421/2009.
- Eriksson, J., J. Svanfelt, et L. Kronberg. 2010. "A photochemical study of diclofenac and its major transformation products." *Photochemistry and Photobiology* 86 (3):528-532. doi: 10.1111/j.1751-1097.2009.00703.x.

- European Commission. 2015. "JRC Technical report – Development of the first Watch List under the Environmental Quality Standards Directive." : European Commission.
- Fini, A., G. Fazio, et G. Feroci. 1995. "Solubility and solubilization properties of non-steroidal anti-inflammatory drugs." *International Journal of Pharmaceutics* 126 (1-2):95-102. doi: 10.1016/0378-5173(95)04102-8.
- Fowler, P. D. 1979. "Voltarol: Diclofenac sodium." *Clinics in Rheumatic Diseases* 5 (2):427-464.
- Geiger, U. P., P. H. Degen, et A. Sioufi. 1975. "Quantitative assay of diclofenac in biological material by gas-liquid chromatography." *Journal of Chromatography A* 111 (2):293-295. doi: 10.1016/S0021-9673(00)99277-X.
- Gökçimen, A., G. Aydın, E. Karaöz, M. A. Malas, et M. Öncü. 2001. "Effect of diclofenac sodium administration during pregnancy in the postnatal period." *Fetal Diagnosis and Therapy* 16 (6):417-422. doi: 10.1159/000053951.
- Gokcimen, A., M. Ç Rağbetli, O. Baş, A. T. Tunc, H. Aslan, A. C. Yazici, et S. Kaplan. 2007. "Effect of prenatal exposure to an anti-inflammatory drug on neuron number in cornu ammonis and dentate gyrus of the rat hippocampus: A stereological study." *Brain Research* 1127 (1):185-192. doi: 10.1016/j.brainres.2006.10.026.
- Gröning, J., C. Held, C. Garten, U. Claußnitzer, S. R. Kaschabek, et M. Schlömann. 2007. "Transformation of diclofenac by the indigenous microflora of river sediments and identification of a major intermediate." *Chemosphere* 69 (4):509-516. doi: 10.1016/j.chemosphere.2007.03.037.
- Güven, D., B. Z. Altunkaynak, E. Ayranci, S. Kaplan, F. D. Bildircin, Y. Kesim, et M. Ç Rağbetli. 2013. "Stereological and histopathological evaluation of ovary and uterine horns of female rats prenatally exposed to diclofenac sodium." *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 33 (3):258-263. doi: 10.3109/01443615.2012.761185.
- Hollender, J., S. G. Zimmermann, S. Koepke, M. Krauss, C. S. McArdell, C. Ort, H. Singer, U. Von Gunten, et H. Siegrist. 2009. "Elimination of organic micropollutants in a municipal wastewater treatment plant upgraded with a full-scale post-ozonation followed by sand filtration." *Environmental Science and Technology* 43 (20):7862-7869. doi: 10.1021/es9014629.
- Houtman, C. J., J. Kroesbergen, K. Lekkerkerker-Teunissen, et J. P. van der Hoek. 2014. "Human health risk assessment of the mixture of pharmaceuticals in Dutch drinking water and its sources based on frequent monitoring data." *Science of the Total Environment* 496:54-62. doi: 10.1016/j.scitotenv.2014.07.022.
- Huber, M. M., S. Canonica, G. Y. Park, et U. Von Gunten. 2003. "Oxidation of pharmaceuticals during ozonation and advanced oxidation processes." *Environmental Science and Technology* 37 (5):1016-1024. doi: 10.1021/es025896h.
- Huber, M. M., S. Korhonen, T. A. Ternes, et U. Von Gunten. 2005. "Oxidation of pharmaceuticals during water treatment with chlorine dioxide." *Water Research* 39 (15):3607-3617. doi: 10.1016/j.watres.2005.05.040.
- Kadotani, S., M. Arisawa, et H. B. Maruyama. 1984. "Mutagenicity examination of several non-steroidal anti-inflammatory drugs in bacterial systems." *Mutation Research/Genetic Toxicology* 138 (2-3):133-136. doi: 10.1016/0165-1218(84)90035-1.
- Keen, O. S., E. M. Thurman, I. Ferrer, A. D. Dotson, et K. G. Linden. 2013. "Dimer formation during UV photolysis of diclofenac." *Chemosphere* 93 (9):1948-1956. doi: 10.1016/j.chemosphere.2013.06.079.

- Kot-Wasik, A., A. Jakimska, et M. Śliwka-Kaszyńska. 2016. "Occurrence and seasonal variations of 25 pharmaceutical residues in wastewater and drinking water treatment plants." *Environmental Monitoring and Assessment* 188 (12):661. doi: 10.1007/s10661-016-5637-0.
- Koumaki, E., D. Mamais, C. Noutsopoulos, M. C. Nika, A. A. Bletsou, N. S. Thomaidis, A. Eftaxias, et G. Stratogianni. 2015. "Degradation of emerging contaminants from water under natural sunlight: The effect of season, pH, humic acids and nitrate and identification of photodegradation by-products." *Chemosphere* 138:675-681. doi: 10.1016/j.chemosphere.2015.07.033.
- Kozisek, F., I. Pomykacova, H. Jeligova, V. Cadek, et V. Svobodova. 2013. "Survey of human pharmaceuticals in drinking water in the Czech Republic." *Journal of Water and Health* 11 (1):84-97. doi: 10.2166/wh.2013.056.
- Kuboyama, N., et A. Fujii. 1992. "Mutagenicity of analgesics, their derivatives, and anti-inflammatory drugs with S-9 mix of several animal species." *The Journal of Nihon University School of Dentistry* 34 (3):183-195. doi: 10.2334/josnusd1959.34.183.
- Kushima, K., K. Oda, S. Sakuma, S. Furusawa, et M. Fujiwara. 2007. "Effect of prenatal administration of NSAIDs on the immune response in juvenile and adult rats." *Toxicology* 232 (3):257-267. doi: 10.1016/j.tox.2007.01.012.
- Laine, L., L. Goldkind, S. P. Curtis, L. G. Connors, Z. Yanqiong, et C. P. Cannon. 2009. "How common is diclofenac-associated liver injury? Analysis of 17,289 arthritis patients in a long-term prospective clinical trial." *American Journal of Gastroenterology* 104 (2):356-362. doi: 10.1038/ajg.2008.149.
- Landsdorp, D., T. B. Vree, T. J. Janssen, et P. J. M. Guelen. 1990. "Pharmacokinetics of rectal diclofenac and its hydroxy metabolites in man." *International Journal of Clinical Pharmacology Therapy and Toxicology* 28 (7):298-302.
- Lardy-Fontan, S., V. Le Diouon, C. Drouin, B. Lalere, S. Vaslin-Reimann, X. Dauchy, et C. Rosin. 2017. "Validation of a method to monitor the occurrence of 20 relevant pharmaceuticals and personal care products in 167 bottled waters." *Science of the Total Environment* 587-588:118-127. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.02.074.
- Le Coadou, L., K. Le Ménach, P. Labadie, M.H. Dévier, P. Pardon, S. Augagneur, et H. Budzinski. 2017. "Quality survey of natural mineral water and spring water sold in France: Monitoring of hormones, pharmaceuticals, pesticides, perfluoroalkyl substances, phthalates, and alkylphenols at the ultra-trace level." *Science of the Total Environment* 603-604:651-662. doi: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.11.174>.
- Lee, H. J., E. Lee, S. H. Yoon, H. R. Chang, K. Kim, et J. H. Kwon. 2012. "Enzymatic and microbial transformation assays for the evaluation of the environmental fate of diclofenac and its metabolites." *Chemosphere* 87 (8):969-974. doi: 10.1016/j.chemosphere.2012.02.018.
- Lekkerkerker-Teunissen, K., M. J. Benotti, S. A. Snyder, et H. C. Van Dijk. 2012. "Transformation of atrazine, carbamazepine, diclofenac and sulfamethoxazole by low and medium pressure UV and UV/H₂O₂ treatment." *Separation and Purification Technology* 96:33-43. doi: 10.1016/j.seppur.2012.05.005.
- Lonappan, L., S. K. Brar, R. K. Das, M. Verma, et R. Y. Surampalli. 2016. "Diclofenac and its transformation products : Environmental occurrence and toxicity - A review." *Environment International* 96:127-138. doi: 10.1016/j.envint.2016.09.014.

- Lopez, B., et A. Laurent. 2013. "Campagne exceptionnelle d'analyse des substances présentes dans les eaux souterraines de métropole - Exploitation des résultats à l'échelle de la métropole (Rapport final)." : BRGM, ONEMA; Rapport N°: BRGM/RP-61853-FR.
- Mailler, R., J. Gasperi, Y. Coquet, A. Buleté, E. Vulliet, S. Deshayes, S. Zedek, C. Mirande-Bret, V. Eudes, A. Bressy, E. Caupos, R. Moillon, G. Chebbo, et V. Rocher. 2016. "Removal of a wide range of emerging pollutants from wastewater treatment plant discharges by micro-grain activated carbon in fluidized bed as tertiary treatment at large pilot scale." *Science of the Total Environment* 542:983-996. doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.10.153.
- McGettigan, P., et D. Henry. 2011. "Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: Systematic review of population-based controlled observational studies." *PLoS Medicine* 8 (9). doi: 10.1371/journal.pmed.1001098.
- Meite, L., R. Szabo, P. Mazellier, et J. De Laat. 2010. "Kinetics of phototransformation of emerging contaminants in aqueous solution." *Revue des Sciences de l'Eau* 23 (1):31-39.
- Ministère de l'environnement de l'énergie et de la mer, Ministère des affaires sociales et de la santé, et Ministère de l'agriculture de l'agroalimentaire et de la forêt. 2016. "Plan micropolluants 2016-2021 pour préserver la qualité des eaux et la biodiversité." ; . 71 p.
- Miyamoto, G., N. Zahid, et J. P. Uetrecht. 1997. "Oxidation of diclofenac to reactive intermediates by neutrophils, myeloperoxidase, and hypochlorous acid." *Chemical Research in Toxicology* 10 (4):414-419. doi: 10.1021/tx960190k.
- Momma, K., et H. Takeuchi. 1983. "Constriction of fetal ductus arteriosus by non-steroidal anti-inflammatory drugs." *Prostaglandins* 26 (4):631-643. doi: 10.1016/0090-6980(83)90200-9.
- Moore, D. E., S. Roberts-Thomson, D. Zhen, et C. C. Duke. 1990. "Photochemical studies on the antiinflammatory drug diclofenac " *Photochemistry and Photobiology* 52 (4):685-690. doi: 10.1111/j.1751-1097.1990.tb08667.x.
- Naiades. 2018. "Données sur la qualité des eaux de surface - Eau France." Consulté le 14/09/2018. <http://www.naiades.eaufrance.fr/acces-donnees#/physicochimie>.
- Nezvalová-Henriksen, K., O. Spigset, et H. Nordeng. 2013. "Effects of ibuprofen, diclofenac, naproxen, and piroxicam on the course of pregnancy and pregnancy outcome: A prospective cohort study." *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 120 (8):948-959. doi: 10.1111/1471-0528.12192.
- NHMMC, NRMCC, et EPHC. 2008. "Australian guidelines for water recycling : Managing health and environmental risks (phase 2) - Augmentation of drinking water supplies. National water quality management strategy, No. 22." Environment Protection and Heritage Council Natural Resource Management Ministerial Council, National Health and Medical Research Council. 159 p.
- Novartis. 2012. "VOLTAREN OPHTHALMIC® (diclofenac sodium ophthalmic solution) 0.1% Rx only Sterile Ophthalmic Solution Prescribing Information." USA: Alcon. 7 p.
- Novartis. 2016. "VOLTAREN®-XR (diclofenac sodium extended-release) tablets, USP Tablets 100 mg Rx only Prescribing Information." USA: Novartis Pharmaceuticals Corporation. 22 p.
- O'Neil, M.J. (Ed.). 2006. *The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals* 14th ed. United States: Whitehouse Station, NJ : Merck, 2006.

