



HAL
open science

Présence de résidus humains dans les eaux en France

Paul Jousseaume

► **To cite this version:**

Paul Jousseaume. Présence de résidus humains dans les eaux en France. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02417955

HAL Id: dumas-02417955

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02417955>

Submitted on 18 Dec 2019

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

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

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2020

Thèse n° 15

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par JOUSSEAUME, Paul

Né le 02 Septembre 1988 à Mont de Marsan (Landes)

Le 21 novembre 2019

**PRESENCE DE RESIDUS DE MEDICAMENTS HUMAINS
DANS LES EAUX EN FRANCE**

Sous la direction de : Céline OHAYON

Membres du jury :

Mme OHAYON, Céline	Professeure	Présidente
Mme BARRON, Emmanuelle	Maître de conférences	Juge
Mme BLANDIN, Karine	Docteur en Pharmacie	Juge

Remerciements

A Madame Ohayon qui a accepté de m'accompagner dans ce projet et de me faire l'honneur de présider cette thèse. Je vous remercie pour vos conseils et pour votre temps passé sur mon travail.

A Madame Barron qui me fait l'honneur de composer ce jury. Merci pour votre disponibilité.

A Madame Blandin qui m'a fait l'honneur d'accepter de juger mon travail. Merci pour votre partage et votre gentillesse lors de mes venues à la pharmacie Briest.

A Monsieur et Madame Lafargue, pour votre accueil au sein de la Pharmacie du Musée lors de mon stage de fin d'études. Merci de m'avoir transmis votre savoir et vos compétences.

A Madame Benito et Madame Camu, merci de votre confiance lors de mes remplacements au sein de votre pharmacie.

A Madame Goudet, merci de votre confiance pour mon travail au sein de votre pharmacie et pour votre gentillesse.

A Madame Briest, merci de votre confiance et de votre soutien tout au long de la rédaction de cette thèse. Merci de m'avoir permis d'approfondir mes compétences en tant que pharmacien à vos côtés.

A l'équipe de la pharmacie Briest, Sophie, Sarah et Régis ainsi que Karine et Lysiane, merci de m'avoir supporté et encouragé durant cette longue période et pour tous les bons moments passés ensemble.

A mes grands parents qui seraient fiers du travail accompli.

A ma famille, pour votre soutien et tout ce que vous m'apportez, je vous remercie.

A mamie Simone, qui a si longtemps attendu cette thèse. Merci de ta patience.

A mon frère Maxime, pour les moments passés à La Salie ...

A Johanna, merci de ton soutien, de ton aide et surtout de ta patience.

A Jean-Philippe et Thierry, merci de votre amitié et merci pour tous les bons moments passés tout au long de ces études et tous ceux à venir.

A Geoffroy, merci de ton amitié, de ton aide et de tes explications sur ta nouvelle spécialité.

A mes amis, pour ces belles années d'études.

A Sammy

TABLE DES MATIÈRES

Liste des abréviations	6
Table des figures	8
Table des tableaux	11
Introduction	13
1 Cycle de vie du médicament	15
1.1 Définitions	15
1.1.1 Définition d'un médicament.....	15
1.1.2 Définition des résidus de médicaments	15
1.2 Parcours de vie du médicament	16
1.2.1 Phase de recherche	16
1.2.2 Phase règlementaire	17
1.2.3 Phase industrielle du médicament.....	17
1.2.3.1 Industrie chimique fine : Synthèse du principe actif.....	17
1.2.3.2 Fabrication industrielle du médicament.....	17
1.2.4 Mise a disposition du médicament.....	18
1.2.5 Elimination des Médicaments Non Utilisés (MNU).....	18
1.3 Usage humain du médicament	19
1.4 Consommation de médicament à usage humain en France	22
1.4.1 Marché français/ marché européen	22
1.4.2 Marché français.....	23
1.4.3 En ville	25
1.4.4 A l'hôpital.....	26
1.4.5 Contribution de l'étude de la consommation de médicaments dans la recherche de résidus de médicaments.....	27
2 Présence de médicament dans l'environnement lié à l'usage humain	28
2.1 Différentes sources de contaminations de l'environnement	28
2.1.1 Laboratoires de Recherche.....	28
2.1.2 Industries chimique fine	29
2.1.3 Production industrielle	29
2.1.4 Usage humain	29
2.1.5 Médicaments non utilisés.....	32
2.2 Réglementation	33
2.2.1 Droit environnemental européen	33
2.2.2 Droit environnemental français	36
2.2.3 Dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)	37
2.2.4 Industries pharmaceutiques	37
2.2.5 Qualité des eaux destinées à la consommation humaine EDCH	38
2.2.6 Gestion des déchets médicamenteux : Cyclamed.....	38
2.3 Méthode d'analyse	39
2.3.1 Techniques d'échantillonnages.....	41
2.3.1.1 Technique d'échantillonnage par prélèvement ponctuel.....	41
2.3.1.1 Technique d'échantillonnage passif : le POCIS.....	42
2.3.2 Principe des techniques d'analyses.....	44
2.3.3 Limites de quantification du laboratoire LPTC.....	45
3 Présence de résidus de médicaments dans l'eau	47
3.1 Priorisation des résidus de médicaments	47
3.2 Les différents types d'eaux	51
3.2.1 Eaux marines et estuariennes	51

3.2.2	Eaux Brutes.....	52
3.2.2.1	Eaux de surfaces	53
3.2.2.2	Eaux souterraines	53
3.2.2.3	Constat de la contamination des eaux brutes.....	54
3.2.3	Eaux Destinées à la Consommation Humaine (EDCH)	56
3.2.3.1	Origine des EDCH.....	56
3.2.3.2	Production d'EDCH.....	57
3.2.3.3	Présence de résidus de médicaments dans l'EDCH.....	58
3.2.3.4	Efficacité des procédés de potabilisation vis à vis des résidus de médicaments	60
3.2.4	Eaux en bouteilles.....	61
3.2.4.1	Eaux minérales.....	61
3.2.4.2	Eaux de sources	62
3.2.4.3	Possible contamination des eaux embouteillées ?.....	62
3.2.5	Sédiments.....	63
3.3	Devenir du médicament dans l'eau	64
3.3.1	Propriétés d'un médicament.....	64
3.3.1.1	Classification ATC	64
3.3.1.2	Numéro CAS.....	65
3.3.1.3	Solubilité.....	65
3.3.1.4	Volatilité.....	66
3.3.1.5	Interaction avec les constituants du milieu	66
3.3.2	Les processus de biodégradation.....	66
3.3.2.1	Biodégradation.....	66
3.3.2.2	Hydrolyse	67
3.3.2.3	Photodégradation	67
3.3.3	Bioaccumulation.....	68
3.4	Traitement de la contamination.....	69
3.4.1	Assainissement non collectif.....	70
3.4.2	Assainissement collectif.....	71
3.4.2.1	Station d'épuration.....	72
3.4.2.1.1	Principe de fonctionnement	72
3.4.2.1.2	Résultat d'épuration en fonction du degré de traitement	74
3.4.2.1.3	Cas des boues	78
3.4.3	Cas particulier des effluents d'établissement de santé	79
3.4.3.1	Gestion des médicaments radioactifs.....	84
3.5	Evaluation des risques.....	86
3.5.1	Principe de l'évaluation des risques	86
3.5.2	Evaluation des Risques Environnementaux (ERE)	87
3.5.2.1	Phase I : Estimation de l'exposition	88
3.5.2.2	Phase II : analyse du devenir et des effets sur l'environnement	88
3.5.2.3	Exemple d'effets de la présence de résidus de médicaments sur le milieu aquatique	90
3.5.2.4	Les limites de l'évaluation des risques environnementaux.....	92
3.5.3	Evaluation des Risques Sanitaires (ERS).....	92
3.5.3.1	Méthode d'Evaluation des Risques Sanitaires (ERS).....	93
3.5.3.2	Limite de la méthode d'ERS.....	97
3.5.4	ERS de la présence de résidus de médicaments dans les EDCH	97
3.5.4.1	ERS de la présence de carbamazépine dans les EDCH.....	98
3.5.4.2	ERS de la présence d'ibuprofène et de kétoprofène dans les EDCH	99
4	Etude de différentes classes thérapeutiques.....	101
4.1	Les médicaments antibiotiques.....	101
4.1.1	Consommation des antibiotiques en France.....	101
4.1.2	Présence des antibiotiques dans le milieu aquatique	102
4.1.2.1	Présence d'antibiotiques dans les EDCH.....	104
4.1.2.2	Présence d'antibiotiques dans les eaux usées domestiques, dans les rejets de STEP et les boues de STEP	104
4.1.2.3	Présence d'antibiotiques dans les eaux souterraines	106
4.1.3	Efficacité des STEP vis à vis des molécules antibiotiques	106
4.1.4	Evaluation des risques.....	107
4.1.4.1	Evaluation des risques sanitaires	107

4.1.4.2	Evaluation du Risque Environnemental	108
4.2	Les médicaments anticancéreux	109
4.2.1	Consommation	110
4.2.2	Présence de molécules anticancéreuses dans le milieu aquatique	111
4.2.3	Evaluation des risques environnementaux	113
4.2.3.1	Mise en évidence du risque de Bioconcentration	114
4.3	Stéroïdes sexuels : cas des œstrogènes	115
4.3.1	Consommation d'œstrogènes	115
4.3.2	Présence d'œstrogènes dans la ressource en eaux	116
4.3.3	Efficacité des STEP	116
4.3.4	Evaluation des risques.....	118
4.3.4.1	Evaluation des risques environnementaux de la présence de résidus de médicaments œstrogéniques dans l'eau	118
4.3.4.2	Mise en évidence du risque d'effet cocktail	119
5	Gestion des risques de la présence de résidus de médicaments dans l'eau....	121
5.1	Gestion du risque au niveau règlementaire	123
5.1.1	Au niveau européen	123
5.1.2	En France.....	123
5.2	Gestion de la contamination présente dans les eaux	125
5.2.1	Amélioration des systèmes d'épuration	125
5.2.2	Cas des effluents hospitaliers système séparatif de collecte des urines.....	127
5.3	Diminution de la production de résidus de médicaments au niveau des différentes sources de productions	127
5.3.1	Industriel	128
5.3.2	Prise en compte de l'écotoxicité des médicaments lors de la prescription.....	129
5.3.2.1	Cas de la Suède	129
5.3.2.2	Avis des Académies françaises sur la classification Suédoise	130
5.3.3	Rôle du prescripteur.....	130
5.3.3.1	Ecoprescription (sesoignersanspolluer.com).....	131
5.3.4	Rôle du pharmacien d'officine.....	132
5.3.4.1	Evolution des modes de dispensation : dispensation à l'unité.....	132
5.3.4.2	Amélioration de l'observance	133
5.3.4.3	Sensibilisation et Collecte des MNU	133
5.3.5	Rôle du patient	134
5.4	Gestion des Médicaments Non Utilisés.....	134
5.4.1	Etat des lieux des MNU en France.....	135
5.4.2	Devenir des MNU collectés	136
5.4.3	Campagne de sensibilisation, vision du grand public sur Cyclamed	136
Conclusion	138
Bibliographie	140
Annexes	148

Liste des abréviations

A3P	Association pour les Produits Propres et Parentéraux
ADEME	Agence De l'Environnement et de la Maîtrise de l'Energie
ADME	Absorption, Distribution, Métabolisme et Elimination
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
AFSSA	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AINS	Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMPERES	Analyse de Micropolluants Prioritaires et Emergents dans les Rejets et les Eaux Superficielles
ANDRA	Agence Nationale pour la gestion des Déchets RADIOactifs
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ARMISTIQ	Amélioration de la Réduction des Micropolluants dans les stations de traitement des eaux usées domestiques
ASN	Autorité de Sûreté Nucléaire
ASOQS	ASSociation de médecins lorrains pour l'Optimisation de la Qualité de Soins
ATC	Classification Anatomie – Thérapeutique – Chimie
BRGM	Bureau de Recherches Géologiques et Minières
CAS	Chemical Abstract Service
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CHAL	Centre Hospitalier Alpes Léman
CMR	Cancérogène, Mutagène et Reprotoxique
CNAMTS	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CNRS	Centre National de la Recherche Scientifique
CRIP	Cercle de Réflexion de l'Industrie Pharmaceutique
CSA	Institut d'études marketing et de sondages d'opinion
CSP	Code de la Santé Publique
DBO5	Demande Biologique en Oxygène sur 5 jours
DCE	Directive Cadre sur l'Eau
DCI	Dénomination Commune Internationale
DCO	Demande Chimique en Oxygène
DDJ	Dose Définie Journalière
DJT	Dose Journalière Tolérable
DREES	Direction de la Recherche des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques
EDCH	Eau Destinée à la Consommation Humaine
EH	Equivalent Habitant
EMA	European Medicines Agency
EPOC	laboratoire d'Environnements et Paléoenvironnements Océaniques et Continentaux
ERE	Evaluation des Risques Environnementaux
ERI	Excès de Risque Individuel
ERS	Evaluation des Risques Sanitaires
ERU	Excès de Risque Unitaire

ESO	Eau brute SOuerraine
ESSEC	Ecole Supérieure des Sciences Economiques et Commerciales
ESU	Eau brute Superficielle
FBC	Facteur de BioConcentration
FBT	Facteur Bioconcentration Théorique
HPLC	Chromatographie Liquide à Haute Performance
IED	Directives relatives aux Emissions Industrielles
INERIS	Institut National de l'Environnement industriel et des RISques
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IPPC	Integrated Pollution Prevention Control
IRD	Institut de Recherche pour le Développement
LEADER	Projet Européen : Liaison Entre les Actions de Développement de l'Economie Rurale
LEEM	LEs Entreprises du Médicament
LIR	Laboratoires Internationaux de Recherche
LHN	Laboratoire d'Hydrologie de Nancy
LPTC	Laboratoire de Physico- et Toxicologie Chimie de l'environnement
LQ	Limite de Quantification
MC	Masse Corporelle
MES	Matières En Suspension
MNU	Médicaments Non Utilisés
MS	Marge de Sécurité
MTD	Meilleures Technologies Disponibles
NOEC	No Observed Effect Concentration
NQE	Norme de Qualité Environnementale
OMS	Organisation Mondiale pour la Santé
ONEMA	Office National de l'Eau et des Milieux Aquatiques
PBT	Indice de Persistance, Bioaccumulation et Toxicité
PEC	Predicted Environmental Concentration
PFHT	Prix Fabricant Hors Taxes
PNEC	Predicted No Effect Concentration
PNRM	Plan National sur les Résidus de Médicaments
POCIS	Polar Organic Chemical Integrative Sampler
REMPAR	REseau des MicroPolluants du bassin d'ARcachon
SAGE	Schéma d'Aménagement et de Gestion de l'Eau
SDAGE	Schéma Directeur d'Aménagement et de Gestion de l'Eau
SIAHVY	Syndicat Intercommunal d'Assainissement de la Haute Vallée de l'Yseron
SIPIBEL	Site Pilote de BELlecombe
SPE	Solide Phase Extraction
STEP	STation d'EPuration
TRIUMPH	TREATing Urban Micropolluants and Pharmaceuticals in wastewaters
TSM	Techniques Sciences Méthodes
UMR	Unité Mixte de Recherche
VG	Valeur Guide
VTR	Valeur Toxicologique de Référence

Table des figures

Figure 1 : Nombre de résidus de médicaments retrouvés dans les eaux autour du monde (2).....	13
Figure 2 : Le parcours du médicament (4).....	16
Figure 3 : Schéma général du système ADME (7)	19
Figure 4 : Schéma détaillé du système ADME (9).....	21
Figure 5 : Nombre d'unités standard par habitant sur les 8 principales classes thérapeutiques en 2009 (10)	22
Figure 6 : Evolution de la position de la France sur la consommation de médicaments en Europe de 2000 à 2011 (11).....	23
Figure 7 : Evolution des ventes de spécialités pharmaceutiques aux officines, en nombre de boîtes (8)	24
Figure 8 : Evolution de la consommation de médicament (13)	24
Figure 9 : Principales sources de résidus de médicaments (14)	28
Figure 10 : Devenir des MNU dans les foyers français (16).....	32
Figure 11 : Dispositif pour l'extraction sur phase solide (cartouches SPE + cuve sous vide) (31)	42
Figure 12 : Composition d'un POCIS (35).....	43
Figure 13 : Profil d'accumulation théorique d'une molécule dans un POCIS (35).....	43
Figure 14 : Résultat de l'identification de la molécule de paracétamol en LC-MS/MS (36)	45
Figure 15 : Processus de hiérarchisation des principaux médicaments humains (37)....	49
Figure 16 : Sources de contamination du milieu aquatique par les résidus de médicaments (38)	51
Figure 17 : Niveaux de contamination dans la calanque de Cortiou (39).....	51
Figure 18 : Liste des résidus de médicaments détectés dans la Gironde en fonction de leur concentration (34).....	53
Figure 19 : Nombre de molécules quantifiées en eaux brutes en fonction de l'origine de l'eau (45)	55
Figure 20 : Occurrence des différentes molécules quantifiées dans les ressources en fonction de l'origine de l'eau (45)	55
Figure 21 : Niveau de concentration cumulée de résidus de médicaments dans les eaux brutes (45).....	56

Figure 22 : Occurrence des différentes molécules quantifiées dans les EDCH en fonction de l'origine de l'eau (45).....	58
Figure 23 : Nombre de molécules quantifiées en eaux traitées en fonction de l'origine de l'eau (41)	59
Figure 24 : Concentration cumulée de résidus de médicaments dans les eaux traitées (45)	59
Figure 25 : Abattement moyen en fonction de la filière de traitement (45)	60
Figure 26 : Concentration mesurée de résidus de médicaments dans les sédiments de la Jalle de Blanquefort (35)	63
Figure 27 : Bilan massique de composés organiques dans les différents compartiments des effluents de STEP (52).....	67
Figure 28 : Exemple de bioaccumulation d'une substance dans le milieu aquatique (54)	68
Figure 29 : Schéma d'assainissement (56).....	69
Figure 30 : Schéma de fonctionnement d'un assainissement autonome (57).....	71
Figure 31 : Schéma de fonctionnement d'une STEP (58)	72
Figure 32 : Rendements d'élimination complémentaire (en %) de la filière eau par traitements tertiaires (60).....	78
Figure 33 : Schéma du projet SIPIBEL (21)	81
Figure 34 : Pourcentages d'abattelements et flux en sortie des filières urbaines et hospitalières (24)	82
Figure 35 : Comparaison de l'écotoxicité des effluents hospitaliers et urbains avant traitement (24)	83
Figure 36 : Gestion des effluents liquides contaminés par des radionucléides au niveau des établissements de santé (67)	85
Figure 37 : Moyenne annuelle des activités volumiques mesurées en entrée de STEP de grandes villes françaises (68)	85
Figure 38 : Concentrations toxiques (en microgramme/L) sur les organismes du milieu aquatique (70)	90
Figure 39 : Détermination du quotient de risque de certains médicaments à usage humain (71)	92
Figure 40 : Module préalable à l'évaluation de l'exposition de l'Homme aux résidus de médicaments via l'EDCH (72)	94
Figure 41 : Schéma de la démarche de fixation de valeur guide d'un résidu de médicament dans l'EDCH (72).....	97
Figure 42 : Concentrations d'antibiotiques rencontrées dans l'environnement (74)	103

Figure 43 : Dissémination des gènes de résistance aux antibiotiques des bactéries présentes dans l'environnement (74)	107
Figure 44 : Circuit des médicaments anticancéreux de leur délivrance à leur rejet dans le milieu aquatique (83)	110
Figure 45 : Propriétés physicochimiques des principales molécules anticancéreuses (85)	111
Figure 46 : Durée d'excrétion de certaines molécules anticancéreuses (86)	112
Figure 47 : Sécrétion de vitellogénine chez le gardon en fonction de la durée d'exposition aux effluents de STEP (90)	119
Figure 48 : Mise en évidence d'un effet cocktail (92)	120
Figure 49 : Différents actions retenues lors du projet REMPLAR (93)	122
Figure 50 : Principales actions au cours du cycle de vie du médicament d'après la consultation publique et du rapport Deloitte Sustainability (95).....	123
Figure 51 : Schéma du procédé de tri sélectif des effluents industriels portant majoritairement la charge de toxicité (104).....	129
Figure 52 : Tampon appliqué sur les ordonnances des médecins participant au projet Ecoprescription (109)	131
Figure 53 : Bilan de la collecte de MNU en France par l'organisme Cyclamed en 2018 (116).....	136
Figure 54 : Les différents supports de communication développés par Cyclamed en partenariat avec le SIBA (119).....	137

Table des tableaux

Tableau 1 : Taux de croissance des ventes en PFHT de médicaments remboursables 2001-2017 (12)	24
Tableau 2 : Les 20 classes les plus vendues en ville, en quantité (8)	25
Tableau 3 : Les 20 classes les plus vendues à l'hôpital, en valeur (8)	26
Tableau 4 : Liste des médicaments retrouvés lors d'analyses d'eaux d'après une revue de la littérature (15).....	32
Tableau 5 : Comparaisons des gammes de limites de quantifications de différents laboratoires (33).....	40
Tableau 6 : Limites de quantification obtenues dans l'équipe LPTC de l'Université de Bordeaux (31)	46
Tableau 7 : Différentes classes de solubilité définies par la pharmacopée et valeurs moyennes attribuées pour chaque classe (37)	48
Tableau 8 : Liste des médicaments humains et de leurs métabolites actifs prioritaires à rechercher dans les eaux (37).....	50
Tableau 9 : Concentration (ng/L) mesurée de certains résidus de médicament dans les différents estuaires de France (40)	52
Tableau 10 : Liste prioritaire de résidus de médicaments en fonction du risque de bioaccumulation dans l'environnement lié à l'usage de médicaments au sein des Hospices Civils de Lyon (55)	69
Tableau 11 : Performances minimales des STEP des agglomérations devant traiter une charge de pollution organique inférieure à 120 kg/J de DBO5 (59)	73
Tableau 12 : Performances minimales des STEP des agglomérations devant traiter une charge de pollution organique supérieure ou égale à 120 kg/J de DBO5 (59)..	73
Tableau 13 : Liste des 38 médicaments étudiés dans le projet AMPERES (60).....	75
Tableau 14 : Méthodologie de l'évaluation du risque environnemental pour le médicament à usage humain (69).....	87
Tableau 15 : Principaux paramètres de l'ERE d'un médicament (15)	89
Tableau 16 : Résumé des VTR et VG pour le kétoprofène et l'ibuprofène (73)	99
Tableau 17 : Evolution de la consommation des classes pharmacologiques des antibiotiques les plus consommées de 2007 à 2017 (74)	102
Tableau 18 : Niveaux de concentration de différentes familles d'antibiotiques dans les eaux rencontrés dans la littérature scientifique (76).....	104

Tableau 19 : Résultat de la campagne de recherche d'antibiotiques au sein de huit STEP (77)	105
Tableau 20 : mesures des médicaments anticancéreux dans les effluents hospitaliers en entrée et sortie de STEP (87)	112
Tableau 21 : Exemples de PEC en ng/L de molécules anticancéreuses (83)	114
Tableau 22 : Facteurs de bioconcentration mesurés liée a l'exposition de tamoxifène (89)	115
Tableau 23 : Rendements d'élimination de molécules œstrogéniques en fonction du procédé de traitement (60).....	117
Tableau 24 : Bioessais normalisés, écotoxicité des effluents non dilués (100)	126
Tableau 25 : Biomarqueurs, évaluation des effets liés à un équivalent 100 % d'effluent (100).....	126

Introduction

La présence de résidus de médicaments dans les eaux est une question d'écotoxicologie très présente lors de ces dernières décennies.

Les premières études sur ce sujet datent des années 1970 aux Etats Unis. En 1976, Hignite et Azarnoff ont mis en évidence des concentrations de 28,79 µg/L d'acide salicylique et de 7,09 µg/L d'acide clofibrique dans les eaux de la station d'épuration de « Big Blue Rivers » à Kansas City dans le Missouri (1).

De nos jours, tous les pays sont concernés. Le nombre de molécules pharmaceutiques mises en évidence au moins une fois dans les eaux de certains pays peut aller jusqu'à 200 molécules différentes (figure 1).

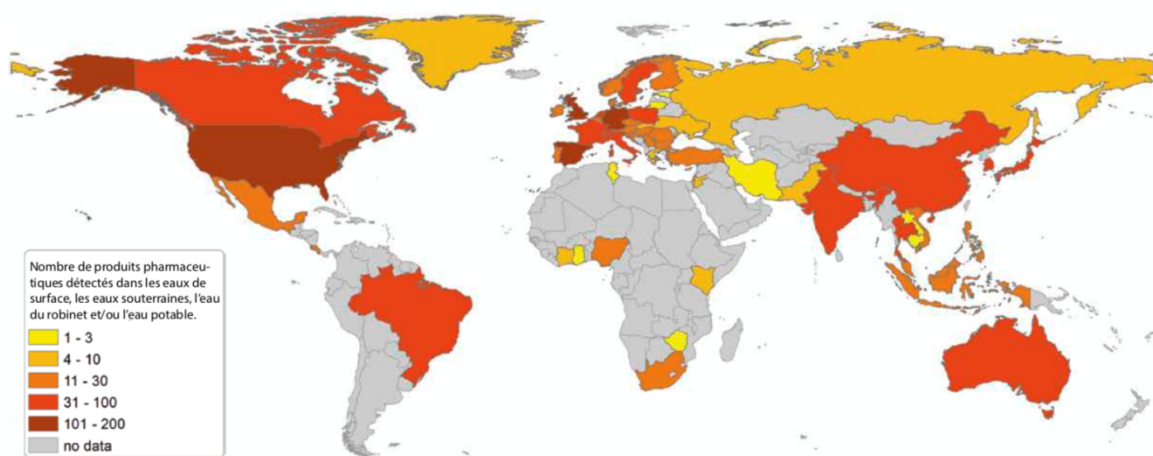


Figure 1 : Nombre de résidus de médicaments retrouvés dans les eaux autour du monde (2)

L'amélioration des techniques de prélèvements et d'analyses des laboratoires spécialisés dans la contamination de l'environnement par les micropolluants a permis la mise en évidence de la présence de traces de résidus de médicaments dans tous les compartiments du milieu aquatique : les eaux de surfaces, les eaux souterraines, les eaux marines, les sédiments.

Ce constat a conduit les autorités publiques européennes et nationales à lancer de nombreux plans permettant d'étudier et de caractériser l'état de cette contamination.

L'une des questions posées par cette présence de résidus de médicaments dans l'eau est le possible effet que pourraient avoir ces molécules sur les organismes vivants dans le milieu aquatique, mais aussi les risques sanitaires potentiellement causés par cette présence lors de l'ingestion d'eau de boisson.

Dans ce travail, seule la présence de résidus de médicaments liés à l'usage de médicaments en médecine humaine en France sera traitée.

Dans un premier temps, un rappel sur le cycle de vie du médicament sera effectué. Puis un point sur la réglementation au niveau Européen et national sera détaillé. Par la suite nous verrons les sources possibles d'introduction des résidus de médicaments dans les eaux. Un état des lieux de cette contamination dans les différents compartiments du milieu aquatique et le devenir des résidus de médicaments dans les procédés de traitements des eaux usées domestiques seront développés. L'évaluation des risques

environnementaux et sanitaires de cette présence de résidus de médicaments dans les eaux sera détaillée au travers de différentes classes pharmacologiques de médicaments. Pour terminer, la dernière partie traitera des différentes actions qui ont été mises en place ou qui pourraient être instaurées par les différents acteurs impliqués dans le parcours de vie du médicament pour améliorer la gestion de cette contamination de l'eau.

1 Cycle de vie du médicament

1.1 Définitions

1.1.1 Définition d'un médicament

La directive 65/65/CE constitue la base de la définition du médicament en droit européen.

La définition française a été transposée du droit communautaire dans le Code de Santé Publique dans l'article L5111-1 (3).

« On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'Homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, de corriger ou de modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. »

Un médicament est composé d'un principe actif, qui lui confère son activité biologique, et d'excipients qui permettent la bonne fabrication du médicament. Un excipient ne possède pas d'activité biologique propre.

Il existe environ 2800 principes actifs commercialisés en France pour un total de plus de 11000 spécialités pharmaceutiques sur le marché français.

1.1.2 Définition des résidus de médicaments

Les résidus de médicaments correspondent aux rejets de médicaments dans l'environnement.

Les résidus de médicaments comprennent la molécule mère mais aussi les métabolites produits à partir de celle-ci soit lors de l'usage humain du médicament, soit lors de la dégradation de celle-ci dans l'environnement.

1.2 Parcours de vie du médicament

Un médicament est issu d'un parcours très règlementé et composé de plusieurs étapes (figure 2). Dans un premier temps, la phase de préparation du médicament comprend la recherche, les essais pré-cliniques et cliniques. Vient ensuite l'aspect règlementaire avec le dépôt du dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Une fois L'AMM octroyée, le médicament rentre dans sa phase industrielle pour aboutir à la mise à disposition du médicament au patient.

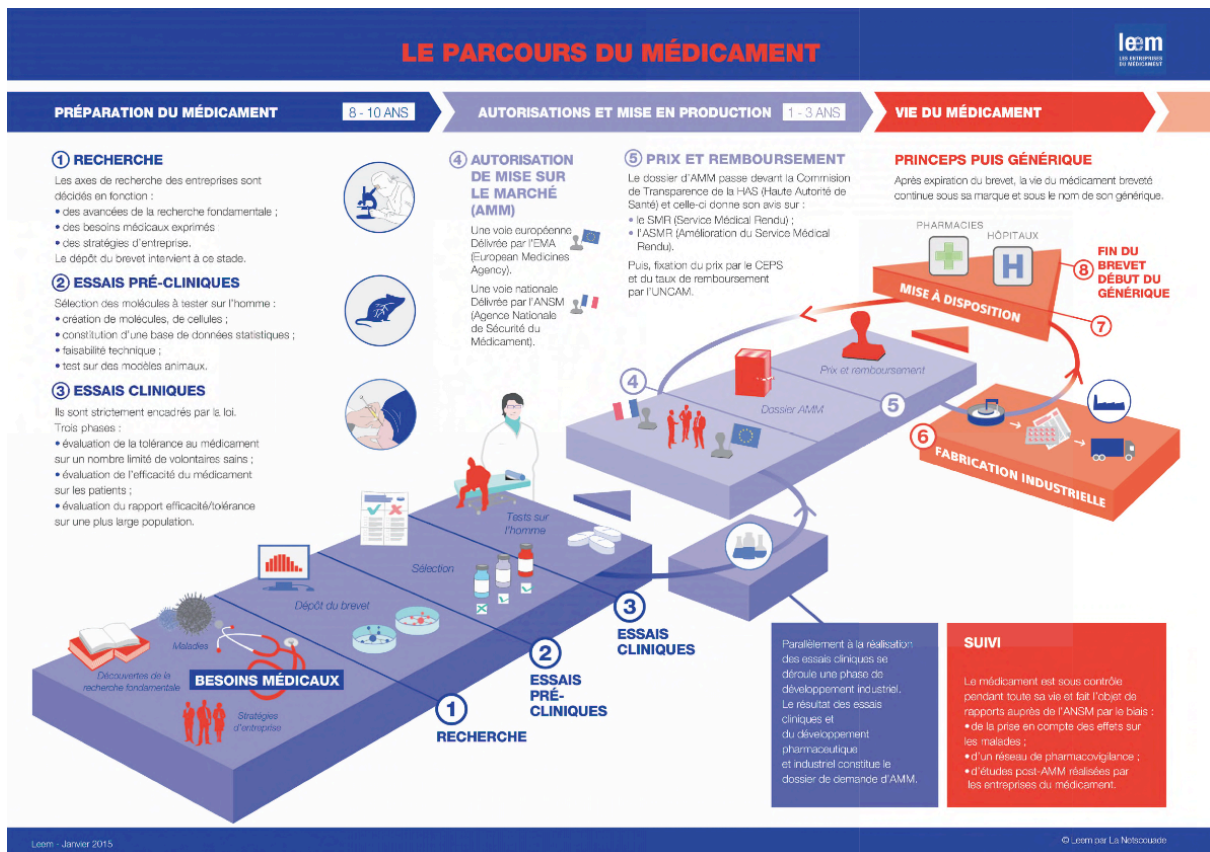


Figure 2 : Le parcours du médicament (4)

1.2.1 Phase de recherche

Pour répondre à un besoin ciblé lié à une maladie, de nouvelles molécules sont recherchées soit au niveau de laboratoires de recherche publique (Centre National de Recherche Scientifiques (CNRS), Universités,...) ou dans le privé à partir du secteur recherche et développement des laboratoires pharmaceutiques.

Après l'obtention d'une molécule d'intérêt thérapeutique, des essais pré-cliniques, puis des essais cliniques sont menés avant la possible mise sur le marché du médicament.

1.2.2 Phase réglementaire

Dans le cas de l'obtention d'un rapport bénéfice / risque positif, le laboratoire souhaitant exploiter le médicament doit faire la demande d'autorisation de mise sur le marché aux autorités compétentes.

Il existe deux agences capables de délivrer une AMM :

- soit la demande est réalisée au niveau de l'union européenne auprès de l'European Medicines Agency (EMA). Dans ce cas l'AMM obtenue est communautaire. Elle s'applique auprès de tous les pays de l'Union Européenne,
- soit la demande est réalisée auprès des autorités du pays. En France l'agence responsable de la délivrance de médicament est l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM).

Une fois l'AMM obtenue, il est possible pour le médicament d'être produit en vue d'une utilisation en thérapeutique.

1.2.3 Phase industrielle du médicament

1.2.3.1 Industrie chimique fine : Synthèse du principe actif

Le principe actif du médicament est la molécule qui lui confère son activité biologique.

Le principe actif est issu soit de la synthèse chimique, soit de l'extraction à partir de substances naturelles (plantes, organismes vivants) ou de substances minérales naturelles.

De nos jours 80% des principes actifs proviennent d'Asie (majoritairement de Chine et d'Inde).

En France, il existe 59 entreprises de chimie fine qui interviennent dans la synthèse de principes actifs. Ces entreprises sont soumises, au niveau européen, à la réglementation découlant de la directive Integrated Pollution Prevention Control (IPPC) pour le contrôle des rejets liés à l'atmosphère, aux rejets aqueux et aux déchets. Au niveau du droit français, elles sont soumises à l'autorisation et au contrôle des installations classées pour la protection de l'environnement. Majoritairement ces entreprises sont certifiées ISO 9000 (qualité) et ISO 14000 (environnement).

1.2.3.2 Fabrication industrielle du médicament

Après obtention de l'autorisation de mise sur le marché du médicament auprès des autorités compétentes, l'ANSM pour le droit français, l'EMA pour le droit européen, la production industrielle du médicament est effectuée par le laboratoire pharmaceutique détenteur de l'AMM.

Les industries de phase secondaire représentent 271 entreprises réparties sur tout le territoire. La France est le quatrième pays producteur de médicament en Europe après la Suisse, l'Allemagne et l'Italie (5).

Au niveau du droit européen, ces industries sont soumises à la Directive relative aux Emissions Industrielles (IED) qui définit une approche intégrée de la prévention et de la réduction des pollutions émises par les installations industrielles.

Au niveau qualité et au niveau environnemental, ces entreprises sont soumises aux mêmes normes que les industries de chimie fine (norme ISO 9000 pour la qualité et norme ISO 14000 pour l'environnement).

Il n'existe pas de contrôle systématique et spécifique des rejets de médicaments dans l'environnement.

1.2.4 Mise à disposition du médicament

Le médicament, une fois produit, est utilisé en thérapeutique humaine. Il est utilisé en respectant les indications et les posologies décrites dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché.

Les médicaments sont soit administrés au patient dans des établissements de soins (hôpital, clinique, ...) soit délivrés en pharmacie de ville aux patients sur prescriptions médicales ou en libre accès.

1.2.5 Elimination des Médicaments Non Utilisés (MNU)

Les médicaments ayant une activité biologique déterminée, lors de leur fabrication une date de péremption est déterminée. Cette date permet d'assurer une efficacité optimale du médicament.

Il est possible qu'un médicament ne soit pas consommé durant la période allant jusqu'à la date de péremption. Egalement, il est possible qu'une certaine quantité de médicament persiste à la suite d'un traitement (délivrance d'une quantité trop importante par rapport à la durée du traitement, non observance de la durée de traitement prescrite).

On parle donc de médicaments non utilisés.

Dans ces cas là, les MNU doivent être ramenés dans une pharmacie d'officine pour être détruits selon une filière particulière différente des ordures ménagères. L'organisme responsable de cette collecte est l'organisme Cyclamed.

Les MNU de centres de soins doivent également être récupérés par la filière Cyclamed.

Or tous les médicaments non utilisés ne sont pas systématiquement ramenés pour être collectés via Cyclamed. D'après une enquête de l'organisme Cyclamed en 2019, 8 français sur 10 déclarent ramener leur MNU en pharmacie d'officine (6). Cela entraîne une pollution directe de l'environnement soit par l'élimination de médicaments dans les

ordures ménagères, soit directement dans l'eau via l'élimination dans les éviers ou les toilettes des habitations.

Le cas des MNU et la filière Cyclamed seront détaillés ultérieurement.

1.3 Usage humain du médicament

Au niveau de l'usage humain, le devenir du médicament se décompose en quatre principales étapes : l'Absorption du médicament par l'organisme, la Distribution dans l'organisme, le Métabolisme du médicament et pour finir son Elimination de l'organisme (ADME) (figure 3).