- Odom, D. M., D. M. Mladi, K. G. Saag, B. N. Sherif, L. S. Miles, N. Ronquest, et J. Wang. 2014. "Relationship between diclofenac dose and risk of gastrointestinal and cardiovascular events: Meta-regression based on two systematic literature reviews." *Clinical Therapeutics* 36 (6):906-917. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.04.012.
- Okumura, M., K. Ogawa, M. Okumura, K. Sugibayashi, et Y. Morimoto. 1989. "Skin permeability of water-soluble drugs." *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 37 (5):1404-1406. doi: 10.1248/cpb.37.1404.
- Osorio, V., J. Sanchis, J. L. Abad, A. Ginebreda, M. Farré, S. Pérez, et D. Barceló. 2016. "Investigating the formation and toxicity of nitrogen transformation products of diclofenac and sulfamethoxazole in wastewater treatment plants." *Journal of Hazardous Materials* 309:157-164. doi: 10.1016/j.jhazmat.2016.02.013.
- Özyurt, B., H. Kesici, S. K. Alici, S. Yilmaz, E. Odaci, H. Aslan, M. Ç Ragbetli, et S. Kaplan. 2011. "Prenatal exposure to diclofenac sodium changes the morphology of the male rat cervical spinal cord: A stereological and histopathological study." *Neurotoxicology and Teratology* 33 (2):282-287. doi: 10.1016/j.ntt.2011.01.002.
- Petrie, B., E. J. McAdam, M. D. Scrimshaw, J. N. Lester, et E. Cartmell. 2013. "Fate of drugs during wastewater treatment." *TrAC - Trends in Analytical Chemistry* 49:145-159. doi: 10.1016/j.trac.2013.05.007.
- Pillai, G.K., et I.V. Rayanam. 1988. "Pharmacokinetics and relative bioavailability of diclofenac in healthy volunteers." *Indian Drugs* 26 (6):280-2.
- Poirier-Larabie, S., P. A. Segura, et C. Gagnon. 2016. "Degradation of the pharmaceuticals diclofenac and sulfamethoxazole and their transformation products under controlled environmental conditions." *Science of the Total Environment* 557-558:257-267. doi: 10.1016/j.scitotenv.2016.03.057.
- Qin, M., H. Yang, S. Chen, H. Xie, et J. Guan. 2012. "Photochemical characteristics of diclofenac and its photodegradation of inclusion complexes with β -cyclodextrins." *Quimica Nova* 35 (3):559-562. doi: 10.1590/S0100-40422012000300022.
- Radjenović, J., M. Petrović, F. Ventura, et D. Barceló. 2008. "Rejection of pharmaceuticals in nanofiltration and reverse osmosis membrane drinking water treatment." *Water Research* 42 (14):3601-3610. doi: 10.1016/j.watres.2008.05.020.
- Rigobello, E. S., A. D. B. Dantas, L. Di Bernardo, et E. M. Vieira. 2013. "Removal of diclofenac by conventional drinking water treatment processes and granular activated carbon filtration." *Chemosphere* 92 (2):184-191. doi: 10.1016/j.chemosphere.2013.03.010.
- Salgado, R., V. J. Pereira, G. Carvalho, R. Soeiro, V. Gaffney, C. Almeida, V. V. Cardoso, E. Ferreira, M. J. Benoliel, T. A. Ternes, A. Oehmen, M. A. M. Reis, et J. P. Noronha. 2013. "Photodegradation kinetics and transformation products of ketoprofen, diclofenac and atenolol in pure water and treated wastewater." *Journal of Hazardous Materials* 244-245:516-527. doi: 10.1016/j.jhazmat.2012.10.039.
- Saravanan, M., K. Bhaskar, G. Maharajan, et K. S. Pillai. 2004. "Ultrasonically controlled release and targeted delivery of diclofenac sodium via gelatin magnetic microspheres." *International Journal of Pharmaceutics* 283 (1-2):71-82. doi: 10.1016/j.ijpharm.2004.06.023.
- Sawchuk, R. J., J. A. Maloney, L. L. Cartier, R. J. Rackley, K. K. H. Chan, et H. S. L. Lau. 1995. "Analysis of Diclofenac and Four of Its Metabolites in Human Urine by HPLC." *Pharmaceutical Research: An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists* 12 (5):756-762. doi: 10.1023/A:1016276012891.

- Schaar, H., M. Clara, O. Gans, et N. Kreuzinger. 2010. "Micropollutant removal during biological wastewater treatment and a subsequent ozonation step." *Environmental Pollution* 158 (5):1399-1404. doi: 10.1016/j.envpol.2009.12.038.
- Scheurell, M., S. Franke, R. M. Shah, et H. Hühnerfuss. 2009. "Occurrence of diclofenac and its metabolites in surface water and effluent samples from Karachi, Pakistan." *Chemosphere* 77 (6):870-876. doi: 10.1016/j.chemosphere.2009.07.066.
- Scheytt, T., P. Mersmann, R. Lindstädt, et T. Heberer. 2005a. "1-Octanol/water partition coefficients of 5 pharmaceuticals from human medical care : Carbamazepine, clofibrac acid, diclofenac, ibuprofen and propyphenazone." *Water, Air, and Soil Pollution* 165 (1-4):3-11. doi: 10.1007/s11270-005-3539-9.
- Scheytt, T., P. Mersmann, R. Lindstädt, et T. Heberer. 2005b. "Determination of sorption coefficients of pharmaceutically active substances carbamazepine, diclofenac, and ibuprofen, in sandy sediments." *Chemosphere* 60 (2):245-253. doi: 10.1016/j.chemosphere.2004.12.042.
- Schmidt, M., H. T. Sørensen, et L. Pedersen. 2018. "Diclofenac use and cardiovascular risks: Series of nationwide cohort studies." *Br Med J* 362. doi: 10.1136/bmj.k3426.
- Schmitt-Jansen, M., P. Bartels, N. Adler, et R. Altenburger. 2007. "Phytotoxicity assessment of diclofenac and its phototransformation products." *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 387 (4):1389-1396. doi: 10.1007/s00216-006-0825-3.
- Schneider, W., et P. H. Degen. 1981. "Simultaneous determination of diclofenac sodium and its hydroxy metabolites by capillary column gas chromatography with electron-capture detection." *Journal of Chromatography A* 217 (C):263-271. doi: 10.1016/S0021-9673(00)88081-4.
- Schulze, T., S. Weiss, E. Schymanski, P. C. von der Ohe, M. Schmitt-Jansen, R. Altenburger, G. Streck, et W. Brack. 2010. "Identification of a phytotoxic photo-transformation product of diclofenac using effect-directed analysis." *Environmental Pollution* 158 (5):1461-1466. doi: 10.1016/j.envpol.2009.12.032.
- Sein, M. M., M. Zedda, J. Tuerk, T. C. Schmidt, A. Golloch, et C. Von Sonntag. 2008. "Oxidation of diclofenac with ozone in aqueous solution." *Environmental Science and Technology* 42 (17):6656-6662. doi: 10.1021/es8008612.
- Shastri, A. T., D. Abdulkarim, et P. Clarke. 2013. "Maternal diclofenac medication in pregnancy causing in utero closure of the fetal ductus arteriosus and hydrops." *Pediatric Cardiology* 34 (8):1925-1927. doi: 10.1007/s00246-012-0461-y.
- Shen, X., D. Yu, L. Zhu, C. Branford-White, K. White, et N. P. Chatterton. 2011. "Electrospun diclofenac sodium loaded Eudragit® L 100-55 nanofibers for colon-targeted drug delivery." *International Journal of Pharmaceutics* 408 (1-2):200-207. doi: 10.1016/j.ijpharm.2011.01.058.
- Sichel, C., C. Garcia, et K. Andre. 2011. "Feasibility studies: UV/chlorine advanced oxidation treatment for the removal of emerging contaminants." *Water Research* 45 (19):6371-6380. doi: 10.1016/j.watres.2011.09.025.
- Simazaki, D., R. Kubota, T. Suzuki, M. Akiba, T. Nishimura, et S. Kunikane. 2015. "Occurrence of selected pharmaceuticals at drinking water purification plants in Japan and implications for human health." *Water Research* 76:187-200. doi: 10.1016/j.watres.2015.02.059.
- Siu, K. L., et W. H. Lee. 2004. "Maternal diclofenac sodium ingestion and severe neonatal pulmonary hypertension." *Journal of Paediatrics and Child Health* 40 (3):152-153. doi: 10.1111/j.1440-1754.2004.00319.x.

- Snyder, S. A., A. T. Trenholm, E.M. Snyder, G. M. Bruce, et R. C. Pleus. 2008. "Toxicological relevance of EDCs and pharmaceuticals in drinking water." ; . 322 p.
- Soufan, M., M. Deborde, et B. Legube. 2012. "Aqueous chlorination of diclofenac: Kinetic study and transformation products identification." *Water Research* 46 (10):3377-3386. doi: 10.1016/j.watres.2012.03.056.
- SRC. 2013. "Physprop Database." Consulté le 21/11/2017. <http://esc.syrres.com/fatepointer/search.asp>.
- Stierlin, H., et J. W. Faigle. 1979. "Biotransformation of diclofenac sodium (voltaren®) in animals and in man.: II. Quantitative determination of the unchanged drug and principal phenolic metabolites, in urine and bile." *Xenobiotica* 9 (10):611-621. doi: 10.3109/00498257909042328.
- Tanaka, S., S. Hori, H. Satoh, et Y. Sawada. 2016. "Prediction of fetal ductus arteriosus constriction by systemic and local dermatological formulations of NSAIDs based on PK/PD analysis." *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 54 (10):782-94. doi: 10.5414/cp202532.
- Ternes, T. A., M. Meisenheimer, D. McDowell, F. Sacher, H. J. Brauch, B. Haist-Gulde, G. Preuss, U. Wilme, et N. Zulei-Seibert. 2002. "Removal of pharmaceuticals during drinking water treatment." *Environmental Science and Technology* 36 (17):3855-3863. doi: 10.1021/es015757k.
- Thomson.Micromedex. 2004. *Drug Information for the Health Care Professional*. 24th ed. Vol. 1.
- Trelle, S., S. Reichenbach, S. Wandel, P. Hildebrand, B. Tschannen, P. M. Villiger, M. Egger, et P. Juni. 2011. "Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis." *Br Med J* 342:c7086. doi: 10.1136/bmj.c7086.
- Verlicchi, P., M. Al Aukidy, et E. Zambello. 2012. "Occurrence of pharmaceutical compounds in urban wastewater: Removal, mass load and environmental risk after a secondary treatment-A review." *Science of the Total Environment* 429:123-155. doi: 10.1016/j.scitotenv.2012.04.028.
- Versteegh J., Van Der Aa N., et Dijkman E. 2007. "Pharmaceuticals in drinking water and sources of drinking water - results of monitoring campaign 2005/2006 (geneesmiddelen in drinkwater en drinkwaterbronnen - resultaten van het meetprogramma 2005/2006)." : RIVM; Rapport N°: 703719016/2007 Contract No.: 703719016/2007. 53.
- Versteegh, J.F.M., N.G.F.M. van der Aa, et E. Dijkman. 2007. "Geneesmiddelen in drinkwater en drinkwaterbronnen. Resultaten van het meetprogramma 2005/2006." ; Rapport N°: RIVM rapport 703719016/2007 Contract No.: 703719016/2007. 53 p.
- Vidal®. 2018. *Le Dictionnaire*. 92ème ed.
- Vieno, N., T. Tuhkanen, et L. Kronberg. 2006. "Removal of pharmaceuticals in drinking water treatment: Effect of chemical coagulation." *Environmental Technology* 27 (2):183-192. doi: 10.1080/09593332708618632.
- Vyas, A., A. Purohit, et H. Ram. 2018. "Assessment of dose-dependent reproductive toxicity of diclofenac sodium in male rats." *Drug Chem Toxicol*:1-9. doi: 10.1080/01480545.2017.1421659.
- Wang, Y., H. Liu, G. Liu, et Y. Xie. 2014. "Oxidation of diclofenac by aqueous chlorine dioxide: Identification of major disinfection byproducts and toxicity evaluation." *Science of the Total Environment* 473-474:437-445. doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.12.056.