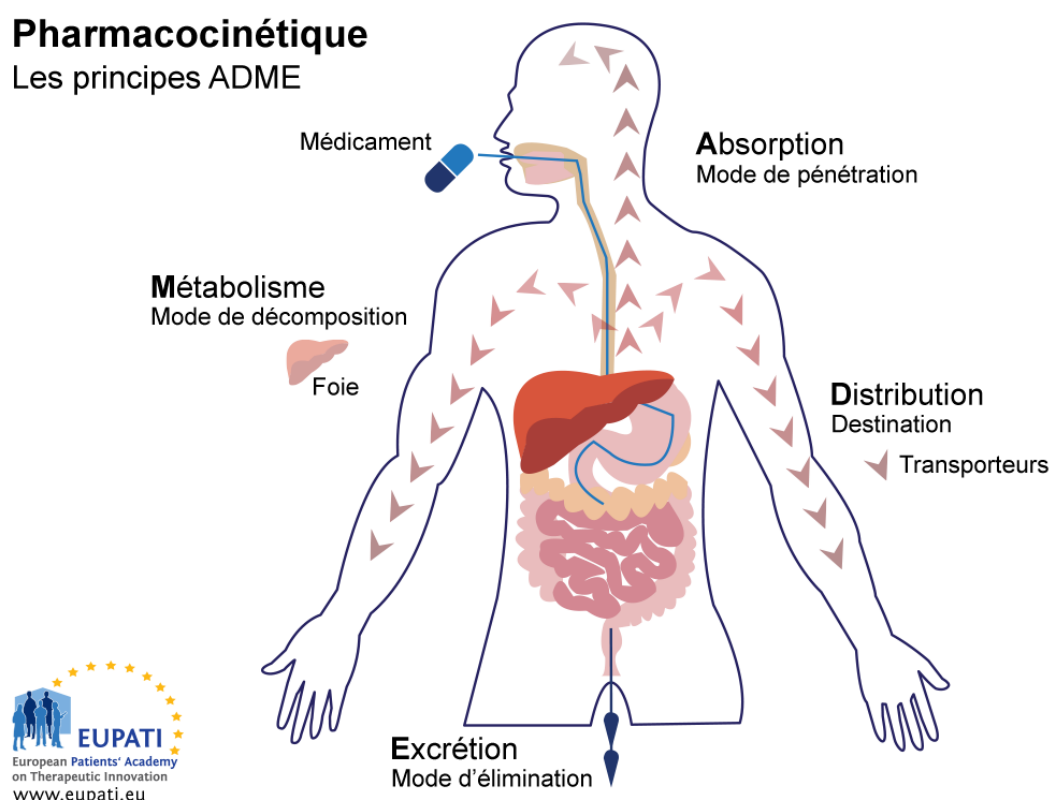


Figure 3 : Schéma général du système ADME (7)

Les études pharmacocinétiques réalisées lors des essais cliniques permettent de connaître le devenir du médicament dans l'organisme (figure 4).

- L'absorption

Cette étape correspond aux différents mécanismes permettant au médicament de passer de son site d'administration à la circulation générale de l'organisme. Elle est fonction de la voie d'administration.

Les principales voies d'administration d'un médicament sont :

- voie orale,
- voie intra-veineuse,
- voie intra-musculaire,
- voie sous-cutanée,

- voie sub-linguale,
- voie respiratoire,
- voie cutanée,
- voie rectale,
- voie locale : nasale, oculaire, auriculaire...

Elle est composée en premier temps d'une étape de libération ou de dissolution du principe actif du médicament puis d'une étape de résorption de ce principe actif dans la circulation générale de l'organisme.

Seule la voie intra veineuse ne subit pas de phase d'absorption car le médicament est administré directement dans la circulation générale.

La voie d'administration la plus employée lors de dispensation de médicament en pharmacie de ville est la voie orale, avec les formes sèche ou liquide. Viennent ensuite la voie cutanée puis la voie injectable. Les autres formes locales sont moins employées (8).

A l'hôpital, la voie d'administration prépondérante est la voie injectable, suivie de la voie orale avec surtout les formes sèches puis la voie cutanée (8).

Cette étape déterminera la biodisponibilité du médicament.

- La distribution

La distribution correspond au mécanisme permettant d'acheminer le médicament une fois absorbé dans la circulation générale de l'organisme à son organe cible.

- Le métabolisme

Au cours de son cheminement dans l'organisme, le médicament peut subir plusieurs biotransformations qui correspondent à la métabolisation du médicament par les organes du corps humain. Ces biotransformations donnent naissance à un ou plusieurs métabolites qui sont des molécules issues de la transformation de la molécule mère. Ces réactions sont majoritairement des réactions enzymatiques visant à former des molécules moins toxiques et plus hydrosolubles pour permettre leur élimination. Ces réactions sont principalement hépatiques.

- Métabolisme de phase I : réaction de fonctionnalisation

Le mécanisme réactionnel implique une oxydation. Les produits sont souvent plus réactifs et parfois plus toxiques que le produit initial.

- Métabolisme de phase II : réaction de conjugaison

D'une manière générale, elle conduit à des produits moins actifs que le médicament initial.

Normalement les métabolites formés sont moins toxiques que la molécule mère. Cependant, il est possible que le ou les métabolites formés présentent une activité biologique voire même une toxicité propre.

Par exemple, la molécule Oxazépam. L'oxazépam est le principe actif de la spécialité SERESTA®. C'est un médicament de la classe des benzodiazépines mais aussi un métabolite dont la formation résulte du métabolisme d'autres molécules anxiolytiques

de la famille des benzodiazépines tel que le diazépam (Valium®), l'alprazolam (Xanax®) qui sont eux aussi des médicaments.

Certaines molécules mères ne subissent pas de métabolisation et sont donc actives directement une fois absorbées dans l'organisme.

Pour d'autres molécules, les réactions de biotransformation sont nécessaires pour avoir une activité biologique. La molécule mère est donc une prodrogue. Seul le métabolite formé possède une activité biologique.

- L'élimination

Après avoir subi les étapes d'absorption, de distribution, de métabolisation, le médicament est éliminé de l'organisme. En fonction des réactions de métabolisation subies par la molécule mère, le médicament est soit éliminé sous forme inchangée, soit sous forme de métabolite inactif, soit sous forme de métabolite actif, soit sous forme de métabolite conjugué ou de médicament conjugué.

La voie principale d'élimination dans l'organisme est la voie urinaire. Il est aussi possible d'avoir une excrétion via les fèces, via la voie respiratoire ainsi que par la transpiration.

Une fois éliminé de l'organisme le médicament se retrouve dans l'environnement. Cela entraîne la présence de résidus de médicament dans l'environnement suite à l'usage humain.

La voie d'élimination étant principalement urinaire, cela explique la présence de résidus de médicaments dans l'environnement aquatique.

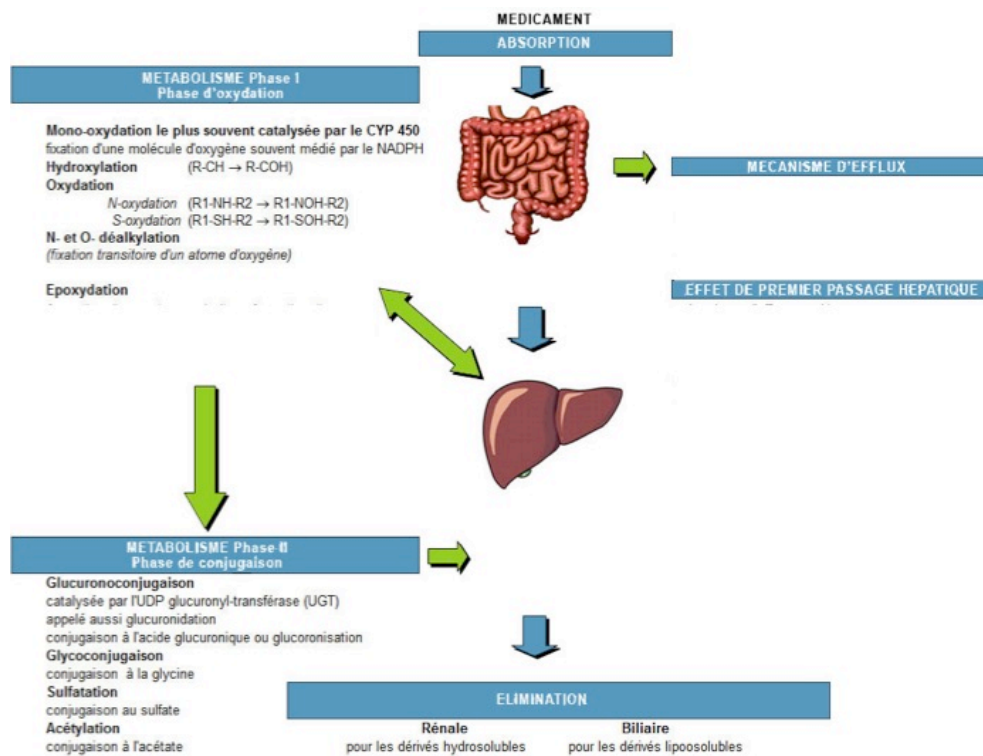


Figure 4 : Schéma détaillé du système ADME (9)

1.4 Consommation de médicament à usage humain en France

1.4.1 Marché français/ marché européen

La France a la réputation d'être l'un des pays le plus consommateur de médicament. En regardant les chiffres de la consommation de médicament au niveau européen, depuis une dizaine d'années on observe une normalisation par rapport aux autres pays.

En 2009, la consommation d'unités par habitant est de 456 unités au Royaume Uni, 382 unités en Espagne et en France, 329 unités en Allemagne et de 290 unités en Italie (10) (figure 5).

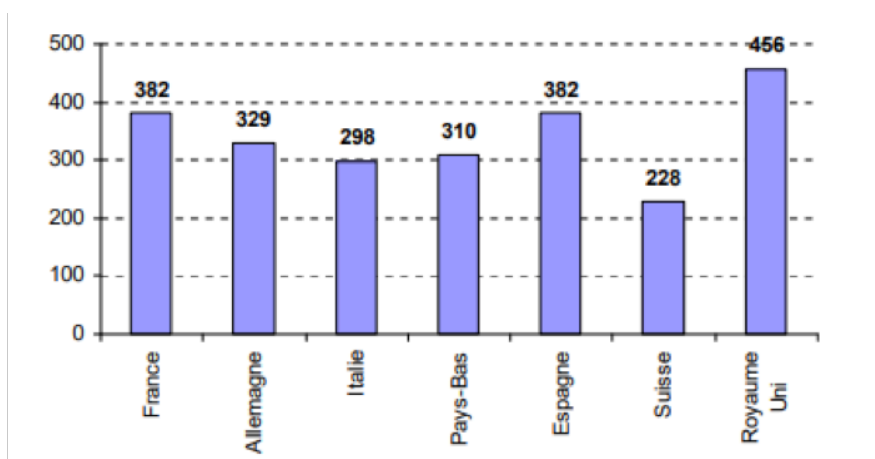


Figure 5 : Nombre d'unités standard par habitant sur les 8 principales classes thérapeutiques en 2009 (10)

D'après l'étude des Laboratoires Internationaux de Recherche (LIR), de l'école de commerce la chaire ESSEC et du Pr Pouvouville, qui porte sur la consommation européenne des huit classes thérapeutiques les plus consommées, la France était bien le pays le plus gros consommateur en 2000, mais en 2011 la consommation de ces huit classes thérapeutiques en France est rentrée dans la norme européenne (11). Malgré la normalisation de la consommation française de médicaments, on remarque que la France reste le premier pays consommateur d'antibiotiques (figure 6).

Classement des pays par classe pharmaco-thérapeutiques (2000) DDD/j/1000 hb

	antiasthmatiques	antibiotiques	antidépresseurs	anxiolytiques	antulcéreux	antidiabétiques	antilipidiques	antihypertenseurs
Maxi	B 194	F 260	B 293	B 958	E 214	F 159	F 479	A 144
	RU 185	E 215	F 277	F 774	RU 177	E 151	B 352	I 142
	E 131	B 184	RU 271	E 685	F 147	A 127	A 173	F 129
	A 122	I 176	E 240	I 427	A 124	B 125	E 168	E 119
	F 117	A 105	A 111	A 140	B 122	I 119	RU 123	B 114
	I 100	RU 100	I 100	RU 100	I 100	RU 100	I 100	RU 100
Mini = 100	PB NA	PB NA	PB NA	PB NA	PB NA	PB NA	PB NA	PB NA

Classement des pays par classe pharmaco-thérapeutiques (2008) DDD/j/1000 hb

	antiasthmatiques	antibiotiques	antidépresseurs	anxiolytiques	antulcéreux	antidiabétiques	antilipidiques	antihypertenseurs
Maxi	RU 194	F 321	B 186	B 964	E 185	E 142	RU 233	A 181
	B 150	I 308	E 169	E 885	B 138	F 127	B 218	I 152
	PB 145	E 293	RU 164	F 771	PB 136	PB 127	F 189	B 125
	F 138	B 260	F 139	I 455	RU 118	RU 126	PB 175	F 122
	E 131	RU 188	PB 113	PB 229	A 114	A 132	E 139	E 119
	I 101	A 161	I 100	A 117	F 105	B 106	A 121	RU 111
Mini = 100	A 100	PB 100	A 100	RU 100	I 100	I 100	I 100	PB 100

Classement des pays par classe pharmaco-thérapeutiques (2011) DDD/j/1000 hb

	antiasthmatiques	antibiotiques	antidépresseurs	anxiolytiques	antulcéreux	antidiabétiques	antilipidiques	antihypertenseurs
Maxi	RU 207	F 331	RU 186	B 925	E 193	E 144	RU 199	A 189
	PB 158	E 290	B 186	E 865	PB 164	A 138	B 197	I 147
	B 153	I 288	E 175	F 757	B 139	RU 138	PB 163	E 124
	F 143	B 279	F 130	I 448	RU 126	F 137	F 154	B 120
	E 130	RU 201	A 117	PB 203	I 115	PB 135	E 135	F 116
	A 108	A 165	PB 113	A 109	A 115	B 113	A 105	RU 102
Mini = 100	I 100	PB 100	I 100	RU 100	F 100	I 100	I 100	PB 100

Légende : A : Allemagne, B : Belgique, E : Espagne, F : France, I : Italie, PB : Pays-Bas, RU : Royaume Uni

Figure 6 : Evolution de la position de la France sur la consommation de médicaments en Europe de 2000 à 2011 (11)

1.4.2 Marché français

En France, 2800 substances actives sont disponibles pour plus de 11000 spécialités commercialisées.

D'après le rapport du Comité Economique des produits de Santé (CEPS), le taux de croissance des ventes de médicaments remboursés est quasiment nul pour l'année 2017. On note même une diminution du taux de croissance des ventes de médicaments remboursables sur les dix dernières années (tableau 1) (12).

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Taux de croissance	7,7%	5,7%	6,5%	6,9%	5,0%	1,8%	3,9%	2,8%	2,8%	1,3%	0,7%	-2,2%	-1,8%	2,0%	0,6%	2,6%	0,1%

Source : données GERS - marché de ville, déclarations des entreprises et achats des établissements pour l'hôpital, exploitation CEPS

Tableau 1 : Taux de croissance des ventes en PFHT de médicaments remboursables 2001-2017 (12)

Sur la période 2000/2017, la croissance des ventes en pharmacie de ville en nombre de boîtes est en recul de 8% (12).

En 2017, le montant des ventes des médicaments remboursables était de 26,1 milliards d'euros en Prix Fabricant Hors Taxes (PFHT). La répartition de ces ventes est de 18 milliards d'euros de ventes aux pharmacies de ville et 8,1 milliards d'euros aux hôpitaux.

En moyenne, un français consomme 48 boîtes de médicaments par an (8).

On observe une forte augmentation de la consommation de médicaments dans les années 2000 mais depuis une dizaine d'années la consommation stagne voire même connaît un léger recul depuis 2012 (figure 7).

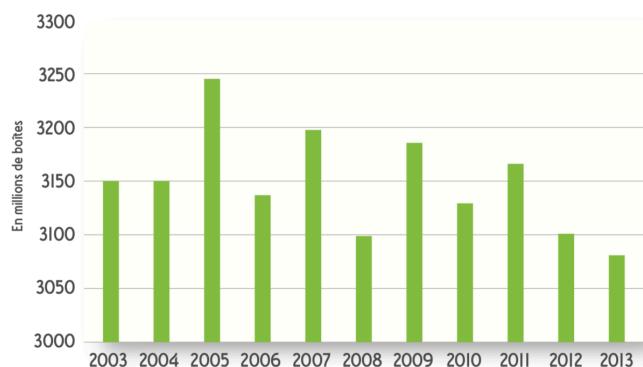


Figure 7 : Evolution des ventes de spécialités pharmaceutiques aux officines, en nombre de boîtes (8)

En 2014, on note un pic de consommation de médicaments lié à une forte augmentation des pathologies hivernales cette année là. Depuis, la courbe de l'évolution de la consommation est soit repartie à la baisse ou proche de zéro ce qui montre bien une stagnation de la consommation de médicaments en France depuis 2012 (figure 8).

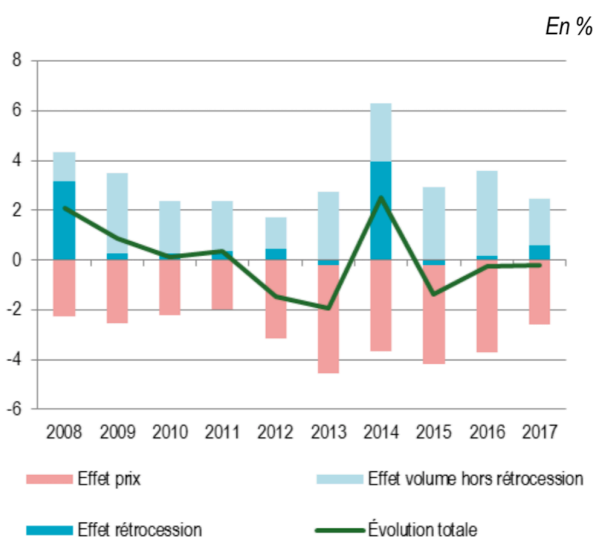


Figure 8 : Evolution de la consommation de médicament (13)

1.4.3 En ville

En ville, les classes pharmaceutiques les plus vendues, en nombre de boîtes, sont en première position les analgésiques, puis les psycholeptiques et les antibactériens à usage systémique(8).

On remarque que sur la période de 2003 à 2013 (tableau 2), les principales classes pharmaceutiques sont identiques et dans un pourcentage de ventes assez similaire (sauf une augmentation notable de la part de marché des médicaments analgésiques).

Rang	Classe	Unités vendues en 2013 - millions de boîtes	% de croissance 2013/2012	Part de marché	
				2013	2003
1	Analgésiques	740	5,1%	21,9%	15,9%
2	Psycholeptiques	162	-1,1%	5,2%	5,1%
3	Antibactériens à usage systémique	134	-0,9%	4,3%	4,6%
4	Médicaments pour les troubles de l'acidité	104	4,7%	3,3%	3,9%
5	Médicaments ophtalmologiques	84	-1,8%	2,7%	2,7%
6	Antithrombotiques	76	2,6%	2,4%	1,6%
7	Médicaments du rhume et de la toux	75	-10,3%	2,4%	3,7%
8	Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine	74	-3,2%	2,4%	2,1%
9	Médicaments pour les troubles fonctionnels gastro-intestinaux	74	-5,4%	2,4%	2,6%
10	Psychoanaleptiques	67	-3,2%	2,1%	2,3%
11	Médicaments du diabète	66	-0,9%	2,1%	1,9%
12	Antiinflammatoires et antirhumatismaux	65	-12,0%	2,1%	2,2%
13	Tous autres médicaments	63	4,6%	2,8%	3,9%
14	Médicaments pour la constipation	63	-0,2%	2,0%	2,0%
15	Vitamines	62	21,7%	2,0%	0,8%
16	Agents modifiant les lipides	61	-11,9%	1,9%	2,1%
17	Préparations nasales	58	3,1%	1,9%	2,4%
18	Antihistaminiques à usage systémique	56	-1,0%	1,8%	1,7%
19	Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale	52	-9,6%	1,7%	2,9%
20	Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes	52	-0,8%	1,7%	1,5%

Tableau 2 : Les 20 classes les plus vendues en ville, en quantité (8)

1.4.4 A l'hôpital

Les classes pharmaceutiques les plus vendues à l'hôpital sont les antinéoplasiques en première place, puis les immunodépresseurs, les anti hémorragiques et les antiviraux à usage systémique (8). Sur la période de 2003 à 2013 (tableau3), la part de marché des antinéoplasiques a fortement augmenté. Pour les autres classes pharmacologiques, les parts de marché restent dans des proportions identiques.

Rang	Classe	Chiffre d'affaires 2013 en millions d'€	% de croissance 2013/2012	Part de marché	
				2013	2003
1	Antinéoplasiques	1 660	6,4%	27,2%	17,8%
2	Immunosuppresseurs	682	-2,9%	11,2%	4,1%
3	Antihémorragiques	598	4,6%	9,8%	9,3%
4	Antiviraux à usage systémique	327	-28,2%	5,4%	10,8%
5	Immunserums et immunoglobulines	313	-0,1%	5,1%	2,8%
6	Substituts du sang et solutions de perfusion	297	-2,2%	4,9%	5,9%
7	Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme	215	1,3%	3,5%	1,9%
8	Antimycosiques à usage systémique	177	2,2%	2,9%	2,1%
9	Antithrombotiques	161	9,9%	2,6%	2,0%
10	Antibactériens à usage systémique	154	5,3%	2,5%	5,4%
11	Antihypertenseurs	123	-1,7%	2,0%	0,8%
12	Préparations antianémiques	118	-3,6%	1,9%	7,8%
13	Tous autres médicaments	117	-10,8%	1,9%	3,2%
14	Anesthésiques	107	-6,8%	1,8%	3,2%
15	Produits radiopharmaceutiques à usage diagnostique	92	-15,4%	1,5%	1,4%
16	Psycholéptiques	83	-5,0%	1,4%	2,0%
17	Analgésiques	83	-5,1%	1,4%	1,7%
18	Myorelaxants	58	-10,7%	1,0%	0,9%
19	Produits de contraste	42	-3,9%	0,7%	1,4%
20	Autres médicaments de l'appareil respiratoire	35	49,9%	0,6%	0,4%

Tableau 3 : Les 20 classes les plus vendues à l'hôpital, en valeur (8)

1.4.5 Contribution de l'étude de la consommation de médicaments dans la recherche de résidus de médicaments

L'étude de la consommation des médicaments est un des facteurs à prendre en compte lors de la recherche de résidus de médicaments dans l'environnement. Plus un médicament est consommé plus il y aura de probabilité de le retrouver lors d'analyse. Cela permet de cibler les recherches.

Au niveau des rejets d'eaux usées d'origine principalement urbaine les médicaments à rechercher en priorité seront parmi les classes pharmacologiques analgésiques, antibiotiques, système nerveux central et cardiovasculaires.

Au niveau des rejets d'eaux usées d'origine d'effluents d'établissements de santé, les classes à rechercher seront plutôt orientées vers les antinéoplasiques, immunosuppresseurs et antiviraux.

2 Présence de médicament dans l'environnement lié à l'usage humain

2.1 Différentes sources de contaminations de l'environnement

Au niveau environnemental, la présence de résidus de médicaments peut avoir plusieurs origines (figure 9). Dans un premier temps, l'origine peut être industrielle liée à la synthèse de principes actifs, à la fabrication de médicaments, au niveau des eaux de rinçages industrielles

Suite à l'usage humain du médicament, on retrouvera alors soit la molécule mère soit les métabolites produits par l'organisme qui seront éliminés par le corps humain.

La dernière source étant les médicaments non utilisés qui ne sont pas collectés par le système de recyclage officiel : Cyclamed

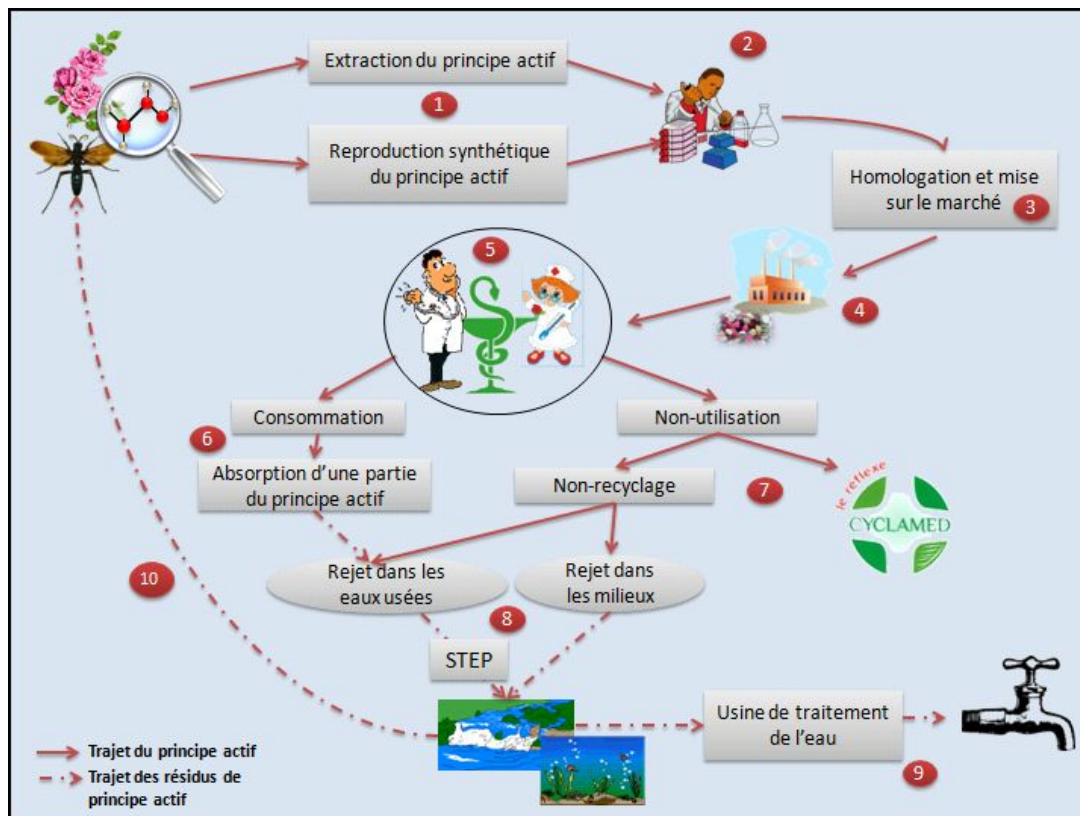


Figure 9 : Principales sources de résidus de médicaments (14)

2.1.1 Laboratoires de Recherche

Au niveau des laboratoires de recherche, il est possible d'avoir des rejets de résidus de médicaments dans l'environnement à partir des eaux de rinçages du matériel nécessaire à la synthèse ou à l'extraction du principe actif.

Ces rejets sont en faibles quantités, car lors de ces réactions tout est mis en œuvre pour obtenir un rendement maximal et avoir le moins de perte possible.

2.1.2 Industries chimique fine

Dans le cas des industries responsables de la synthèse de principes actifs, on peut avoir des rejets de molécules synthétisées mais aussi des produits chimiques nécessaires à la synthèse ou à l'extraction du principe actif. Cette contamination de l'environnement est possible via les eaux de procédés et les eaux de rinçages des matériels nécessaires à la production du principe actif.

De nombreuses mesures ont été prises par ces industries pour améliorer le rendement et limiter l'utilisation de réactifs chimiques nocifs.

2.1.3 Production industrielle

La production industrielle de médicaments peut être une source de contamination de l'environnement par les eaux de rinçages des procédés industriels nécessaires à la fabrication du médicament.

Ces industries doivent respecter les bonnes pratiques de fabrication et sont généralement certifiées ISO 14000 au niveau environnemental.

2.1.4 Usage humain

Lors de son utilisation en thérapeutique humaine, le médicament est excrété du corps humain après avoir subi ou non des réactions de métabolisation. Majoritairement les résidus de médicament (molécule mère et/ou métabolites) sont éliminés par voie urinaire ou fécale.

Dans le cas d'un traitement délivré en officine de ville, les résidus de médicament seront éliminés par le système d'assainissement de l'habitation du patient. Il en résulte une présence de résidus de médicaments dans les eaux usées qui dans le cas d'un assainissement individuel peut entraîner une contamination du sol par infiltration et par la suite une contamination par les résidus de médicaments des eaux souterraines.

Dans le cas d'assainissement collectif, les résidus de médicaments se retrouvent dans les eaux usées urbaines. La prise de médicaments en ville entraîne une source diffuse sur tout le territoire de résidus de médicaments.

Dans le cas des établissements de soins, les résidus de médicament se retrouvent aussi dans les eaux usées de l'établissement et donc dans le système d'assainissement collectif. Les établissements de soins créent une source ponctuelle et concentrée de résidus de médicaments.

Le devenir des résidus de médicaments dépend de la capacité technique de la Station d'Épuration (STEP) à laquelle est relié le système d'assainissement collectif. Il est possible de retrouver les résidus de médicaments en sortie de STEP avec des concentrations plus ou moins diminuées. Dans ce cas, Il existe une contamination des eaux de surface par les résidus de médicaments présents dans les eaux de sortie de la STEP.

Cela peut entraîner une contamination de l'Eau Destinée à la Consommation Humaine (EDCH) dans le cas où l'origine du captage pour la station productrice de l'EDCH est l'eau de surface.

On retrouve dans le rapport « médicaments et environnement » de l'Académie Nationale de Pharmacie (15), une liste des résidus de médicaments issus de molécules mères ou de métabolites retrouvés lors d'analyse des différents types d'eaux dans la littérature scientifique (tableau 4).

CLASSE	MOLÉCULE	CLASSE	MOLÉCULE
Agents de contraste iodés	- Iopromide - Iopamidol - Ioméprol - Iohexol - Diatrizoate	Anticancéreux	- Cyclophosphamide - Ifosfamide - Méthotrexate - Bléomycine - Cis-platine - Tamoxifène
Analgésiques et Antalgiques	- Antipyrine - Aspirine - Codéine - Dextropropoxyphène - Métamizole - Paracétamol - Phénazone - Tramadol	Anticoagulants	- Warfarine
Antagonistes de l'angiotensineII	- Valsartan	Anticonvulsivants	- Acide valproïque - Carbamazépine - Gabapentine - Phénytoïne - Primidone - Phénobarbital
Anti-acides	- Ranitidine	Antidépresseurs Anxiolytiques	- Fluoxétine - Amitriptyline - Diazépam - Oxazépam - Nordiazépam - Lofépramine
Anti-arythmiques	- Amiodarone	Anti-diabétiques	- Metformine
Anti-asthmatiques	- Salbutamol	Antifongiques	- Amphotéricine B
Antibiotiques	AMINOGLYCOSIDES - Apramycine - Gentamycine - Kanamycine - Néomycine° - Sisomycine - Spectinomycine - Streptomycine β-LACTAMINES PÉNICILLINES - Amoxicilline - Ampicilline - Azlocilline - Benzylpénicilline - Cephalexine - Cloxacilline - Dicloxacilline - Flucloxacilline - Méthicilline - Mezlocilline - Nafcilline - Oxacilline - Piperacilline - Phénoxyéthyl-pénicilline - Pénicilline G - PénicillineV	Antigoutteux	- Allopurinol
		Anti-hypertenseurs	- Diltiazem - Enalaprilate - Propanolol
		Anti-Inflammatoires non stéroïdiens	- Aminopyrine - Aspirine - Acide salicylique - Acide gentisique - Acide tolfénamique - Ibuprofène - Naproxène - Diclofénac - Kétoprofène - Acide méfénamique - Indométhacine - Aminophénazone - Propyphénazone
		Antiischémiques	- Buflomédil - Naftidrofuryl
		Antiparasitaires	- Ivermectine - Métronidazole
		Antipsychotiques	- Cyamémazine
		Antiseptiques	- Triclosan

<p><i>CÉPHALOSPORINES</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Céfaclor - Céfalexine - Ceftriaxone - Céfalogine - Céfazoline - Ceftiofur - Céfotaxime - Céfotiam - Cefquinom <p><i>SULFONAMIDES</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Sulfachloropyridazine - Sulfadiméthoxazole - Sulfadiazine - Sulfadimidine - Sulfaméthoxazole - Sulfamérazine - Sulfaméthazine - Sulfaméthazole - Sulfapyridine - Sulfasalazine - Sulfathiazole <p><i>FLUOROQUINOLONES</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Acide nalidixique - Ciprofloxacine - Enrofloxacin - Erythromycine - Flumequine - Marbofloxacine - Norfloxacine - Ofloxacine <p><i>MACROLIDES</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Azithromycine - Clarithromycine - Erythromycine - Lincomycine - Oléandomycine - Roxithromycine - Spiramycine - Tylosine - Vancomycine <p><i>LINCOSANIDES</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Clindamycine - Lincomycine <p><i>PHÉNICOLÉS</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Chloramphénicol <p><i>TÉTRACYCLINES</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Chlorotétracycline - Doxycycline - Oxytétracycline - Tétracycline 	<p>Anti-ulcéreux</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cimetidine 	
	<p>β-bloquants</p> <ul style="list-style-type: none"> - Acébutolol - Bétaxolol - Bisoprolol - Carazolol - Nadolol - Propranolol - Métoprolol - Aténolol - Sotalol - Timolol 	<p>Bloquants des canaux calcium</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diltiazem
	<p>Bronchodilatateurs</p> <ul style="list-style-type: none"> - Terbutaline - Fenoterol - Clinbuterol - Salbutamol 	<p>Diurétiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Furosémide
	<p>Produits de diagnostic</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gadolinium 	<p>Radionucléides</p> <ul style="list-style-type: none"> - Technétium 99m - Iode 131 et 123 - Thallium 201 - Gallium 67 - Indium 111
	<p>Régulateurs lipidiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - gemfibrozil - fénofibrate et acide fénofibrique - bézafibrate - pravastatine 	<p>Stéroïdes et hormones</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cis androstérone - Coprostanol - 17α-éthynyl estradiol - 17β-éthynyl estradiol - estriol - estrone - progestérone - testostérone - Diéthylstilbestrol et acétate
	<p>Stimulants cardiaques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Digoxine 	<p>Stimulants SNC</p> <ul style="list-style-type: none"> - Caféine - Diméthyl-xanthine (M)

TRIMÉTHOPRIM POLYPEPTIDES - Bacitracine - Néomycine POLYÉTHERS IONOPHORES - Monensine - Virginiamycine - Carbodox	Substances illicites - Amphétamine - Benzoylécgonine - Cocaïne
--	---

Tableau 4 : Liste des médicaments retrouvés lors d'analyses d'eaux d'après une revue de la littérature (15)

2.1.5 Médicaments non utilisés

D'après l'étude de l'organisme Cyclamed réalisée par l'institut CSA (Collecte des Médicaments Non Utilisés, où en est la France ?), on remarque la présence en moyenne de 20% de médicaments non utilisés MNU dans l'armoire à pharmacie des foyers français (16).

Ces MNU correspondent soit à des boites de médicaments périmés, soit à des boites de médicaments entamées mais non consommées totalement. Cela peut provenir d'arrêt de traitement avant la fin de la durée prescrite, de la délivrance d'un conditionnement trop important par rapport à la quantité prescrite ou encore d'automédication.

D'après l'étude 62% des foyers français déclarent rapporter leurs MNU à la pharmacie (figure 10).

Mais on note quand même 31% des foyers qui ont des MNU dans leur armoire à pharmacie mais ne les rapportent pas en pharmacie. Dans cette proportion, une majorité reconnaît jeter leur MNU dans les ordures ménagères et même 2% de ces foyers français reconnaissent jeter directement dans les sanitaires (figure 10).

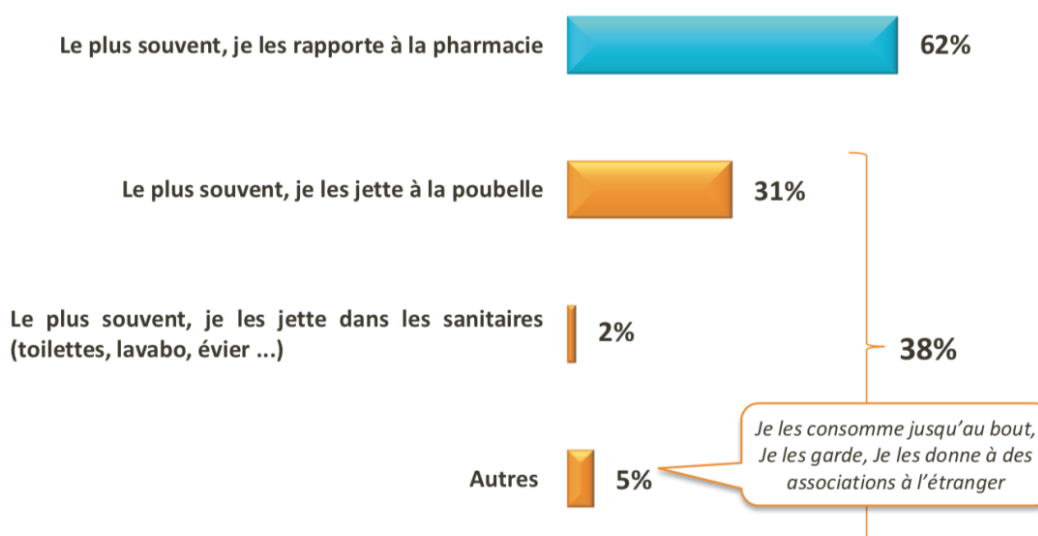


Figure 10 : Devenir des MNU dans les foyers français (16)

Cette proportion de MNU non ramenés à la pharmacie constitue une source de pollution pour l'environnement. Ces médicaments n'étant pas consommés, ils sont jetés directement dans leur état d'origine. La molécule mère se retrouve donc directement dans l'environnement.

Pour les médicaments jetés dans les ordures ménagères, cela peut entraîner une pollution des sols par infiltration en cas de dépôt des ordures ménagères dans une décharge, et par la même entraîner une contamination des eaux souterraines par infiltration dans les sols.

Dans le cas où ces ordures ménagères sont traitées en incinérateur, la présence de médicament peut entraîner une pollution des fumées de l'incinérateur et donc une pollution de l'air car les principes actifs peuvent ne pas être totalement dégradés lors de l'incinération des ordures ménagères dans les conditions standard de traitement de ces déchets.

Pour la fraction de MNU jetés directement dans les sanitaires, cela entraîne une contamination des eaux usées du domicile avec une concentration plus importante car la molécule ne subit aucune transformation ou possible diminution d'activité biologique.

2.2 Réglementation

2.2.1 Droit environnemental européen

Au niveau européen, la Directive Cadre sur l'Eau (DCE) (directive 2000/60/CE) établit un cadre pour une politique dans le domaine de l'eau. Cette directive définit une liste de substances prioritaires dont le suivi doit être organisé par les états membres. Cette directive soumet des propositions de mesures de contrôle visant une réduction progressive des rejets, des émissions et des pertes des substances concernées (art. 16, paragraphe 6,7) (17).

« Article 16

Stratégies de lutte contre la pollution de l'eau

6. Pour les substances prioritaires, la Commission soumet des propositions de mesures de contrôle visant :

- *une réduction progressive des rejets, des émissions et des pertes des substances concernées et, notamment,*
- *l'arrêt ou la suppression progressive des rejets, des émissions et des pertes des substances identifiées conformément au point 3, y compris un calendrier adéquat pour y parvenir. Ce calendrier ne dépasse pas une période de vingt ans après l'adoption de ces propositions par le Parlement européen et le Conseil, conformément aux dispositions du présent article.*

Ce faisant, elle détermine le niveau et la combinaison appropriés, rentables et proportionnés de contrôles de produits et de procédés pour les sources tant ponctuelles que diffuses et tient compte des valeurs limites d'émissions uniformes en vigueur à l'échelon communautaire en ce qui concerne les contrôles de procédés. Le cas échéant, l'action au niveau communautaire concernant les contrôles applicables aux procédés peut être organisée par secteurs. Lorsque les contrôles de produits comportent le réexamen des autorisations pertinentes délivrées en

application de la directive 91/414/CEE et de la directive 98/8/CE, ces réexamens sont effectués conformément aux dispositions desdites directives. Chaque proposition de contrôles spécifie les modalités de leur révision, de leur mise à jour et de l'évaluation de leur efficacité.

7. La Commission présente des propositions concernant des normes de qualité applicables aux concentrations des substances prioritaires dans les eaux de surface, les sédiments ou le biote. »

La DCE poursuit plusieurs objectifs :

- la non dégradation des ressources et des milieux,
- le bon état des masses d'eau, sauf dérogation motivée,
- la réduction des pollutions liées aux substances,
- le respect de normes dans les zones protégées.

Dans cette directive, les résidus de médicaments n'apparaissent pas dans la liste de substances prioritaires.

Suite à l'évaluation de la contamination de l'eau, une nouvelle directive abrogeant la directive 2000/60/CE a été adoptée par le parlement européen en décembre 2008.

La nouvelle Directive 2008/105/CE établit des Normes de Qualité Environnementale (NQE) dans le domaine de l'eau (18). Ces NQE concernent la présence dans les eaux de surface de certaines substances ou groupes de substances identifiés comme polluants prioritaires (les métaux tels que le plomb, le mercure, et le nickel ; le benzène, les hydrocarbures polyaromatiques ; et plusieurs pesticides). Il existe deux types de normes applicables aux eaux :

- un seuil de concentration moyenne de la substance considérée visant à garantir une protection contre l'exposition à long terme,
- une concentration maximale admissible de la substance concernée visant à garantir une protection contre les expositions à court terme.

Les pays membres de l'Union européenne doivent garantir le respect des NQE des eaux et doivent donc entreprendre des plans de gestion des districts hydrographiques permettant d'atteindre un bon état chimique des eaux de surface.

Dans la Directive 2008/105/CE aucune substance médicamenteuse ne fait partie des NQE.

La Directive 2013/39/UE actualise les NQE de 7 des 33 substances prioritaires d'origine définies par la Directive 2008/105/CE et fixe les NQE de 12 nouvelles substances prioritaires (annexe 1). Elle demande aussi à la Commission européenne d'établir une liste de vigilance des substances pour lesquelles des données de surveillance doivent être recueillies en vue des futurs exercices d'établissement des substances prioritaires. Cette directive met en avant la présence de résidus de médicaments dans l'eau et insiste sur l'importance de mettre en place des études à ce sujet au niveau des pays membres de l'Union européenne (19).

Paragraphe 15, directive 2013/39/UE (19)

« (15) La contamination des eaux et des sols par des résidus pharmaceutiques constitue une préoccupation environnementale émergente. L'évaluation et la maîtrise du risque que présentent les médicaments pour ou via le milieu aquatique devraient tenir suffisamment compte des objectifs de l'Union en matière d'environnement. En vue de répondre à cette préoccupation, la Commission devrait étudier les risques liés aux effets sur l'environnement des médicaments et fournir une évaluation de la pertinence et de l'efficacité du cadre législatif actuel en termes de protection du milieu aquatique et de la santé humaine via le milieu aquatique.»

Au niveau de cette liste de vigilance, trois substances médicamenteuses ont été définies comme devant faire l'objet d'une étude plus approfondie sur leur présence dans l'eau de la part des états membres. Les substances médicamenteuses sont le diclofénac (anti-inflammatoire à usage humain), le 17-bêta-estradiol et 17-alphaéthinyloestradiol.

Art. 8 ter Directive 2013/39/UE (19)

« Article 8 ter

Liste de vigilance

1. (...)

Le diclofénac (CAS 15307-79-6), le 17-bêta-estradiol (E2) (CAS 50-28- 2) et le 17-alphaéthinyloestradiol (EE2) (CAS 57-63-6) figurent dans la première liste de vigilance afin que des données de surveillance puissent être recueillies pour faciliter la définition de mesures appropriées visant à lutter contre le risque que représentent ces substances.»

En juin 2018, une mise à jour de la liste de vigilance a été réalisée suite au recueil des données conformément à la réglementation prévue par la Directive 2008/105/CE. Après l'analyse des données de la première année de surveillance des substances figurant sur la première liste de vigilance, la Commission européenne a conclu que suffisamment de données de surveillance étant disponibles, le diclofénac et 3 autres substances devaient être retirés de la liste de vigilance.

La nouvelle liste de vigilance relative aux substances soumises à surveillance dans le domaine de la politique de l'eau est établie par la décision d'exécution (UE) 2018/840 de la Commission européenne du 5 juin 2018 (20). Dans cette nouvelle liste (annexe 2), 8 molécules d'origine pharmaceutique sont présentes :

- 17-alpha-éthinyloestradiol,
- 17-bêta-estradiol,
- estrone,
- antibiotiques macrolides : érythromycine, clarithromycine, azithromycine,
- amoxicilline,
- ciprofloxacine.

2.2.2 Droit environnemental français

La politique de l'eau en France est basée sur quatre grandes lois encadrées par la Directive Cadre sur l'Eau et ayant pour objectif le bon état de la ressource eau en France (21) :

- la loi de 1964 : définit l'organisation de la gestion de l'eau en 12 grands bassins versant.
- la loi 1992 : elle organise la planification dans le domaine de l'eau. Elle prévoit un Schéma Directeur d'Aménagement et de Gestion des Eaux (SDAGE) de chaque grand bassin hydrographique. Et localement des Schémas d'Aménagement et de Gestion de l'Eau (SAGE) peuvent être organisés au niveau des sous-bassins.
- la loi 2004 : transpose la directive 2000/60/CE. Cette loi définit l'orientation politique de qualité de l'eau vers des objectifs de résultats.
- la loi de 2006 : refonde les principes de tarification de l'eau, introduit le principe du droit à l'eau et crée l'office national de l'eau et des milieux aquatiques.

Au niveau réglementaire, aucun paramètre concernant la présence de résidus de médicaments au niveau du contrôle qualité de l'eau n'a été défini.

Suite aux recommandations de la directive européenne sur le suivi des molécules prioritaires, le projet d'Analyse de Micropolluants Prioritaires et Emergents dans les Rejets et les Eaux Superficielles (AMPERES) a été mis en place de 2006 à 2009 (22). Ce projet porte sur l'analyse des micropolluants prioritaires et émergents dans les rejets d'eaux usées. Cette étude a permis l'évaluation des performances d'élimination des filières d'épuration conventionnelles pour les eaux de surfaces et les boues, ainsi que certaines filières avancées pour le traitement de l'eau.

Puis le projet d'études d'Amélioration de la Réduction des Micropolluants dans les Stations de Traitement des eaux usées domestiques (ARMISTIQ) a été mis en place à la suite des résultats obtenus dans l'étude AMPERES (23). Ce projet a pour but d'évaluer et améliorer la connaissance et maîtrise des techniques de traitements des substances prioritaires et émergentes présentes dans les eaux usées et boues urbaines.

Et le projet du Site Pilote de Bellcombe (SIPIBEL) a été mis en place. Il porte sur les rejets d'effluent hospitalier de l'hôpital à la sortie de station d'épuration (24).

L'introduction de certaines molécules pharmaceutiques sur la liste des substances à surveiller dans la directive européenne 2008/105/CE a conduit la France à mettre en place un plan national sur les résidus de médicaments dans les eaux de 2011 à 2015 (25).

Ce plan présente 3 axes majeurs :

- l'évaluation des risques,
- la gestion des risques,
- la recherche.

La priorisation des substances médicamenteuses est mise en évidence dans les actions à mener lors de déroulement de ce plan.

2.2.3 Dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

La directive 2001/83/CE (26) du parlement européen définit le cadre du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché d'un nouveau médicament. Un volet sur la prise en compte de risque environnemental a été introduit. L'article 8 paragraphe 3 c bis de la directive 2004/27/CE (27) modifiant la directive 2001/83/CE définit l'obligation de réaliser une évaluation des risques environnementaux par le demandeur du dossier d'AMM pour le nouveau médicament.

« 3. À la demande doivent être joints les renseignements et les documents suivants, présentés conformément à l'annexe I:

(...)

c bis) évaluation des risques que le médicament pourrait présenter pour l'environnement. Cet impact est étudié et, au cas par cas, des dispositions particulières visant à le limiter sont envisagées; »

Cette directive décrit les normes et les protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments. La partie 1.6. décrit l'évaluation du risque pour l'environnement.

« 1.6. *Évaluation du risque pour l'environnement*
Le cas échéant, les demandes d'autorisation de mise sur le marché comportent, sous forme de résumé détaillé, une évaluation des risques portant sur les risques éventuels que présentent pour l'environnement l'utilisation et/ou l'élimination du médicament et comportant des propositions pour des modalités d'étiquetage appropriées. (...) »

L'application de cette directive a été intégrée par l'EMA en décembre 2006. La publication de lignes directrices par l'EMA a concrétisé l'obligation d'évaluation du risque environnemental lors de demande d'autorisation de mise sur le marché pour un nouveau médicament.

Cette évaluation du risque environnemental prévue par la directive 2001/83/CE ne vise que les demandes d'AMM initiales ou les modifications majeures. De ce fait, cela exclut l'obligation de réalisation de cette évaluation du risque environnemental pour les médicaments génériques, les renouvellements d'AMM, les modifications mineures.

2.2.4 Industries pharmaceutiques

Au niveau industriel, les laboratoires pharmaceutiques responsables de la synthèse et de la production de médicament sont soumis à trois grands principes (28):

- le respect des obligations réglementaires générales : respect de la directive cadre sur l'eau, respect de la loi sur l'eau, respect de la loi sur les installations classées, respect des SDAGE et SAGE,

- l'application des Meilleures Technologies Disponibles (MTD) pour limiter les rejets dans l'environnement à un coût économiquement acceptable,
- la compatibilité avec le milieu récepteur : une étude sur l'évaluation de l'impact quantitatif et qualitatif du projet sur le milieu récepteur. Dans le cas d'un effet probable sur le milieu récepteur, l'industriel doit justifier de mesures compensatoires prises pour minimiser cet impact.

Les industries de productions pharmaceutiques sont soumises au respect des bonnes pratiques de fabrication.

Au niveau environnemental, la norme ISO 14000 est applicable aux industries pharmaceutiques. La certification n'est pas une obligation légale. Elle impose un engagement de mise en conformité avec la réglementation environnementale en cours et ses évolutions. Cela permet d'obtenir une reconnaissance officielle de la démarche et des efforts consentis par les industries.

Au niveau du rejet des eaux usées industrielles dans le milieu extérieur, les résidus de médicaments ne font pas partie de la liste des paramètres à surveiller.

2.2.5 Qualité des eaux destinées à la consommation humaine EDCH

En France, les paramètres à contrôler au niveau de la qualité des eaux destinées à la consommation humaine sont définis dans le Code de la Santé Publique (CSP) au niveau de l'article R 1321.

L'arrêté du 11 janvier 2007 modifié fixe les limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine mentionnées aux articles R. 1321-2, R. 1321-3, R. 1321-7 et R. 1321-38 du Code de la Santé Publique (29). Ces paramètres sont mis à jour régulièrement. L'arrêté du 4 août 2017 apporte les dernières modifications à ces limites et références (29).

Au niveau de ces paramètres de contrôle, on observe des normes au niveau microbiologique, au niveau des paramètres chimiques et organoleptiques.

Elles sont déterminées par la liste des substances prioritaires définie par la directive européenne 98/83/CE (métaux lourds, nitrate, pesticides,...). On remarque qu'il n'existe aucune prise en compte de la présence de résidus de médicaments dans le contrôle de qualité de l'EDCH quelle que soit l'origine de l'eau utilisée pour la production de l'EDCH.

2.2.6 Gestion des déchets médicamenteux : Cyclamed

Les médicaments non utilisés peuvent constituer une source importante de contamination de l'environnement s'ils ne sont pas éliminés de manière efficace. Pour cela, une collecte doit être réalisée ainsi qu'une destruction par une filière appropriée.

Cet aspect important a amené l'union européenne à intégrer dans la directive 2004/27/CE du 31 mars 2004 (directive instituant un code communautaire relatif aux

médicaments à usages humains) un article instituant la mise en place d'un système de collecte des médicaments non utilisés par les états membres (27).

«Article 127 ter

Les États membres veillent à la mise en place des systèmes de collecte appropriés pour les médicaments inutilisés ou périmés.»

Cette directive européenne a été transposée dans la réglementation française à travers plusieurs lois ayant pour but l'organisation de la collecte et la destruction des médicaments non utilisés et ainsi limiter le risque de contamination de l'environnement.

La loi n°2007-248 art.32 définit l'obligation de toutes pharmacies françaises de collecter gratuitement les médicaments à usage humain non utilisés rapportés par les patients.

Depuis le 1^{er} janvier 2009, l'ensemble des MNU, périmés ou non, sont détruits par incinération avec valorisation énergétique conformément à l'article L. 4211-2 du CSP.

En France, l'association Cyclamed est responsable de l'organisation du dispositif de collecte des MNU dans les pharmacies. L'association Cyclamed a reçu un agrément par les Pouvoirs Publics du 25 janvier 2010 conformément à l'application de l'article R.4211-28 du code de la santé publique pour réaliser cette fonction. Cet agrément est valable pour une durée de 6 ans. Il a été renouvelé par l'arrêté publié au Journal Officiel du 23 décembre 2015 pour la période de 2016 à 2021.

La collecte et les modalités de destruction des MNU sont à la charge des entreprises pharmaceutiques d'exploitation de médicaments (décret n° 2009-718 du 17 juin 2009), conformément au principe de responsabilité élargie du producteur fixé par l'article L.541-10 du code de l'environnement.

2.3 Méthode d'analyse

De nos jours, le développement de techniques d'analyses de plus en plus sensibles permet de détecter des substances présentes dans le milieu aquatique de l'ordre du nanogramme par litre (ng/L).

La méthode la plus fréquemment utilisée lors d'études sur la présence de résidus de médicaments est une analyse des prélèvements par une technique séparative, la chromatographie en Phase Liquide Haute Performance, couplée à une technique de détection composée de spectromètres de masse en tandem (HPLC/MS/MS).

Les Limites de Quantification (LQ) peuvent être très variables en fonction de la molécule, du matériel utilisé mais aussi du soin apporté au développement analytique de la méthode. De nombreux paramètres peuvent avoir une influence importante sur les LQ obtenues dans les différents laboratoires tels que le choix de la phase mobile, les paramètres chromatographiques, d'ionisation de la source ou du spectromètre de masse... Il est aujourd'hui possible d'obtenir des LQ de l'ordre du ng/L pour de nombreux résidus de médicaments dans le milieu aquatique (31).

Il n'existe pas de méthode normalisée pour l'analyse de résidus de médicaments dans l'eau. L'organisme Aquaref présente un protocole standardisé permettant l'analyse de résidus de médicaments en 2009 et mis à jour en 2014 (32).

Certains paramètres propres aux résidus de médicaments montrent l'enjeu analytique pour la détection de ces molécules dans le milieu aquatique :

- la très grande variabilité des propriétés physico-chimiques des résidus de médicaments,
- la recherche de métabolites et de produits de biotransformation dans l'environnement,
- la très faible concentration des substances recherchées,
- l'absence de nombreuses substances médicamenteuses et métabolites des bibliothèques de spectrométrie de masse spécialisées dans les problèmes d'environnement.

La recherche de résidus de médicaments n'étant pas une obligation réglementaire, la majorité des laboratoires d'analyses responsables du contrôle qualité des EDCH ne les recherchent pas et n'ont pas les capacités techniques pour réaliser une analyse fiable dans les gammes de concentrations concernant les résidus de médicaments.

En 2010, l'agence de l'eau Artois-Picardie a réalisé une campagne de recherche de résidus de médicaments dans les ressources en eaux de surface (33). Les résultats des analyses ont été comparés entre deux laboratoires d'analyses courantes et un laboratoire spécifique utilisé par l'AFSSA (Laboratoire d'Hydrologie de Nancy) (Tableau 5). Les limites de quantification des laboratoires de routine sont de l'ordre 0,1 à 0,01 microgramme par litre ($\mu\text{g/L}$). Ces limites de quantification sont bien supérieures aux gammes de concentrations rencontrées dans la littérature scientifique traitant du sujet des résidus de médicaments dans les eaux de surfaces. Une différence d'un à deux ordres de grandeur par rapport à un laboratoire spécifique est ainsi observée. Cela montre la nécessité de capacités et d'équipements spécifiques pour l'étude de la présence de résidus de médicaments dans la ressource en eau par un laboratoire d'analyse.

Nom de la substance	LQ ($\mu\text{g/L}$)			Gammes de concentrations retrouvées dans les eaux de surface
	Laboratoire 2 2010	Afssa 2009	Laboratoire 1 2010	
Ibuprofène	0,05	0,004	0,5	0,004 - 0,1 (Dinsdale et al., 2008)
Diclofenac	0,005	0,001	0,02	0,001 - 2 (Ferrari et Garric, 2005)
Carbamazépine	0,005	0,003	0,05	0,03 - 2 (Ferrari et Garric, 2005)
Metoprolol	0,01	0,001	0,02	0,005 - 0,01 (Dinsdale et al., 2008))
Sulfaméthoxazole	0,005	0,002	0,02	0,03 - 1,9 (Ferrari et Garric, 2005 ; Algros et Jourdain, 2005)
Estrone	0,05	0,001	0,5	0,008 - 0,04 (Beland et al., 2006)

Tableau 5 : Comparaisons des gammes de limites de quantifications de différents laboratoires (33).

En 2012, le résultat d'une étude inter-laboratoires sur les capacités d'analyses des laboratoires sur la présence de résidus de médicaments dans les eaux a été publié (34). La méthode majoritairement employée par les différents laboratoires est l'analyse par LC-MS/MS. A la vue des résultats obtenus, la limite de quantification des résidus de médicaments est 10 ng/L et de 2 ng/L pour les hormones. L'exactitude des résultats est plus conditionnée par l'expérience et la maîtrise du laboratoire que par la méthode employée.

De nos jours, les limites de quantification de certains laboratoires de recherche spécialisés dans ce domaine tel que l'équipe de Physico- et Toxicochimie de l'environnement (LPTC) du laboratoire d'Environnements et Paléoenvironnements Océaniques et Continentaux (EPOC) de l'université de Bordeaux peuvent descendre couramment au picogramme par litre (pg/L) par des approches de prélèvements, d'extraction et d'analyse très spécifiques (31). Cette équipe de recherche dirigée par Hélène Budzinski est spécialisée dans l'analyse de micropolluants dans l'environnement depuis de nombreuses années.

Les principaux laboratoires permettant de mettre en évidence la contamination de l'eau par les résidus de médicaments de l'ordre du nanogramme/litre sont des laboratoires spécialisés tels que le Laboratoire d'Hydrologie de Nancy (laboratoire de l'ANSES), le laboratoire d'HydroSciences de l'Université de Montpellier (composé de l'Unité Mixte de Recherche (UMR), du CNRS et l'Institut de Recherche pour le Développement (IRD)) ou encore l'Equipe de Physico- et Toxicochimie de l'environnement de l'Université de Bordeaux (équipe de recherche UMR CNRS).

L'étude spécifique des micropolluants présents dans l'eau et le développement de techniques d'échantillonnages et d'analyses spécifiques à ce type de contamination par des laboratoires de recherche comme le LPTC de l'Université de Bordeaux permet à l'heure actuelle d'abaisser fortement les limites de quantification.

L'une des principales raisons de ces améliorations est le développement de système d'échantillonnage spécifique avec la mise en place de techniques d'échantillonnage passif (de type Polar Organic Chemical Integrative Sampler (POCIS) par exemple).

2.3.1 Techniques d'échantillonnages

2.3.1.1 Technique d'échantillonnage par prélèvement ponctuel

Pour cette première méthode d'échantillonnage, le prélèvement d'eau s'effectue directement au niveau du milieu étudié le jour du prélèvement. La méthode d'Extraction sur Phase Solide (SPE) est très utilisée pour l'extraction des résidus de médicaments présents dans un échantillon aqueux.

Cette méthode permet de concentrer des molécules provenant d'un volume d'eau pouvant aller jusqu'à plusieurs litres, en un extrait organique de quelques microlitres de solvant. Cette méthode a été une avancée technologique très importante pour diminuer les limites de quantification des micropolluants organiques dans l'eau.

Dans le cadre de campagne d'analyse portant sur la recherche de résidus de médicaments dans l'eau, la méthode d'analyse du LPTC est décrite dans la thèse de J. Pedelucq (31).

Les prélèvements au niveau du milieu étudié sont de 100 ml. L'échantillon est passé au travers de cartouches Oasis HLB ou Oasis MCX (cartouche contenant une phase absorbante permettant d'extraire les résidus de médicaments présents dans l'échantillon) (Figure 11). Puis les molécules sont éluées de la phase absorbante à l'aide d'un solvant ou de mélange de solvants organiques (3ml d'acétate d'éthyle, 3 ml d'un mélange v/v acétate d'éthyle/acétone, 3 ml d'un mélange méthanol/dichlorométhane + 5% d'hydroxyde d'ammonium). Ainsi les composés présents dans l'échantillon d'eau se retrouvent concentrés dans un faible volume de solvant.

L'éluât est ensuite reconcentré à sec sous vide puis repris dans 300 μ L d'acétonitrile puis transféré dans des flacons d'injection pour être analysé en LC-MS/MS. Cette technique permet de partir d'un échantillon de 100 ml et d'obtenir une solution contenant les composés recherchés dans un très faible volume de 300 μ L.

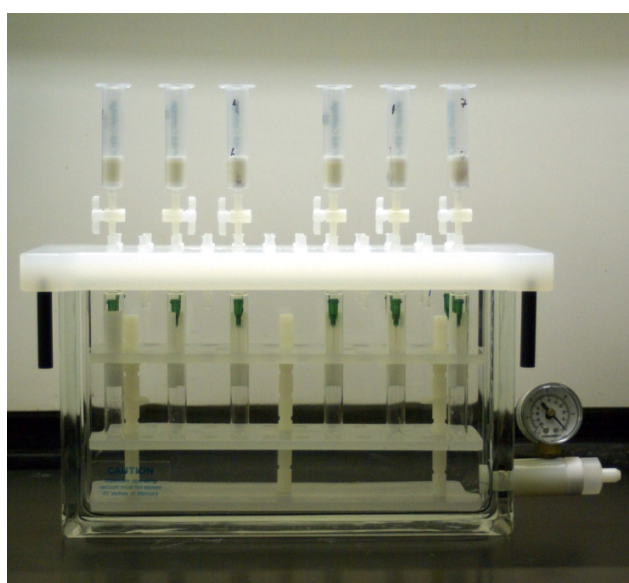


Figure 11 : Dispositif pour l'extraction sur phase solide (cartouches SPE + cuve sous vide) (31)

Cette technique permet de mettre en évidence la contamination de la ressource à l'instant du prélèvement. Elle peut donc être limitée pour faire un suivi environnemental sur de longues périodes ou très couteuses en termes de temps passé sur le terrain. Les techniques d'échantillonnage passif permettent de s'affranchir de ce problème.

2.3.1.1 Technique d'échantillonnage passif : le POCIS

La technique d'échantillonnage passif est basée sur le mécanisme de diffusion libre des contaminants du milieu collecteur vers le milieu récepteur de l'échantillon.

L'échantillonneur passif permet l'accumulation des micropolluants présents dans le milieu pendant une période définie allant de quelques heures à plusieurs semaines.

Les avantages d'un échantillonnage passif sur plusieurs semaines sont de permettre d'obtenir une concentration moyenne en micropolluant, d'éviter les risques induits par une variation de débit sur une courte période et d'abaisser les limites de détection d'un composé par leurs propriétés intégratives.

Un POCIS (Polar Organic Chemical Integrative Sampler) est composé de deux disques en inox renfermant deux membranes microporeuses en PolyEtherSulfone, qui, elles-mêmes renferment une phase adsorbante (Figure 12).

La phase adsorbante est spécifique des micropolluants recherchés. Pour la recherche de résidus de médicaments, la phase adsorbante la plus couramment utilisée, est constituée d'un copolymère divinylbenzène de N-vinylpyrrolidone (Oasis® HLB)

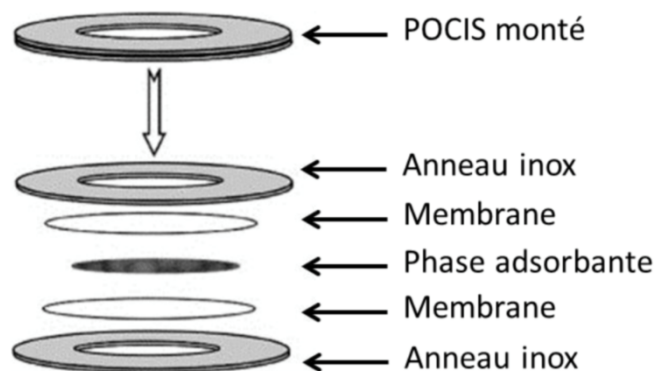


Figure 12 : Composition d'un POCIS (35)

L'accumulation d'une molécule au sein d'un POCIS au cours du temps suit deux phases : une phase intégrative où la cinétique d'accumulation est linéaire et une phase de plateau où il y a un équilibre dans la distribution de la molécule entre le milieu récepteur et le milieu échantillonné (Figure 13).

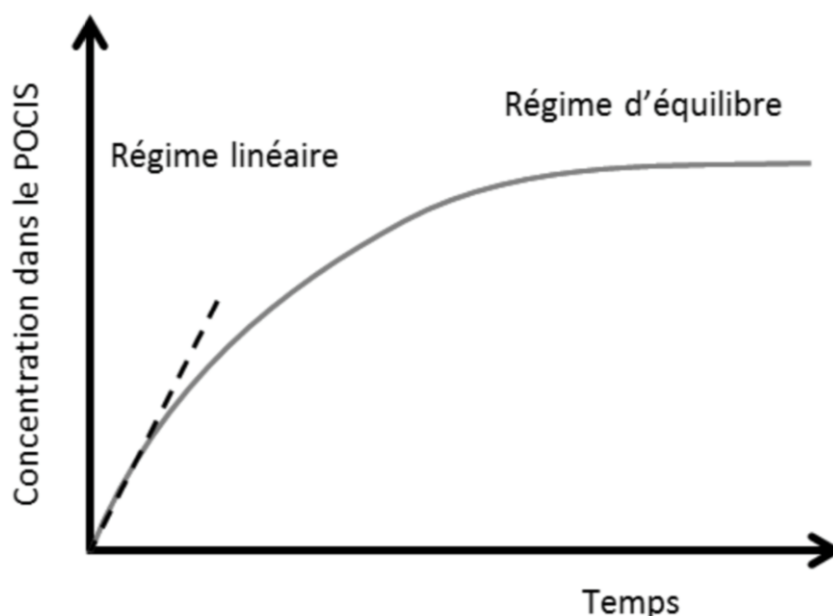


Figure 13 : Profil d'accumulation théorique d'une molécule dans un POCIS (35)

L'objectif est de travailler dans le régime linéaire car la concentration de la molécule dans le POCIS est directement proportionnelle à la concentration dans l'eau. Pour cela, les POCIS sont calibrés en laboratoire avant leur immersion afin de déterminer le temps

d'immersion dans le milieu permettant de travailler dans le régime linéaire. Des calibrations in situ sont également effectuées si possible afin de corriger les biais possibles obtenus en laboratoire compte tenu des variations de pH ou de température par exemple.

Pour pouvoir être analysée, la phase adsorbante du POCIS est transférée dans une cartouche SPE (Solid Phase Extraction). L'élution du contenu de la phase adsorbante se fait par passage de différents solvants type méthanol, mélange méthanol/dichlorométhane, dichlorométhane afin d'extraire la totalité des molécules présentes au sein de la phase adsorbante. L'éluât est ensuite reconcentré à sec sous vide puis repris dans 300 µL d'acétonitrile puis transféré dans des flacons d'injection pour être analysé en LC-MS/MS.

Cette technique permet de concentrer le contenu de la phase adsorbante, représentant l'accumulation de contaminants sur la durée d'immersion du POCIS, dans un volume final de 300 µL.

2.3.2 Principe des techniques d'analyses

L'emploi de chromatographie en phase liquide couplée à un spectromètre de masse en tandem triple quadripôle permet de faire une analyse ciblée sur les molécules d'intérêt et diminuer fortement les LQ. Préalablement à l'analyse de l'échantillon, il est nécessaire de connaître et d'optimiser des caractéristiques pour chaque molécule. Ce travail permet d'obtenir un répertoire afin de rechercher de nombreuses molécules lors d'une même analyse tout en ayant une très bonne sensibilité. Les paramètres à optimiser sont :

- le temps de rétention de la molécule sur la colonne de chromatographie utilisée, spécifique à la méthode utilisée (composition, gradient et vitesse de la phase mobile),
- le mode d'ionisation privilégié de la molécule (positif ou négatif) et mettre en évidence l'ion moléculaire de chaque composé. Cet ion moléculaire sera alors fragmenté dans la cellule de collision,
- optimiser les paramètres de fragmentation afin d'obtenir la meilleure sensibilité possible et détecter plusieurs ions produits,
- les ions produits à partir de la molécule recherchée lors de la fragmentation de cette molécule dans la cellule de collision.

Pour chaque composé est associé une ou plusieurs transitions de type ion précurseur/ion produit. Ce répertoire est mis à jour au fur et à mesure des études réalisées au sein du laboratoire de recherche.

Lors de l'analyse d'un échantillon prélevé dans le milieu, la comparaison du chromatographe, des pics de l'ion précurseur et des ions produits obtenus lors de l'analyse avec les données répertoriées préalablement par le laboratoire permet d'identifier une à une les molécules présentes dans un échantillon.

La figure 14 représente le résultat obtenu lors de l'étude du paracétamol en LC-MS/MS. Lors de la détection en chromatographie, le temps de rétention du paracétamol obtenu est de 2,7 minutes. Le spectre de masse en spectrométrie de masse simple met en évidence l'ion moléculaire m/z 150,0548. Lors de l'étude avec les spectromètres de

masse en tandem, on peut voir l'ion moléculaire 150,0548 qui a été fragmenté (Energie : 20eV) et l'apparition d'un ion fils important 107,0363.

Lors de l'analyse d'un échantillon prélevé dans le milieu aquatique, l'obtention d'un pic de chromatographie à 2,7 minutes, d'un ion moléculaire 150,0548 et d'un ion fils 107,0363 permettront de détecter la présence de paracétamol dans l'échantillon.

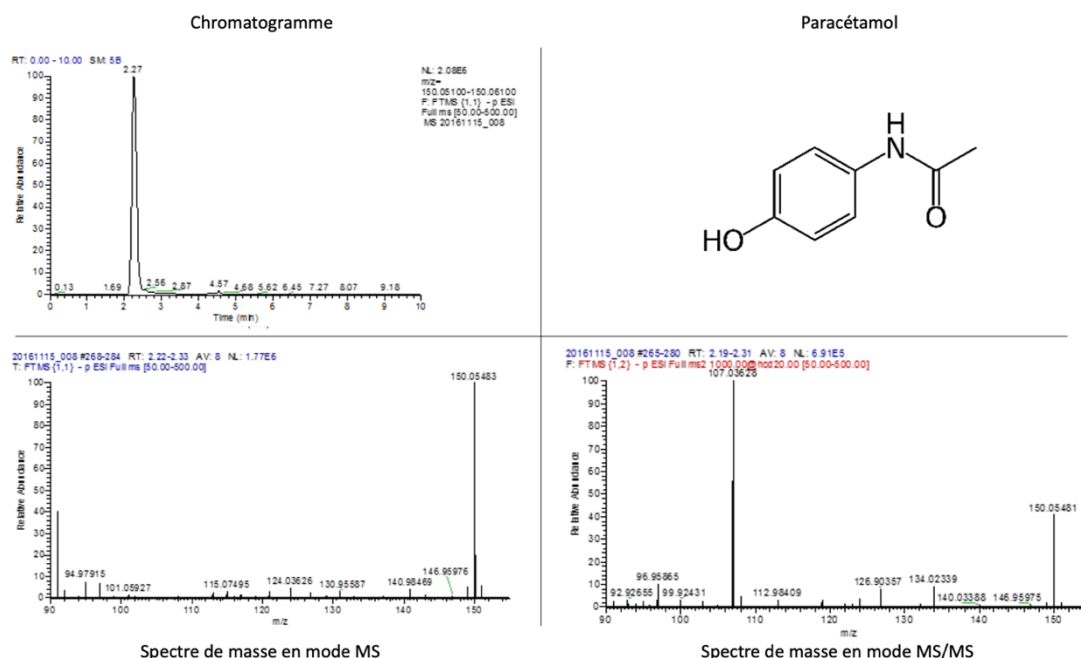


Figure 14 : Résultat de l'identification de la molécule de paracétamol en LC-MS/MS (36)

2.3.3 Limites de quantification du laboratoire LPTC

Lors de la thèse de J. Pedelucq sur la recherche de psychotropes dans les eaux de la Garonne et du fleuve du Saint Laurent, un tableau récapitulatif des limites de quantification pour les molécules recherchées a été rédigé (31).

Les données sont présentées pour les deux méthodes d'échantillonnage dans le tableau 6 (POCIS et prélèvement d'eau). On remarque que la méthode d'échantillonnage passive par l'emploi de POCIS permet d'obtenir des limites de quantification plus basses que lors de l'analyse de prélèvement d'eau directement dans le milieu.

Pour la méthode employant les POCIS, les limites de quantification sont de l'ordre du picogramme à quelque dizaine de picogrammes par litre. Il est intéressant de noter que cette limite de quantification peut même descendre en dessous de 0,1 pg/L pour certaines molécules comme pour le sulpiride avec une LQ de 0,0003 ng/L.

Pour la méthode d'analyse de prélèvement direct d'eau sur cartouche SPE, les limites de quantification (LQ eau) obtenues sont de l'ordre du nanogramme par litre au dixième de nanogramme par litre.

A la vue des résultats obtenus, la méthode de prélèvement passif par POCIS permet une meilleure analyse et des limites de quantification vraiment inférieures aux autres méthodes. Ces avancées technologiques pour le dosage des résidus de médicaments ont pu mettre en évidence l'impact de l'Homme sur la contamination des eaux mais aussi

placer ce sujet au cœur des préoccupations de la communauté scientifique, des pouvoirs publics et de la société.