- Wang, Y., H. Liu, Y. Xie, T. Ni, et G. Liu. 2015. "Oxidative removal of diclofenac by chlorine dioxide: Reaction kinetics and mechanism." *Chemical Engineering Journal* 279:409-415. doi: 10.1016/j.cej.2015.05.046.
- Webb, S., T. Ternes, M. Gibert, et K. Olejniczak. 2003. "Indirect human exposure to pharmaceuticals via drinking water." *Toxicology Letters* 142 (3):157-167. doi: 10.1016/S0378-4274(03)00071-7.
- Wiesenberg-Boettcher, I., J. Pfeilschifter, A. Schweizer, A. Sallmann, et P. Wenk. 1991. "Pharmacological properties of five diclofenac metabolites identified in human plasma." *Agents and Actions* 34 (1-2):135-137. doi: 10.1007/BF01993259.
- Wilson, C. E., A. P. Dickie, K. Schreiter, R. Wehr, E. M. Wilson, J. Bial, N. Scheer, I. D. Wilson, et R. J. Riley. 2018. "The pharmacokinetics and metabolism of diclofenac in chimeric humanized and murinized FRG mice." *Archives of Toxicology* 92 (6):1953-1967. doi: 10.1007/s00204-018-2212-1.
- Wols, B. A., et C. H. M. Hofman-Caris. 2012. "Review of photochemical reaction constants of organic micropollutants required for UV advanced oxidation processes in water." *Water Research* 46 (9):2815-2827. doi: 10.1016/j.watres.2012.03.036.
- Yangali-Quintanilla, V., T. U. Kim, M. Kennedy, et G. Amy. 2008. "Modeling of RO/NF membrane rejections of PhACs and organic compounds: A statistical analysis." *Drinking Water Engineering and Science* 1 (1):7-15. doi: 10.5194/dwes-1-7-2008.
- Zengin, H., S. Kaplan, L. Tümkaya, B. Z. Altunkaynak, M. Ç Rağbetli, M. E. Altunkaynak, et Ö Yilmaz. 2013. "Effect of prenatal exposure to diclofenac sodium on the male rat arteries: A stereological and histopathological study." *Drug and Chemical Toxicology* 36 (1):67-78. doi: 10.3109/01480545.2011.649287.
- Zhu, C., L. Jiang, T. M. Chen, et K. K. Hwang. 2002. "A comparative study of artificial membrane permeability assay for high throughput profiling of drug absorption potential." *European Journal of Medicinal Chemistry* 37 (5):399-407. doi: 10.1016/S0223-5234(02)01360-0.
- Zimmerer, J., W. Tittor, et P. Degen. 1982. "Antirheumatic therapy in patients with liver disease." *Fortschritte der Medizin* 100 (36):1683-1688.
- Ziylan, A., et N. H. Ince. 2011. "The occurrence and fate of anti-inflammatory and analgesic pharmaceuticals in sewage and fresh water: Treatability by conventional and non-conventional processes." *Journal of Hazardous Materials* 187 (1-3):24-36. doi: 10.1016/j.jhazmat.2011.01.057.
- Zwiener, C., et F. H. Frimmel. 2000. "Oxidative treatment of pharmaceuticals in water." *Water Research* 34 (6):1881-1885. doi: 10.1016/S0043-1354(99)00338-3.

Normes

NF X 50-110 (2003). Qualité en expertise - Prescriptions générales de compétence pour une expertise. AFNOR (indice de classement X 50-110).

Législation et réglementation

Décision d'exécution (UE) n° 2018/840 de la Commission du 05/06/18 établissant une liste de vigilance relative aux substances soumises à surveillance à l'échelle de l'Union dans le domaine de la politique de l'eau

en vertu de la directive 2008/105/CE du Parlement européen et du Conseil et abrogeant la décision d'exécution (UE) 2015/495 de la Commission.

Arrêté du 7 août 2015 modifiant l'arrêté du 25 janvier 2010 établissant le programme de surveillance de l'état des eaux en application de l'article R. 212-22 du code de l'environnement.

ANNEXE 1 – PRESENTATION DES INTERVENANTS

PRÉAMBULE : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GROUPE DE TRAVAIL « ÉVALUATION DES RISQUES SANITAIRES ASSOCIES AUX PARAMETRES CHIMIQUES DES EAUX DESTINEES A LA CONSOMMATION HUMAINE - 2017-2020 »

Président

M. Yves LÉVI - Professeur, Université Paris Sud - Santé publique et environnementale, qualité des eaux.

Membres

M. Edmond CREPPY - Professeur, Université de Bordeaux – Toxicologie.

M. Fabrice DASSONVILLE - Ingénieur du génie sanitaire, ARS PACA - Réglementation sur l'eau - Santé environnementale - Gestion des risques sanitaires.

M. Joseph DE LAAT - Professeur, Université de Poitiers - Chimie de l'eau, génie des procédés, chimie réactionnelle.

Mme Laetitia KNOCKAERT Référente pharmacie, Collège des Hautes Études en Médecine – Toxicologie, hépatotoxicité.

M. Patrick LEVALLOIS - Médecin spécialiste, Institut national de santé publique du Québec - Épidémiologie, santé environnementale, évaluation des risques sanitaires.

M. Benjamin LOPEZ - Chef de projet, BRGM - Hydrogéologie, ressources en eau, modélisation.

M. Jean-Michel MAIXENT - Professeur, Université de Poitiers - Biochimie et mécanisme cellulaire, toxicocinétique.

M. Daniel PERDIZ - Maître de conférences, Université Paris Sud - Toxicologie, génotoxicité.

M. Christophe ROSIN - Laboratoire d'Hydrologie de Nancy, Anses - Chimie analytique, contrôle sanitaire des eaux.

Mme Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT - Professeur, Université d'Auvergne - Santé publique, santé environnementale, épidémiologie.

Mme Bénédicte WELTÉ - Retraitée - Produits et procédés de traitement de l'eau, filières, chimie de l'eau.

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux, objets du présent avis ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

- CES « Eaux » – Validation le 8 janvier 2019

Président

M. Gilles BORNERT – Chef de service, Groupe vétérinaire des armées de Rennes – Microbiologie, réglementation, situations dégradées, water defense.

Membres

Mme Claire ALBASI - Directrice de recherche / Docteur ingénieur - UMR 5503, Laboratoire de génie chimique, CNRS-INPT-UPS, Toulouse - Produits et procédés de traitement de l'eau dont membranes, assainissement, chimie de l'eau, utilisation de ressources en eau alternatives.

Mme Sophie AYRAULT - Chef d'équipe / Docteur habilité à diriger des recherches, CEA, Gif-sur-Yvette - Géochimie des métaux dans l'environnement.

M. Jean BARON - Responsable de département / Ingénieur de recherche, Eau de Paris - Matériaux au contact de l'eau, produits et procédés de traitement de l'eau (filières de traitement), corrosion.

M. Jean-Luc BOUDENNE - Professeur - Université Aix-Marseille - Métrologie des eaux, chimie et qualité des eaux. Laboratoire Chimie de l'environnement.

Mme Corinne CABASSUD - Professeure - INSA, Toulouse - Laboratoire d'ingénierie des systèmes biologiques et des procédés, UMR INSA-CNRS-INRA - Produits et procédés de traitement de l'eau dont membranes, chimie de l'eau.

Mme Véronique CARON – Expert médical en santé au travail - INRS - Médecin du travail en charge du risque biologique (zoonotique) et milieu de travail.

M. Jean CARRÉ – Retraité, Docteur en sciences – Hydrogéologie, ressources en eau, périmètres de protection des captages et expérience terrain.

Mme Hélène CELLE-JEANTON - Professeure - Université Franche Comté - Hydrogéologie, hydrogéochimie.

M. Nicolas CIMETIÈRE – Enseignant chercheur - École Nationale Supérieure de Chimie de Rennes - Analyse et traitement des eaux (EDCH, micropolluants organiques).

M. Christophe DAGOT - Directeur adjoint / Professeur - ENSIL, Limoges - Eaux usées, procédés de traitement, antibiorésistance, environnement, utilisation de ressources en eau alternatives.

Mme Isabelle DUBLINEAU - Chargée de mission auprès du directeur de la radioprotection de l'Homme / Docteur habilité à diriger des recherches - IRSN, Fontenay-aux-Roses – Toxicologie, Radioéléments.

M. Johnny GASPÉRI - Chercheur - Université Paris Est Créteil – LEESU - Micropolluants organiques, eaux urbaines, eaux de surface, traitements des eaux usées.

M. Jean-Louis GONZALEZ – Chercheur HDR - IFREMER - Milieu marin, contaminants chimiques, spéciation, modélisation, échantillonnages passifs.

M. Jean-François HUMBERT - Directeur de recherche / Docteur habilité à diriger des recherches - UMR BIOENCO, INRA, Paris - Microbiologie de l'eau dont cyanobactéries, écologie microbienne.

M. Frédéric HUNEAU – Chef du département Géologie Hydrogéologie - Université de Corse - Hydrogéologie, hydrogéochimie.

M. Yves LÉVI – Professeur de santé publique et environnement – Université Paris Sud – Santé publique, Santé environnement, polluants émergents, évaluation de risques sanitaires, écologie microbienne.

M. Laurent MOULIN – Responsable du département recherche et développement - Eau de Paris - Microbiologie, virologie, traitements de désinfection, amibes.

M. Daniel PERDIZ - Maître de conférences / Pharmacien toxicologue - Université Paris Sud - Toxicologie, génotoxicité, perturbateurs endocriniens dans l'eau.

Mme Fabienne PETIT - Enseignant chercheur / Professeur - Université de Rouen / UMR CNRS M2C - Écologie microbienne.