Classes thérapeutiques	Composés	LQ _{POCIS} (ng.g ⁻¹)	R _s (L.j ⁻¹)	LQ _{extrapolée} (ng.L ⁻¹)	LQ _{eau} (ng.L ⁻¹)	
<i>Benzodiazépines</i>	Zopiclone	0,55	0,80	(30 j)	0,005	1,9
	Nordiazépam	0,04	0,18	(10 j)	0,004	0,5
	Oxazépam	0,04	0,29	(30 j)	0,001	0,4
	Alprazolam	0,16	0,24	(30 j)	0,004	1,9
	Bromazépam	0,40	0,09	(30 j)	0,029	1,8
	Clobazam	0,10	0,16	(10 j)	0,013	1,1
	Clonazépam	0,20	0,28	(30 j)	0,005	0,7
	Clorazépate	0,02	0,09	(30 j)	0,001	0,3
	Diazépam	0,12	0,14	(30 j)	0,006	0,3
	Lorazépam	0,32	0,17	(10 j)	0,039	1,8
	Flunitrazépam	0,04	0,20	(30 j)	0,001	1,3
	Témazépam	0,20	0,16	(30 j)	0,008	0,4
	Prazépam	0,01	0,12	(30 j)	0,001	0,3
<i>Antidépresseurs</i>	Mirtazapine	0,12	0,13	(30 j)	0,006	0,7
	Milnacipran	0,04	0,03	(30 j)	0,008	0,1
	Venlafaxine	0,04	0,12	(30 j)	0,002	0,2
	Miansérine	0,15	-	-	-	0,8
	Amoxapine	0,11	-	-	-	0,8
	Citalopram	0,08	0,15	(10 j)	0,011	0,4
	Tianeptine	0,05	-	-	-	0,7
	Paroxétine	0,08	0,25	(30 j)	0,002	1,3
	Imipramine	0,04	0,18	(30 j)	0,001	0,2
	Maprotiline	0,02	0,33	(10 j)	0,001	0,5
	Duloxétine	0,15	-	-	-	0,6
	Amitriptyline	0,07	0,19	(30 j)	0,002	1,1
	Fluoxétine	0,65	0,17	(30 j)	0,026	3,2
	Doxépine	0,08	-	-	-	0,5
Clomipramine	0,08	1,04	(10 j)	0,001	0,1	
<i>Antipsychotiques</i> - <i>Neuroleptiques</i>	Sulpiride	0,01	0,15	(30 j)	0,0003	0,1
	Cyaméazine	0,01	0,07	(30 j)	0,001	0,3
	Tiapride	0,02	0,14	(30 j)	0,001	0,2
	Amisulpiride	0,03	0,11	(10 j)	0,006	0,3
	Pimozide	0,35	-	-	-	1,1
<i>Antiépileptiques</i>	Gabapentine	0,52	-	-	-	0,6
	Valpromide	0,04	0,21	(10 j)	0,004	1,2
	Carbamazépine	0,03	0,15	(30 j)	0,001	0,3
	Lévétiracétam	0,23	-	-	-	0,4
	Lamotrigine	0,27	0,11	(10 j)	0,049	3,3
	Primidone	0,04	0,18	(10 j)	0,005	0,5
<i>Anxiolytiques</i>	Méprobamate	0,66	0,17	(30 j)	0,026	2,2
	Buspirone	0,01	0,11	(30 j)	0,001	0,1
	Hydroxyzine	0,09	0,03	(30 j)	0,018	0,4
<i>Substituts aux opiacés</i>	Méthadone	0,02	0,36	(30 j)	0,0005	0,3

Tableau 6 : Limites de quantification obtenues dans l'équipe LPTC de l'Université de Bordeaux (31)

3 Présence de résidus de médicaments dans l'eau

Le marché français se compose de plus de 11000 spécialités médicamenteuses utilisées en thérapeutique humaine. Cela représente plus de 2800 principes actifs différents, tous étant une source potentielle de pollution de l'eau (8). Il est nécessaire, pour pouvoir étudier cette présence de résidus de médicaments dans l'eau, de réaliser une hiérarchisation des différents résidus de médicaments afin de cibler les molécules prioritaires à rechercher.

3.1 Priorisation des résidus de médicaments

Suite aux constats de la présence de traces de résidus de médicaments dans le milieu aquatique et la grande diversité des molécules présentes, une étude a été réalisée par l'AFSSA en 2008 afin d'établir une liste de molécules prioritaires, comprenant des médicaments et des métabolites, à rechercher dans l'eau (37).

Dans ce rapport, ont été étudiés les 100 médicaments les plus vendus en France auxquels ont été ajoutées les classes pharmacologiques des anticancéreux et des hormones ainsi que les molécules déjà connues pour une forte écotoxicité et celles présentant une forte rémanence dans l'environnement.

Trois paramètres ont été étudiés pour classer ces molécules :

- le tonnage : représentant la quantité consommée en France par an,
- l'activité représentée par la posologie minimale pour chaque molécule,
- l'affinité pour l'eau représentée par la solubilité d'une molécule.

L'étude de ces trois paramètres a permis de définir l'indice de criticité qui est la base de la méthode de hiérarchisation :

$$\text{Criticité} = (\text{Quantité consommée} / \text{Posologie minimale}) \times \text{Solubilité}$$

Pour commencer la hiérarchisation des résidus de médicaments, la recherche des molécules ayant le tonnage le plus important dans chacune des grandes classes thérapeutiques a permis de déterminer sept classes thérapeutiques et une classe diverse concernant des médicaments sensibles à usage restreint :

Hormones, Anticancéreux, Antibiotiques, Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS), Neuroleptiques, Médicaments du système cardiovasculaire, Produits de contrastes, Divers

Pour le critère de solubilité, différentes classes ont été définies à partir des données issues de la Pharmacopée Européenne ou Française. Une valeur moyenne de solubilité a été définie pour chaque classe de solubilité permettant le calcul du paramètre de criticité de chaque molécule (tableau 7).

Classes de Solubilité	Solubilité (mg/ml)	Valeurs « moyennes » de Solubilité (mg/ml)
Pratiquement insoluble	0,1	0,05
Très peu soluble	0,1- S - 1	0 ,5
Peu soluble	1- S - 10	5
Assez soluble	10- S -33	21,5
Soluble	33- S -100	66,5
Facilement soluble	100- S -1000	500
Très soluble	1000	5000

Tableau 7 : Différentes classes de solubilité définies par la pharmacopée et valeurs moyennes attribuées pour chaque classe (37)

Pour le critère d'activité, la posologie minimale journalière de chaque molécule a été extraite des données du Vidal.

La criticité a été calculée pour les 210 molécules sélectionnées. Il a été aussi regardé l'appartenance ou non à la liste des molécules prioritaires (liste pré-établie par l'Agece Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) et le LEEM, le métabolisme chez l'homme (pour sélectionner des métabolites d'intérêt) et les grandes familles de médicaments (en cas d'absence sur la liste prioritaire).

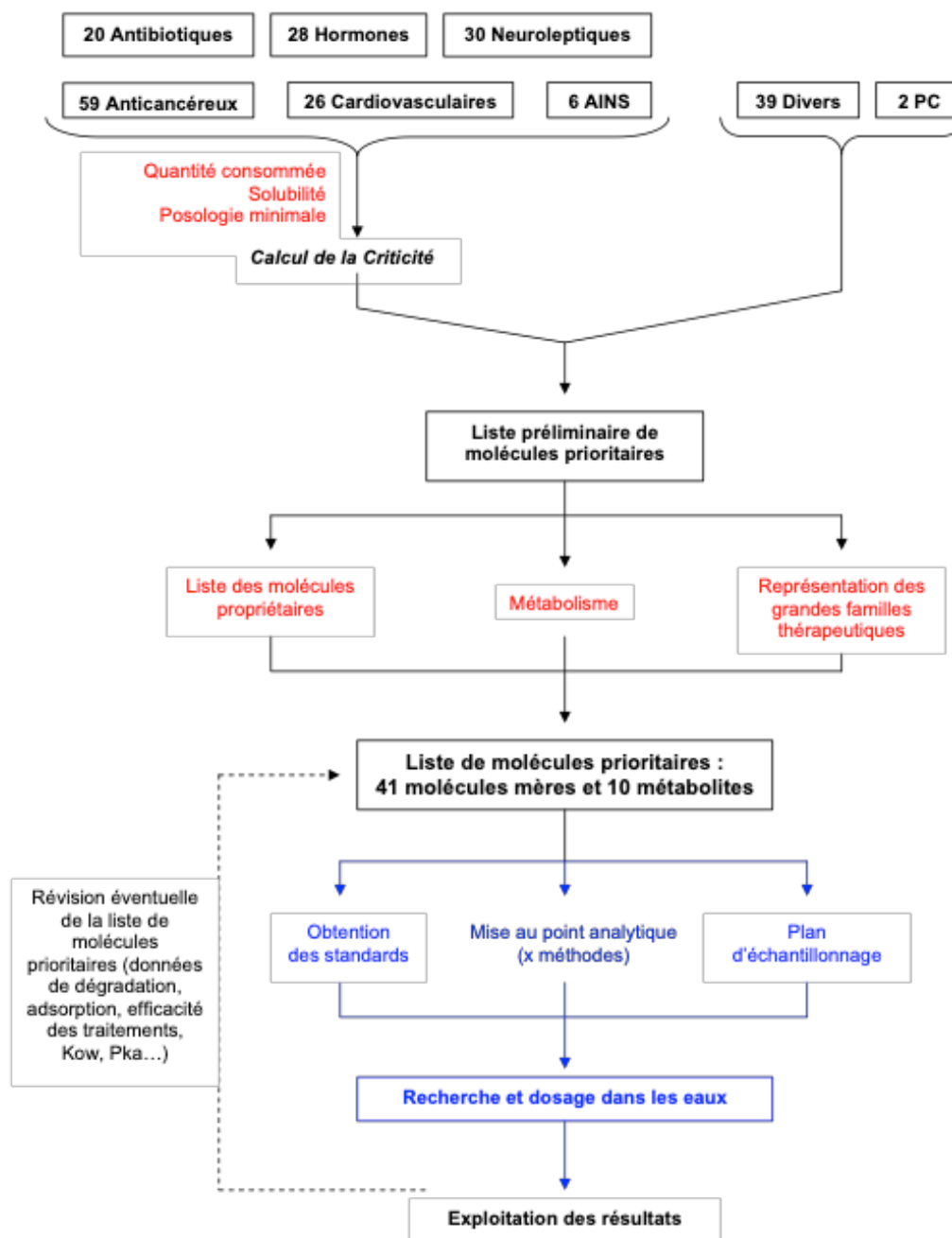
Après l'étude de la criticité calculée, de la toxicité, de la représentativité, 3 à 10 molécules ont été retenues dans chacune des six grandes classes thérapeutiques.

Il a été mis en évidence 11 métabolites d'intérêt à la suite des études pharmacocinétiques des molécules prioritaires.

La classe divers comprend des médicaments dont la hiérarchisation ne peut se faire par le calcul de criticité. Ces médicaments ont été ajoutés sur proposition du groupe de travail réalisant cette hiérarchisation.

La caféine est ajoutée comme marqueur de l'activité humaine domestique.

La figure 15 résume les différentes étapes de la réalisation de cette hiérarchisation des résidus de médicaments d'intérêt à rechercher dans l'eau.



Légende : En noir : travaux menés par la DERNS
 En bleu : travaux menés par les laboratoires (LERH et LERMVD) : en cours
 En rouge : éléments permettant l'élaboration de la liste des molécules prioritaires

Figure 15 : Processus de hiérarchisation des principaux médicaments humains (37)

A la fin de cette étude de hiérarchisation des molécules d'intérêt pour la recherche de médicaments dans l'eau, 42 médicaments humains et 11 métabolites ont été intégrés à la liste des molécules prioritaires (tableau 8).

Cette liste comprend 6 molécules de la classe des hormones dont un métabolite, 9 molécules de la classe des anticancéreux dont 2 métabolites, 5 molécules de la classe des antibiotiques, 5 molécules de la classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens dont 2 métabolites, 7 molécules de la classe des neuroleptiques dont 2 métabolites, 9 molécules du système cardiovasculaire dont 1 métabolite, 2 produits de contraste, 7 molécules ajoutées sur propositions du groupe de travail dont 1 métabolite ainsi que la caféine en tant que marqueur de l'activité domestique humaine (37).

	Molécules	Métabolites		Molécules	Métabolites
HORMONES	Lévonorgestrel		NEUROLEPTIQUES	Levodopa	Dopamine
	Estradiol	Estrone		Oxazépan	
	Progestérone			Fluvoxamine	
	Ethinylestradiol			Acide Valproïque	
	Gestodène			Carbamazépine	10,11 Epoxy-Carbamazépine
ANTICANCEREUX	Hydroxycarbamide		CARDIOVASCULAIRE	Naftodrofuryl	
	Cytarabine			Heptaminol	
	Cyclophosphamide	Moutarde Phosphoramide Acroléine		Trimétazidine	
	Bléomycine			Aténolol	
	Fluorouracile			Pravastatine	
	Carboplatine			Ramipril	Ramiprilate
	Ifosfamide	Moutarde Isophosphoramide Acroléine		Losartan	
ANTIBIOTIQUES	Amoxicilline		PC	Amlodipine	
	Fosfomycine			Iobitridol	
	Erythromycine		DIVERS	Gadolinium	
	Ofloxacin			Metformine	
	Doxycycline			Paracétamol	4-Aminophénol
Acide Acétylsalicylique	Acide Salicylique	Ranitidine			
Kétoprofène		Furosémide			
Ibuprofène	Carboxy Ib./Hydroxy Ib.		Hydrochlorothiazide		
			Oméprazole		
			Caféine		

Tableau 8 : Liste des médicaments humains et de leurs métabolites actifs prioritaires à rechercher dans les eaux (37)

3.2 Les différents types d'eaux

Du fait de son utilisation, un médicament peut se retrouver dans tous les compartiments du milieu aquatique (figure 16).

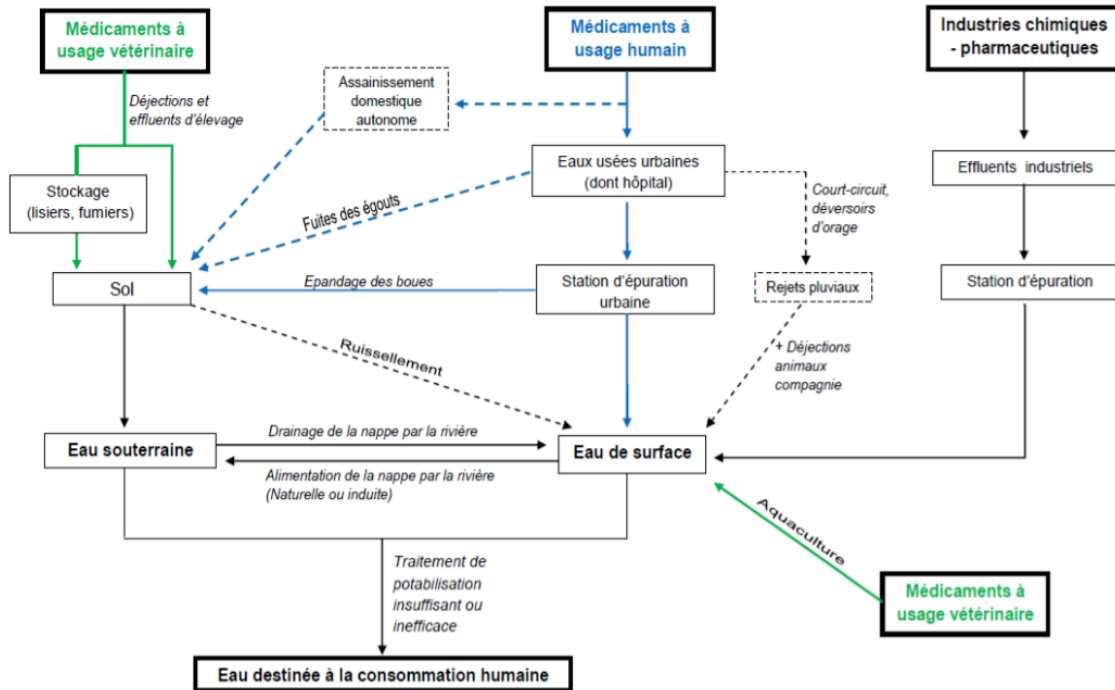
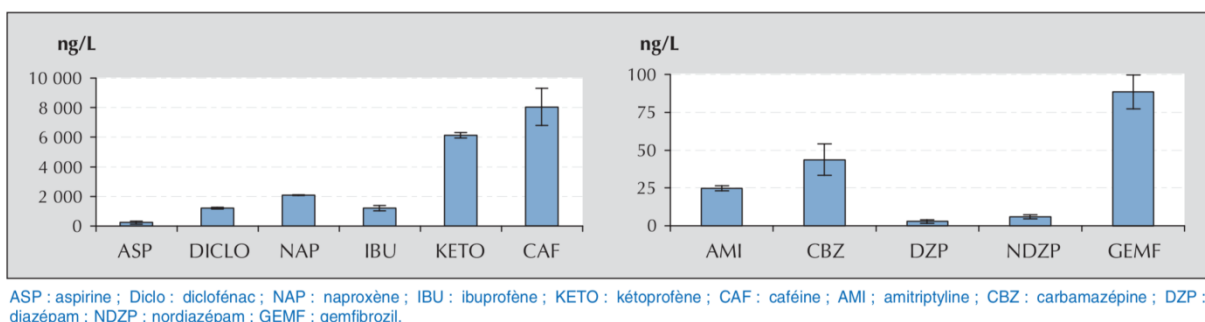


Figure 16 : Sources de contamination du milieu aquatique par les résidus de médicaments (38)

3.2.1 Eaux marines et estuariennes

La France est un pays largement bordé par les eaux marines avec de nombreuses villes le long des côtes. Dans une étude de 2006, sur des prélèvements réalisés dans une calanque de Cortiou située à 300 m du rejet d'une station d'épuration de Marseille, de fortes concentrations allant de 200 à 8000 ng/L ont été mesurées pour certains résidus de médicaments (figure 17). Dans le cas du paracétamol, les concentrations mesurées sont de 250 microgrammes par litre (39).



ASP : aspirine ; Diclo : diclofénac ; NAP : naproxène ; IBU : ibuprofène ; KETO : kétoprofène ; CAF : caféine ; AMI : amitriptyline ; CBZ : carbamazépine ; DZP : diazépam ; NDZP : nordiazépam ; GEMF : gemfibrozil.

Figure 17 : Niveaux de contamination dans la calanque de Cortiou (39)

En 2006, Budzinski et Togola ont réalisé une étude sur la contamination des principaux estuaires de France par les résidus de médicaments (40). Lors de cette étude, tous les estuaires présentent une contamination à des concentrations de l'ordre du nanogramme à plusieurs centaines de nanogrammes par litre (tableau 9). Cela montre une contamination sur l'ensemble du territoire des eaux de surface se déversant dans les eaux marines par les résidus de médicaments.

	GIRONDE	LOIRE	ADOUR	SEINE
Aspirine	< 2 - 4	< 2 - 27	8 - 28	< 2 - 196
Caféine	< 1 - 31	< 1 - 73	< 1 - 16	40 - 860
Diclofénac	< 2 - 4	< 2 - 6	8 - 23	8 - 380
Gemfibrozil	< 2 - 4	< 2 - 5	< 2 - 9	3 - 126
Ibuprofène	< 2 - 3	< 2 - 9	14 - 37	5 - 610
Kétoprofène	< 2 - 24	< 2 - 9	< 2 - 3	3 - 78
Naproxène	< 2 - 7	< 2 - 8	1 - 6	3 - 185
Carbamazépine	< 1 - 13	< 1 - 228	< 1 - 8	3 - 164

Tableau 9 : Concentration (ng/L) mesurée de certains résidus de médicament dans les différents estuaires de France (40)

Le rejet des eaux de sortie de station d'épuration directement dans le milieu marin est l'une des principales sources de contamination des eaux marines par les résidus de médicaments.

Par exemple, l'ensemble des eaux usées des différentes communes du bassin d'Arcachon est collecté puis traité par trois stations d'épuration. Les effluents de sortie de ces stations sont acheminés puis rejetés directement dans le milieu marin via le Wharf au large de la plage de la Salie à 800 m de la côte (41). L'état des eaux rejetées est conforme à la réglementation en vigueur mais les contrôles qualité ne prennent pas en compte le risque de la présence de résidus de médicaments. Le projet REseau de suivi et d'expertise des MicroPolluants du bassin d'Arcachon (REMPAR) a pour but l'étude et la caractérisation de la présence de micropolluants dont 52 substances pharmaceutiques dans les eaux usées collectées sur les communes du bassin d'Arcachon. Ce projet permettra d'améliorer la connaissance sur la présence de résidus de médicaments lors de rejet des effluents d'origine urbaine dans le milieu marin (42).

3.2.2 Eaux Brutes

Les eaux brutes correspondent aux eaux pouvant être pompées par les usines de production d'eau potable avant leur traitement de potabilisation. Ces eaux brutes ont pour origines soit des eaux de surface, soit des eaux souterraines.

3.2.2.1 Eaux de surface

Les eaux de surface correspondent à toutes les eaux qui s'écoulent ou stagnent à la surface de l'écorce terrestre. Elles correspondent aux cours d'eau, plans d'eau, canaux et réservoirs.

Les eaux de surface possèdent un fort risque de contamination par les résidus de médicaments. La principale source de contamination potentielle est le rejet des eaux de stations d'épuration, qu'il soit d'origine urbaine ou industrielle. Il existe aussi des sources de contamination secondaires des eaux de surface.

Elles peuvent être contaminées par le ruissellement sur un sol contaminé, par drainage d'une eau souterraine polluée par la rivière ou encore lors de court-circuitage du système d'assainissement collectif lors d'orages. Cela entraîne le déversement des effluents des eaux usées urbaines dans le système des rejets pluviaux qui sont directement rejetés dans les eaux de surface.

Lors d'une étude sur la présence de résidus de médicaments dans les eaux de la Gironde (34), il a été détecté des résidus de médicaments allant de la limite de détection jusqu'à près de 100 ng/L (figure 18).

> 10 ng.L ⁻¹ (8) :	caféine, théophylline, paracétamol, kétoprofène, oxazépam, hydroxy-ibuprofène, sotalol, carbamazépine,
1 à 10 ng.L ⁻¹ (17) :	diclofénac, ibuprofène, pravastatine, primidone, cétirizine, acébutolol, naproxène, acide fénofibrique, aténolol, méprobamate, lamivudine, lorazépam, bézafibrate, losartan, propranolol, disopyramide, ranitidine
< 1 ng.L ⁻¹ (11) :	bisoprolol, métoprolol, gemfibrozil, abacavir, nordiazépam, clopidogrel, ritonavir, névirapine, amitriptyline, sildénafil, timolol,
Non détectées (17) :	indinavir, nelfinavir, saquinavir, zidovudine, bromazépam, alprazolam, diazépam, clonazépam, acide 4-chlorobenzoïque, acide clofibrique, atorvastatine, imipramine, doxépine, fluoxétine, clenbuterol, salbutamol, terbutaline.

Figure 18 : Liste des résidus de médicaments détectés dans la Gironde en fonction de leur concentration (34)

3.2.2.2 Eaux souterraines

Les Eaux Souterraines (ESO) correspondent à toutes les eaux se trouvant sous la surface du sol en contact direct avec le sol ou le sous-sol. Elles proviennent des infiltrations des eaux de pluies et transitent plus ou moins rapidement dans les fissures et les pores de l'écorce terrestre.

Ces infiltrations entraînent la formation de réservoirs d'eaux souterraines contenues dans des nappes. Il existe deux types de nappes souterraines soit libres soit captives.

Une nappe libre est située sous un sol perméable. Les eaux de pluie peuvent toujours s'infiltrer au travers des pores du sol. Le niveau de la nappe varie en fonction des précipitations.

Une nappe captive est située entre deux couches imperméables. Son niveau ne peut varier par infiltration des eaux pluviales.

Les principales sources de contamination des eaux souterraines par les résidus de médicaments sont l'infiltration des eaux à travers un sol pollué ou lors de l'alimentation de la nappe par des eaux de surface contaminées.

Les nappes souterraines libres ont un risque plus important de contamination que les nappes captives de par leurs communications plus importantes avec les eaux de surface.

3.2.2.3 Constat de la contamination des eaux brutes

En 2005, Bruchet et al. ont mesuré les concentrations de 21 antibiotiques et produits de contraste dans des échantillons d'eaux traitées de la région parisienne. Il a été mis en évidence des traces d'érythromycine, d'iopamidol dans certains échantillons analysés (43).

En 2008, Togola et Budzinski, ont réalisé une étude sur des eaux du sud de la France. Lors de cette étude, il a été quantifié 8 molécules parmi les 17 médicaments recherchés tel que le kétoprofène, l'ibuprofène, le diclofénac, le paracétamol, la carbamazépine. La concentration maximale retrouvée lors de ces analyses était de 210 ng/L pour le paracétamol (44).

Suite aux travaux de hiérarchisation des résidus de médicaments réalisés par l'AFSSA, une liste de molécules prioritaires a été définie (37). Le Laboratoire d'Hydrologie de Nancy (LHN) a réalisé une étude sur l'occurrence de ces résidus de médicaments dans les ressources en eaux brutes (45).

Pour cette étude, 285 échantillons d'eaux brutes ont été analysés. Les origines de ces eaux brutes sont pour 2/3 des eaux souterraines et 1/3 des eaux superficielles. Ces eaux brutes correspondent après traitement à 24% du débit d'eaux distribuées pour la consommation sur l'ensemble du territoire national.

La méthode d'analyse, lors de cette étude, a été majoritairement une méthode multi-résidus par extraction sur phase solide puis analyse par chromatographie liquide couplée à un spectromètre de masse en tandem. Seul le gadolinium (un produit de contraste) a été dosé par spectrométrie de masse couplée à un plasma inductif.

Parmi les 51 molécules à usage humain issues des travaux de hiérarchisation, 33 molécules ont été dosées lors des analyses effectuées sur les 285 échantillons d'eaux brutes, soit environ 2/3 de la liste prioritaire. La molécule de diclofénac est ajoutée aux molécules de la liste de hiérarchisation de par sa présence dans les molécules à surveiller dans la DCE.

Dans les eaux brutes analysées, 25 molécules ont été détectées au moins une fois dont 15 d'entre elles sont dosées à des teneurs supérieures à la limite de quantification.

Les molécules les plus fréquemment dosées sont la carbamazépine (anticonvulsivant), l'oxazépam (benzodiazépine anxiolytique), le paracétamol (antalgique) et l'époxy-carbamazépine (métabolite issue de la carbamazépine).

La caféine qui est utilisée comme marqueur de l'activité domestique humaine est présente dans 50% des échantillons.

Lors de cette étude, la concentration maximale en résidus de médicaments dans les échantillons d'eaux brutes est de l'ordre de 400 ng/L pour le paracétamol.

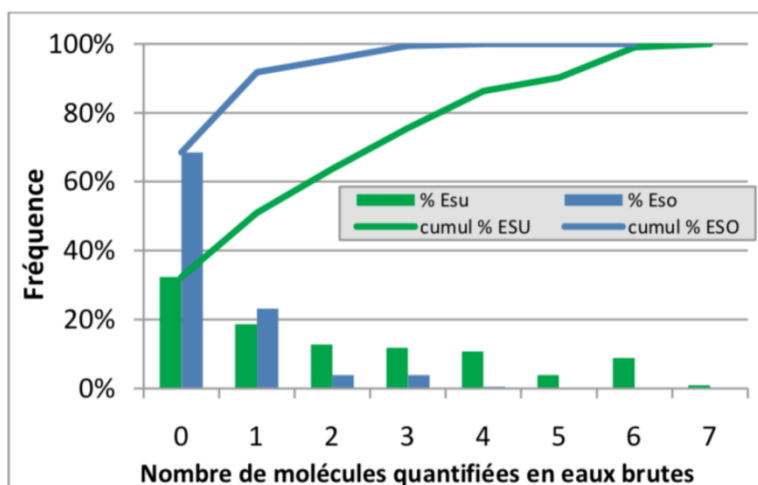


Figure 19 : Nombre de molécules quantifiées en eaux brutes en fonction de l'origine de l'eau (45)

Lors de cette campagne d'analyses, seulement 35% des Eaux brutes Superficielles (ESU) ne présentent aucune molécule à des concentrations supérieures à la limite de quantification. Le pourcentage atteint 70% pour les Eaux brutes d'origine SOuterraine (ESO) (figure 19).

Lors de l'analyse de ces échantillons, au maximum 7 molécules ont été détectées dans le cas des eaux brutes d'origine superficielle et 4 molécules dans le cas d'eaux brutes d'origine souterraine (figure 19).

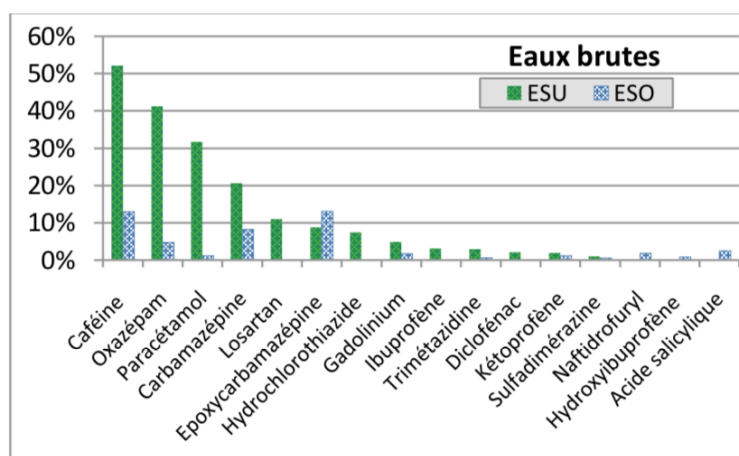


Figure 20 : Occurrence des différentes molécules quantifiées dans les ressources en fonction de l'origine de l'eau (45)

On note que la fréquence de quantification des molécules est différente en fonction de l'origine des eaux brutes. Les eaux brutes superficielles ont une fréquence de quantification plus importante que pour les eaux brutes souterraines. Ce qui traduit bien la contamination plus importante des eaux brutes de surface (figure 20).

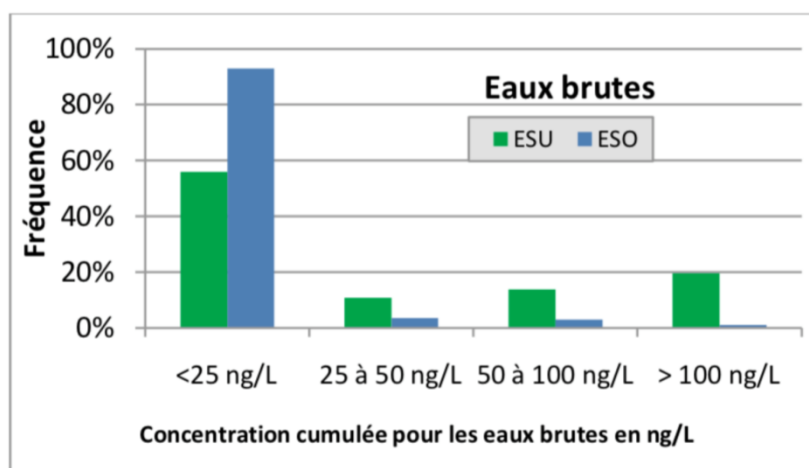


Figure 21 : Niveau de concentration cumulée de résidus de médicaments dans les eaux brutes (45)

Pour plus de 50 % des échantillons d'eaux brutes superficielles et plus de 90 % des eaux brutes souterraines, la concentration cumulée en résidus de médicaments est inférieure à 25 ng/L. On remarque aussi que les concentrations cumulées sont inférieures pour les eaux brutes souterraines par rapport aux eaux brutes superficielles (figure 21).

Cette étude portant sur le quart du débit d'eau produit sur l'ensemble du territoire français est un bon état des lieux de la contamination des eaux brutes du territoire.

On note une présence possible de résidus de médicaments quelle que soit l'origine des eaux brutes (30% pour les eaux brutes souterraines, 65% pour les eaux brutes superficielles positives). Même si la fréquence de contamination est moins importante pour les eaux brutes souterraines que pour les eaux de surface. Les concentrations cumulées sont de l'ordre d'une dizaine de ng/L mais peuvent atteindre plusieurs centaines de ng/L (45).

Cela montre l'importance de réaliser des études sur l'impact environnemental et humain de cette présence de résidus de médicaments.

3.2.3 Eaux Destinées à la Consommation Humaine (EDCH)

3.2.3.1 Origine des EDCH

En France, près de 5,4 milliards de m³ d'eau sont prélevés par an pour la production d'eau potable. Les 2/3 du volume d'eaux produites proviennent d'eaux souterraines et 1/3 proviennent d'eaux de surface (46).

La Directive Cadre sur l'Eau instaure une obligation de résultat avec atteinte d'un bon état chimique et écologique de la ressource en eau. Pour cela, le Code de la Santé Publique (CSP) impose une réglementation et un contrôle très strict de la qualité des eaux prélevées pour la production d'EDCH.

En 2012, seulement 3,3% de la population française était desservie par une eau dont plus de 5% des analyses étaient non conformes aux limites de qualité microbiologique. La part de population desservie par une eau satisfaisante au niveau microbiologique augmente d'année en année (46).

Or la présence de résidus de médicaments dans les EDCH ne fait pas partie des paramètres chimiques à contrôler.

3.2.3.2 Production d'EDCH

L'EDCH est considérée comme un aliment qui doit satisfaire le consommateur et ne pas nuire à sa santé.

La production d'EDCH est règlementée par le Code de la Santé Publique (articles R 1321-1 à 1321-61) (47) complété par plusieurs arrêtés ministériels, en particulier l'arrêté du 11 janvier 2007, modifié le 18 août 2017, relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine (48).

La production d'eau potable à partir d'eau prélevée dans l'environnement (eau de surface ou d'origine souterraine) suit une filière classique de traitement composée d'une étape de désinfection précédée par trois types de traitements en fonction de l'origine de l'eau de pompage.

La désinfection est la seule étape obligatoire indépendamment de l'origine de l'eau.

La filière de potabilisation de l'eau comporte plusieurs étapes :

- le pompage : soit à partir d'eaux de surface, soit à partir d'eaux souterraines,
- un prétraitement :
 - dégrillage et tamisage : ces deux étapes sont réservées aux eaux de surface,
 - la préoxydation : permet l'élimination du fer et du manganèse, de la couleur et des algues,
- la clarification : permet d'obtenir une eau limpide par élimination des matières en suspension. Cette étape est indispensable pour les eaux de surface et les eaux souterraines. Elle peut être réalisée par différents procédés :
 - coagulation/floculation,
 - décantation ou flottation,
 - filtration,
- l'affinage : permet d'améliorer les qualités organoleptiques de l'eau (saveur, odeur, limpidité). Différents procédés sont possibles :
 - ozonation,
 - filtration sur charbon actif,
 - filtration sur membranes : ultrafiltration ou nanofiltration,
- la désinfection : obligatoire quelle que soit l'origine de l'eau avec comme objectif de neutraliser tous les virus et bactéries pathogènes présents dans l'eau pompée. Même si les eaux souterraines sont majoritairement dépourvues de microorganisme, la désinfection permet de palier à une éventuelle contamination par infiltration. Elle peut être réalisée par plusieurs procédés différents qui peuvent être couplés :
 - oxydation chimique : soit par des agents chlorés (chlore gazeux, eau de Javel), soit par ozonation, soit par rayonnements ultraviolets,
 - procédé physique par filtration sur membranes

3.2.3.3 Présence de résidus de médicaments dans l'EDCH

La présence de résidus de médicaments ne rentrant pas dans les analyses de contrôle qualité lors de la production d'EDCH, plusieurs études ont été réalisées concernant ce sujet.

En 2011, le LHN et l'ANSES, ont réalisé une campagne de recherche de résidus de médicaments en comparant les concentrations en résidus de médicaments dans les eaux brutes utilisées pour la production d'EDCH et les concentrations des eaux traitées en résultant (45). Cette étude fait suite aux travaux de hiérarchisation des résidus de médicaments à rechercher dans l'eau.

Sur les 285 échantillons prélevés, on observe une occurrence, d'au moins une fois, de 12 molécules différentes en quantités supérieures à la limite de quantification et de 4 autres molécules détectées à l'état de traces sur les 33 molécules liées à l'usage humain de médicaments.

Les molécules, dont l'occurrence est la plus fréquente, sont l'époxy-carbamazépine, la carbamazépine, l'oxazépam et l'hydroxybuprofène. La caféine, étant utilisée comme marqueur de l'activité humaine, est présente dans 25% des échantillons des eaux traitées (figure 22).

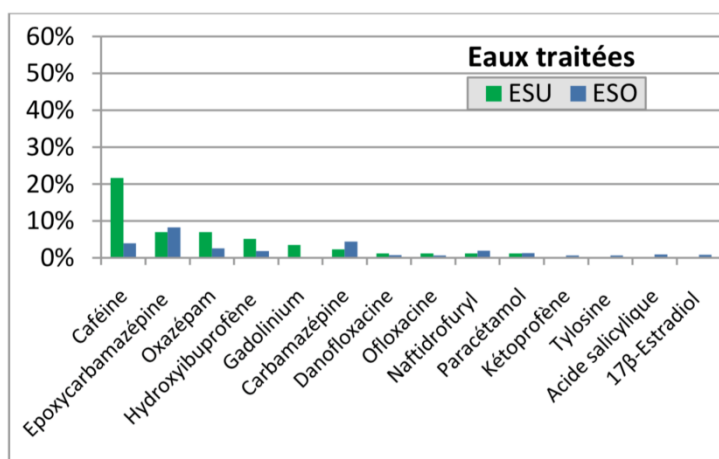


Figure 22 : Occurrence des différentes molécules quantifiées dans les EDCH en fonction de l'origine de l'eau (45)

On observe une relative similitude concernant les molécules retrouvées dans les eaux traitées par rapport à celles retrouvées lors de cette analyse dans les eaux brutes. De plus la différence de fréquence d'occurrence des molécules entre les Eaux traitées d'origine Superficielle (ESU) et les Eaux traitées d'origine Souterraine (ESO) est atténuée par rapport à la différence lors de l'analyse des eaux brutes. Cela tend à montrer une efficacité des procédés de traitements de l'eau dans la diminution des résidus de médicaments (45).

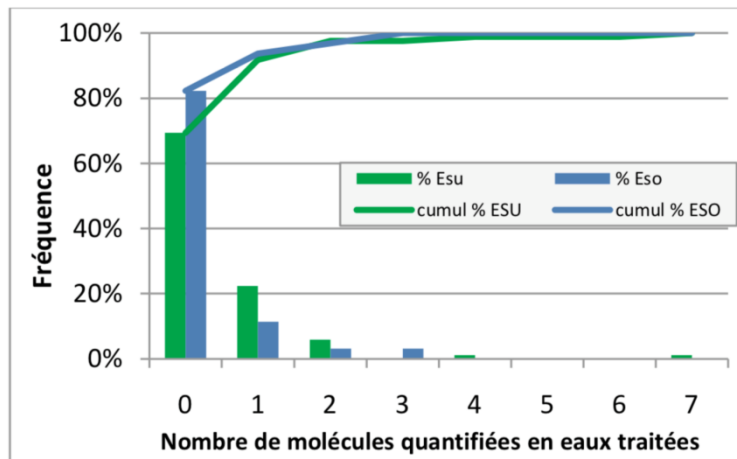


Figure 23 : Nombre de molécules quantifiées en eaux traitées en fonction de l'origine de l'eau (41)

Lors de cette campagne d'analyses, plus de 80% d'échantillons provenant des eaux traitées souterraines et environ 70% des échantillons provenant des eaux traitées superficielles ne présentent aucune trace de résidu de médicament parmi les molécules recherchées (figure 23).

Dans les échantillons positifs, il a été retrouvé majoritairement de 1 à 4 résidus de médicaments différents pouvant aller jusqu'à 7 molécules différentes.

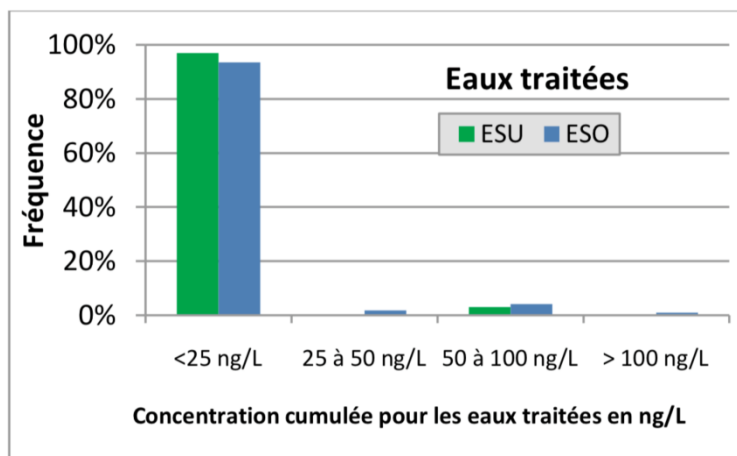


Figure 24 : Concentration cumulée de résidus de médicaments dans les eaux traitées (45)

Majoritairement, quelle que soit l'origine des eaux traitées, les concentrations cumulées en résidus de médicaments, lors des échantillons positifs, sont inférieures à 25 ng/L. Moins de 5% des échantillons d'eaux traitées présentent une concentration cumulée supérieure à 100 ng/L (figure 24).

Les concentrations cumulées lors de l'analyse des eaux traitées sont sensiblement inférieures par rapport aux résultats obtenus lors de l'analyse des eaux brutes.

Cette étude, qui représente environ 25% du volume d'eau distribuée sur le territoire français, montre que majoritairement l'EDCH ne contient aucune de trace de résidus de médicaments.

Cependant il n'est pas exclu qu'une contamination par la présence de résidus de médicaments soit possible. Dans ce cas, les concentrations sont généralement très faibles, de l'ordre de la dizaine de ng/L. Cette contamination peut être présente quelle que soit l'origine des eaux utilisées pour la production de l'EDCH. Toutefois les eaux de surface présentent une fréquence de contamination, un nombre de molécules présentes et une concentration cumulée plus importants que les eaux d'origine souterraine.

De plus, à la vue des résultats, les procédés de traitement des eaux brutes pour la production de l'EDCH semblent avoir une efficacité sur la diminution de la contamination par les résidus de médicaments.

3.2.3.4 Efficacité des procédés de potabilisation vis à vis des résidus de médicaments

Lors de l'étude de l'ANSES et du LHN, il a été comparé les concentrations en résidus de médicaments de couples d'échantillons eaux brutes/eaux traitées (45).

Puis il a été observé pour les échantillons présentant une concentration cumulée supérieure à 100 ng/L, le pourcentage d'abattement entre l'échantillon eaux brutes/eaux traitées en fonction du type de procédé utilisé pour le traitement de potabilisation de l'eau.

Sur les 285 échantillons, cela représente 78 couples eaux brutes/eaux traitées.

Les filières de traitement sont classées en 4 catégories :

- simple désinfection (A1),
- traitement physico-chimique simple (A2),
- traitement poussé incluant ozonation et charbon actif (A3),
- traitement membranaire (A3).

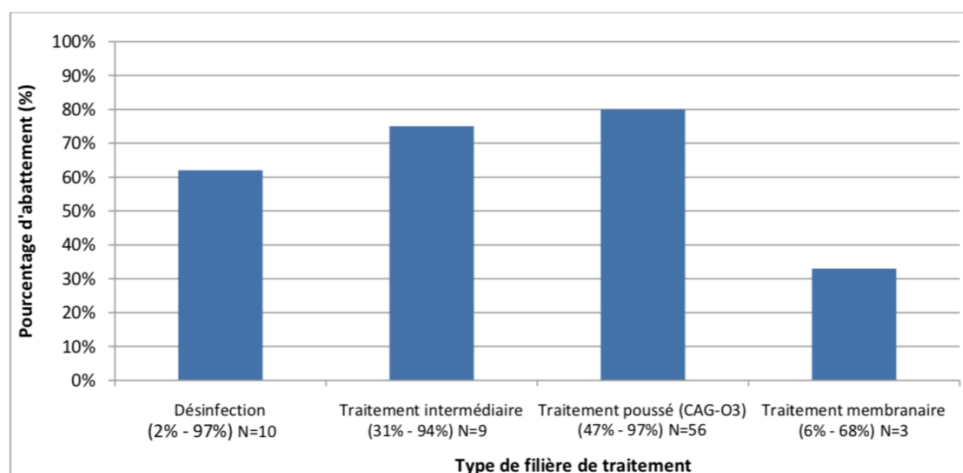


Figure 25 : Abattement moyen en fonction de la filière de traitement (45)

On observe un pourcentage d'abattement plus important lorsque le procédé de traitement est plus poussé que la simple désinfection (figure 25). Donc le traitement par ozonation semble être une des techniques les plus efficaces pour la diminution de la contamination par des résidus de médicaments.

3.2.4 Eaux en bouteilles

Les eaux embouteillées, minérales ou de source, sont uniquement destinées à la consommation humaine.

Elles répondent à une réglementation spécifique décrite par la Directive 2009/54/CE relative à l'exploitation et à la mise dans le commerce des eaux minérales naturelles (45). Cette directive est transposée dans le Code de la Santé Publique par l'article R. 1322-1 et suivants, complétée par l'arrêté du 14 mars 2007 relatif à la qualité, aux traitements autorisés et aux mentions d'étiquetage des eaux minérales naturelles et de sources conditionnées et par l'arrêté du 22 octobre 2017 modifié relatif aux analyses de contrôle sanitaire et de surveillance des eaux conditionnées [...].

Les eaux minérales naturelles et les eaux de source sont embouteillées directement à l'émergence de la source.

Le contrôle des eaux embouteillées est effectué par les Agences Régionales de Santé (ARS).

3.2.4.1 Eaux minérales

Les eaux minérales sont définies comme des eaux microbiologiquement saines, ayant pour origine une nappe ou un gisement souterrain et provenant d'une source exploitée par une ou plusieurs émergences naturelles ou forcées.

Elles se distinguent des eaux de boisson ordinaires par :

- leurs caractéristiques physicochimiques : teneur en minéraux et en oligoéléments constantes dans le temps,
- une pureté originelle,
- possibilité d'effets sur la santé liée à leur composition spécifique.

L'origine souterraine d'une eau minérale et les mesures de protection prises pour éviter tout risque de pollution (en particulier établissement d'un périmètre sanitaire d'émergence ou d'un périmètre de protection) constituent a priori une garantie de qualité de l'eau en permettant de conserver la nature, la composition et la pureté originelle de l'eau.

Toute pollution de cette source entraîne une interdiction de commercialisation de l'eau jusqu'à correction de l'origine de la pollution.

La désinfection d'une eau minérale est interdite. Seuls les traitements permettant la séparation des constituants naturellement présents tels que le fer, le soufre sont possibles.

De par le cadre réglementaire qui leur est imposé, les eaux minérales naturelles seraient dépourvues de toute contamination par les résidus de médicaments. Toutefois, il faut noter que les analyses réalisées pour le dossier de demande d'autorisation puis pour le contrôle sanitaire ne prévoient pas la recherche de ces molécules.

3.2.4.2 Eaux de sources

Les eaux de sources sont des eaux d'origine souterraine, microbiologiquement saines, tenues à l'abri de tout risque de pollution.

Elles répondent aux mêmes exigences de qualités physicochimiques que l'EDCH.

La composition physicochimique d'une eau de source peut subir de faible variation dans le temps.

De par le cadre réglementaire qui leur est imposé, les eaux de source seraient dépourvues de toute contamination par les résidus de médicaments. Toutefois, il faut noter que les analyses réalisées pour le dossier de demande d'autorisation puis pour le contrôle sanitaire ne prévoient pas la recherche de ces molécules.

3.2.4.3 Possible contamination des eaux embouteillées ?

Une eau minérale ou de source doit être exempte de toute contamination donc on ne devrait pas retrouver de traces de résidus de médicaments lors d'analyses.

Or en 2013, l'association 60 millions de consommateurs publie une enquête sur la qualité de l'eau potable (50). Lors de cette enquête, l'association a fait réaliser une analyse de 47 bouteilles d'eaux de marques différentes (eaux minérales, eaux de source) à la recherche de différents polluants : pesticides, perturbateurs endocriniens, phtalates et résidus de médicaments.

En conclusion de cette enquête, 10 échantillons d'eaux embouteillées présenteraient des traces de pesticides ou de médicaments de l'ordre du ng/L. Lors de cette analyse, 10% des échantillons présentent des traces de tamoxifène (traitement hormonal utilisé dans le traitement du cancer du sein).

Cette enquête remet en cause le caractère de pureté naturelle des eaux minérales et de source.

Suite à cette enquête, à la demande de la Maison des Eaux Minérales Naturelles (regroupement de l'ensemble des industriels minéraliers français), une campagne d'analyses a été réalisée au laboratoire de physico- et toxico-chimique de l'environnement de l'université de Bordeaux (51).

Pour cette campagne d'analyses, les recherches ont porté sur 330 molécules dont 172 médicaments et 11 hormones dans 40 marques différentes d'eaux minérales ou eaux de source. Au total 13000 analyses ont été pratiquées sur des eaux embouteillées.

Après plus d'un an d'analyses, aucune trace de résidus de médicaments ou d'hormones n'a été détectée sur les 40 marques testées et 99,7% des échantillons ne présentent aucune trace des composés recherchés.

Toutefois, 9 échantillons testés présentent des traces de l'ordre du ng/L pour d'anciens pesticides (interdits aujourd'hui à la commercialisation). Ces teneurs étant largement inférieures aux limites de qualité en vigueur, la maison des eaux minérales naturelles

conclut que 100% des eaux minérales et de sources testées sont conformes à la réglementation (50).

A la lecture des résultats obtenus lors de cette campagne d'analyses, on peut conclure que les eaux minérales naturelles et les eaux de source françaises sont protégées de la contamination par les résidus de médicaments en l'état des connaissances actuelles.

3.2.5 Sédiments

Les sédiments correspondent aux dépôts meubles laissés par les eaux, le vent et les autres agents d'érosion. Ils se composent de particules emportées par les agents d'érosion qui se sont déposées par gravité en couches successives. La composition des sédiments dépend du diamètre des particules et de l'origine des eaux. Ils peuvent être d'origine fluviale, lacustre ou marine. Ils sont composés de sables, de vases et de toutes autres particules qui se déposent sur le fond.

Les phénomènes d'adsorption et de dépôt de résidus de médicaments peuvent être à l'origine d'une contamination de ce compartiment du milieu aquatique.

Lors d'une étude réalisée dans la Jalle de Blanquefort (35), une rivière à faible débit, de 13 à 30 molécules de résidus de médicaments ont été observées dans les différents échantillons provenant de sédiments de cette rivière (figure 26).

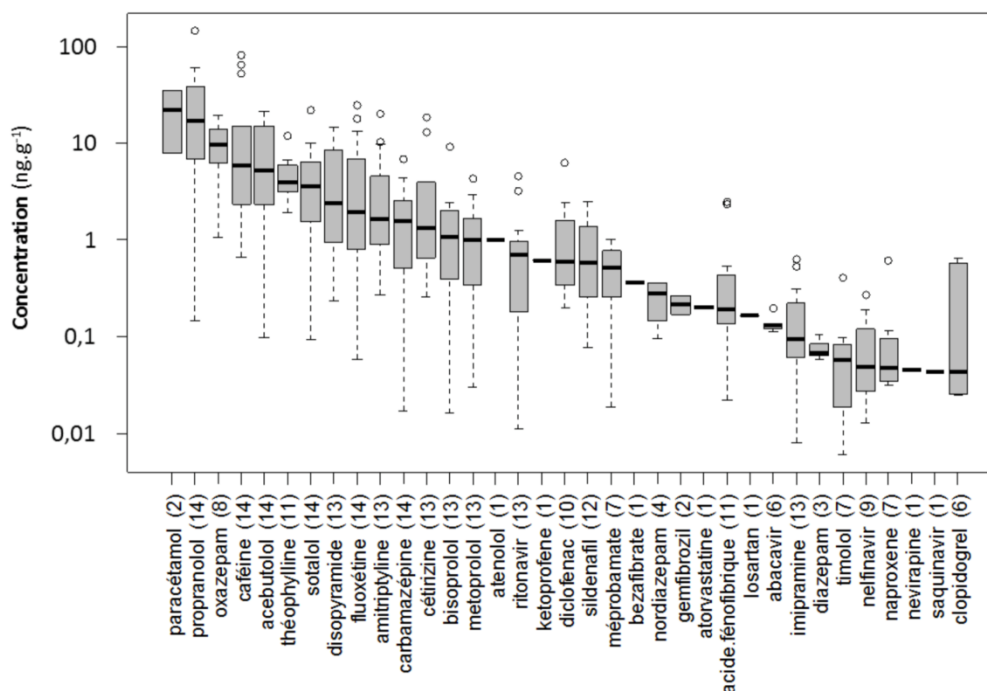


Figure 26 : Concentration mesurée de résidus de médicaments dans les sédiments de la Jalle de Blanquefort (35)

Lors de ces recherches, le niveau des concentrations mesurées dans les sédiments est plus faible que dans l'eau de la rivière, mais la contamination des sédiments est bien présente. Le paracétamol (antalgique), le propranolol (bêta-bloquant cardiovasculaire) et l'oxazépan (benzodiazépine anxiolytique) ont les concentrations les plus élevées

dans les sédiments avec des concentrations supérieures à 10 ng/g de poids sec en sédiments (35).

Ce compartiment du milieu aquatique n'est pas inerte, il y a une forte présence de micro-organismes. Ces micro-organismes sont capables de métaboliser ces résidus de médicaments entraînant de nouveaux produits de dégradation à partir des résidus de médicaments initialement présents. Une bioaccumulation de ces micropolluants est possible au niveau des micro-organismes présents dans les sédiments.

3.3 Devenir du médicament dans l'eau

Les résidus de médicaments sont des molécules chimiques, donc il est possible qu'elles interagissent avec l'environnement dans lequel elles se trouvent. La présence de résidus de médicaments dans le milieu aquatique peut entraîner différentes réactions. Il peut en résulter la formation de molécules dérivées des molécules initialement présentes dans le milieu.

Pour étudier le devenir des résidus de médicaments dans le milieu aquatique, le premier critère à observer est la structure physicochimique des molécules.

La connaissance des propriétés physicochimiques des résidus de médicaments est une première étape pour prévoir le comportement des molécules dans le milieu aquatique.

3.3.1 Propriétés d'un médicament

3.3.1.1 Classification ATC

La connaissance de la structure chimique permet de prévoir son possible comportement dans l'environnement. Un médicament est classé en suivant la classification ATC (Anatomie – Thérapeutique – Chimie).

Cette classification se compose de 5 niveaux qui permettent de classer les médicaments en fonction de leur site d'action physiologique, puis de leurs propriétés chimiques, pharmacologiques et thérapeutiques.

Le premier niveau est divisé en 14 principaux groupes auxquels correspondent une lettre représentant le groupe et définissant l'organe ou le système sur lequel le médicament agit.

Chaque groupe de premier niveau est divisé au deuxième niveau en sous-groupes auxquels correspond un chiffre représentant la classe thérapeutique. Chaque groupe de deuxième niveau est divisé en sous-groupes correspondant à la classe pharmacologique décrite par une lettre. Les groupes de 3^{ème} niveau sont divisés en sous-groupes chimiques représentés par une lettre. Pour finir les groupes de 4^{ème} niveau sont divisés en sous-groupes de dernier niveau auxquels correspond un chiffre définissant la substance chimique.

Cette classification est définie comme standard par l'OMS en 1996.

Exemple : Metformine classe ATC = A10BA02

A : Tube digestif et métabolisme

10 : Antidiabétiques

B : Hypoglycémiant à l'exclusion de l'insuline= antidiabétiques oraux

A : Biguanides

02 : Metformine

Cette classification permet de connaître la cible pharmacologique, la classe pharmacologique et la famille du médicament. Cela est utile pour prévoir les risques potentiels du médicament et de son action potentielle au niveau des différents compartiments du milieu aquatique.

3.3.1.2 Numéro CAS

Le numéro Chemical Abstract Service (CAS) est un identifiant déterminé par informatique. Un numéro est attribué à chaque diagramme structurel et permet d'identifier chaque molécule chimique. Cela permet une uniformité au niveau de la nomenclature des molécules chimiques. Un médicament peut être nommé différemment d'un pays à l'autre mais le numéro CAS est identique.

Exemple : Ibuprofène : CAS 15687-27-1

La structure moléculaire peut permettre de prévoir certaines voies de dégradations ou de transformations du médicament dans l'environnement comme par exemple une sensibilité à l'hydrolyse, à la photodégradation en fonction de la structure chimique composant le médicament.

3.3.1.3 Solubilité

La mobilité du médicament dans les différents compartiments de l'environnement est décrite en fonction de sa solubilité dans l'eau, du potentiel d'ionisation pKa de la molécule, du logarithme du coefficient de partage log Kow (coefficient de partage octanol/eau) qui décrit le caractère hydrophile/hydrophobe.

Plus un médicament est hydrosoluble, il sera recherché majoritairement dans la phase liquide du milieu aquatique ou lors du rejet d'effluent de STEP. Dans le cas d'un médicament hydrophobe, la concentration en médicament lors d'analyse sera probablement plus élevée au niveau des sédiments ou des boues des effluents de STEP que dans la phase liquide.

3.3.1.4 Volatilité

La volatilité d'une molécule chimique est caractérisée par la tension de vapeur à 20°C et par la constante de Henry (coefficient de répartition air/eau).

3.3.1.5 Interaction avec les constituants du milieu

Les résidus de médicaments peuvent interagir avec les différents constituants du milieu aquatique (l'eau, le sol et les sédiments). Cela peut entraîner une modification des caractéristiques physico-chimiques de la molécule.

- Le coefficient de partage carbone organique/eau, Koc, décrit l'adsorption du médicament à la matière organique.
- La constante de dissociation Kd traduit l'adsorption sur le sol. Ce paramètre est lié aux caractéristiques du sol, à la présence ou non d'argile, à la granulométrie des constituants du sol.
- La formation possible de complexes avec les cations divalents (Ca²⁺, Mg²⁺) ou avec les éléments présents dans l'environnement tel que le Fer, le Manganèse.

3.3.2 Les processus de biodégradation

La biodégradation d'une molécule présente dans l'environnement correspond à la minéralisation totale ou partielle de la molécule avec formation de produits de transformations à partir de la molécule mère. Cette réaction est décrite par la demi-vie de biodégradation.

3.3.2.1 Biodégradation

Les résidus de médicaments présents dans les eaux de surface, dans la plupart des eaux souterraines, lors du passage dans les filières de traitement des eaux usées urbaines vont subir des réactions de biodégradation de nature aérobie. Le devenir des résidus de médicaments dans les filières de traitements sera développé ultérieurement.

Dans les sédiments, les nappes captives, la voie anaérobie sera privilégiée pour les réactions de biodégradation.

En 2008, Heilder and Halden, ont réalisé une analyse des données dans la littérature scientifique sur le devenir des résidus de médicaments dans les stations d'épuration (52). Ils ont comparé le bilan massique de chaque molécule dans les différents compartiments des effluents de STEP et ont indiqué la fraction perdue par dégradation au cours du traitement (figure 27).

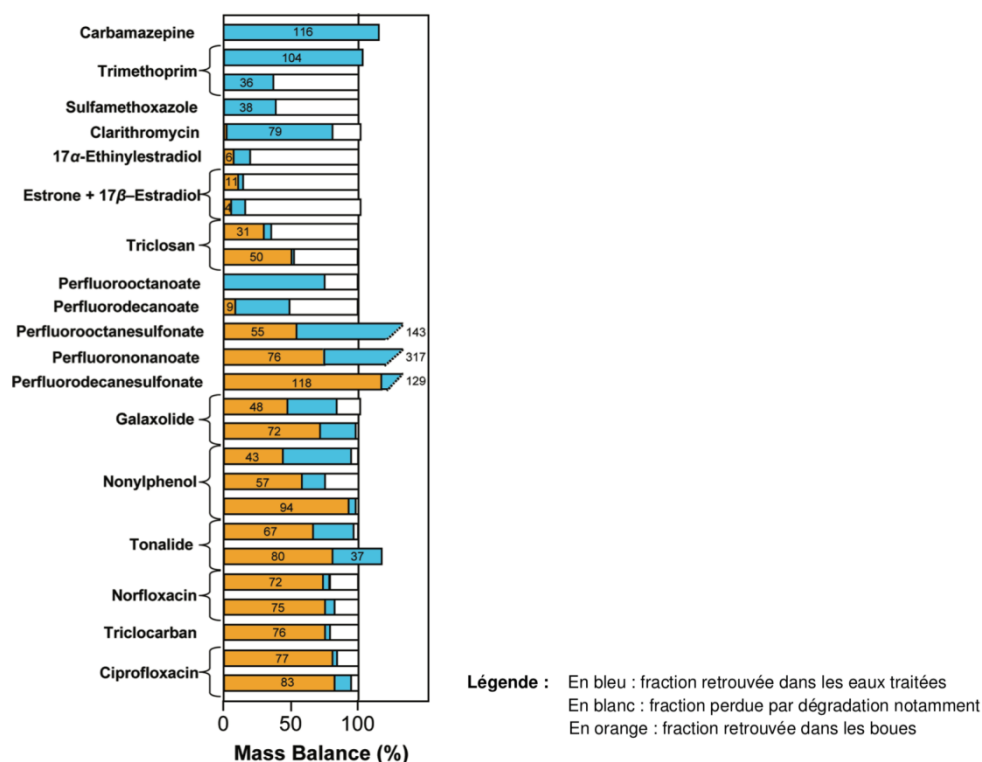


Figure 27 : Bilan massique de composés organiques dans les différents compartiments des effluents de STEP (52)

Toutes les molécules présentes dans cette étude ne subissent pas de réaction de dégradation, mais on observe une diminution assez variable d'une molécule à l'autre par des phénomènes de biodégradation lors du passage des résidus de médicaments en filières de traitement.

On note lors de cette étude que certains processus de biodégradation, tels que la déconjugaison des métabolites, peuvent induire une réactivation des molécules mères (52).

3.3.2.2 Hydrolyse

La présence de résidus de médicaments dans l'eau peut entraîner des réactions d'hydrolyse. Ces réactions entraînent la formation de produits de dégradation issus des résidus de médicaments présents initialement dans la ressource. La sensibilité des molécules à la réaction d'hydrolyse dépend des groupements chimiques constituant les différentes molécules.

La réaction d'hydrolyse est traduite par la constante d'hydrolyse.

3.3.2.3 Photodégradation

Les résidus de médicaments peuvent subir des réactions de transformation sous l'action de la lumière lors de leur présence dans l'environnement aqueux. Ces réactions de photodégradation entraînent une minéralisation partielle des molécules et donc la formation de produits de dégradation dérivant des résidus de médicaments présent dans la ressource.

La réaction de photodégradation est caractérisée par le temps de demi-vie de photodégradation.

Les molécules de résidus de médicaments présents dans l'eau peuvent subir deux modes de photodégradation :

- réaction de photodégradation directe par absorption de la lumière solaire par la molécule. La structure chimique des molécules peut donner des indications sur le comportement des molécules vis à vis de la photodégradation,
- réaction de photodégradation indirecte par action des autres constituants chimiques présents dans l'eau subissant des réactions de photodégradation. Les processus de dégradation de ces molécules, autres que les résidus de médicaments, entraînent la formation d'entités chimiques réactives (radicaux libres, composés oxydants, ...) pouvant induire des réactions de dégradation des résidus de médicaments.

Le comportement des résidus de médicament vis à vis de la photodégradation est très variable comme l'ont démontré Andreozzi, Raffaele et Nicklas en 2003 (53). Par exemple, lors de cette étude la demi-vie de photodégradation de la carbamazépine en hiver est de 100 jours alors que pour le diclofénac elle est de 5 jours.

Les réactions de photodégradation sont fonction de la structure chimique des résidus de médicaments mais aussi des conditions environnementales telles que la latitude, la saison, la période du jour, la profondeur de l'eau.

3.3.3 Bioaccumulation

Au cours du parcours des résidus de médicaments dans le milieu aquatique, un phénomène de bioaccumulation peut survenir. Ce phénomène est particulièrement possible pour les molécules les plus lipophiles et concerne différents compartiments du milieu aqueux tel que les algues, la faune aquatique, les biofilms, les sédiments ou encore les boues de stations d'épuration (figure 28). Cette bioaccumulation peut à terme entraîner la libération ultérieure des molécules de résidus de médicaments.

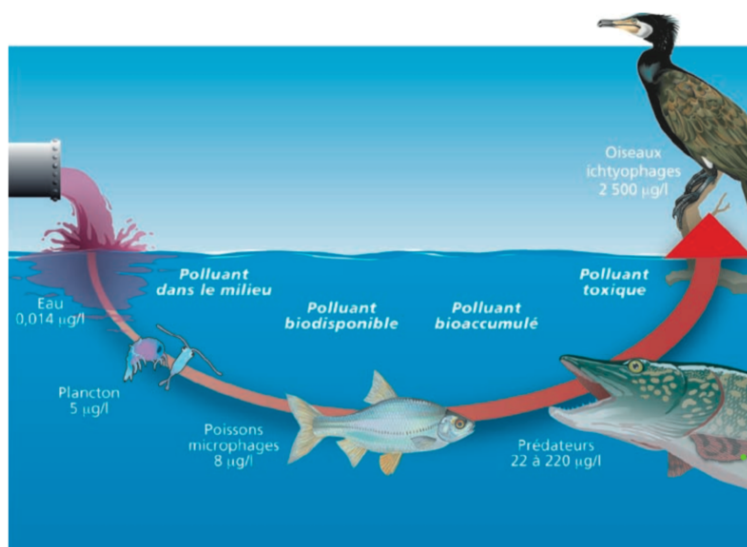


Figure 28 : Exemple de bioaccumulation d'une substance dans le milieu aquatique (54)

En 2011, une étude sur le phénomène de bioaccumulation dans les effluents hospitaliers des Hospices Civils de Lyon a été réalisée (55).

Le risque de bioaccumulation est évalué à l'aide du Facteur de BioConcentration (FBC) modélisé par le log du Kow. A la fin de cette étude, 70 molécules présentant un FBC supérieur à 1000, donc avec un fort risque de bioaccumulation et potentiellement à risque pour l'environnement, ont été mises en évidence. Avec l'observation de plusieurs paramètres (la biodégradabilité, le mécanisme d'action, la pharmacocinétique et la consommation de chaque médicament au sein des Hospices Civils de Lyon), une liste 14 molécules prioritaires ont été retenues pour leur possible bioaccumulation et risque pour l'environnement parmi les médicaments utilisés au sein des Hospices Civils de Lyon (tableau 10).

Amiodarone (antiarythmique)	Mifépristone (antiprogestatif)
Desloratadine (antihistaminique)	Mitotane (antinéoplasique)
Dextropropoxyphène (analgésique)	Nicardipine (inhibiteur calcique)
Econazole (antifongique)	Ritonavir (antiviral)
Ethinylestradiol (œstrogène)	Tamoxifène (antioestrogène)
Hextidine (anti-infectieux)	Télithromycine (antibactérien)
Norgestimate (progestatif)	Amitriptyline (antidépresseur)

Tableau 10 : Liste prioritaire de résidus de médicaments en fonction du risque de bioaccumulation dans l'environnement lié à l'usage de médicaments au sein des Hospices Civils de Lyon (55)

3.4 Traitement de la contamination

Après la consommation d'un médicament, celui-ci est éliminé majoritairement par la voie urinaire ou dans les fèces. Les résidus de médicaments liés à l'usage humain se retrouvent donc dans les eaux usées des habitations ou des établissements de soins (figure 29).

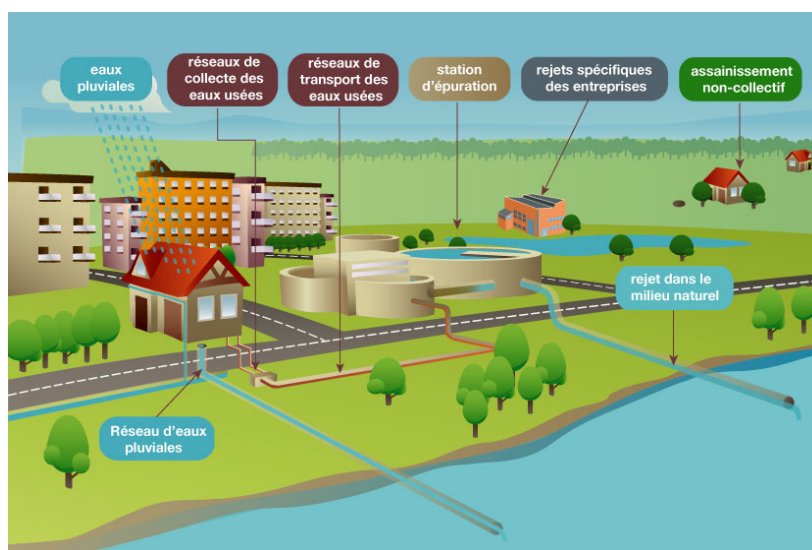


Figure 29 : Schéma d'assainissement (56)

Le niveau de contamination d'un hydrosystème est contrôlé par l'apport des effluents urbains déversés et par le débit du milieu récepteur.

Les eaux usées sont traitées par un système d'assainissement :

- soit l'habitation est reliée à un assainissement domestique, cas fréquent en milieu rural,
- soit l'habitation est reliée au réseau de collecte des eaux usées urbaines. Les eaux collectées en sortie des habitations ou des établissements de soins sont acheminées vers une station d'épuration.

Pour les établissements de soins, les eaux usées sont soit traitées par une station d'épuration propre à l'établissement avant d'être rejetées dans le système de collecte des eaux usées urbaines, soit elles sont directement rejetées dans le système de collecte des eaux usées urbaines puis acheminées vers la filière de traitement.

Lors du passage dans une filière de traitement des eaux usées, les résidus de médicaments vont suivre majoritairement trois comportements en fonction de leurs propriétés physicochimiques :

- la molécule peut être totalement minéralisée en CO₂ et en eau (cas de l'aspirine),
- la molécule présente un caractère hydrophile. Elle va être dégradée plus ou moins partiellement lors des différentes étapes et pourra être retrouvée soit sous forme inchangée et/ou de métabolites dans les eaux de sortie de la filière de traitement,
- la molécule présente un caractère lipophile. Elle sera donc retenue en partie dans les boues formées lors des procédés de traitement des eaux usées.

3.4.1 Assainissement non collectif

Chaque habitation non reliée au réseau public de collecte des eaux usées doit être équipée d'un système d'assainissement autonome. Cela permet de collecter et de traiter les eaux usées domestiques avant leur rejet dans le milieu naturel par infiltration dans le sol ou par exutoire dans un cours d'eau.

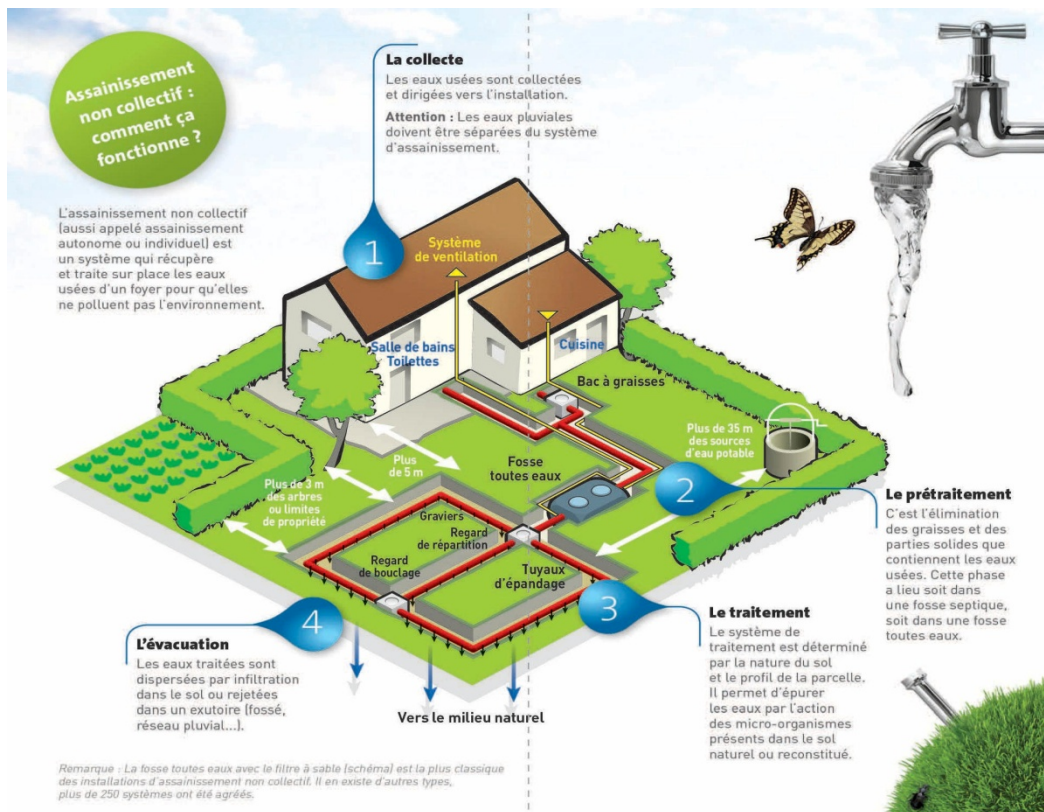


Figure 30 : Schéma de fonctionnement d'un assainissement autonome (57)

Dans ce type d'assainissement, les résidus de médicaments peuvent se retrouver dans les eaux usées qui seront éliminées par infiltration dans le sol ou dans les boues formées dans la fosse septique qui seront prélevées puis détruites par une filière particulière.

Lors de l'infiltration des eaux traitées, une contamination du sol par la présence de résidus de médicaments dans ces eaux est possible. Cette présence dépend de la consommation en médicaments du foyer auquel est relié le système d'assainissement et de leur dégradation lors du passage au travers du système de traitement.

Ce système d'assainissement n'a pas la capacité fonctionnelle de traiter une contamination des eaux usées par des résidus de médicaments.

En fonction de leur persistance dans les sols, les résidus de médicaments peuvent contaminer les eaux souterraines par infiltration. Lors du traitement des eaux usées d'un foyer par un système autonome, il se forme des boues par décantation. Ces boues peuvent contenir des traces de résidus de médicaments (molécules lipophiles). Ces boues sont évacuées lors des vidanges de la fosse septique composant le système d'assainissement. Elles sont par la suite traitées dans une station d'épuration et peuvent être valorisées.

3.4.2 Assainissement collectif

Dans le cas des eaux usées urbaines, celles-ci sont recueillies via un système d'assainissement collectif. Les eaux usées sont collectées en sortie des habitations puis acheminées via le système d'égout vers une STation d'EPuration (STEP).

3.4.2.1 Station d'épuration

De nos jours, les stations d'épurations permettent de traiter les eaux usées urbaines ou industrielles et de relarguer dans le milieu récepteur des eaux conformes à la réglementation en vigueur. Aujourd'hui aucune norme au niveau de la présence de résidus de médicaments dans les eaux de sortie de STEP n'est en application. Donc majoritairement lors du contrôle qualité des eaux de sortie de STEP, aucune analyse n'est réalisée sur cette contamination. Ces installations ne sont pas conçues spécifiquement pour traiter ce type de micropolluant mais toutefois il semble y avoir une certaine efficacité envers les résidus de médicaments.