M. Mohamed SARAKHA - Professeur - Institut de Chimie de Clermont-Ferrand, Université Blaise Pascal - Produits et procédés de traitement de l'eau, photochimie, oxydation avancée, chimie réactionnelle de l'eau.

Mme Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT - Professeur - Université d'Auvergne / Faculté de Pharmacie, Clermont-Ferrand - Santé publique et environnement, épidémiologie, évaluation de risques sanitaires.

Mme Anne TOGOLA - Chef de projet de recherche, BRGM - Micropolluants organiques, chimie analytique, eaux souterraines.

Mme Michèle TREMBLAY - Docteur en médecine spécialiste en santé communautaire / Médecin conseil en santé au travail et en maladies infectieuses - Institut de santé publique du Québec / Direction de santé publique de Montréal - Santé travail, microbiologie de l'eau.

Mme Michèle VIALETTE - Chef de service / Docteur habilité à diriger des recherches, Institut Pasteur de Lille - Microbiologie de l'eau dont virologie.

Mme Bénédicte WELTÉ - Retraitée, Docteur en sciences - Produits et procédés de traitement de l'eau (tous procédés, filières de traitement).

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Lauren Arpin-Pont – Coordinateur d'expertise collective - Unité d'évaluation des risques liés à l'eau - Direction de l'évaluation des risques – Anses.

Contribution scientifique

Mme Morgane Bachelot – Coordinateur d'expertise collective - Unité d'évaluation des risques liés à l'eau - Direction de l'évaluation des risques – Anses.

M. Thierry Godard – Département AMM – Unité d'évaluation des médicaments vétérinaires chimiques - ANMV – Anses.

Secrétariat administratif

Mme Virginie SADÉ – Anses.

ANNEXE 2 – LISTE DES ABREVIATIONS

AEP : Alimentation en eau potable
AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ANMV : Agence nationale du médicament vétérinaire
Anses : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
Ansm : Agence nationale de sécurité du médicament
AWWA : American Water Works Association
ARS : Agence régionale de santé
BRGM : Bureau de recherches géologiques et minières
CEP : Concentration prévisible dans l'EDCH
CES : Comité d'experts spécialisé
COD : Carbone organique dissous
COX : Cyclooxygénase
DCE : Directive cadre sur l'eau
DCI : Dénomination commune internationale
DJA : Dose journalière admissible
DJT : Dose journalière tolérable
DMENO : Dose minimale avec effet nocif observé
DSENO : Dose sans effet nocif observé
DWEL : Niveau équivalent dans l'eau de boisson (Drinking Water Equivalent Level)
EDCH : Eau destinée à la consommation humaine
EMA (anciennement EMEA) : Agence européenne du médicament (European Medicines Agency)
EMN : Eau minérale naturelle
ERPT : Eau rendue potable par traitement
ERS : Évaluation des risques sanitaires
ERS EDCH : Évaluation des risques sanitaires associés aux paramètres chimiques des eaux destinées à la consommation humaine
ES : Eau de source
FI : Facteur d'incertitude
GT : Groupe de travail
IM : Voie intramusculaire
IV : Voie intraveineuse
Leem : Les entreprises du médicament
LD : Limite de détection
LHN : Laboratoire d'hydrologie de Nancy
LMR : Limite maximale de résidus
LQ : Limite de quantification
MLA/TK : Essai sur cellules de lymphome de souris (Mouse Lymphoma Assay/Tyrosine Kinase)
MOE : Marge d'exposition (Margin Of Exposure)
OMS : Organisation mondiale de la santé
RCP : Résumé des caractéristiques du produit

RIVM : Institut national pour la santé publique et l'environnement des Pays-Bas

STEU : Station de traitement des eaux usées

TTC : Seuil de préoccupation toxicologique (Threshold of Toxicological Concern)

UDI : Unité de distribution

UF_A : Facteur d'incertitude lié à la variabilité inter-espèces

UF_H : Facteur d'incertitude lié à la variabilité interindividuelle

UF_{LB} : Facteur d'incertitude lié à l'utilisation d'une DMENO

US EPA : Agence de protection de l'environnement des États-Unis (United States Environmental Protection Agency)

UV : Ultra-violets

VG : Valeur guide

VO : Voie orale

VTR : Valeur toxicologique de référence

VR : Voie rectale

ANNEXE 3 - FREQUENCE DE DETECTION ET DE QUANTIFICATION DES DIFFERENTES MOLECULES DANS LES EAUX DESTINEES A LA CONSOMMATION HUMAINE (ANSES 2011)

Molécules	Fréquence de résultats quantifiables (> LQ) en %	Fréquence de détection (> LD) en %	Concentration maximale (ng.L ⁻¹)
Caféine*	10,9	28,1	115
Oxazépam	4,0	7,2	91
Paracétamol	1,1	4,1	71
Carbamazépine	4,0	9,0	33
Époxycarbamazépine	7,6	14,8%	6
Losartan	0,0	0,7	TRACES
Gadolinium anthropique	1,4	1,4	12
Hydrochlorothiazide	0,0	0,7	TRACES
Kétoprofène	0,4	0,4	36
Acide salicylique	1,0	1,0	102
Trimétazidine	0	0	
Hydroxyibuprofène	2,3	5,8	85
Diclofénac **	0	0	
Ibuprofène	0	1,4	TRACES
Naftidrofuryl	1,8	5,5	3
Sulfadimérazine	0	0	
Amlodipine besylate	0	0	
Amoxicilline	0	0	
Aténolol	0	0	
Danofloxacine	0,8	3,5	57
Doxycycline	0	0	
Érythromycine	0	0	
Florfénicol	0	0,4	TRACES
Fluvoxamine	0	0	
Lincomycine	0	0	
Ofloxacine	0,8	1,5	35
Parconazole	0	0	
Ramipril	0	0	
Ramiprilate	0	0,4	TRACES
Tylosine	0,4	2,2	20
17β-estradiol	0,5	0,5	77
Altrenogest	0	0	
Ampicilline	0	0	
Clorsulon	0	0	
Cyclophosphamide	0	0	
Dicyclanil	0	0	
Estrone	0	0	
Furosémide	0	0	
Ifosfamide	0	0	

Avis de l'Anses

Saisine n° 2016-SA-0135

Saisines liées n°2009-SA-0210, 2013-SA-0078 et 2013-SA-0081

Molécules	Fréquence de résultats quantifiables (> LQ) en %	Fréquence de détection (> LD) en %	Concentration maximale (ng.L ⁻¹)
Lévamisole	0	0	
Lévonorgestrel	0	0	
Métrifonate	0	0	
Pravastatine	0	0	
Progestérone	0	0	
Ranitidine	0	0	

* marqueur de contamination anthropique

** LD = 3 ng.L⁻¹ ; LQ = 10 ng.L⁻¹

ANNEXE 4 – METHODOLOGIE D'EVALUATION DES RISQUES SANITAIRES LIES A LA PRESENCE DE RESIDUS DE MEDICAMENTS DANS LES EDCH (ANSES 2013)

Les principales étapes sont les suivantes :

Module A : Caractéristiques de la molécule

Les caractéristiques de la molécule doivent être connues avec précision avant même d'engager l'ERS, notamment à travers le recueil des informations suivantes :

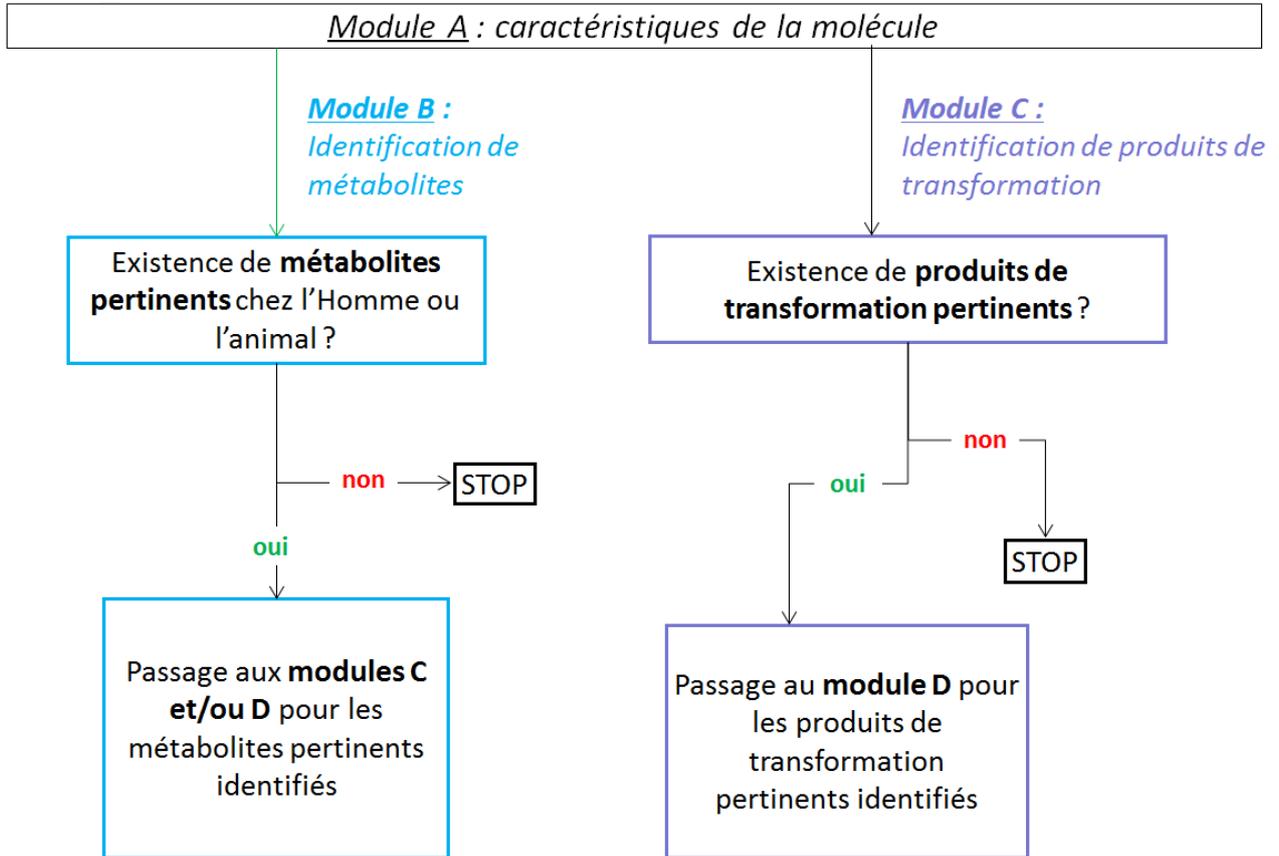
- la Dénomination Commune Internationale (DCI) et le numéro CAS de la molécule ;
- son (ses) utilisation(s) en France en médecine humaine et/ou vétérinaire afin d'identifier la source d'information à privilégier (Ansm et/ou ANMV) ;
- les sources possibles pouvant expliquer leur présence dans l'EDCH autre que l'utilisation médicale ;
- les autres voies d'exposition de l'Homme (alimentation par exemple) ;
- les propriétés physico-chimiques et le comportement dans l'environnement permettant d'évaluer le devenir des résidus de médicaments dans les eaux (structure moléculaire, mobilité de la molécule, adsorption sur la matière organique, temps de demi-vie de dégradation, photosensibilité, etc.).

Module B : Identification des métabolites pertinents formés chez l'Homme et l'animal

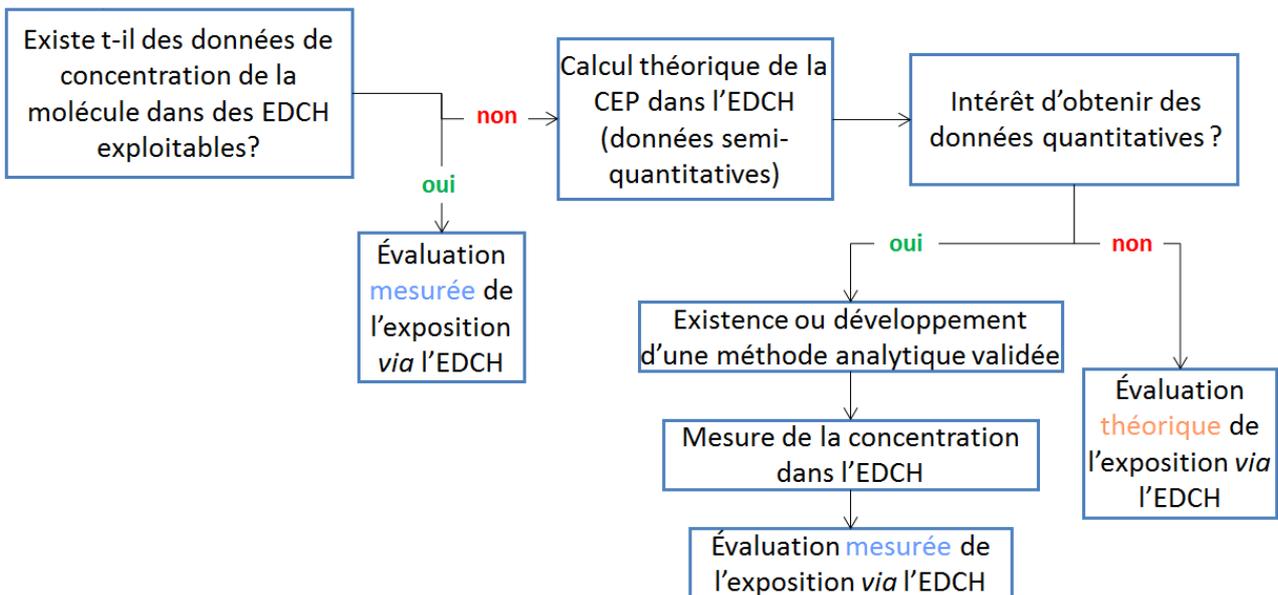
La pharmacocinétique permet d'identifier les formes sous lesquelles la molécule est éliminée de l'organisme pour ensuite être rejetée dans les eaux : molécule mère et/ou métabolites. Pour déterminer l'existence de métabolites pertinents, il est important de connaître : (i) le pourcentage d'excrétion de la molécule mère et des principaux métabolites (notamment ceux qui sont conjugués) et (ii) l'analyse primaire de l'effet biologique des métabolites.

Pour les métabolites pertinents identifiés, une évaluation des risques sanitaires devra également être menée.

Module C : Identification des produits de transformation pertinents formés dans l'environnement et dans les filières de potabilisation



Module D : Évaluation de l'exposition de l'Homme *via* l'EDCH



CEP : concentration prévisible dans l'EDCH

Module E : Effets biologiques

Les effets biologiques sont à recenser pour la molécule mère et les métabolites et produits de transformation pertinents identifiés au cours de la mise en œuvre de modules B et C.

Bien qu'elles ne soient pas toujours accessibles, de nombreuses sources de données sur les effets des médicaments sur la santé existent, parmi lesquelles :

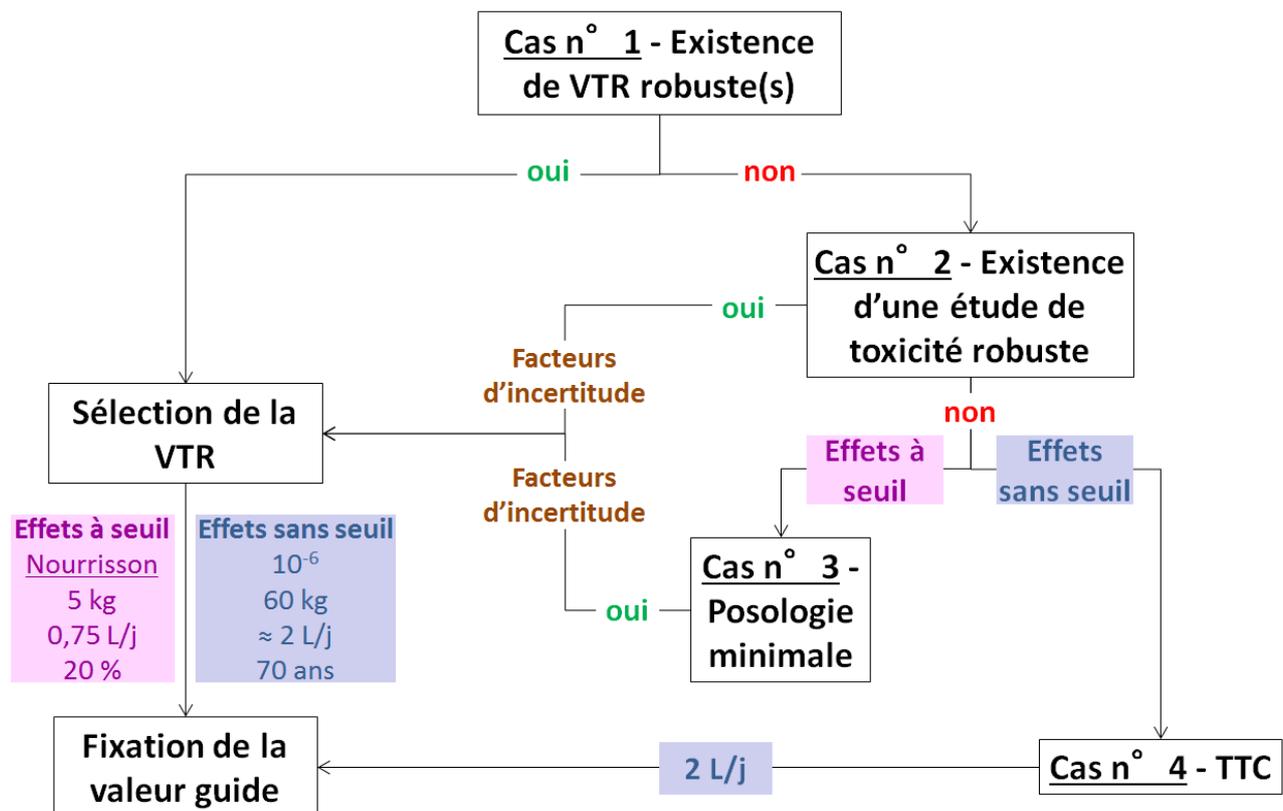
- les dossiers d'AMM et les bases de données des Agences de surveillance des médicaments (Ansm, ANMV, EMA, etc.) ;
- les documents d'organismes de sécurité sanitaire (OMS, US EPA, RIVM, Santé Canada, etc.) ;
- la littérature scientifique.

En vue de l'ERS, l'étude des effets biologiques d'un contaminant doit classiquement permettre de décrire les toxicités aiguë, sub-chronique et chronique et de définir le type de toxicité (avec ou sans seuil). En complément des données classiquement recensées, pour les principes actifs de médicaments, et les métabolites le cas échéant, l'étude des effets biologiques doit également indiquer les modes d'action liés à l'utilisation thérapeutique et les posologies associées.

Si plusieurs molécules présentent des effets et des mécanismes d'action identiques indiquant une additivité des effets, celle-ci doit être prise en compte dans l'ERS. En cas de doute, l'expertise devra décider au cas par cas de cette prise en compte ou non de l'additivité des effets.

Module F : Détermination des valeurs toxicologiques de référence (VTR)

Module G : Détermination d'une valeur guide



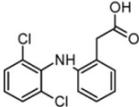
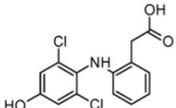
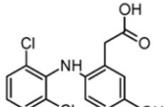
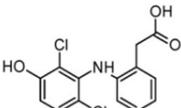
Module H : Évaluation des risques

Le risque est estimé par la marge de sécurité correspondant au rapport de la valeur guide sélectionnée dans le module G sur le niveau d'exposition identifié dans le module D (concentration mesurée ou estimée).

$$MS = VG/C_{\max}$$

Si ce rapport est supérieur à 1, le risque est considéré comme négligeable ou acceptable. Si le rapport est inférieur à 1, le risque sanitaire est jugé significatif. Plus la marge de sécurité est élevée et plus le risque est faible.

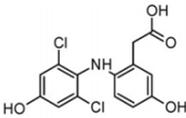
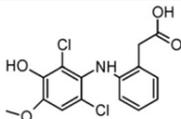
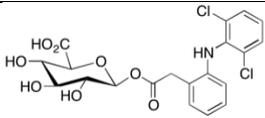
ANNEXE 5 –FORMES EXCRETÉES DU DICLOFÉNAC ET DE SES MÉTABOLITES CHEZ L'HOMME

Molécule	Structure moléculaire	Pourcentage d'excrétion (% de la dose absorbée)	Voie excrétion	Référence
Diclofénac		0,2 - 0,77 (VO) 2,06 - 2,07 (VO) 5,2 (VO, libre et conjugué) 6 (VO, libre et conjugué) 6 (VO) 6,2 (VO) 6,5 (IM) [9,9 - 10,9] (VO, libre et conjugué) 13,6 (VR)	Urines	Geiger, Degen, et Sioufi (1975) Pillai et Rayanam (1988) Schneider et Degen (1981) Degen <i>et al.</i> (1988) Zimmerer, Tittor, et Degen (1982) Sawchuk <i>et al.</i> (1995) Schneider et Degen (1981) Stierlin et Faigle (1979) Landsdorp <i>et al.</i> (1990)
		[1]* (IV)	Fèces	Stierlin et Faigle (1979)
4'-hydroxy-diclofénac		10,9 (VO) 11,5 (VO, libre et conjugué) 13,4 (VO, libre et conjugué) 16 (VO) 18,1 (IM) [26,9 - 29,8]* (VO) 27,2 (VR)	Urines	Zimmerer, Tittor, et Degen (1982) Schneider et Degen (1981) Degen <i>et al.</i> (1988) Sawchuk <i>et al.</i> (1995) Schneider et Degen (1981) Stierlin et Faigle (1979) Landsdorp <i>et al.</i> (1990)
5-hydroxy-diclofénac		4,8 (VO, libre et conjugué) 5,6 (VO) 6,1 (VO) 7,7 (VR) 8,2 (IM) [7,9 - 8,8]* (VO)	Urines	Schneider et Degen (1981) Zimmerer, Tittor, et Degen (1982) Sawchuk <i>et al.</i> (1995) Landsdorp <i>et al.</i> (1990) Schneider et Degen (1981) Stierlin et Faigle (1979)
3'-hydroxy-diclofénac		1,4 (IM) 1,7 (VR) 1,8 (VO, libre et conjugué) 2 (VO) 2,3 (VO)	Urines	Schneider et Degen (1981) Landsdorp <i>et al.</i> (1990), Schneider et Degen (1981) Schneider et Degen (1981) Sawchuk <i>et al.</i> (1995) Zimmerer, Tittor, et Degen (1982)