3.4.2.1.1 Principe de fonctionnement

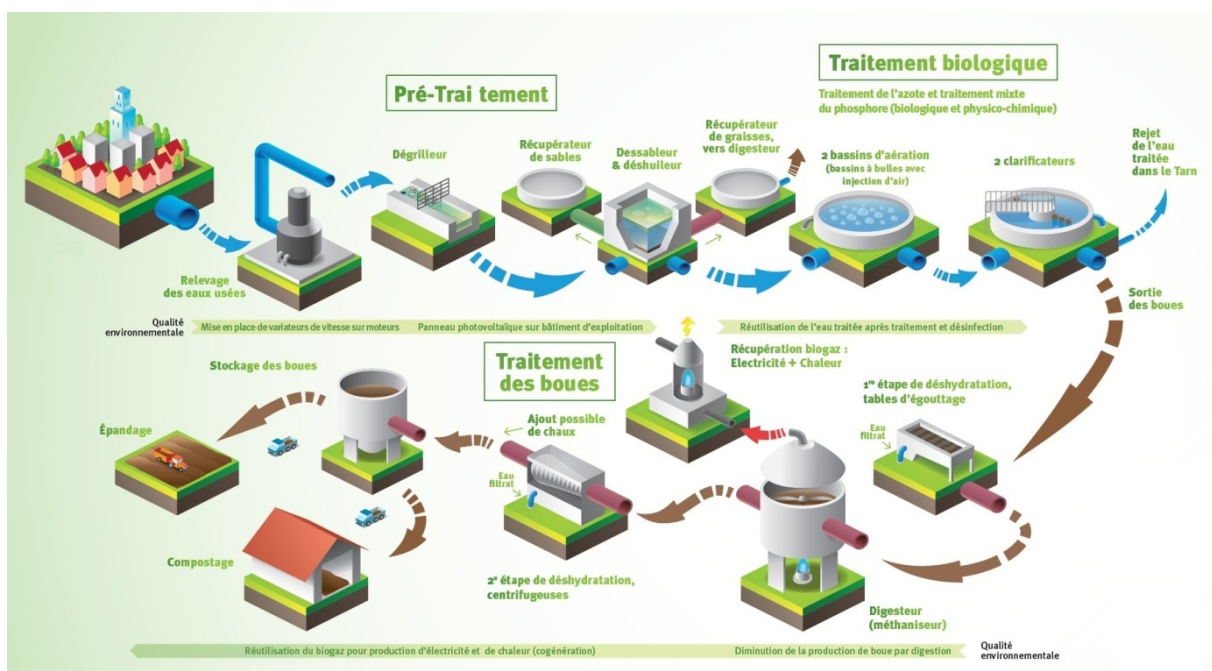


Figure 31 : Schéma de fonctionnement d'une STEP (58)

Une fois collectées en sortie des habitations, les eaux usées urbaines sont acheminées vers une STEP et vont subir différents procédés de traitement (figure 31) :

- prétraitement : dégrillage, dessablage, déshuilage
 - dégrillage : les eaux usées passent au travers de grilles puis de tamis. Cela permet d'éliminer les plus gros déchets qui sont éliminés dans les ordures ménagères,
 - dessablage : permet de récupérer le sable par diminution de la vitesse de l'écoulement,
 - déshuilage : permet de récupérer les graisses en surface par injection de fines bulles d'air puis écumages,
- traitement primaire ou physico-chimique : décantation, flottation, filtration, précipitation, métaux,

- traitement biologique ou secondaire : boues activées, lagunage aéré, lit bactérien, biofiltration, traitement anaérobie,
- traitement tertiaire : coagulation – floculation (sels d'aluminium), adsorption (charbon actif), oxydation (traitement à l'ozone), procédés électrochimiques, irradiation, osmose inverse,
- traitement des boues : épaisseur (concentration des boues), déshydratation.

La capacité de traitement d'une STEP est fonction de la population présente sur la zone de collecte des eaux usées destinées à cette station d'épuration. Elle est exprimée en Equivalent Habitant (EH). La composition d'une STEP et les procédés employés pour le traitement des effluents sont fonction des besoins et donc variables d'une STEP à l'autre. L'objectif étant l'obtention d'eaux traitées en fin de processus conformes aux normes définies par l'arrêté du 21 juin 2015 (59). Les normes à respecter diffèrent en fonction de la charge de polluant organique à traiter. Les trois paramètres d'évaluation de l'efficacité d'une STEP sont : la Demande Biologique en Oxygène sur 5 jours (DBO5), la Demande Chimique en Oxygène (DCO) et les Matières En Suspension (MES).

Dans le cas d'une charge de pollution organique à traiter inférieure ou égale à 120 kg/J de DBO5 qui correspond à une capacité inférieure ou égale à 2000 EH :

Paramètre	Concentration à ne pas dépasser	Rendement minimum à atteindre
DBO5	35 mg (O2)/L	60 %
DCO	200 mg (O2)/L	60 %
MES		50 %

Tableau 11 : Performances minimales des STEP des agglomérations devant traiter une charge de pollution organique inférieure à 120 kg/J de DBO5 (59)

Dans le cas d'une charge de pollution organique à traiter supérieure ou égale à 120 kg/J de DBO5, soit une STEP de capacité supérieure à 2000 EH :

Paramètre	Concentration à ne pas dépasser	Rendement minimum à atteindre
DBO5	25 mg/L	70 %
DCO	125 mg/L	75 %
MES	35 mg/L	90 %

Tableau 12 : Performances minimales des STEP des agglomérations devant traiter une charge de pollution organique supérieure ou égale à 120 kg/J de DBO5 (59)

Les principaux paramètres à contrôler pour la conformité des eaux rejetées en sortie de STEP sont :

- paramètres physico-chimiques : MES, DBO5, DCO, température, pH, azote ammoniacal, nitrate, ortho-phosphate, azote global, phosphore total,
- micropolluants : mercure total (Hg), cadmium total (Cd), cuivre total (Cu), zinc total (Zn), plomb total (Pb),
- paramètres bactériologiques : *Escherichia coli*, Entérocoques.

3.4.2.1.2 Résultat d'épuration en fonction du degré de traitement

La principale source de production de résidus de médicaments étant l'élimination urinaire ou fécale de médicaments suite à leurs usages thérapeutiques, ils se retrouvent ensuite dans les eaux usées urbaines qui sont acheminées vers une STEP. De ce fait, les stations d'épuration représentent le principal vecteur de résidus de médicaments dans le milieu aquatique.

A la suite de la Directive Cadre sur l'Eau qui impose la réduction des émissions de substances prioritaires, le projet européen AMPERES (Analyses de Micropolluants Prioritaires et Emergents dans les Rejets et les Eaux Superficielles) a pour objectif d'étudier le devenir des micropolluants dans les filières de traitement des eaux usées.

Une partie de l'étude porte spécifiquement sur le devenir des résidus de médicaments dans les STEP en fonction du degré de traitement des différentes stations d'épuration (60).

Les critères de sélection pour cette étude sont la consommation de substances pharmaceutiques, le risque potentiel par le mécanisme d'action quel que soit le volume consommé et les données de concentration des substances en eaux de surface. Les classes pharmaceutiques retenues sont :

Les hormones œstrogéniques de par leur toxicité importante, les bêtabloquants de par leur grande consommation, les antibiotiques, les antidépresseurs, les anti-inflammatoires (forte consommation et risque potentiel important). Au total 38 substances ont été retenues pour cette étude (tableau 13).

Substances	Abréviations	Classes thérapeutiques	Log K _{ow}	Limites de quantification	
				Eaux (µg/L)	Boues (ng/g matière sèche)
Œstrone	E1	Hormones œstrogéniques	3,13	0,001	1
17α-œstradiol	Ea2		4,01	0,001	2-4
17β-œstradiol	Eb2		4,01	0,001	2-4
Œstriol	E3		2,45	0,001-0,003	2-4
17α-éthinyloœstradiol	EE2		3,67	0,001-0,003	5
Oxprénolol	OMP	Bêtabloquants	1,83 ^a	0,002	0,2
Métoprolol	MET		1,69 ^a	0,001	0,1
Timolol	TIM		1,75 ^a	0,001	0,5
Propranolol	PROP		2,60 ^a	0,001	0,1
Nadolol	NAD		1,17 ^a	0,001	0,2
Bêtaxolol	BET		3,26 ^b	0,001	0,5
Bisoprolol	BIS		1,84 ^a	0,001	0,1
Acébutolol	ACE		1,42 ^a	0,001	0,2
Aténolol	ATE		-0,03 ^a	0,002	0,2
Sotalol	SOT		0,37 ^a	0,002	0,2
Sulfaméthoxazole	SFMX	Antibiotiques	0,89	0,002	3
Roxithromycine	ROXI			0,001	3
Carbamazépine	CARBA	Antidépresseurs	2,25 ^c	0,001	1
Diazépam	DIAZ		2,70 ^c	0,001	1
Nordazépam	NORDI		2,87 ^c	0,002	2
Amitriptyline	AMI		4,95 ^c	0,002	5
Doxépine	DOX		3,99 ^c	0,001	2
Imipramine	IMI		5,01 ^c	0,002	5
Alprazolam	APZ		3,87 ^c	0,001	1
Bromazépam	BRZ		1,93 ^c	0,001	1
Fluoxétine	FLUOX		4,65 ^c	0,001	1
Ibuprofène	IBU		Anti-inflammatoires	3,79 ^c	0,001
Paracétamol	PARA	0,27 ^c		0,002	5
Kétoprofène	KETO	3,00 ^c		0,0005	100
Naproxène	NAPRO	3,10 ^c		0,0005	3
Aspirine	ASP	1,13 ^c		0,002	5
Diclofénac	DICLO	4,02 ^c		0,0005	5
Gemfibrozil	GEM	Hypolipémiant	4,77 ^c	0,001	1
Clenbutérol	CLENBU	Bronchodilatateurs	2,00 ^c	0,001	1
Salbutamol	SALBU		0,64 ^c	0,001	1
Terbutaline	TERBU		0,67 ^c	0,001	1
Caféine	CAF	Autres	0,16 ^c	0,002	2
Théophylline	THEO		-0,39 ^c	0,001	1

^a[Detroyer *et al.*, 2001] ; ^b[Hernando *et al.*, 2007] ; ^ccalculé par KOWWIN (www.vclab.org/lab/alogps/start.html).

Tableau 13 : Liste des 38 médicaments étudiés dans le projet AMPERES (60)

Les prélèvements ont été réalisés dans 21 STEP. 81 échantillons ont été prélevés : 32 échantillons en eaux usées brutes, 33 échantillons en eaux traitées par des procédés secondaires, 16 échantillons en eaux traitées par des procédés tertiaires.

Au cours de cette étude il a été calculé le rendement d'élimination de la filière eau R2 selon la règle de calcul décrite par Choubert (61).

$$R_2 = \frac{F_{\text{tot,in}}^{\text{Eau}} - F_{\text{tot,out}}^{\text{Eau}}}{F_{\text{tot,in}}^{\text{Eau}}} [\%]$$

Avec R_2 : rendement d'élimination filière eau, $F_{\text{tot,in}}^{\text{Eau}}$: flux de substances admis, $F_{\text{tot,out}}^{\text{Eau}}$: flux de substances rejetées

Les rendements obtenus ont été classés en 3 catégories en fonction du pourcentage d'élimination : rendements inférieurs à 30%, rendements compris entre 30% et 70% et rendements supérieurs à 70%.

Au cours de cette étude (60), plus de 80% des échantillons d'eaux traitées présentent toujours des traces de résidus de médicaments. Cela met en évidence l'inadaptation des stations d'épuration à éliminer totalement ce type de contamination.

En fonction des concentrations mesurées dans les échantillons d'eaux en entrée de STEP, les médicaments ont été classés en trois groupes qui sont bien corrélés avec les quantités consommées.

Le premier groupe, 60% des substances sont quantifiées à des concentrations inférieures au microgramme par litre. Le deuxième groupe, les substances sont quantifiées dans un intervalle de concentration du centième à la dizaine de microgrammes par litre. Le dernier groupe, les concentrations mesurées sont de l'ordre de la centaine de microgrammes par litre.

Lors des traitements primaires, décantation simple ou décantation primaire avec traitement physicochimique, la majorité des rendements d'élimination sont inférieurs à 30% quand ils sont calculables (26% des rendements sont non calculables). Donc les procédés de traitements primaires ne permettent pas de réduire convenablement la présence de résidus de médicaments dans la ressource.

A la sortie des filières de traitements secondaires, par boues activées en aération prolongée, 95% des rendements d'élimination ont pu être calculés.

Sur les 38 résidus de médicaments étudiés, 19 molécules ont des rendements d'élimination supérieurs à 70% lors d'un traitement secondaire avec des boues activées en aération prolongée. C'est le cas de l'œstrone, le 17 alpha-œstradiol, le 17 bêta-œstradiol, l'œstriol, le nadolol, le bétaxolol, le bisoprolol, l'acébutolol, l'imipramine, le bromazépam, l'ibuprofène, le kétoprofène, le naproxène, l'aspirine, le gemfibrozil, le clenbutérol, la caféine et la théophylline.

Il a été mis en évidence seulement deux groupes de concentration (groupe un et deux). Les eaux de sorties des filières secondaires ne présentent plus de résidus de médicaments ayant des concentrations supérieures à 100 microgrammes par litre.

A la suite des procédés secondaires de filières de traitement, seulement 16 substances sur les 38 substances pharmaceutiques étudiées ont des concentrations supérieures au centième de microgramme par litre.

Donc sur ces observations, il a été conclu que les procédés d'élimination secondaires permettent une bonne diminution des concentrations de substances pharmaceutiques sans toutefois les éliminer totalement de la ressource.

Par exemple, le paracétamol passe d'une concentration moyenne en entrée de 178,7 µg/L à 0,121 µg/L en sortie de traitement d'une filière secondaire de STEP. Cependant certains résidus de médicaments ont un rendement d'élimination très faible. C'est le cas de la carbamazépine, du diclofénac et du sotalol.

Il a été mis en évidence des diminutions de concentrations encore plus importantes dans le cas de traitement tertiaire lors du passage des eaux usées dans la filière de traitement. Pour les différents procédés de traitement tertiaire, les concentrations en résidus de médicaments mesurées en sortie de filière de traitement sont proches des limites de quantification.

Cependant les traitements tertiaires d'affinage, type décantation rapide, filtration sur sables et lagunage, n'apportent pas significativement d'amélioration des rendements d'élimination des substances pharmaceutiques par rapport aux traitements secondaires.

Pour les méthodes avancées de traitements tertiaires tels que l'ozonation, la filtration sur charbon actif et l'osmose inverse, s'avèrent les plus efficaces. Lors de cette étude, 53% des substances ont un rendement d'élimination supérieur à 70% dans le cas de traitement par un procédé tertiaire avancé.

Dans le cas de filières de traitements tertiaires (figure 32), les meilleurs résultats d'élimination sont observés lors d'emploi de méthodes de traitements avancées tel que l'ozonation, filtration sur charbon actif ou osmose inverse. Même les substances dont les concentrations restaient stables lors du passage en filière secondaire sont diminuées lors de l'emploi de ces techniques de traitements.

Classes thérapeutiques	Substances	Traitements tertiaires d'affinage			Traitements tertiaires avancés		
		Décantation rapide	Filtration sur sable	Lagunage de finition	Ozonation	Filtration sur charbon actif	Osmose inverse
Hormones œstrogéniques	Estrone						
	17 α -œstradiol	-	-	-	-	-	-
	17 β -œstradiol	-	-	-	-	-	-
	Estriol						
	Éthinylœstradiol						
Bêtabloquants	Oxprénolol						
	Métoprolol						
	Timolol						
	Propranolol						
	Nadolol						
	Bétaxolol	-	-	-	-	-	-
	Bisoprolol						
	Acébutolol						
	Aténolol						
	Sotalol						
Antibiotiques	Sulfaméthoxazole						
	Roxithromycine						
Antidépresseurs	Carbamazépine						
	Diazépam						
	Nordiazépam						
	Amitriptyline						
	Doxépine	-	-	-	-	-	-
	Imipramine	-	-	-	-	-	-
	Alprazolam						
	Bromazépam						
Anti-inflammatoires	Fluoxétine						
	Ibuprofène						
	Paracétamol						
	Kétoprofène						
	Naproxène						
	Aspirine						
Hypolipémiant	Diclofénac						
	Gemfibrozil						
Bronchodilatateurs	Clenbutérol	-	-	-	-	-	-
	Salbutamol						
	Terbutaline						
Autres	Terbutaline						
	Caféine						
	Théophylline						

■ Rendement inférieur à 30 %
■ Rendement compris entre 30 et 70 %
■ Rendement supérieur à 70 %
- : valeur non calculable.

Figure 32 : Rendements d'élimination complémentaire (en %) de la filière eau par traitements tertiaires (60)

Bien que les stations d'épuration actuelles ne soient pas conçues pour traiter spécifiquement la pollution de l'eau par les substances pharmaceutiques, d'après les études menées, on remarque une efficacité croissante des procédés de traitement de l'eau. Les traitements biologiques secondaires et surtout l'ajout de procédés tertiaires avancés tel que l'osmose inverse, la filtration sur charbon actif ou l'ozonation permettent d'obtenir de bons rendements d'élimination des résidus de médicaments sans toutefois éliminer totalement ces contaminants de la ressource.

De nos jours, les STEP employant des procédés de traitements tertiaires sont minoritaires en France de par leur coût pour l'assainissement des eaux usées.

3.4.2.1.3 Cas des boues

Lors du traitement des eaux usées urbaines, on observe au cours de la filière de traitement la formation de boues :

- les boues primaires qui proviennent du traitement primaire des eaux usées par décantation,
- les boues biologiques, biomasse en excès provenant du traitement biologique secondaire, sont aussi appelées boues secondaires ou boues activées,

- les boues mixtes, mélange de boues primaires et de boues biologiques. Elles proviennent de la totalité de la station,
- les boues physico-chimiques, provenant de la décantation après traitement avec un réactif.

Les boues formées lors du traitement des eaux usées peuvent avoir plusieurs utilités telles que la formation de biogaz par méthanisation, l'épandage pour fertiliser des terres agricoles ou encore l'utilisation en filières de compostage.

Les résidus de médicaments, en fonction de leurs propriétés physicochimiques (notamment le caractère lipophile), peuvent se retrouver adsorbés dans les boues produites par les procédés de traitement des STEP. Cette possible contamination des boues est un vecteur de la contamination environnementale des sols par les résidus de médicaments lors de l'épandage de ces boues résiduaires.

Lors du projet AMPERES, en plus du rendement d'élimination des différents procédés de traitements des effluents de STEP, la contamination des boues formées par les résidus de médicament a été observée (60).

L'analyse a porté sur 17 boues traitées. Des traces de résidus de médicaments ont été trouvées dans des concentrations allant de dizaines de ng/g à plusieurs microgrammes par gramme de boue.

L'acébutolol et le propranolol ont été quantifiés dans 98% des échantillons avec des concentrations moyennes de 78 ng/g et 126 ng/g. La carbamazépine est détectée dans 78% des échantillons avec une concentration moyenne de 12 ng/g. Les teneurs moyennes les plus importantes sont retrouvées pour l'aspirine avec 7 985 ng/g et le kétoprofène avec 3 799 ng/g avec une fréquence de détection d'environ 30% d'échantillons.

On note que les substances ayant les plus fortes concentrations dans les boues de STEP sont identiques à celles les plus concentrées dans la phase dissoute et sont les molécules les plus hydrophobes.

3.4.3 Cas particulier des effluents d'établissement de santé

Les établissements de santé (hôpitaux, cliniques) représentent une concentration de patients en un même lieu. Ces établissements entraînent une forte consommation de médicaments à but diagnostique, thérapeutique sur une même zone géographique occasionnant un risque majeur de forts rejets de résidus de médicaments.

Les établissements de santé sont de gros producteurs de déchets à risques biologiques, chimiques, infectieux importants pour l'environnement. Ils sont aussi très consommateurs en eaux et présentent un fort risque de rejets d'eaux contaminées par différents types de polluants. Cela a amené la Haute Autorité de Santé à intégrer dans le cahier des charges de la certification V2010 des établissements de santé la gestion des déchets solides et liquides (62).

Les principaux déchets des établissements de santé sont classés en fonction de leur risque potentiel pour l'homme et l'environnement :

radionucléide > agent infectieux > agent chimique > résidu de médicament

Du fait de la concentration en patients, les rejets au niveau des eaux usées des établissements de santé ont un fort risque de contaminations avec des concentrations plus importantes en résidus de médicaments qu'au niveau des eaux usées domestiques. La question se pose des apports des effluents hospitaliers en résidus de médicaments lors du mélange avec les eaux usées urbaines au niveau du système de collecte des eaux usées.

Les rejets liquides des établissements de santé appartiennent à la catégorie des eaux usées non domestiques. Cela impose une autorisation préalable de déversement délivrée par les autorités compétentes avant le raccordement d'un établissement de santé au système d'assainissement collectif (Article L. 1331_10 du CSP) (63). Cette autorisation de déversement oblige l'établissement de santé à alerter les autorités compétentes en cas de déversement accidentel.

Dans le cas où l'établissement de santé n'est pas raccordé au système d'assainissement collectif, l'établissement a l'obligation de s'équiper d'un dispositif de traitement des eaux usées autres que domestiques. Ce système d'assainissement doit être adapté à la nature et à l'importance des activités et assurer une protection satisfaisante du milieu récepteur (Article L.1331-15 du CSP) (34).

Les paramètres à surveiller lors de rejets des effluents hospitaliers dans le système des eaux usées collectives ne sont pas spécifiques aux activités médicales. En plus des paramètres classiques, un contrôle de la radioactivité globale pour les centres possédant un service de médecine nucléaire est demandé. De plus, lors de l'autorisation de déversement, des contrôles spécifiques peuvent être demandés au niveau de l'écotoxicité tels que des tests sur des organismes indicateurs de pollution globale, la mesure de certains micropolluants en lien avec l'activité médicale comme les résidus de médicaments.

Mais il n'existe pas de valeurs limites pour les résidus de médicaments dans les effluents des établissements de soins.

Pour étudier ce cas particulier des effluents des établissements de santé, une étude a été menée au niveau du Site Pilote de Bellecombe (21). Cette étude porte sur la période 2012-2015.

Un état des lieux a été réalisé au niveau de la STEP de Bellecombe et du milieu récepteur (la rivière Arve) avant la mise en fonction du Centre Hospitalier Alpes Léman (CHAL) en 2012. Puis un suivi de la contamination des effluents urbains et hospitaliers en entrée et en sortie de la STEP de Bellecombe ainsi qu'au niveau du milieu récepteur sur la période 2012-2015 a été réalisé.

Cette STEP utilise deux filières distinctes. Une filière est responsable du traitement des eaux usées urbaines et l'autre est dédiée au traitement des eaux usées du CHAL (figure 33). La seule différence entre les deux filières est le temps de séjour hydraulique des effluents dans la STEP. Il est de 10 jours pour les effluents hospitaliers contre 1,5 jours pour la filière urbaine. Cela permet de mettre en évidence l'apport du centre hospitalier au niveau de la contamination du milieu aquatique par les résidus de médicaments.

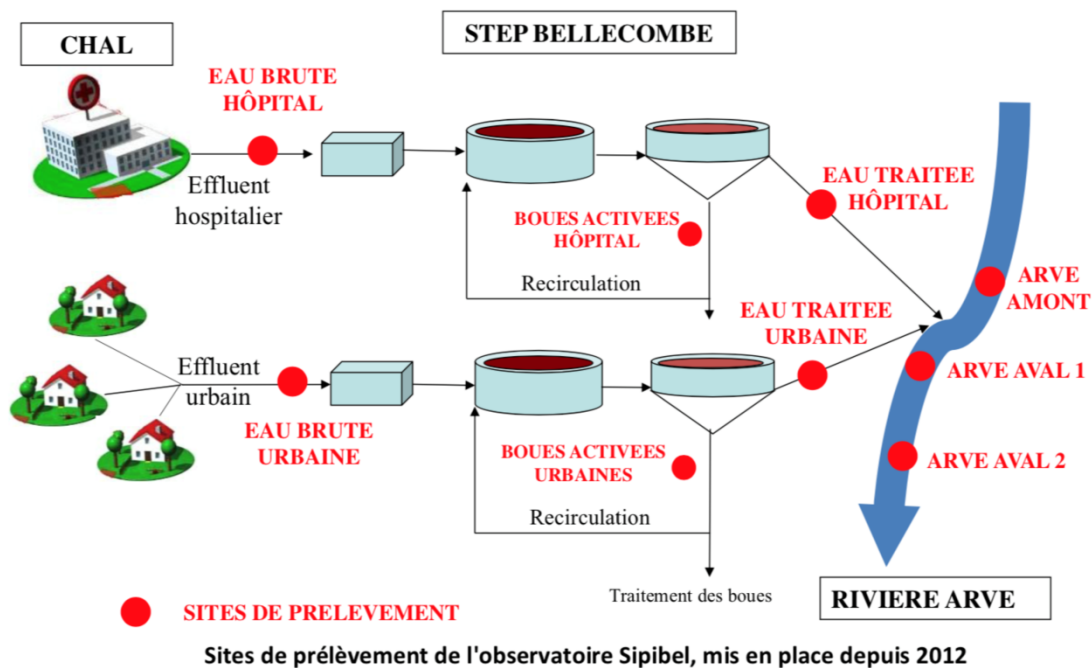


Figure 33 : Schéma du projet SIPIBEL (21)

Les résultats de cette étude ont montré des spécificités des effluents hospitaliers. Ils présentent des concentrations plus importantes en résidus de médicaments avec la présence de médicaments spécifiques (anticancéreux, antibiotiques dont l'usage est réservé au milieu hospitalier).

Mais en tenant compte du débit beaucoup plus faible de la filière hospitalière (en moyenne $140 \text{ m}^3/\text{J}$ contre $5200 \text{ m}^3/\text{J}$ pour la filière urbaine), le flux de résidus de médicaments entrant à la STEP de Bellecombe apporté par les effluents hospitaliers est inférieur à 30% sauf pour les médicaments utilisés majoritairement en milieu hospitalier tels que la ciprofloxacine (antibiotique de la famille des fluoroquinolones) ou la vancomycine (antibiotique de la famille des glycopeptides).

Au cours du séjour des effluents d'eaux usées dans la STEP, les pourcentages d'abattement sont variables en fonction des molécules. Mais majoritairement, ils sont supérieurs pour la filière de traitement des effluents hospitaliers de par le temps de séjour au niveau de la STEP plus important (figure 34).

Au niveau du flux de résidus de médicaments rejetés en sortie de STEP, la filière hospitalière représente une très faible quantité par rapport à la filière urbaine. Cela s'explique par la différence de débit des deux filières (figure 34).

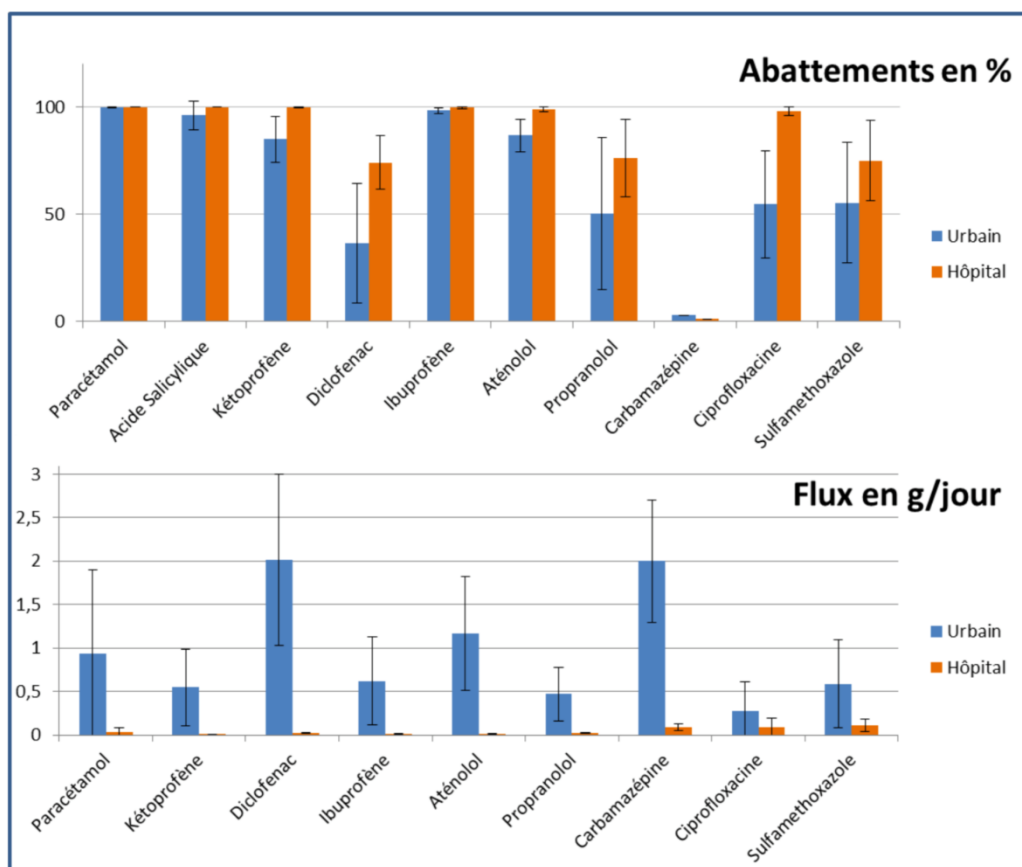


Figure 34 : Pourcentages d'abattements et flux en sortie des filières urbaines et hospitalières (24)

Au niveau du milieu récepteur, 8 molécules ont été détectées dans la rivière Arve sur les 15 médicaments recherchés lors de cette étude. Toutefois le rejet des effluents hospitaliers et urbains traités par la STEP de Bellecombe ne modifie pas significativement la qualité de la rivière. La contamination par les résidus de médicaments étant présente en amont et en aval du rejet de la STEP de Bellecombe.

Donc au cours de ce projet, il a été mis en évidence que les effluents hospitaliers présentent une composition spécifique en résidus de médicaments avec des concentrations plus élevées. Mais en prenant en compte le débit et le facteur de dilution une fois mélangés aux effluents urbains, les effluents hospitaliers ne modifient que faiblement la contamination présente dans les effluents urbains et ne sont pas la source majeure de rejets de résidus de médicaments au niveau des eaux de sorties des STEP. Le traitement par une filière spécifique séparée de la filière de traitement des effluents urbains n'apporte pas une amélioration significative au niveau de la contamination par les résidus de médicaments.

A la fin de cette étude, le syndicat des eaux des Rocailles et Bellecombe est revenu à une situation classique de traitement des effluents hospitalier et urbain au sein d'une même filière (24).

Dans le rapport « Médicament et environnement » du Ministère de l'écologie, du développement durable, des transports et du logement de 2010 (65), les différents apports au niveau des flux de résidus de médicaments entrant dans les STEP liées aux rejets des effluents des établissements de santé sont répertoriés :

- pour les médicaments dits communautaires, sans spécificité hospitalière, les effluents des établissements de santé représentent 2% du flux total en résidus de médicaments communautaires,
- pour les médicaments à préférence hospitalière (cas de certains antibiotiques, antalgiques), les effluents des établissements de santé représentent jusqu'à 10% de ce flux de résidus de médicaments,
- pour les médicaments réservés à l'usage hospitalier (anesthésiques, certains anticancéreux, produits de contraste, antibiotiques,...) les effluents des établissements de santé représentent 40 à 60% du flux total en médicaments réservés à l'usage hospitalier.

La contribution limitée des effluents des établissements de santé même au niveau des résidus de médicaments issus de médicaments réservés à l'usage hospitalier s'explique par le développement de l'hospitalisation de jour. Les médicaments sont délivrés et consommés par le patient au niveau de l'hôpital mais l'excrétion du médicament par le patient se fait au domicile de celui-ci.

Malgré le faible apport au niveau du flux total en résidus de médicaments, lors de l'étude SIPIBEL (24), une plus forte écotoxicité et la présence de bactéries potentiellement plus antibiorésistantes par rapport aux effluents urbains a été démontrée (figure 35).

Cela montre l'importance de poursuivre les études sur les effluents des établissements de santé et mettre en place des procédés permettant de diminuer leur production.

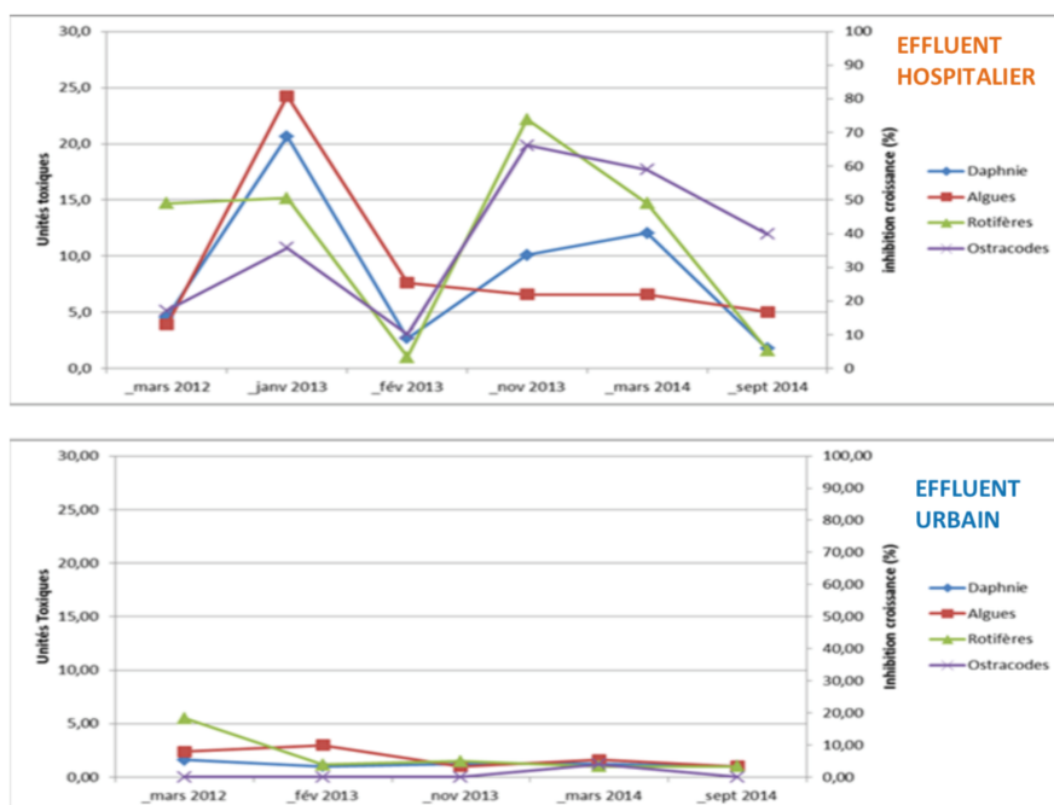


Figure 35 : Comparaison de l'écotoxicité des effluents hospitaliers et urbains avant traitement (24)

3.4.3.1 Gestion des médicaments radioactifs

Un cas particulier apparaît dans les établissements de santé possédant un centre de médecine nucléaire. L'emploi de médicaments, de réactifs ou de produits de contraste radioactifs impose une réglementation particulière au niveau de la gestion des eaux usées de ces services.

Seuls les radionucléides de période radioactive inférieure à 100 jours peuvent être traités au niveau des services de médecine nucléaire par décroissance radioactive. Les autres radionucléides étant pris en charge par l'Agence Nationale pour la gestion des Déchets RADIOactifs (ANDRA).

Les radionucléides peuvent être classés en fonction de leur période radioactive (T) :

- type I : période très courte $T < 6 \text{ j}$ ex : ^{18}F (2h), $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (6h)
- type II : période courte $6\text{ j} < T < 100 \text{ j}$ ex : ^{131}I (8j), ^{89}Sr (50,5 j)
- type III : période longue $T > 100 \text{ j}$ ex : ^3H (12,34 ans)

L'arrêté du 23 juillet 2008 portant homologation de la décision n° 2008-DC-0095 de l'Autorité de Sûreté Nucléaire (ASN) du 29 janvier 2008 fixe les règles techniques auxquelles doit satisfaire l'élimination des effluents et des déchets contaminés par les radionucléides, ou susceptibles de l'être du fait d'une activité nucléaire, prise en application des dispositions de l'article R. 1333-12 du Code de la Santé Publique (66).

Ces textes imposent le stockage dans des cuves d'entreposage de décroissance étanches des effluents liquides provenant des laboratoires de préparation et de manipulation, des sanitaires de l'unité et des chambres protégées réservées aux patients ayant fait l'objet d'une radiothérapie lourde (activité injectée supérieure à 740 MBq). Ces cuves tampons permettent la décroissance des radionucléides à vie courte utilisés en diagnostic et radiothérapie.

Pour pouvoir rejeter le contenu des cuves d'entreposage dans le collecteur de l'établissement, l'activité volumique des effluents doit être inférieure à 100 Bq/L pour les effluents des cuves d'entreposage provenant des sanitaires des chambres protégées dans lesquelles les patients reçoivent des activités importantes d'iode I^{131} à des fins de thérapeutiques anticancéreuses. L'activité volumique doit être inférieure à 10 Bq/L pour les autres radionucléides (figure 36).

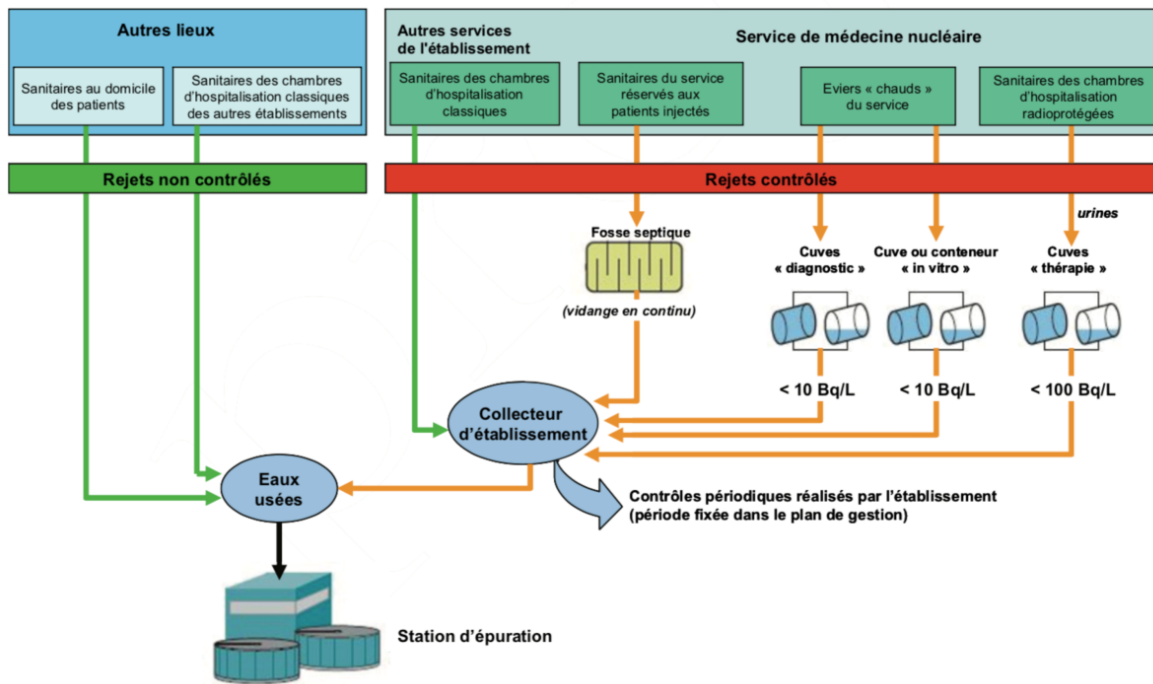


Figure 36 : Gestion des effluents liquides contaminés par des radionucléides au niveau des établissements de santé (67)

Une étude a été publiée dans la revue Environnement, Risques & Santé de 2006 sur la présence de radionucléides dans les eaux brutes entrant dans les STEP de grandes villes de France (68).