Avis de l'Anses

Saisine n° 2016-SA-0135

Saisines liées n°2009-SA-0210, 2013-SA-0078 et 2013-SA-0081

Molécule	Structure moléculaire	Pourcentage d'excrétion (% de la dose absorbée)	Voie excrétion	Référence
4'-5-dihydroxy-diclofénac		6,7 (voie rectale) 9,4 (VO, libre et conjugué) 11,1 (VO) 15,4 (IM)	Urines	Landsdorp <i>et al.</i> (1990) Schneider et Degen (1981) Zimmerer, Tittor, et Degen (1982) Schneider et Degen (1981)
3'-hydroxy-4'-méthoxy-diclofénac		0,009 (VO) 1,4 (VO)	Urines	Sawchuk <i>et al.</i> (1995) Degen <i>et al.</i> (1988)
Diclofénac glucuronide		5-9,4 (VO, libre et conjugué) [9,9-10,9]* (VO)	Urines	Geiger, Degen, et Sioufi (1975) Stierlin et Faigle (1979)

* Valeurs entre crochets [] calculées

IM : voie intramusculaire ; IV : voie intraveineuse ; VO : voie orale ; VR : voie rectale

ANNEXE 6 - DEVENIR DANS LES UNITES DE TRAITEMENT DE L'EAU

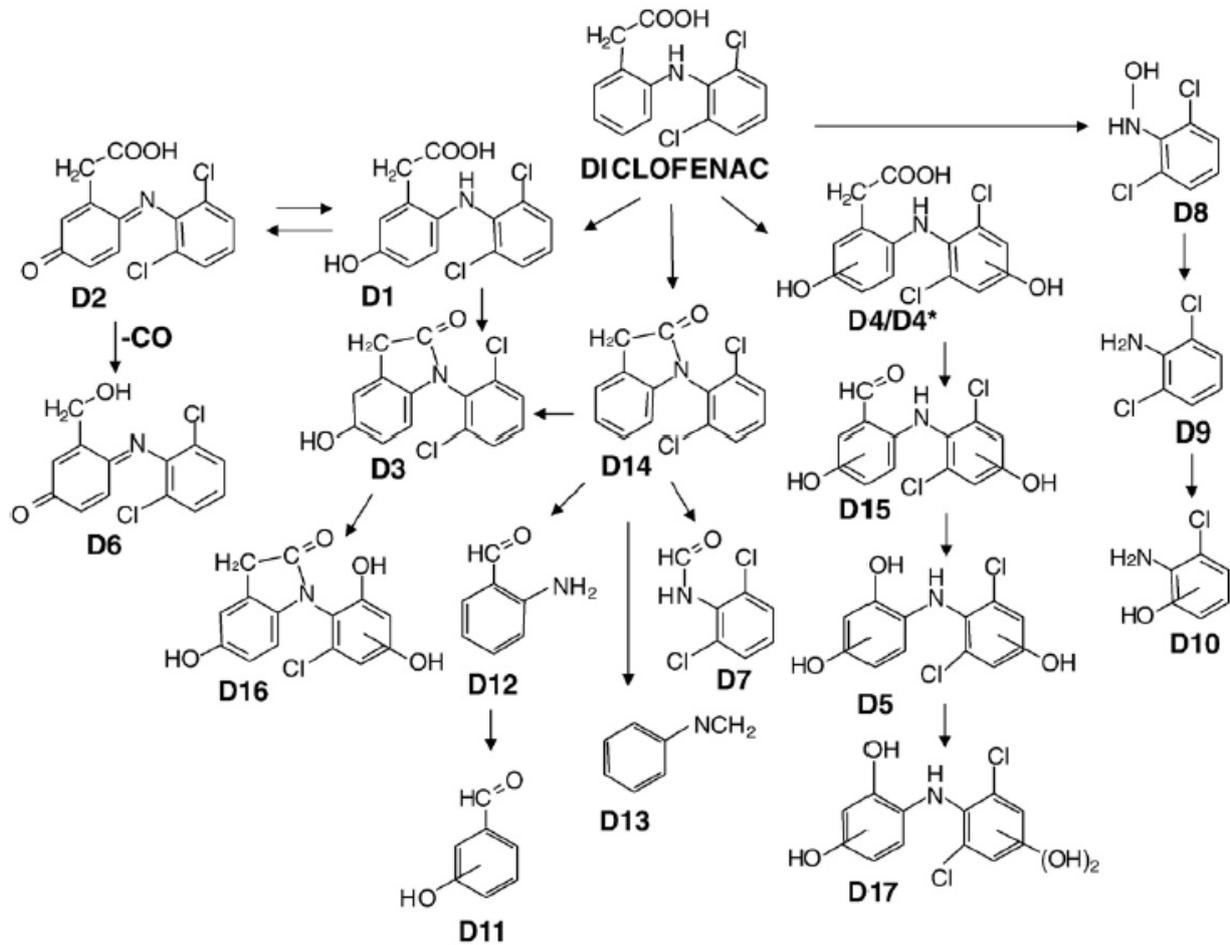


Figure 1. Sous-produits d'ozonation du diclofénac identifiés par Coelho *et al.* (2009)

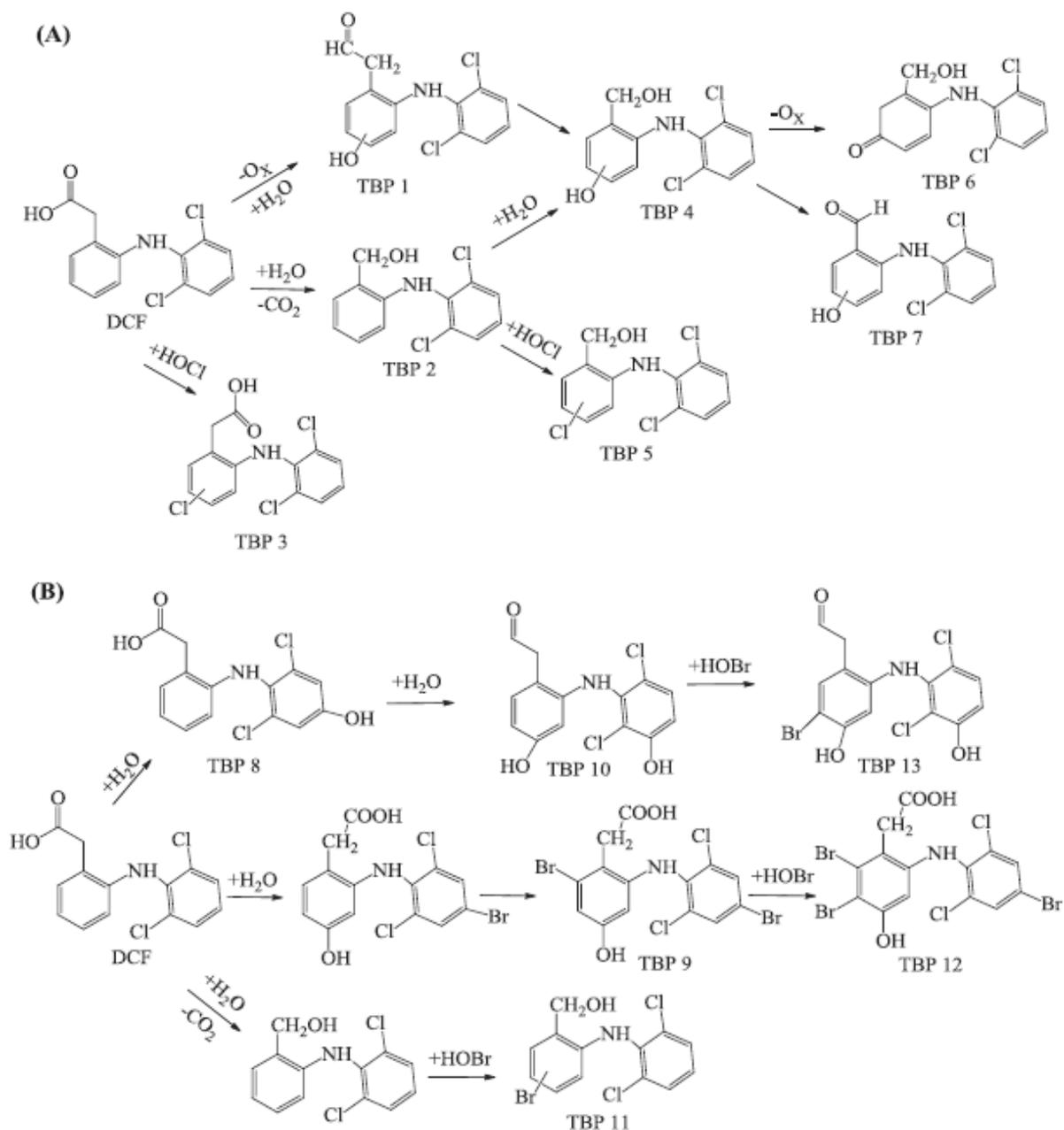


Figure 2. Mécanismes proposés par Dong *et al.* (2018) pour expliquer la formation des sous-produits de chloration du diclofénac identifiés (TBP1 à TBP13) en absence (A) et en présence d'ions bromure (B).

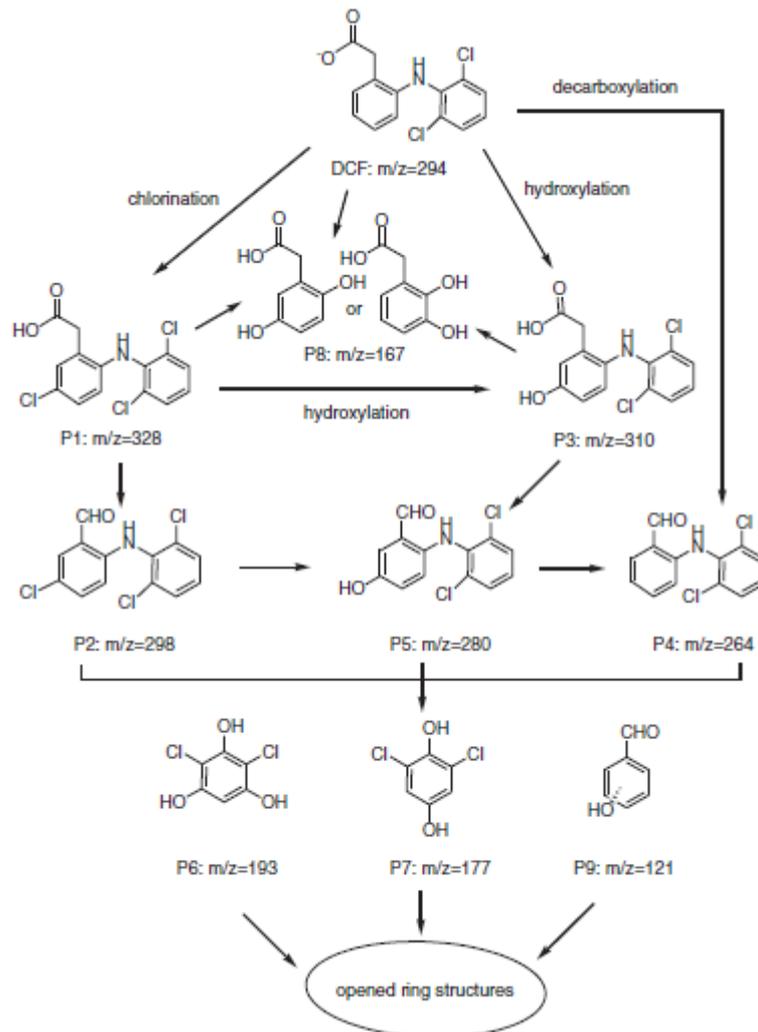


Figure 3. Sous-produits de dégradation du diclofénac par ClO_2 identifiés par Wang *et al.* (2014).