Cette étude montre la présence de radionucléides dans les eaux d'entrée de STEP. Les deux isotopes ^{131}I et $^{99\text{m}}\text{Tc}$ sont présents dans les eaux usées à des valeurs pouvant aller jusqu'à 10 Bq/L pour l'iode et jusqu'à 75 Bq/L pour le Technécium (figure 37). Cela s'explique par le fait que ces deux radioisotopes sont les plus fréquemment employés dans les centres de médecine nucléaire (68).

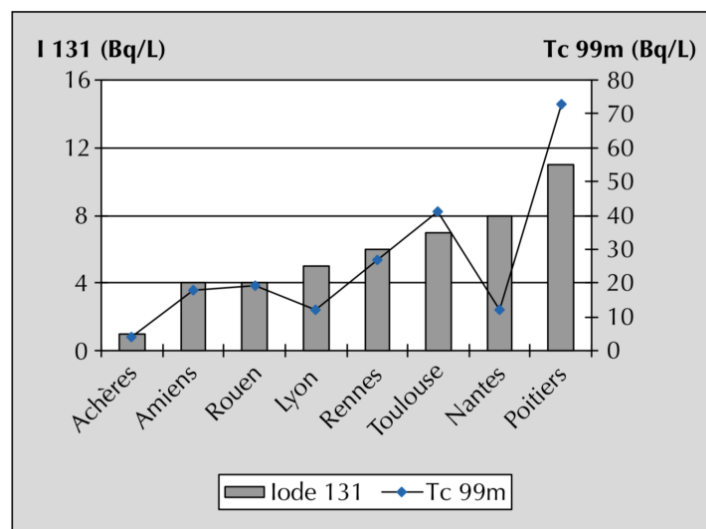


Figure 37 : Moyenne annuelle des activités volumiques mesurées en entrée de STEP de grandes villes françaises (68)

Les résultats obtenus lors de cette étude permettent de penser que les rejets de radiopharmaceutiques dans les réseaux d'eaux usées sont significatifs. L'auteur de cette

étude pose la question de la possible remise en question de la réglementation en cours sur la gestion des effluents radioactifs des centres de soins (surtout au niveau de la non conservation des selles des patients) (68).

En termes d'écotoxicité, les résultats de l'étude sur le devenir de radionucléides dans les poissons publiés dans la revue ERS de 2006, concluent sur une toxicité radiologique faible au niveau environnemental de par la dose engagée, le temps de demi-vie court des radionucléides qui augmente la rapidité de l'élimination biologique de ces radionucléides et une absence de génotoxicité au niveau des organismes du milieu aquatique (68).

3.5 Evaluation des risques

La présence de résidus de médicaments dans les différents compartiments du milieu aquatique est aujourd'hui bien documentée. De par leurs activités biologiques, les résidus de médicaments peuvent présenter un risque au niveau environnemental. De plus, la consommation d'eau potable présentant des traces de résidus de médicaments peut potentiellement engendrer un risque au niveau de la santé humaine. Pour cela, il est important de réaliser des études d'évaluation des risques afin de documenter les conséquences potentielles de cette pollution.

L'évaluation des risques correspond à l'estimation de l'incidence et la sévérité des effets indésirables susceptibles de se produire, dans une population humaine ou un compartiment de l'environnement, suite à l'exposition réelle ou prévue à une substance. Cette évaluation est basée sur un calcul ou une estimation du risque et la quantification de cette probabilité.

3.5.1 Principe de l'évaluation des risques

L'évaluation des risques environnementaux sur la présence de résidus de médicaments est décrite dans la recommandation de l'Agence Européenne du Médicament parue en 2006. Pour toute demande d'Autorisation de Mise sur le Marché pour un nouveau médicament, une étude d'écotoxicité doit être réalisée.

L'évaluation des risques correspond à la détermination de la Predicted Environmental Concentration (PEC) (ou concentration prévisible dans l'environnement) et de la Predicted No Effect Concentration (PNEC) (ou concentration prévisionnelle sans effet pour l'environnement). La détermination de ces deux concentrations pour une substance permet d'obtenir le quotient de risque : $PEC/PNEC$.

Le mécanisme de l'évaluation des risques environnementaux comprend quatre étapes :

- identification des dangers,
- caractérisation des dangers,
- évaluation de l'exposition,
- caractérisation des risques.

3.5.2 Evaluation des Risques Environnementaux (ERE)

L'amélioration des connaissances sur la présence et les effets de résidus de médicaments dans l'environnement fait partie des recommandations du Plan National sur les Résidus de Médicaments (PNRM de 2011-2015 ; Axe A, 2ème partie) (25). L'objectif du PNRM est de faire un bilan sur la présence de résidus de médicaments rejetés dans l'environnement qui peuvent avoir des impacts sanitaires ou environnementaux et aussi de déterminer la part des différents contributeurs dans les rejets.

Les principaux objectifs de l'évaluation des risques environnementaux sont d'établir les caractéristiques des molécules, leurs expositions potentielles, leurs devenir et leurs effets dans l'environnement. L'évaluation des risques comporte aussi un volet sur les stratégies d'atténuation des risques.

En 2006, l'EMA a publié les lignes directrices concernant la méthodologie pour réaliser l'évaluation des risques environnementaux des médicaments à usage humain (tableau 14) (69). Ces lignes directrices découlent de la Directive Européenne 2001/83/CE.

Stage in regulatory evaluation	Stage in risk assessment	Objective	Method	TEST / DATA REQUIREMENT
Phase I	Pre-screening	Estimation of exposure	Action limit	Consumption data, logKow.
Phase II Tier A	Screening	Initial prediction of risk	Risk Assessment	Base set aquatic toxicology and fate
Phase II Tier B	Extended	Substance and compartment-specific refinement and risk assessment	Risk Assessment	Extended data set on emission, fate and effects

Tableau 14 : Méthodologie de l'évaluation du risque environnemental pour le médicament à usage humain (69)

3.5.2.1 Phase I : Estimation de l'exposition

La première phase de l'ERE est l'estimation de l'exposition, c'est à dire l'estimation des concentrations d'une substance et de ces métabolites auxquelles les différents constituants du milieu étudié (faune et flore) sont susceptibles d'être exposés. Elle se traduit par la concentration environnementale prévisible. Elle est déterminée pour les eaux superficielles (PEC_{eau de surface}).

Pour déterminer la PEC_{eau de surface}, il est considéré que l'intégralité de la molécule se retrouve dans le milieu aquatique (sans dégradation de la substance ni par l'organisme, ni par l'épuration, ni par le milieu aquatique).

$$PEC_{\text{eau de surface}} = (\text{Dose} \times F_{\text{pen}}) / (\text{Quantité eaux usées ht} \times F_{\text{dilution}})$$

Dose : dose maximale quotidienne du médicament consommée par un patient (source dossier d'AMM)

F_{pen} : taux de pénétration du marché prévu pour le médicament sur l'aire géographique envisagée (dossier d'AMM, sinon la valeur par défaut est de 0,01).

Quantité eaux usée ht : quantité d'eaux usées rejetée par habitant et par jour (fixée à 200L)

Fdilution : facteur de dilution (fixé à 10)

- La PEC d'une substance est **supérieure à 10 ng/L**, on passe à la phase II.
- La PEC est **inférieure à 10 ng/L**, l'ERE de la substance est arrêtée. On considère que le risque pour l'environnement de la présence de cette molécule est négligeable.

Dans le cas de médicament à effet endocrinien (tel que les hormones), ils sont systématiquement soumis à la phase II de l'ERE quelle que soit la valeur de PEC obtenue. Les médicaments présentant un Log Kow supérieur à 4,5, c'est à dire les substances à fort caractère lipophile, des tests sur la persistance, la bioaccumulation et la toxicité des ces substances doivent être réalisés.

3.5.2.2 Phase II : analyse du devenir et des effets sur l'environnement

Les objectifs de la partie A de cette phase II sont de déterminer le devenir du médicament dans l'environnement, de déterminer la PNEC et de regarder le quotient de risque pour la substance.

L'évaluation des risques environnementaux concerne majoritairement les eaux de surface. Une démarche identique peut être réalisée sur chaque compartiment de l'environnement susceptible d'être contaminé par les résidus de médicaments tel que les eaux souterraines, les sédiments ou encore les boues issues des STEP.

Dans cette partie, il est étudié le devenir de la molécule mère et de ses principaux métabolites rejetés par l'organisme. Elle comprend l'étude des effets sur les différents constituants de l'écosystème du milieu récepteur. Cela permet de définir la concentration sans effet observé (en Anglais : No Observed Effect Concentration (NOEC)) sur chaque élément de l'écosystème :

- un test d'inhibition de croissance sur des algues (cyanophyte) pendant 72 heures par rapport à un groupe témoin,
- un test sur la reproduction de microcrustacés (daphnie),
- un test sur le développement de poissons.

A partir de la NOEC la plus pénalisante et avec l'introduction d'un facteur d'incertitude, la PNEC est définie.

La partie B de la phase II est une analyse approfondie du devenir et des effets sur l'environnement de la substance étudiée.

Le quotient de risque défini par le rapport de la PEC/PNEC de la molécule étudiée est calculé. Le résultat de l'évaluation des risques environnementaux est fonction de la valeur obtenue lors du calcul du quotient de risque :

- PEC/PNEC inférieur à 1 : la présence de résidus de médicaments (molécule mère et/ou de métabolites de la substance étudiée) présente un risque acceptable pour le milieu aquatique.
- PEC/PNEC supérieur ou égal à 1 : l'utilisation du médicament étudié présente un risque pour l'environnement aquatique. Des mesures de gestion de risque peuvent être proposées par le détenteur de l'AMM du médicament.

UNION EUROPÉENNE	
Évaluation du risque	Conclusion
$PEC_{sw} < 0,01 \mu g/l$	Pas de risque majeur pour l'environnement aquatique
$PEC_{sw} > 0,01 \mu g/l$	Tests de toxicité aiguë sur espèces aquatiques (poissons, bactéries, crustacés algues) : PNEC (LC_{50} , EC_{50} , NOEC)
$PEC_{sw} / PNEC_w < 1$	Pas de risque majeur pour l'environnement aquatique

Tableau 15 : Principaux paramètres de l'ERE d'un médicament (15)

3.5.2.3 Exemple d'effets de la présence de résidus de médicaments sur le milieu aquatique

Dans la revue Environnement, Risque & Santé de 2006, J. Garric a publié une étude intitulée « impact de médicaments à usage humain sur les organismes aquatiques d'eau douce » (70).

Lors de cette étude, il a été observé l'écotoxicité de médicaments à usage humain sur différents organismes du milieu aquatique : un rotifère *Brachionus calyciflorus*, un microcrustacé cladocère *Ceriodaphnia dubia* et le poisson zèbre *Danio rerio*.

Pour cela, les concentrations létales et sublétales de 12 molécules pharmaceutiques appartenant à 7 classes thérapeutiques ont été mesurées (figure 38) : carbamazépine (anticonvulsivant), diclofénac, ibuprofène (AINS), propranolol, acébutolol (bêta-bloquants cardiovasculaires), sulfaméthoxazole, amoxicilline (antibiotiques), bromazépan (anxiolytique), fénofibrate (hypolipémiant), fluoxétine et paroxétine (antidépresseur).

mg/L	<i>Ceriodaphnia dubia</i> CI ₅₀ 48 h ^a	ELS 10 j. <i>Danio rerio</i> NOEC ^b (CE ₅₀) ^a	<i>Ceriodaphnia dubia</i> LOEC ^c (CE ₅₀) ^a Reproduction	<i>Brachionus calyciflorus</i> LOEC ^c (CE ₅₀) ^a Reproduction	<i>Ceriodaphnia dubia</i> ACR ^d CE ₅₀ /NOEC ^b
Sulfaméthoxazole	120	≥ 8	0,8 (2,1)	50 (57)	480
Diclofénac	23	4 (6)	1,0 (1,5)	25 (31)	23
Propranolol	1,6	2 (2,6)	0,028 (0,24)	0,38 (0,66)	178
Carbamazépine	78	25 (53)	0,01 (0,054)	0,75 (1,6)	1 560
Gadopentate	220	≥ 32	125 (183)	500 (> 1 000)	/
Amoxicilline	2500	≥ 32	1 000 (> 1 000)	> 2 500	5
Fluoxétine	0,24	2	0,1 (0,11)	0,15 (0,32)	5
Fénofibrate	0,32	2 (3,6)	0,015 (0,062)	0,15 (0,6)	46
<i>Ibuprofène</i>	<i>nd</i>	≥ 16	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>
Paroxétine	1,35	2 (1,6)	0,06 (0,16)	0,13 (0,16)	45
Bromazépan	> 11,9	≥ 8	> 15,6	> 20,8	0,8
Acébutolol	90	≥ 16	> 62,5	250 (230)	1,5

^a CI ou CE₅₀ : concentration provoquant 50 % d'effet.

^b NOEC : concentration observée ne provoquant pas d'effet (*No Observable Effect Concentration*).

^c LOEC : plus faible concentration testée induisant un effet toxique significatif (*Lowest Observed Effect*).

^d Rapport concentration toxique aiguë/concentration toxique chronique.

Figure 38 : Concentrations toxiques (en microgramme/L) sur les organismes du milieu aquatique (70)

Lors de ces expériences, la carbamazépine, la paroxétine et le fénofibrate induisent des effets pharmacologiques sur les organismes cibles à des concentrations comprises dans l'intervalle de concentrations retrouvées lors d'analyses dans les effluents de STEP (concentrations maximales entre 0,1 et 5 microgrammes/L). De plus, il a été noté le peu d'effet toxique des antibiotiques sur les invertébrés et les poissons par rapport à leurs effets sur les cyanobactéries et les algues présentes dans le milieu aquatique (70).

La toxicité sur plus long terme (30 jours d'exposition) de 4 molécules : carbamazépine, diclofénac, fluoxétine et propranolol, a été observée par des critères d'effets létaux et sublétaux chez les larves de poisson. Le diclofénac et la carbamazépine induisent des malformations caudales et des lésions de la mâchoire des juvéniles à des concentrations 2 à 10 fois plus faibles que celles avérées létales en 10 jours d'exposition. La fluoxétine s'est avérée plus toxique, provoquant une forte mortalité des juvéniles à partir de 8 à 10 jours d'exposition (70).

Ces résultats illustrent le fait que la présence de traces de résidus de médicament (aux concentrations telles que présentes dans l'environnement) peut induire, lors d'une exposition sur du long terme, une activité biologique vis à vis des organismes non-cibles.

Majoritairement, les concentrations des résidus de médicaments mesurées dans le milieu aquatique sont inférieures de un à trois ordres de grandeur à celles des concentrations toxiques mesurées sur la base de méthode standardisée. Cependant cela ne permet pas d'exclure le possible risque des effets à long terme de l'exposition aux résidus de médicaments pour les organismes vivant dans le milieu aquatique.

Dans la revue scientifique Human and Ecological Risk Assessment de 2008, JP Besse et J Garric, ont publié une étude dans laquelle ils ont déterminé le quotient de risque (PEC/PNEC) de certains médicaments à usage humain à la suite d'une méthode de hiérarchisation des médicaments (71).

Ce quotient de risque a été établi pour 21 composés pharmaceutiques. Seul l'amoxicilline présente un quotient de risque très supérieur à 1. Cela suggère un impact environnemental de cette molécule antibiotique pour le milieu aquatique. Certaines molécules dont le propranolol, l'ofloxacine, l'érythromycine, la carbamazépine, la sertraline, le furosémide et la fluoxétine présentent un quotient de risque proche de 1. Même s'il est inférieure à 1, le risque pour le milieu aquatique de ces molécules ne peut être exclu (figure 39).

Pour les autres molécules, le quotient de risque calculé est très largement inférieur à 1, donc la présence de ses substances pharmaceutiques n'entraînerait pas d'impact négatif sur le milieu aquatique d'après la méthode d'évaluation de risque.

Compound	Most sensible specie	Taxa	Endpoint	Reference of the ecotoxicological assay	AF used	PNEC final value (ng.l ⁻¹)	PEC _A value (ng.l ⁻¹)	PEC _B value (ng.l ⁻¹)	PEC _C value (ng.l ⁻¹)	PEC/PNEC ratio
Amoxicillin	<i>S. leopoliensis</i>	Cyanobacteria	Growth	Andreozzi <i>et al.</i> 2004	10*	78			4860	62.3
Aspirin	<i>Daphnia. magna</i>	Cladoceran	Reproduction	Marques <i>et al.</i> 2004	100	10000	9046			0.9
Ofloxacin	<i>S. leopoliensis</i>	Cyanobacteria	Growth	Ferrari <i>et al.</i> 2004	50	100			56.5	0.56
Propranolol	<i>Hyallala azteca</i>	Gammaridae	Reproduction	Huggett <i>et al.</i> 2002	10*	100			54.5	0.54
Carbamazepine	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	Cladoceran	Reproduction	Ferrari <i>et al.</i> 2004	10*	2500	765			0.31
Furosemide	<i>Ceriodaphnia. dubia</i>	Cladoceran	Reproduction	Isidori <i>et al.</i> 2006	100	1560		486		0.31
Clarithromycin	<i>D. magna</i>	Cladoceran	Reproduction	Yamashita <i>et al.</i> 2006	50	62			19	0.3
Diclofenac	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	Cladoceran	Reproduction	Ferrari <i>et al.</i> 2004	10*	100			25	0.25
Sertraline	<i>Ceriodaphnia. dubia</i>	Cladoceran	Reproduction	Henry <i>et al.</i> 2003	100	90		20		0.22
Sulfamethoxazole	<i>S. leopoliensis</i>	Cyanobacteria	growth	Ferrari <i>et al.</i> 2004	10*	590			55	0.1
Fluoxetine	<i>unspecified</i>	Chlorophyceae	Growth	FDA 1996	10*	100		9		0.09
Fenofibrate	<i>Daphnia. magna</i>	Cladoceran	Reproduction	Garric <i>et al.</i> 2006	50	140			<18	<0.13
Paroxetine	<i>Ceriodaphnia. dubia</i>	Cladoceran	Reproduction	Garric <i>et al.</i> 2006	50	600		4		6.67 10 ⁻³
Fluvoxamine	<i>Ceriodaphnia. dubia</i>	Cladoceran	Reproduction	Henry <i>et al.</i> 2004	50	7400	26			3.5 10 ⁻³
Citalopram	<i>Ceriodaphnia. dubia</i>	Cladoceran	Reproduction	Henry <i>et al.</i> 2003	100	8000		32		4 10 ⁻³
Ibuprofen	<i>Daphnia. magna</i>	Cladoceran	Reproduction	Han <i>et al.</i> 2006	100	2.10 ⁵			55	2.7 10 ⁻⁴
Trimethoprim	<i>S. capricornutum</i>	Chlorophyceae	Growth	Eguchi <i>et al.</i> 2004	100	2.55 10 ⁵			19	7.45 10 ⁻⁵
Acebutolol	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	Cladoceran	Reproduction	Garric <i>et al.</i> 2006	50	1.25 10 ⁶	NA	NA	NA	NA
Erythromycin	<i>S. capricornutum</i>	Chlorophyceae	Growth	Eguchi <i>et al.</i> 2004	50	206	NA	NA	NA	NA
Clofibrac acid	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	Cladoceran	Reproduction	Ferrari <i>et al.</i> 2004	10*	64	Negligible	Negligible	Negligible	Negligible
Clofibrate	<i>Daphnia. magna</i>	Cladoceran	Reproduction	Köpf 1995***	50	200	Negligible	Negligible	Negligible	Negligible

Figure 39 : Détermination du quotient de risque de certains médicaments à usage humain (71)

3.5.2.4 Les limites de l'évaluation des risques environnementaux

Depuis 2006, une étude du risque environnemental est obligatoire dans chaque dossier de demande d'AMM de nouveau médicament (module 1.6 du dossier de demande d'AMM). Cela concerne seulement les nouvelles demandes d'AMM. Le dossier de renouvellement d'AMM d'un médicament déjà existant, le dossier d'AMM concernant un médicament générique ne présentent pas une obligation de réalisation d'une étude du risque environnemental. Cela entraîne un manque de données très important pour améliorer la connaissance des effets de la présence de résidus de médicaments dans l'environnement aquatique.

De plus, la majorité des dossiers d'AMM de médicaments existants ne comporte pas d'étude concernant le devenir du médicament dans l'environnement.

Lors de l'évaluation du rapport bénéfice risque d'un médicament pour évaluer son service médical rendu en médecine humaine, le risque environnemental du médicament n'est pas pris en compte.

3.5.3 Evaluation des Risques Sanitaires (ERS)

La présence de résidus de médicaments au niveau du milieu aquatique, notamment dans les eaux prélevées pour la production des EDCH, est une source de contamination de

l'organisme humain par ces traces de résidus de médicaments lors de la consommation des EDCH produites à partir d'eaux contaminées.

Les effets potentiels au niveau de la santé humaine par une exposition chronique à de très faibles doses via les EDCH doivent être étudiés.

3.5.3.1 Méthode d'Evaluation des Risques Sanitaires (ERS)

En 2013, l'ANSM en partenariat avec l'ANSES ont réalisé une étude avec pour but d'établir une méthode générale d'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de résidus de médicaments dans les EDCH (72).

Cette méthode d'analyse comporte 8 modules permettant de caractériser et d'évaluer le risque sanitaire lié à la présence de résidus de médicaments.

Module A : Caractéristiques de la molécule

Ce premier module permet d'obtenir toutes les informations caractérisant le principe actif composant le médicament. Cette étape est préalable à tout travail d'évaluation de risque.

Il doit comporter la Dénomination Commune Internationale (DCI), le numéro CAS, ses indications en thérapeutique humaine, les principales sources de contamination des EDCH, les propriétés physico-chimiques et le comportement de la molécule dans l'environnement.

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

Les données pharmacocinétiques permettent d'identifier les formes sous lesquelles un médicament est éliminé de l'organisme. Ce module permet d'identifier s'il y a formation à partir de la molécule mère de métabolites présentant une activité biologique.

Dans le cas de formation de métabolites pertinents, il faudra les inclure dans l'ERS

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

La réactivité chimique des molécules (molécule mère et métabolites) entraîne un risque d'interaction avec les différents constituants du milieu récepteur (microorganismes de l'environnement, produits de traitement des EDCH, biodégradation).

Dans ce module, l'objectif est de déterminer la présence de produits de transformation à partir de la molécule mère et des métabolites.

Dans le cas où des produits de transformation pertinents sont identifiés, ils doivent être inclus à l'ERS

Module D : Evaluation de l'exposition de l'Homme via les EDCH

Pour évaluer l'exposition de l'homme, il est important de connaître les concentrations (maximales et médianes) de la molécule dans les EDCH.

Pour déterminer la concentration d'une molécule dans les EDCH, plusieurs cas sont possibles :

- la concentration de la molécule dans la ressource servant à la production des EDCH est connue.

Si le devenir de la molécule vis à vis des procédés de traitement de la ressource est bien connu, un abattement théorique doit être calculé puis appliqué à la concentration initiale de la ressource. Il pourra être vérifié par des analyses.

Si l'on ne peut prévoir de manière robuste le devenir de la molécule, un scénario du pire cas est retenu. On considère donc que l'EDCH présente la même concentration que la ressource.

- la concentration de la molécule dans la ressource en eau utilisée pour la production des EDCH n'est pas connue.

Il est possible de calculer une concentration prévisible dans l'EDCH (CP_{EDCH}) à partir de la formule de calcul de la PEC définie dans les lignes directrices de l'Agence Européenne du Médicament en 2006 concernant l'évaluation de risque environnemental.

Lors de cette étude, il a été comparé le résultat des concentrations obtenues lors du calcul des CP_{EDCH} par rapport aux concentrations retrouvées par analyses lors de la campagne de recherche de résidus de médicaments dans 14 échantillons d'EDCH réalisés par le LHN en 2011. Il a été conclu que la formule de calcul n'est pas fiable pour prédire la concentration en résidu de médicament d'une EDCH.

Le dosage de la molécule recherchée dans l'EDCH est à privilégier afin d'évaluer l'exposition de l'homme via l'EDCH.

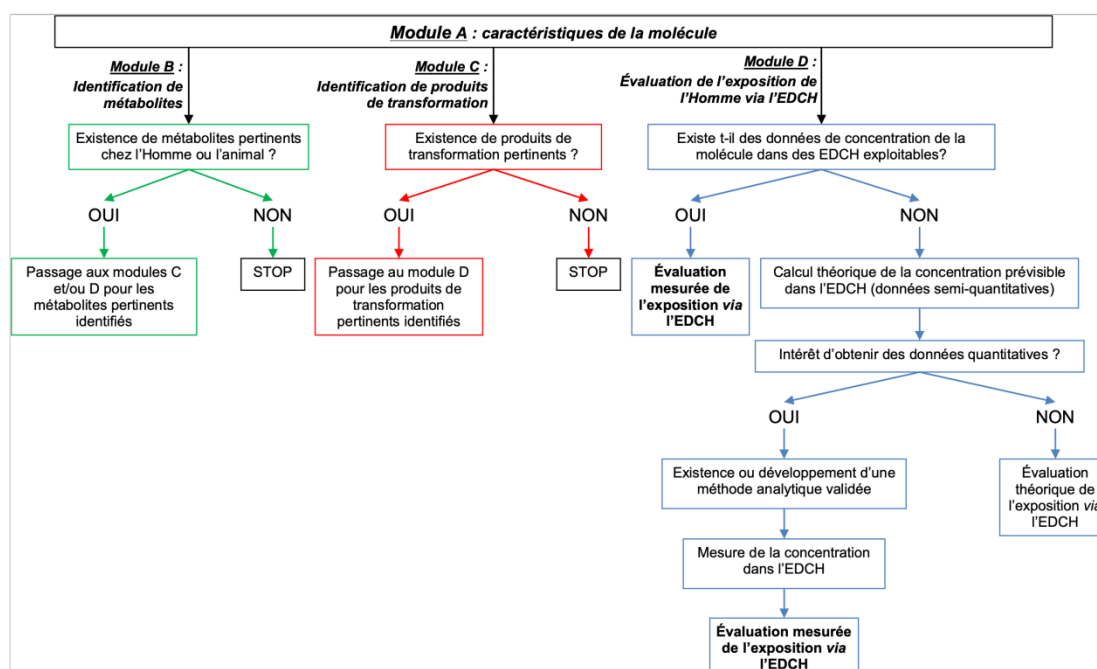


Figure 40 : Module préalable à l'évaluation de l'exposition de l'Homme aux résidus de médicaments via l'EDCH (72)

Module E : Effets biologiques

Dans ce module, les effets biologiques pour la molécule mère et les métabolites pertinents sont à recenser. Le mécanisme d'action, la pharmacocinétique et la toxicité des molécules sont étudiés à partir des données du dossier d'AMM, des documents d'organismes de sécurité sanitaire et de la littérature scientifique.

Module F : Détermination des Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR)

La VTR est définie comme étant l'estimation de la quantité de substance à laquelle un individu peut être théoriquement exposé pendant une durée déterminée sans qu'apparaissent des effets jugés néfastes sur sa santé.

Elle s'exprime en masse de molécule par kilogramme de masse corporelle et par jour (mg/kg/j).

La VTR ne représente pas un seuil de toxicité mais un niveau d'exposition jugé admissible car l'exposition journalière à une dose au niveau de cette valeur n'entraîne pas d'effet nuisible sur la santé.

Cette valeur peut être disponible dans le dossier d'AMM. Dans ce cas, elle est utilisée pour l'évaluation des risques sanitaires.

Or, aujourd'hui pour une grande partie des médicaments utilisés en médecine humaine, la valeur de toxicologie de référence n'est pas renseignée dans le dossier d'AMM.

Dans le cas d'absence de VTR validée, il est possible de définir par plusieurs méthodes une VTR pour un principe actif :

- sur la base des données pharmaco-toxicologiques du dossier d'AMM ainsi que l'étude des publications scientifiques de toxicologie, une dose peut être définie. Puis un facteur d'incertitude est appliqué à fin d'obtenir la VTR_{tox} ,
- en l'absence de données dans le dossier d'AMM ou d'étude toxicologique, il est possible d'approcher avec prudence une VTR en se basant sur la posologie minimale journalière qui correspond à la plus faible dose pouvant être utilisée en thérapeutique sur une journée. Elle s'exprime en mg/kg/j. Après l'application d'un facteur d'incertitude la VTR_{poso} est obtenue.

Cette méthode d'estimation de VTR ne s'applique pas pour une molécule cancérigène ou mutagène,

- en dernière intention, l'approche du seuil de préoccupation toxicologique (TTC) qui permet de proposer un niveau d'exposition en dessous duquel la molécule d'intérêt ne présente qu'un risque négligeable pour la santé humaine. Cette méthode probabiliste permet de définir une VTR_{TTC} .

En l'absence de données permettant d'obtenir une VTR par les autres méthodes, le seuil de préoccupation le plus bas est appliqué :

$$VTR_{TTC} = 0,15 \text{ microgramme/personne/jour}$$

Module G : Détermination d'une valeur guide

Une valeur guide (VG) est définie par l'Organisation Mondiale pour la Santé (OMS) comme une estimation de la concentration d'une molécule dans l'eau de boisson qui ne présente aucun risque pour la santé d'une personne qui consommerait cette eau pendant 70 ans. La base de la fixation d'une VG est la VTR de la molécule. La VG à prendre en compte pour l'évaluation des risques sanitaires est celle calculée selon l'approche la plus conservatrice possible (figure 41).

- Pour une molécule avec effets toxiques à seuil, la VG est déterminée en fonction de la masse corporelle et de la consommation en eau de la population cible.

Selon l'OMS :

Pour un adulte, la masse corporelle est de 60 kg et la consommation d'eau est de 2 L/j ; pour un enfant, la masse corporelle est de 10 kg et la consommation d'eau est de 1 L/j ; pour un nourrisson, la masse corporelle est de 5 kg et la consommation d'eau est de 0,75 L/j.

$$VG = (DJT \times mc \times P) / C$$

Avec :

DJT = Dose Journalière Tolérable

mc = Masse Corporelle

P = proportion de la DJT attribué à l'EDCH, par défaut une proportion de 20% est attribuée à l'EDCH.

C = consommation journalière d'EDCH

- Pour une molécule avec effets toxiques sans seuil, la VG correspond à la concentration dans l'EDCH associée à un risque d'excès de cancer de 10^{-6} pour la vie entière, avec une consommation de 2L d'EDCH par jour pendant 70 ans.

$$VG = (ERI / ERU) \times (mc / C)$$

Avec :

ERI = Excès de Risque Individuel

mc = Masse Corporelle

ERU = Excès de Risque Unitaire

C = Consommation journalière d'EDCH

- Il est aussi possible de déterminer la valeur guide d'une molécule à partir du seuil de préoccupation toxicologique de la molécule qui est fixé à 0,15 microgramme/personne/jour pour une consommation de 2L d'EDCH par jour :

$$VG_{TTC} = 75 \text{ ng/l}$$

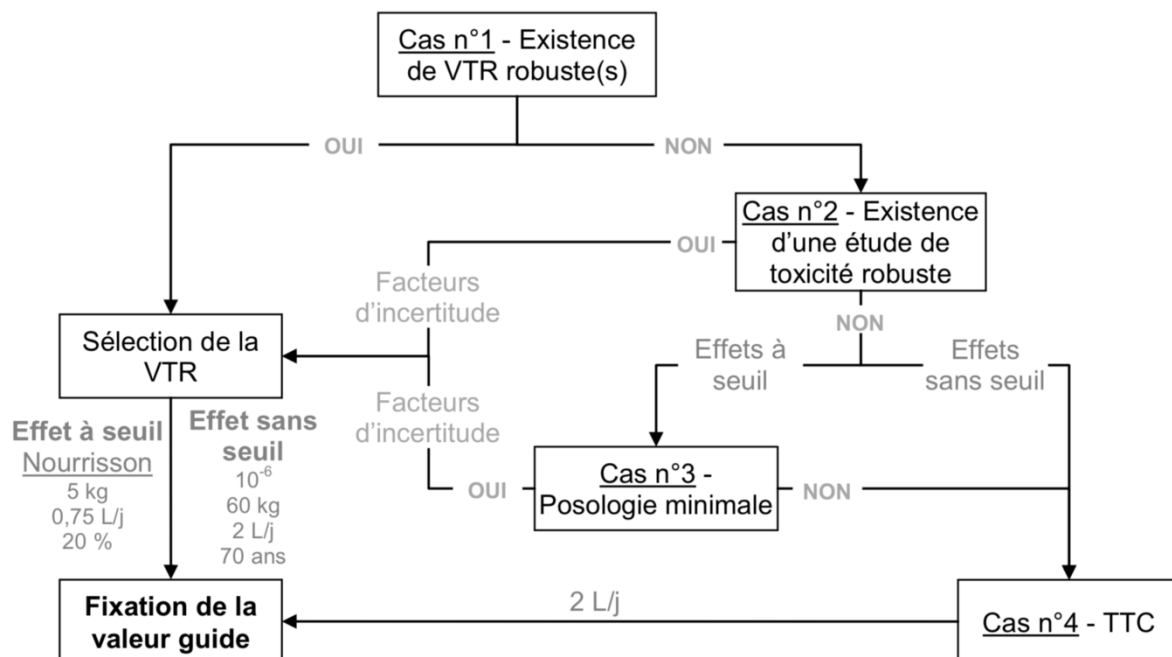


Figure 41 : Schéma de la démarche de fixation de valeur guide d'un résidu de médicament dans l'EDCH (72)

Module H : Evaluation des risques

Le risque est estimé par le rapport entre la valeur guide de la molécule par la concentration maximale de cette molécule dans la ressource en EDCH qui correspond au niveau d'exposition identifié dans le module D. Cela traduit la Marge de Sécurité (MS).

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

Si le rapport est supérieur à 1 : le risque est considéré comme négligeable donc acceptable pour la population.

Si le rapport est inférieur à 1, le risque sanitaire est jugé significatif.

3.5.3.2 Limite de la méthode d'ERS

Lors de l'évaluation des risques sanitaires, les synergies d'actions éventuelles de par la présence de plusieurs résidus de médicaments présents dans la ressource en eau ne sont pas prises en compte.

3.5.4 ERS de la présence de résidus de médicaments dans les EDCH

A la suite de la publication de la méthode d'évaluation des risques sanitaires de la présence de résidus de médicaments dans les EDCH par l'ANSES en 2013, cette méthode a été appliquée à la carbamazépine (72). Puis en 2015, cette méthode d'ERS a été appliquée à l'ibuprofène et au kétoprofène (73).

3.5.4.1 ERS de la présence de carbamazépine dans les EDCH

La carbamazépine est un médicament agissant sur le système nerveux possédant des propriétés antiépileptiques, neurotropes et psychotropes (classification ATC : N03AF). Cette molécule est indiquée dans le traitement de l'épilepsie, le traitement de troubles bipolaires et le traitement de douleurs neuropathiques.

La carbamazépine est un médicament contre indiqué en cas de grossesse. Son utilisation en cas de grossesse relève de l'étude du rapport bénéfice risque pour la patiente et le fœtus vis à vis des risques encourus en cas de non prise du traitement. Donc l'ERS de la présence de trace de carbamazépine dans les EDCH est une étape importante pour déterminer le risque potentiel pour la population.

Le principal métabolite actif de la carbamazépine est le 10,11-époxy-carbamazépine. Ce métabolite fait partie des molécules retenues lors de l'établissement de la liste de molécules prioritaires à rechercher dans les ressources en eaux réalisé par l'AFSSA en 2008 (37). Donc le 10,11-époxy-carbamazépine doit être inclus dans l'ERS de la carbamazépine en tant que métabolite d'intérêt.

Lors de la campagne d'occurrence des résidus de médicaments dans l'EDCH réalisé par LHN (45), la carbamazépine a été identifiée avec une concentration maximale de 33 ng/L. Le 10,11-époxy-carbamazépine est quant à lui retrouvé avec une concentration maximale dans l'EDCH de 6 ng/L. Lors de cette analyse, la concentration maximale dans un même échantillon pour ces deux molécules est de 40 ng/L. Pour l'ERS, la situation « pire-cas » a été retenue. Pour la suite de l'ERS, l'exposition journalière à ces deux molécules correspond à l'exposition aux concentrations maximales.

En l'absence de donnée concernant la toxicité chronique du métabolite de la carbamazépine, les VTR et VG sont déterminées pour la somme des deux molécules (carbamazépine + 10,11-époxy-carbamazépine).

La valeur toxique de référence est déterminée par l'application d'un facteur d'incertitude de 1000 à la dose minimale avec des effets nocifs observés (déterminé par une étude de toxicité chronique chez le rat).

$VTR_{tox} = 25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ pour le couple carbamazépine/10,11-époxy-carbamazépine

La VG la plus protectrice calculée lors de cette étude est la VG_{tox} établie pour le scénario nourrissons.

$VG_{tox} = 33 \mu\text{g}/\text{L}$ pour le couple carbamazépine/10,11-époxy-carbamazépine

La marge de sécurité pour le couple carbamazépine/10,11-époxy-carbamazépine est de :

$MS = VG_{tox}/C_{max}(\text{carbamazépine}/10,11\text{-époxy-carbamazépine})$

$MS = 33 / 0,040$

$MS = 825$

La VG_{tox} est 825 fois supérieure à la concentration maximale retrouvée dans les EDCH pour le couple de molécules carbamazépine et 10,11-époxy-carbamazépine.