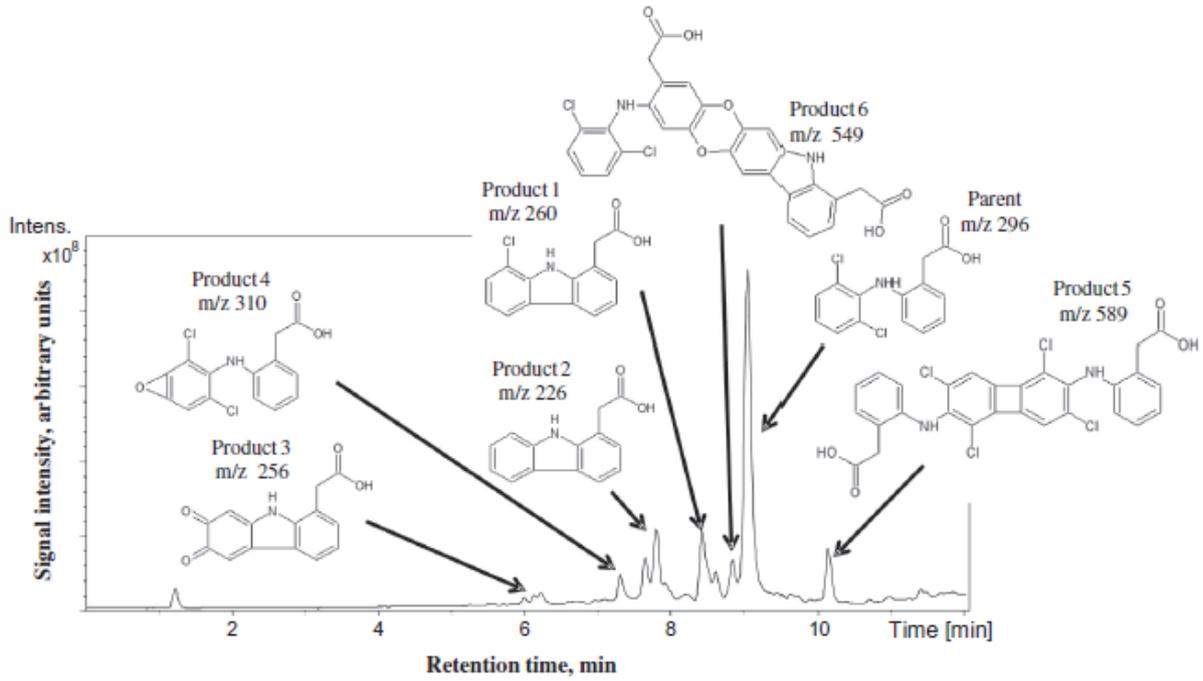


Figure 4. Sous-produits de photolyse du diclofenac à 254 nm identifiés par Keen *et al.* (2013) (lampe moyenne pression).

ANNEXE 7 - DONNEES DE CONTAMINATION DES EDCH : BASE SISE-EAUX

Les données de contamination des EDCH utilisées proviennent d'une extraction de la base de données du Système national d'Information en Santé-Environnement sur les Eaux (SISE-Eaux) réalisée par le Pôle d'Administration des Données sur l'Eau (PADSE) du ministère en charge de la santé. Celle-ci concerne l'ensemble des prélèvements et analyses d'EDCH réalisés en France (métropole et départements et régions d'outre-mer) entre 2007 et 2018 pour le diclofénac. Les caractéristiques de l'extraction sont présentées dans le tableau ci-dessous. Le diclofénac ne constitue pas un paramètre réglementaire recherché lors du contrôle sanitaire des EDCH.

La demande d'extraction SISE-Eaux n'a pas été réalisée pour répondre aux besoins particuliers de cette saisine. Le LHN en a fait la demande en avril 2018 afin de décrire l'évolution de la surveillance des médicaments au travers de la base de données lors d'une présentation dans le cadre du Plan National Santé Environnement.

Tableau. Caractéristiques de l'extraction SISE-Eaux demandée.

Zone géographique	France métropolitaine et départements et régions d'outre-mer
Période	2007-2018
Laboratoire	Sans restriction
Paramètre	Diclofénac
Usage	Tous types
Types d'installations	Tous types
Sélection des installations	Pas de sélection
État des installations	Pas de sélection
Type d'eau	Tous types
Type de ressource	Tous types
Motif de prélèvement	Tous motifs (contrôle sanitaire, recontrôle...)
Représentativité¹	Pas de sélection

¹ La représentativité signifie que le prélèvement ou le paramètre est bien caractéristique de l'eau de l'installation principale, fonctionnant dans le cadre de son usage normal.

À partir de cette extraction, seules les données relatives aux EDCH ont été sélectionnées selon les critères suivants :

- Seuls les résultats correspondant à des unités de distribution collectives publiques (AEP) ont été conservés ;
- Seuls les résultats correspondant à des eaux traitées (TTP : T ou T1 ou T2 ou T3⁶) et ou provenant d'unités de distribution (UDI⁷) ont été conservés ;
- Les résultats non représentatifs ont été supprimés.

L'analyse descriptive des 94 résultats montre que peu de départements sont représentés (6 au total).

⁶ T : eau traitée ; T1 : eaux souterraines provenant de milieux fissurés ou non et ne présentant pas de turbidité périodique importante et supérieure à 2 NFU en sortie de production ; T2 : eaux souterraines et superficielles provenant de milieux fissurés et présentant une turbidité périodique importante et supérieure à 2 NFU pour lesquelles le débit de production est supérieur à 1 000 m³.j⁻¹ ; T3 : eaux souterraines et superficielles provenant de milieux fissurés et présentant une turbidité périodique importante et supérieure à 2 NFU pour lesquelles le débit de production est inférieur à 1 000 m³.j⁻¹.

⁷ Aucune donnée en UDI.

ANNEXE 8 – RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES – MODULE E- EFFETS BIOLOGIQUES

1. Effets biologiques chez l'Homme : études épidémiologiques

a. Tous types d'effets – méta-analyses, cohortes ou méta-régressions

Moteur de recherche : Pubmed

Requête : *“diclofenac and (cohort or cohorts or meta-analysis or meta-regression or meta-regressions) and (safety or toxicity or complications)”*

Nombre de résultats : 453

Critères de sélection :

- Molécule : diclofénac ;
- Type d'étude : études de cohorte de grande taille ou méta-analyses ou méta-régressions avec un nombre élevé de patients ou d'études incluses ;
- Population : Homme, tous types de patients ;
- Effets : tous types de toxicité ;
- Année : sans restriction de date ;
- Comparateur : placebo ou pas de traitement ;
- Langue : français ou anglais.

Nombre d'études sélectionnées : 8

b. Effets de fermeture prématurée du canal artériel fœtal – tous types d'études

Moteur de recherche : Pubmed

Requête : *“diclofenac and (closure or "ductus arteriosus" or ductal) and (pregnant or pregnancy or neonate or neonatal or foetal or foetus)”*

Nombre de résultats : 24

Critères de sélection :

- Molécule : diclofénac ;
- Type d'étude : tous types (cohorte, étude de cas, etc.) ;
- Population : femmes enceintes ;
- Effets : fermeture du canal artériel fœtal ;
- Année : sans restriction de date ;
- Comparateur : pas de restriction ;
- Langue : français ou anglais.

Nombre d'études sélectionnées : 5

2. Effets biologiques chez l'animal : études expérimentales

Moteur de recherche: Pubmed

Requête: *“diclofenac and (rat or rats or mouse or mice or rabbit or rabbits) and toxicity”*

Nombre de résultats : 527

Critères de sélection : Molécule : diclofénac ;

- Type d'étude : étude originale ;
- Population : animaux de laboratoire, cellules ;
- Effets :
 - Animaux : toxicité subchronique et chronique, reprotoxicité, cancérogénicité ;
 - Cellules/bactéries : mutagénicité, génotoxicité (test d'Ames, test MLA/TK, micronoyaux, échange chromatides sœurs, etc.) ;

- Année : sans restriction de date ;
- Comparateur : pas de restriction ;
- Langue : français ou anglais.

Nombre d'études sélectionnées : 11

Autres sources (6) :

- Rapports : EMEA (2003) ;
- Documents industriels : Novartis (2016) ;
- Bases de données : Thomson Micromedex (2004) ;
- Articles cités dans les publications sélectionnées : Momma et Takeuchi (1983), Kodotani, Arisawa et Maruyama (1984), Kuboyama et Fujii (1992).

ANNEXE 9 – ETUDES DE TOXICITE SUR LA REPRODUCTION ET LE DEVELOPPEMENT – REVUE DE LA LITTERATURE

Molécule	Espèce animale	Voie et durée d'administration	Dose	Observation	Dose critique	Référence
Diclofénac	Rat	Systémique	Jusqu'à 4 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹	Pas de troubles de la fertilité		Thomson.Micromedex. (2004)
Diclofénac	Rat	Systémique	2 et 4 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹	Embryotoxicité (diminution du poids de naissance, croissance ralentie, diminution de la survie surtout avec la dose la plus élevée)	DMENO : 2 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹	Thomson Micromedex (2004)
Diclofénac	Lapin	Systémique	5 et 10 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹	Embryotoxicité à 5 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹ (augmentation du taux de résorption, diminution du poids de naissance, anomalies squelettiques, embryotoxicité avérée à la plus forte dose) Pas d'effet tératogène pour des doses jusqu'à 10 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹		Thomson Micromedex (2004)
Diclofénac	Souris	Systémique	Jusqu'à 20 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹	Pas d'effet tératogène		Thomson Micromedex (2004)
Diclofénac sodium	Lapin (femelles)	Orale 6 ^e au 18 ^e jour de gravidité	2,5 ; 5 et 10 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹	Effet systémique (perte d'appétit) à partir de 2,5 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹ Effet dose dépendant pour les défauts d'implantation embryonnaire à partir de 5 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹ Pas d'effet tératogène	DMENO (fœtotoxicité) : 2,5 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹	EMEA (2003)
Diclofénac sodium	Rat (males)	Orale 65 jours	1 et 2 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹	Toxicité du tractus génital et atteinte des fonctions spermatiques	DMENO : 2 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹	EMEA (2003)
Diclofenac sodium	Rat	Orale Toxicité sur deux générations	0,25 ; 1,25 et 2,5 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹	À 2,5 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹ , effets systémiques et toxiques (diminution des accouplements chez femelles F1 ; diminution de la taille de la portée en F1 et F2 ; atteintes fonctions spermatiques chez mâles F1) À 1,25 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹ : effets toxiques sur taille de la portée en F1 et sur fonctions spermatiques des parents	DSENO (toxicité parentale et néonatale) : 0,25 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹ DSENO (fertilité) : 1,25 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹	EMEA (2003)
Diclofénac	Rat (femelles)	Intra-musculaire 5 ^e au 20 ^e jour de gravidité	1 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹	Génération F1 présente à 4 semaines des anomalies hépatiques	DMENO : 1 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹	EMEA (2003)

Molécule	Espèce animale	Voie et durée d'administration	Dose	Observation	Dose critique	Référence
Diclofenac sodium	Rat	Orale Toxicité sur une génération	0,5 ; 2,5 et 5 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹	Diminution du poids et du pourcentage de fertilité, du pourcentage d'accouplement des femelles parentales F0 à partir de 0,5 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹ Toxicité d'organes (foie, rein) et sur la fertilité des femelles à 2,5 et 5 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹	DMENO : 0,5 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹	EMEA (2003)
Diclofénac sodium	Rat (femelles gravides)	Orale 5 ^e au 15 ^e jour de gestation	2,5 ; 5 et 10 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹	Toxicité maternelle : lésions inflammatoires des tissus de la cavité abdominale Aucun effet embryotoxique ou tératogène observé	DSENO (toxicité maternelle) : 5 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹	EMEA (2003)
Diclofénac sodium	Rat (femelles gravides)	Orale 21 ^e jour de gestation	0,1 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹	Constriction du canal artériel fœtal	DMENO : 0,1 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹	EMEA (2003)
Diclofénac sodium	Rat (males et femelles)	Non précisées	4 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹	Pas de modification de la fertilité		Novartis (2016)
Diclofenac sodium	Rat	Orale	Jusqu'à 10 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹	Pas de tératogénéicité, malgré une toxicité maternelle et fœtale		Novartis (2016)
Diclofenac sodium	Lapin	Orale	Jusqu'à 10 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹	Pas de tératogénéicité, malgré une toxicité maternelle et fœtale		Novartis (2016)
Diclofenac sodium	Souris	Orale	Jusqu'à 20 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹	Pas de tératogénéicité, malgré une toxicité maternelle et fœtale		Novartis (2016)
Diclofénac sodium	Rat (femelles gravides)	Orale 15 ^e jour de gestation au 21 ^e jour de lactation	2 et 4 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹	Toxicité maternelle (péritonite, mortalité) Toxicité fœtale (augmentation de la durée de la gestation, dystocie, diminution du poids et de la croissance fœtaux, diminution de la survie des fœtus)		Novartis (2016)
Diclofénac sodium	Rat Wistar (femelles gravides)	Intrapéritonéale Entre la 15 ^e et la 21 ^e semaine de gestation	3,6 ; 9 et 18 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹	Diminution significative dose dépendante du nombre de cellules de Sertoli à 9 et 18 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹ chez les nouveau-nés de 7 jours Diminution du nombre de spermatozoïdes par rapport au groupe témoin à 9 et 18 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹ chez les nouveau-nés de 7 jours	DMENO : 9 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹	Arslan <i>et al.</i> (2016)
Diclofénac sodium	Rat Wistar (femelles gravides)	Intrapéritonéale Entre le 5 ^e jour après l'accouplement et le 20 ^e jour de gestation	1 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹	Pas d'altération du nombre d'axones, mais altérations de la morphologie des nerfs médians chez la génération F1	DMENO : 1 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹	Ayranci <i>et al.</i> (2013)

Molécule	Espèce animale	Voie et durée d'administration	Dose	Observation	Dose critique	Référence
Diclofénac	Rat Sprague-Dawley Lapin	Orale Rat : 9 ^e et 10 ^e jours de gestation Lapin : 9 ^e , 10 ^e et 11 ^e jours de gestation	25 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹	Rat (génération F1) : diminution non significative du poids fœtal Lapin (génération F1) : Diminution significative du poids fœtal		Cappon, Cook, et Hurtt (2003)
Diclofénac sodium	Rat Wistar (femelles gravides)	Intrapéritonéale Entre les 5 ^e et 20 ^e jours de gestation	1 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹	Augmentation significative de la période de gestation Génération F1 : Modifications morphologiques significatives du foie (élargissement de l'aire périportale, dilatation sinusoidale, prolifération des conduits biliaires, dégénérescence vacuolaire des cellules parenchymateuses)	DMENO : 1 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹	Gökçimen <i>et al.</i> (2001)
Diclofénac sodium	Rat Wistar (femelles gravides)	Intrapéritonéale Entre le 5 ^e jour après l'accouplement et le 15 ^e jour de gestation	1 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹	Neurotoxicité sur la génération F1 : diminution du nombre de neurones	DMENO : 1 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹	Gokcimen <i>et al.</i> (2007)
Diclofénac sodium	Rat (femelles gravides)	Intrapéritonéale Entre les 5 ^e et 15 ^e jours de gestation	1 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹	Génération F1 : Diminution de la fraction de volume moyenne dans la corne utérine et augmentation de la fraction de volume dans le cortex, medulla et la zona granulosa de l'ovaire	DMENO : 1 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹	Güven <i>et al.</i> (2013)
Diclofénac sodium	Rat Sprague-Dawley (femelles gravides)	Orale 18 ^e au 21 ^e jour de gestation	0,5 ; 1 ; 2 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹	Génération F1 : Pas d'effet sur le nombre de cellules de la rate, ni sur l'immunophénotypage		Kushima <i>et al.</i> (2007)
Diclofénac sodium	Rat Wistar (femelles gravides)	Orale 21 ^e jour de gestation	0,01 ; 0,1 ; 1 ; 10 ; 100 ; 1 000 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹	Constriction du canal artériel fœtal	DSENO : 0,01 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹	Momma et Takeuchi (1983)
Diclofénac sodium	Rat Wistar (femelles gravides)	Intrapéritonéale 5 jours après l'accouplement jusqu'à 20 jours de gravidité	1 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹	Génération F1 : neurotoxicité (baisse du volume de la moelle épinière du rachis cervical)	DMENO : 1 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹	Özyurt <i>et al.</i> (2011)

Avis de l'Anses

Saisine n° 2016-SA-0135

Saisines liées n°2009-SA-0210, 2013-SA-0078 et 2013-SA-0081

Molécule	Espèce animale	Voie et durée d'administration	Dose	Observation	Dose critique	Référence
Diclofénac sodium	Rat (males)	Orale 30 jours	0,25 ; 0,5 ; 1 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹	Réduction significative du poids des testicules, épидидymis, de la prostate ventrale et de la vésicule séminale dès 0,25 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹ Altération de l'architecture du tissu testiculaire dès 0,25 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹ Diminution dose-dépendante du nombre de spermatozoïdes, de la densité spermatique (dans l'épididymis et dans les testicules), de la mobilité spermatique et de la dynamique de population cellulaire testiculaire	DMENO : 0,25 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹	Vyas, Purohit, et Ram (2018)
Diclofénac sodium	Rat (femelles gravides)	Intrapéritonéale Entre le 5 ^e jour après l'accouplement et le 20 ^e jour de gestation	1 mg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹	Génération F1 (4 semaines et 20 semaines) : pas d'altérations morphologiques et histologiques des artères brachiales, fémorales et de l'aorte		Zengin <i>et al.</i> (2013)

ANNEXE 10 – EVALUATIONS DES RISQUES SANITAIRES LIES A LA PRESENCE DE DICLOFENAC DANS LES EAUX DE BOISSON – REVUE DE LA LITTERATURE

Référence	Pays	Exposition		Danger		VG µg.L ⁻¹	Risque	
		Méthode	Valeur	Méthode	Valeur		Méthode	Valeur
Bruce, Pleus, et Snyder (2010)	États-Unis	Concentration mesurée maximale (C _{max})	< 0,00025 µg.L ⁻¹	DSENO (souris gestantes)	20 000 µg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹	nc	MOE = $\frac{DWEL}{C_{max}}$	> 9,3.10 ⁶
				Calcul d'une dose équivalente humaine (FI utilisé : 300)	67 µg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹			
				DWEL	2 300 µg.L ⁻¹			
Bull <i>et al.</i> (2011)	États-Unis	C _{max}	ND	Posologie minimale	100 000 µg.j ⁻¹	nc	MOE = $\frac{DWEL}{C_{max}}$	-
				DWEL	50 000 µg.L ⁻¹			
DWI (2007)	Royaume-Uni	Concentration obtenue par modélisation (C _{model}) (scénario pire cas)	5,0022 µg.L ⁻¹	Posologie minimale	75 000 µg.j ⁻¹	nc	MOE = $\frac{poso\ min}{C_{model}}$	14 993
Houtman <i>et al.</i> (2014)	Pays-Bas	Concentration mesurée moyenne (C _{my})	0,0018 ± 0,0032 à 0,004 ± 0,0153 µg.L ⁻¹	Posologie minimale de Versteegh, van der Aa, et Dijkman (2007)	15 000 µg.j ⁻¹	7,5	BQ = $\frac{C_{moy}}{VG}$	10 ⁻⁴ ± 0,0 à 5.10 ⁻⁴ ± 2. 10 ⁻³
Kozisek <i>et al.</i> (2013)	République tchèque	C _{max} ou concentration mesurée médiane (C _{med})	0,0039 µg.L ⁻¹ ou 0,00225 µg.L ⁻¹	Posologie minimale	50 000 µg.j ⁻¹	nc	MOE = $\frac{poso\ min\ apport\ via\ l'eau}{C_{med}}$	6,41.10 ⁶ à 1,11.10 ⁷
		Calcul apport via l'eau	4,5.10 ⁻³ à 7,8.10 ⁻³ µg.j ⁻¹					

Références	Pays	Exposition		Danger		VG µg.L ⁻¹	Risque	
		Méthode	Valeur	Méthode	Valeur		Méthode	Valeur
NHMMC, NRMMC, et EPHC (2008)	Australie	C _{max}	0,81 µg.L ⁻¹	DJA	0,5 µg.kg _{pc} ⁻¹ .j ⁻¹	1,8	$\frac{MOE}{VG} = \frac{VG}{C_{max}}$	2,2
Simazaki <i>et al.</i> (2015)	Japon	C _{max}	0,0016 µg.L ⁻¹	Posologie minimale	75 000 µg.j ⁻¹	nc	$\frac{MOE}{\text{poso min apport}} = \frac{VG}{\text{poso min apport}}$ <i>via l'eau</i>	2,3.10 ⁶
		Calcul apport <i>via</i> l'eau	0,032 µg.j ⁻¹					
Versteegh J., Van Der Aa N., et Dijkman E. (2007)	Pays-Bas	C _{max}	0,0018 µg.L ⁻¹	Posologie minimale	15 000 µg.j ⁻¹	7,5	$\frac{VG}{C_{max}}$	≈ 400
				DJA (à partir de la posologie minimale, FI utilisé : 100)	15 µg.j ⁻¹			
Webb <i>et al.</i> (2003)	Allemagne	C _{max}	0,006 µg.L ⁻¹	Posologie minimale	25 000 µg.j ⁻¹	nc	$\frac{\text{poso min apport}}{\text{poso min apport}} = \frac{VG}{\text{poso min apport}}$ <i>via l'eau</i>	2,08.10 ⁶
		Calcul apport <i>via</i> l'eau	0,012 µg.j ⁻¹					

BQ : benchmark quotient ; DJA : dose journalière admissible ; DSENO : dose sans effet nocif observé ; DWEL (drinking water equivalent level) : niveau équivalent dans l'eau de boisson ; FI : facteur d'incertitude ; MOE (margin of exposure) : marge d'exposition ; nc : non calculé ; ND : non détecté