En l'état actuel des données toxicologiques, l'ERS de la présence de carbamazépine et de son métabolite aux doses d'expositions maximales mesurées en France dans les EDCH engendre un risque sanitaire négligeable lors de la consommation des EDCH (72).

3.5.4.2 ERS de la présence d'ibuprofène et de kétoprofène dans les EDCH

L'ibuprofène et le kétoprofène font partie de la classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Ils sont utilisés en thérapeutique humaine pour leurs propriétés anti-inflammatoires, antalgiques et antipyrétiques.

L'ibuprofène est l'AINS le plus consommé en France.

Lors de la campagne de hiérarchisation des résidus de médicaments, le kétoprofène et l'ibuprofène ont été retenus parmi les molécules d'intérêt pour les analyses (37). Lors de la campagne nationale d'occurrence des résidus de médicaments dans les EDCH, le kétoprofène a été quantifié dans les EDCH (45). L'ibuprofène a été détecté à une concentration inférieure à la limite de quantification (LQ ibuprofène = 10ng/L) (45).

Pour l'ERS, la concentration maximale retenue est de 36 ng/L pour le kétoprofène, étant la concentration maximale mesurée lors de la campagne d'occurrence. Pour l'ibuprofène la concentration maximale correspondra à la limite de quantification, soit 10 ng/L (73).

Les AINS sont contre-indiqués chez la femme enceinte à partir de la 24^{ème} semaine d'aménorrhée et chez les patients présentant une insuffisance rénale, cardiaque ou hépatique sévère. D'où l'importance de connaître les risques sanitaires potentiels de la présence de ces molécules dans les EDCH.

A partir des données toxicologiques, les valeurs toxicologiques de référence et les valeurs guides ont été établies et sont répertoriées dans le tableau 16.

Molécule	Population	VTR ($\mu\text{g}\cdot\text{kg}_{\text{pc}}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$)	Masse corporelle (kg_{pc})	Consommation journalière d'eau ($\text{L}\cdot\text{j}^{-1}$)	VG ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)
Kétoprofène	Adulte	2	60	2	12
	Enfant		10	1	4
	Nourrisson		5	0,75	2,7
Ibuprofène	Adulte	25	60	2	150
	Enfant		10	1	50
	Nourrisson		5	0,75	33

Tableau 16 : Résumé des VTR et VG pour le kétoprofène et l'ibuprofène (73)

Les valeurs retenues pour la suite de l'ERS étant les plus protectrices, les VG retenues sont celles du scénario nourrisson :

$$VG_{\text{kétoprofène}} = 2,7 \mu\text{g/L}$$

$$VG_{\text{ibuprofène}} = 33 \mu\text{g/L}$$

La marge de sécurité pour chaque molécule, définie par le rapport de la VG d'une substance par sa concentration maximale dans la ressource analysée, est de :

$$MS_{\text{kétoprofène}} = 75$$

$$MS_{\text{ibuprofène}} = 3300$$

Les marges de sécurité calculées sont supérieures à 1 pour les deux molécules.

Le risque sanitaire lié à l'ingestion des EDCH qui seraient contaminées par l'ibuprofène et le kétoprofène, aux doses actuellement détectées, est considéré comme négligeable suite aux résultats de l'ERS et en l'état actuel des connaissances (73).

4 Etude de différentes classes thérapeutiques

Seulement certaines classes pharmacologiques vont être étudiées plus précisément. Le choix des classes thérapeutiques étudiées est fonction des données existantes, de l'importance de la consommation des médicaments, de la fréquence de la présence des résidus de médicaments dans les analyses d'eau ainsi que des risques potentiels engendrés par ces classes thérapeutiques pour l'environnement.

Les antibiotiques ont été choisis de par les risques pour l'environnement et la santé humaine que pourrait représenter leur présence liée à leurs modes d'actions pharmacologiques et leur consommation importante en médecine humaine.

La classe thérapeutique des médicaments anticancéreux sera développée sur les critères du risque environnemental et du risque sanitaire qui découlent de leurs propriétés pharmacologiques et de leur consommation importante.

Les médicaments appartenant à la classe pharmacologique des hormones seront détaillés de par leur risque environnemental.

4.1 Les médicaments antibiotiques

Les antibiotiques sont des médicaments utilisés dans le but de traiter ou de prévenir les infections d'origines bactériennes en santé humaine. Etant donné leur forte activité biologique, ils représentent un risque important pour l'environnement. Les antibiotiques peuvent induire une activité pharmacologique au niveau des microorganismes présents dans le milieu aquatique mais aussi engendrer des bactéries antibiorésistantes présentant un risque pour la santé humaine.

La consommation moyenne d'antibiotiques en Europe est de 22,4 Doses Définies Journalières (DDJ) pour 1000 habitants et par jour (DDJ/1000H/J). La France est le troisième pays le plus consommateur d'antibiotiques en Europe (74).

4.1.1 Consommation des antibiotiques en France

La consommation d'antibiotiques représente environ 4% de la consommation de médicaments en France. En 2017, 93% des prescriptions d'antibiotiques sont réalisées en ville, la part des établissements de soins représente donc 7% (74).

Considérant la grande consommation d'antibiotiques et le risque engendré par cette consommation (augmentation de la présence de bactéries antibiorésistantes) dans les années 2000, les autorités de santé ont mis en place une politique de santé publique visant à la diminution de cette consommation (campagnes d'information du grand public, sensibilisation des professionnels de santé). En 2001, un Plan National pour préserver l'efficacité des antibiotiques a été mis en place avec pour objectif de maîtriser et rationaliser la prescription d'antibiotiques.

L'étude de la consommation d'antibiotiques, montre une forte diminution dans les années suivant ces campagnes de sensibilisation. La consommation est passée de 36,2 DDJ/1000H/J en 2000 à 29,3 DDJ/1000H/J en 2004, soit une baisse de 18,9%. Puis une légère baisse de 2,8% est observée sur les 5 ans suivants (75).

Mais depuis 2010, la consommation d'antibiotiques est repartie à la hausse.

En ville la consommation d'antibiotiques représentait 28,6 DDJ/1 000H/J en 2007 à 29,2 DDJ/1 000H/J de nos jours.

Au niveau des établissements de santé, la consommation d'antibiotiques est restée plutôt stable sur les dix dernières années aux alentours de 2,1 DDJ/1 000H/J (74).

En ville, les antibiotiques de la classe des pénicillines sont les plus consommés. L'amoxicilline (Clamoxyl®) représente 41,4% des prescriptions d'antibiotiques et 23,8% pour l'association amoxicilline/acide clavulanique (Augmentin®). Les autres classes pharmacologiques fréquemment prescrites en ville sont les macrolides 10,4%, les tétracyclines (10,3%), les fluoroquinolones (4,7%) et les céphalosporines de 3^e et 4^e générations (4,2%). Sur les dix dernières années, la consommation de toutes les classes pharmacologiques d'antibiotiques a diminué à l'exception des antibiotiques de la classe des pénicillines qui sont responsables de la tendance à la hausse de la consommation globale d'antibiotiques (tableau 17).

Pour les établissements de santé, les pénicillines sont les antibiotiques les plus prescrits avec l'association amoxicilline/acide clavulanique (30,9%) et l'amoxicilline (20%). Puis les quinolones (11%) et les céphalosporines de 3^e et 4^e générations (8,9%) font parties des antibiotiques les plus prescrits en établissements de santé (tableau 17).

	En ville	En établissement de santé
CEPHALOSPORINES de 3 ^e et 4 ^e générations	- 35,1%	+ 35,7 %
FLUOROQUINOLONONES	- 37,3 %	- 54,5 %
TETRACYCLINES	- 9,1 %	NE*
PENICILLINES	+ 28,6 %	+ 5,2 %

* Non évaluable car consommation de tétracyclines trop faible

Tableau 17 : Evolution de la consommation des classes pharmacologiques des antibiotiques les plus consommées de 2007 à 2017 (74)

4.1.2 Présence des antibiotiques dans le milieu aquatique

De nos jours les antibiotiques se retrouvent dans tous les compartiments du milieu aquatique. Les principales sources sont les rejets des industries de production de médicaments, les rejets hospitaliers et les rejets des stations d'épuration des eaux usées domestiques. Les concentrations retrouvées dans l'environnement sont très variables d'une famille d'antibiotique à une autre.

Au niveau des effluents urbains les concentrations en antibiotiques sont de 100 à 2 000 ng/L. Pour les effluents hospitaliers, ces concentrations sont plus importantes, liées à la concentration de population et de traitement qu'engendrent les établissements de soins. Les concentrations d'effluents hospitaliers varient de 2 000 à 300 000 ng/L. Au niveau des effluents de sortie des STEP et au niveau des cours d'eau récepteurs, les concentrations retrouvées sont de l'ordre de 100 à 2 000 ng/L. Les antibiotiques sont également rencontrés dans les eaux souterraines à de plus faibles concentrations que dans les eaux de surface. Les concentrations sont de l'ordre du nanogramme par litre à la centaine de nanogrammes par litre (figure 47).

En fonction du caractère lipophile de certaines molécules d'antibiotiques, il est possible qu'elles soient retrouvées au niveau des boues des STEP, engendrant une contamination des sols lors d'épandages. Les concentrations observées au niveau de ces boues de STEP sont de 1 à 10 mg/kg (figure 47).

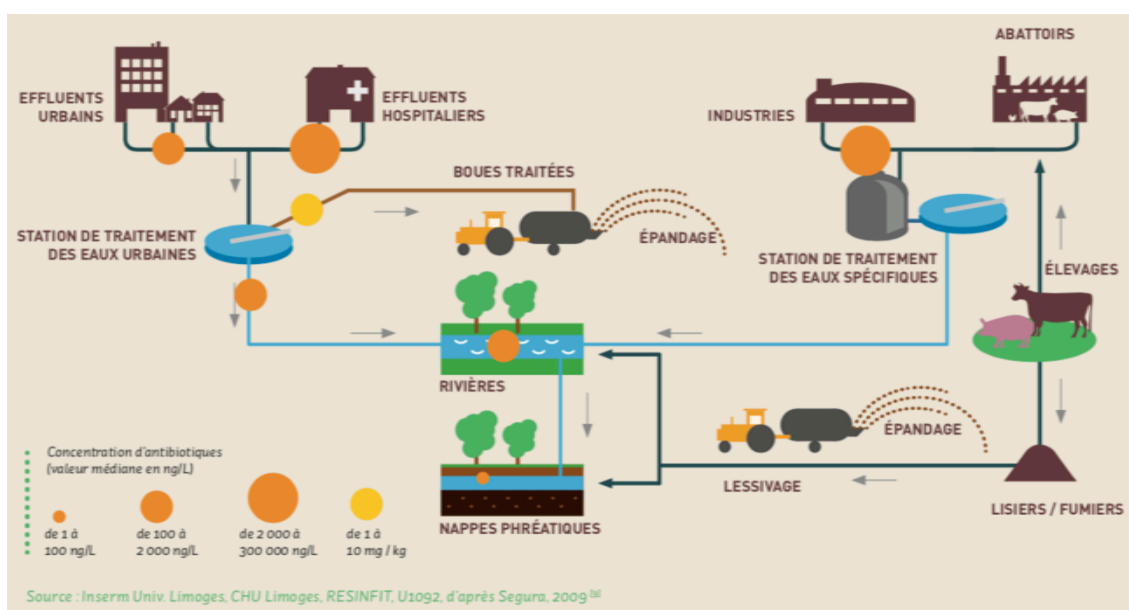


Figure 42 : Concentrations d'antibiotiques rencontrées dans l'environnement (74)

Lors de l'élaboration du rapport concernant les substances émergentes dans l'environnement par l'Office National de l'Environnement et des Milieux Aquatiques (ONEMA) en collaboration avec l'Institut National de l'Environnement industriel et des RISques (INERIS) en 2009 (76), une revue de la littérature scientifique sur les concentrations et le comportement de certaines classes d'antibiotiques au niveau des différents compartiments du milieu aquatique a été réalisée. Les résultats sont présentés dans le tableau 18.

Famille	Substance	Eaux de rejet (STEP)	Eaux de surface	Eaux souterraines	Eaux marines	Eaux destinées à la consommation humaine
Antibiotiques	Macrolides (lyncomycine, oleandomycine, roxithromycine, érythromycine, clarithromycine, tylosine)	Taux d'élimination: 33% [Göbel 2007] 0,05 – 0,6 µg/l dans un STEP à charbon activé 0,01 – 0,001 ng/l avec microfiltration et osmose inverse [Watkinson, 2007] Clarithromycine : 18,1 ng/l (médiane) [Zuccato, 2005] Concentrations élevées dans effluents d'élevage industriel (jusqu'à plusieurs mg/g de lisiers)	Fréquemment détectés dans les eaux de surface. Clarithromycine : 8,3 ng/l (max – rivière Po) [Zuccato, 2005] 20,3 ng/l (rivière Lambro) [Zuccato, 2005] 30 ng/l (max – rivière Elbe) ; 40 ng/l - rivière Saale [Wiegel, 1998]			Substance détectée dans des eaux de boisson : 1,7 ng/l (max) – Italie [Jones, 2005]
	Sulfonamides (sulfaméthoxazole)	Taux d'élimination dépend du traitement utilisé (80% dans un bioréacteur à membrane [Göbel, 2007; 92% avec microfiltration et osmose inverse [Watkinson, 2007]). 0,05 – 0,6 µg/l effluent de STEP à charbon activé Dans les fermes piscicoles les concentrations varient du ng/l au µg/l : 0,10 ->15µg/l sulfaméthoxine	Fréquemment détectés dans les eaux de surface Sulphaméthoxazole 40ng/l; 70 ng/l (max) [Wiegel, 1998] Campagne de surveillance organisée par JRC (plus de 100 rivières dans 27 pays) (R. Loos, 2009) : - Fréquence de détection 75% des échantillons - Moyenne : 76 ng/l (max 4072 ng/l) - Médiane : 15 ng/l - Per90 : 104 ng/l	Sulfaméthazine [Hamscher, 2005] et sulfaméthoxazole [Sacher, 2001] détectés dans les eaux souterraines en concentration jusqu'à 240-410 ng/l		
Antibiotiques	Tétracyclines	Concentrations élevées dans effluents d'élevage industriel (jusqu'à plusieurs mg/g de lisiers)	Fréquemment détectés dans les eaux de surface		Dans les fermes piscicoles les concentrations varient du ng/l au µg/l – 0,17 – 10µg/l (oxytétracycline ; 0,10 – 0,61 µg/l tétracycline) [Thurman, 2003]	
Antibiotiques	Quinolones (Ciprofloxacine, norfloxacine, enrofloxacine)	Faiblement dégradés par les STEP, mais le taux d'élimination peut améliorer selon traitement utilisé : 0,01 – 0,001 ng/l avec microfiltration et osmose inverse [Watkinson, 2007]	Fréquemment détectés dans les eaux de surface			

Tableau 18 : Niveaux de concentration de différentes familles d'antibiotiques dans les eaux rencontrés dans la littérature scientifique (76)

4.1.2.1 Présence d'antibiotiques dans les EDCH

Lors de la campagne nationale d'occurrence des résidus de médicaments dans les EDCH réalisé en 2011 (45), la présence de certaines molécules antibiotiques, amoxicilline, doxycycline, érythromycine, ofloxacine, ont été recherchées dans les eaux brutes et les eaux traitées utilisées pour la production d'eau potable.

Dans les eaux brutes prélevées dans le milieu naturel, ces quatre molécules sont présentes à l'état de traces. C'est à dire à des concentrations supérieures à la limite de détection mais inférieures à la limite de quantification qui est de 50 ng/L pour l'amoxicilline, la doxycycline, l'érythromycine et de 10 ng/L pour l'ofloxacine (45).

Dans les eaux traitées issues de ces prélèvements, seul l'ofloxacine est détectée avec une teneur maximale de 35 ng/L (45).

4.1.2.2 Présence d'antibiotiques dans les eaux usées domestiques, dans les rejets de STEP et les boues de STEP

En 2005, une étude a été réalisée à la demande de l'Agence De l'Environnement et de la Maîtrise de l'Energie (ADEME) sur la présence d'antibiotiques dans les eaux usées domestiques, dans les rejets de STEP et dans les boues de 8 STEP (77). Lors de cette

campagne 22 antibiotiques ont été recherchés dans les différents prélèvements par la méthode de chromatographie liquide couplée à une spectrométrie de masse en tandem.

Lors de ces analyses, aucun échantillon, que ce soit en entrée ou en sortie de STEP, n'est exempt d'antibiotiques, ce qui traduit une contamination généralisée des eaux de surface en France par les résidus d'antibiotiques et une efficacité limitée des procédés utilisés dans les STEP.

Les concentrations rencontrées sont de l'ordre du nanogramme à plusieurs microgrammes par litre. Dans les eaux usées domestiques, les concentrations des différents antibiotiques retrouvées varient de 0,002 à 5,4 µg/L. Pour les eaux de sortie de STEP, l'intervalle de concentration en fonction des molécules retrouvées est de 0,009 à 4 µg/L.

Pour les concentrations dans les boues, les valeurs de résidus d'antibiotiques mesurées vont de 0,02 à 6,1 mg/kg de matières sèches en sortie de STEP.

Les principales molécules mesurées lors de ces analyses (tableau 19) sont issues de la famille des fluoroquinolones (ciprofloxacine, norfloxacine et ofloxacine), de la famille des macrolides (josamycine, roxithromycine et spiramycine) et un sulfamide (sulfaméthoxazole) et le triméthoprim (associée aux sulfamides).

Entrée de STEP				Sortie de STEP			
	FQ %	LQ ng/L	Cmax µg/L		FQ %	LQ ng/L	Cmax µg/L
sulfaméthoxazole	87,5	10	5,4	ciprofloxacine	87,5	10	0,094
fluméquine	50	10	0,025	josamycine	87,5	10	0,27
triméthoprim	50	1	1,5	norfloxacine	87,5	4	0,24
acide fusidique	25	40	0,07	ofloxacine	87,5	20	0,28
tétracycline	25	20	20	roxithromycine	87,5	10	0,14
ciprofloxacine	12,5	12,5	0,019	spiramycine	87,5	40	4
sulfaméthazine	12,5	1	-	sulfaméthoxazole	87,5	10	0,34
				triméthoprim	87,5	1	0,17
				fluméquine	87,5	10	0,035
				métronidazole	50	20	0,039
				rifampicine	37,5	4	0,086
				sulfaméthazine	12,5	1	0,0036

FQ : Fréquence de Quantification

LQ : limite de quantification en phase soluble

Cmax : Concentration maximale mesurée

Tableau 19 : Résultat de la campagne de recherche d'antibiotiques au sein de huit STEP (77)

En 2010, lors de la campagne d'exploration des médicaments dans les cours d'eau du bassin Artois-Picardie réalisée par l'agence de l'eau Artois-Picardie (33), parmi les 54 substances pharmaceutiques sélectionnées, 14 molécules appartenant aux différentes familles d'antibiotiques ont été recherchées.

Parmi les 38 échantillons analysés, 8 résidus de médicaments ont été détectés dont deux antibiotiques : l'érythromycine et le sulfaméthoxazole. Les valeurs de concentrations mesurées dans les cours d'eaux du bassin Artois-Picardie sont de 0,09 à 0,25 µg/L pour l'érythromycine et de 0,02 à 0,2 µg/L pour le sulfaméthoxazole (33).

4.1.2.3 Présence d'antibiotiques dans les eaux souterraines

Lors de la campagne d'analyses des substances présentes dans les eaux souterraines réalisée par les différentes agences responsables de la qualité des eaux en France en 2011 (78), 44 antibiotiques à usage humain ont été recherchés dans les différents bassins hydrographiques.

Seulement un antibiotique, le sulfaméthoxazole, a été retrouvé dans les eaux souterraines du bassin Basse-Normandie.

L'absence d'antibiotique de la famille des tétracyclines et de la famille des pénicillines dans les eaux souterraines alors qu'ils sont bien présents dans les eaux de surface s'explique par leurs propriétés physicochimiques. Les tétracyclines forment des complexes avec le calcium entraînant leur précipitation et leur accumulation dans les boues des stations d'épuration. Pour les antibiotiques appartenant à la famille des pénicillines, leur sensibilité à l'hydrolyse permet leur destruction avant leur possible transfert vers les eaux souterraines (78). De plus, le passage à travers de l'aquifère atténue la concentration de la majorité des substances pharmaceutiques. Les temps de transfert vers les eaux souterraines beaucoup plus long permettent une meilleure protection de la ressource vis à vis de beaucoup de résidus de médicaments.

4.1.3 Efficacité des STEP vis à vis des molécules antibiotiques

Les rendements d'élimination de différentes STEP en fonction du degré de traitements appliqués aux effluents contaminés par des résidus de médicaments ont été observés lors de la réalisation du projet AMPERES (60). Lors de cette étude, deux molécules antibiotiques ont été étudiées : le sulfaméthoxazole (sulfamide) et la roxithromycine (macrolide).

Les traitements primaires des STEP de type décantation simple ou avec adjonction de procédés physico-chimiques ne permettent pas d'obtenir un bon rendement d'élimination de ces molécules antibiotiques (rendement d'élimination inférieur à 30 %) (60).

Le traitement secondaire des effluents de STEP de type boues activées en aération prolongée permet d'augmenter le rendement d'élimination des molécules antibiotiques sans toutefois permettre un abattement satisfaisant de la contamination. Les rendements moyens sont de 52 % pour le sulfaméthoxazole et de 39 % pour la roxithromycine (60).

L'adjonction de traitements tertiaires avancés (type ozonation, filtration sur charbon actif, osmose inverse) ou de traitement tertiaire d'affinage type lagunage de finition permettent d'obtenir une meilleure élimination de la ressource des molécules antibiotiques. Des rendements de plus de 70 % sont obtenus pour les deux molécules avec ces types de traitements des effluents de STEP (60).

4.1.4 Evaluation des risques

La présence de résidus d'antibiotiques dans l'environnement aquatique pose plusieurs problématiques. De par leur forte activité biologique, ces résidus peuvent être actifs sur des bactéries non-cibles présentes dans le milieu aquatique. La présence continue de ces résidus peut induire la sélection de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques entraînant des difficultés de traitement lors de la contamination par une bactérie pathogène en médecine humaine.

4.1.4.1 Evaluation des risques sanitaires

Le principal risque au niveau sanitaire de la présence de résidus d'antibiotiques dans l'environnement est d'entraîner la sélection de souches de bactéries antibiorésistantes.

La principale voie de dissémination des bactéries résistantes aux antibiotiques au niveau de l'environnement se situe au niveau des eaux usées domestiques et des établissements de soins (figure 43).

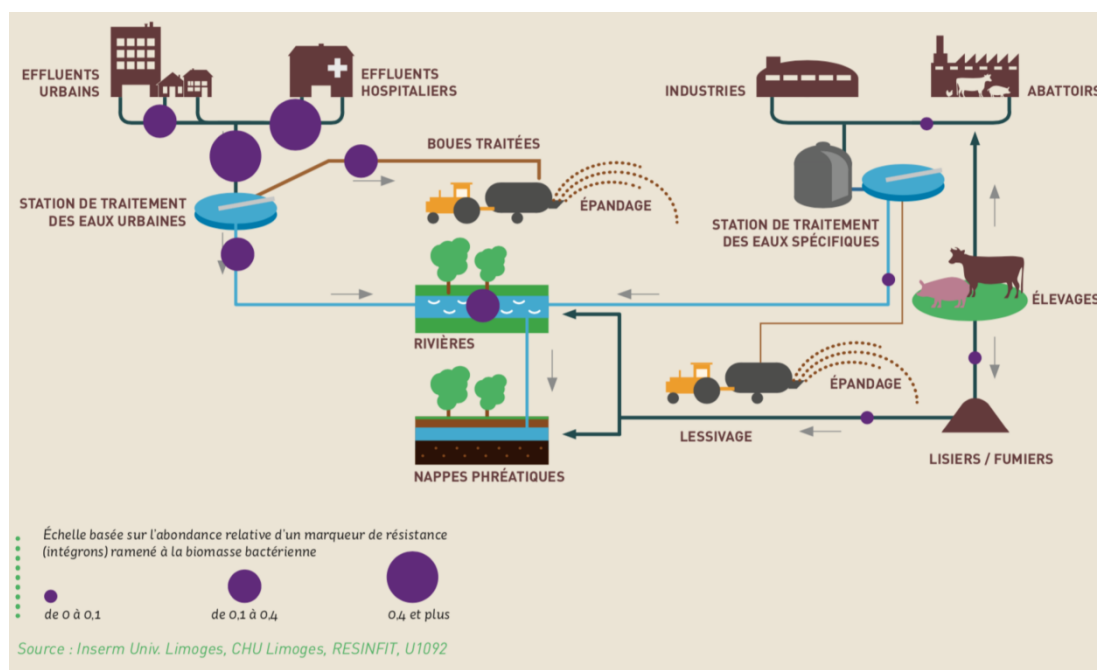


Figure 43 : Dissémination des gènes de résistance aux antibiotiques des bactéries présentes dans l'environnement (74)

En France, suite aux campagnes de sensibilisations sur la consommation d'antibiotiques, la présence de souches d'*Escherichia coli* (entérobactérie) résistante aux céphalosporines de 3^e génération est en diminution depuis 2015. Cela est en corrélation avec la baisse de la consommation de cette classe d'antibiotiques (- 40%) en ville sur la période 2012 – 2017 (74).

On note que la résistance à la pénicilline chez *Streptococcus pneumoniae* est à la hausse depuis 2015 tout comme la consommation de cette classe d'antibiotiques alors que la tendance depuis le début des années 2000 était à la baisse (74).

De plus, la présence constante de résidus d'antibiotiques à des concentrations subinhibitrices de l'ordre du ng/L à plusieurs centaines de ng/L peut être un facteur favorisant la sélection de souches bactériennes résistantes.

Lors d'une étude réalisée sur l'estuaire de la Seine, il a été relevé des concentrations en antibiotiques allant de 40 ng/L à 100ng/L. La recherche de souches d'*Escherichia coli* a mis en évidence une contamination constante par une proportion de 30 à 56% de bactéries antibiorésistantes. On remarque aussi lors de cette étude que la concentration en résidus d'antibiotiques et l'abondance en souches d'*Escherichia coli* antibiorésistantes augmentent avec la pression anthropique exercée sur le réseau hydrographique (79).

Les dangers correspondant à la présence de résidus d'antibiotiques pouvant engendrer la présence de bactéries antibiorésistantes sont le transfert de nouveaux gènes de résistance aux antibiotiques présents dans le génome des communautés bactériennes environnementales à des souches pathogènes pour l'homme circulant dans l'environnement ou le transfert de gènes d'origine médicale humaine à des bactéries de l'environnement pathogène opportuniste pour l'homme (80).

L'évaluation de l'antibiorésistance et du rôle de l'environnement dans l'émergence, la multiplication et la dissémination de la résistance des bactéries aux antibiotiques est extrêmement complexe à établir. A ce jour il n'existe pas d'indicateur universel.

4.1.4.2 Evaluation du Risque Environnemental

Les résidus de médicaments appartenant à la classe des antibiotiques, une fois excrétés dans les milieux aquatiques, soit sous forme inchangée, soit sous forme de métabolites, peuvent rester biologiquement actifs et présenter des risques pour les organismes du milieu récepteur. La présence de molécules antibiotiques peut influencer les biomasses des différents compartiments du milieu aquatique (dans les eaux, du sol) mais aussi au niveau des stations de traitement des eaux.

En 2008, Louvet a étudié l'impact des rejets d'antibiotiques sur le traitement par boues activées des stations d'épuration (81). Lors de l'expérimentation, la toxicité aiguë de l'érythromycine sur les boues activées d'une station d'épuration a été étudiée. Il a été mesuré une diminution de 31% de la biomasse en 6h après une exposition d'une solution contenant 10mg/L d'érythromycine par rapport au réacteur témoin. Même si les concentrations utilisées lors de cette étude (de 0,1 à 20 mg/L d'érythromycine) sont bien supérieures aux concentrations retrouvées dans les milieux aquatiques, les résultats obtenus montrent bien la toxicité de l'érythromycine sur la biomasse des STEP et les pertes de rendement que cela peut engendrer dans l'efficacité des STEP.

Dans le rapport Seine aval 4, du projet Flash, l'impact des résidus d'antibiotiques sur le cycle biogéochimique de l'azote a été observé (82). Il a été étudié les effets de la présence de la vancomycine et du sulfaméthoxazole sur la réduction du nitrate dans les sédiments amont et aval d'une station d'épuration. La vancomycine aux faibles concentrations testées (de 100 à 1000 ng/L) qui correspondent aux concentrations mesurées dans l'environnement ne modifie pas significativement les taux de réduction du nitrate dans les sédiments en amont et en aval de la STEP. Pour le sulfaméthoxazole, de faibles réductions significatives sur les capacités de dénitrification ont été observées

aux concentrations testées qui sont compatibles avec celles mesurées dans l'environnement (82).

Lors de la réalisation de sa thèse de docteur en médecine, Ségolène Schaff a calculé le quotient de risque pour les médicaments appartenant à la classe des anti-infectieux en fonction des données de consommation de la région Alsace Lorraine (54). Sur les 118 principes actifs appartenant à cette classe, le quotient de risque PEC/PNEC a pu être calculé pour seulement 38 molécules par manque de données.

Sur ces 38 antibiotiques, 33 principes actifs ont un quotient de risque inférieur à 0,1. Ces molécules ont donc un risque insignifiant pour l'environnement.

Sur les 5 principes actifs présentant un quotient de risque supérieur à 0,1 :

- deux molécules, la ceftazidime (Céphalosporine de 3^e génération) et l'ofloxacine (fluoroquinolone) pour une toxicité chronique, ont un risque faible pour l'environnement ($0,1 < \text{PEC/PNEC} \leq 1$),
- deux molécules, l'azithromycine (macrolide) et l'ofloxacine (fluoroquinolone) dans le cas de toxicité aiguë, présentent un risque modéré pour l'environnement ($1 < \text{PEC/PNEC} \leq 10$),
- une molécule l'amoxicilline (pénicilline) présente dans deux spécialités différentes (soit seule soit en association avec l'acide clavulanique) présente un risque élevé pour l'environnement ($\text{PEC/PNEC} > 10$).

4.2 Les médicaments anticancéreux

Les médicaments anticancéreux sont classés selon la classification ATC dans le groupe L (antinéoplasiques et immunomodulateurs) et le sous-groupe 01 (antinéoplasiques). L'action principale de cette classe thérapeutique est de cibler et de détruire le plus sélectivement possible les cellules malignes responsables de cancers.

Les molécules sont classées en deux groupes en fonction de leur mécanisme d'action :

- les molécules cytotoxiques qui de par leur mode d'action entraînent des perturbations métaboliques et morphologiques de la cellule amenant à la mort cellulaire. Ces perturbations se font soit par interaction directe avec l'Acide DésoxyriboNucléique (ADN) de la cellule cancéreuse : cas des agents alkylants tels que le cyclophosphamide, des dérivés du platine tels que le cisplatine, le carboplatine, et des agents intercalants tels que la doxorubicine; soit par interaction indirecte avec l'ADN de la cellule cancéreuse : cas des antimétabolites tels que le 5-fluorouracile, le méthotrexate ou des poisons du fuseau mitotique tels que la vinorelbine, le docétaxel,
- les molécules cytostatiques qui de par leur mode d'action bloquent le cycle de la cellule cancéreuse. On retrouve principalement dans cette classe des anticorps monoclonaux qui ont pour but d'empêcher la fixation sur la cellule tumorale des facteurs de croissance.

De par leurs propriétés pharmacologiques, ces molécules sont aussi très toxiques pour le corps humain ainsi que pour l'environnement. Ces molécules font partie des médicaments Cancérogènes, Mutagènes et Reprotoxiques (CMR).

4.2.1 Consommation

Les médicaments anticancéreux sont administrés aux patients dans des services d'oncologie des établissements de soins. Cela implique que l'on retrouvera dans les effluents hospitaliers la présence de résidus de médicaments anticancéreux et des métabolites qui en résultent.

Avec le développement de l'hospitalisation de jour, les patients vont recevoir leur traitement à l'hôpital, puis retourner à leur domicile après l'administration du traitement. L'excrétion du médicament se fera majoritairement au domicile du patient dans le réseau des eaux usées domestiques.

Aujourd'hui, une grande partie des médicaments sont disponibles en pharmacie de ville. Le développement de systèmes permettant l'auto injection par le patient (ex : stylo pré rempli de méthotrexate) et de chimiothérapie par voie orale sous forme de comprimé (ex : endoxan®= comprimé de cyclophosphamide ; glivec®= comprimé d'imatinib, inhibiteur de tyrosine kinase indiqué dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique) permettent aux patients de prendre leur traitement anticancéreux à leur domicile. Ces modes d'administration au domicile des patients impliquent un rejet des médicaments anticancéreux administrés dans les eaux usées domestiques via les urines des patients.

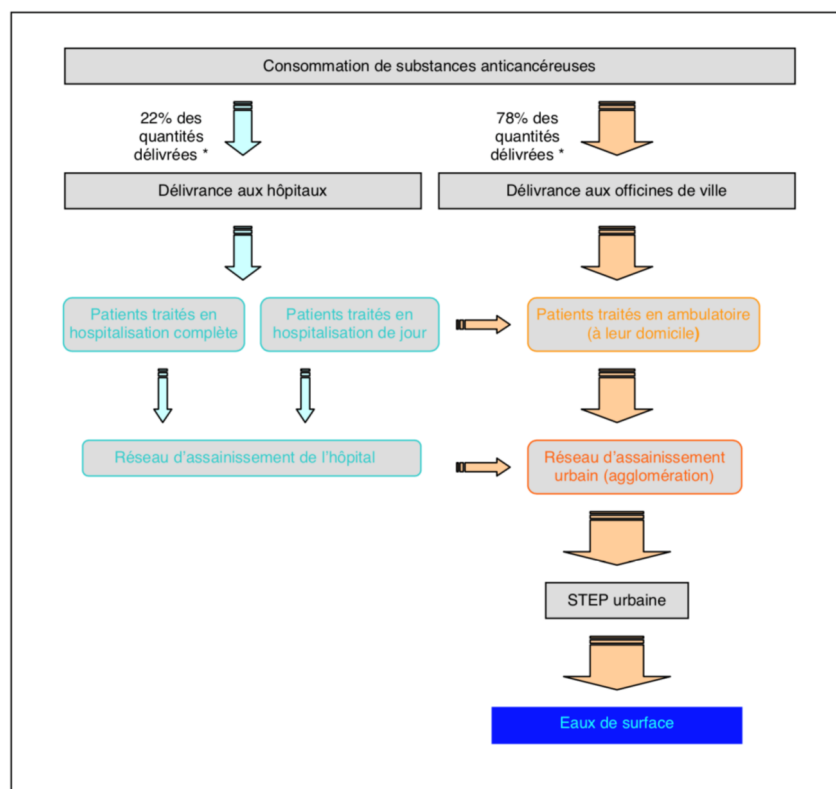


Figure 44 : Circuit des médicaments anticancéreux de leur délivrance à leur rejet dans le milieu aquatique (83)

D'après les chiffres de l'AFSSAPS, en 2009, 78% de la quantité de médicaments à visée anticancéreuse a été délivrée en pharmacie de ville (figure 44).

Depuis les années 2000, près de 50% des thérapies ciblées mises sur le marché se présentent sous forme de voie orale (84).



































4.2.2 Présence de molécules anticancéreuses dans le milieu aquatique

Le développement de l'hospitalisation de jour et la disponibilité des traitements en pharmacie de ville entraînent une dissémination des résidus de médicaments anticancéreux dans les eaux usées urbaines et non plus seulement dans les effluents d'eaux usées des établissements de santé.

De plus, par leurs propriétés physicochimiques, ces molécules sont très persistantes au niveau de l'environnement et sont très peu biodégradables dans l'environnement extérieur.

Pour le fluorouracile, ses propriétés physicochimiques suggèrent une faible adsorption aux matières en suspension (faible coefficient de partage octanol-eau) mais une grande mobilité dans les sédiments. Ce médicament est peu sensible aux réactions de photodégradation et n'a pas tendance à s'accumuler dans les organismes aquatiques. Donc le fluorouracile semble être persistant dans la ressource eau (figure 45).

Le cylophosphamide et l'ifosfamide sont des molécules persistantes dans les eaux de surface et nécessitent des années de dégradations lentes pour être biodégradé (85).

Cytostatics* (original FDA-approval)	Chemical structures (CASRN, MW g/mol)	pKa ₁	Solubility (mg/mL)	Log Kow	Koc	BCF ^b	Atmospheric OH [†] reaction (cm ³ /mol·s)	UV _{max} (nm)
Alkylating Agents								
Cyclophosphamide (1959)		2.84	40	0.63	59	2.1	7.0 × 10 ⁻¹¹	200
Ifosfamide (1988)		1.45	3.8	0.86	62	2.2	4.3 × 10 ⁻¹¹	<290
Pipobroman (1966)		5.8	2.5	0.42	40	1.2	1.9 × 10 ⁻¹⁰	256
Temozolomide (1999)		15.29	11.5	-1.27	4.9	1	3.1 × 10 ⁻¹¹	327
(#50-18-0, 261) (#3778-73-2, 261) (#54-91-1, 356) (#85622-93-1, 194)								
Antimetabolites								
Methotrexate (1988)		4.70	insol.	-1.85	1	3.2	3.2 × 10 ⁻¹⁰	290
Pemetrexed (2004)		3.6	insol.	0.16	22,000	3.2	2.4 × 10 ⁻¹⁰	225
Mercaptopurine (1953)		7.77	68.5	0.01	7.2	1	2.00 × 10 ⁻¹⁰	327
5-FU (1962)		8.02	11.1	-0.89	8	3	5.8 × 10 ⁻¹²	266
Tegafur (non-approved)		8.66	3.64	-0.27	11	1	5.20 × 10 ⁻¹¹	270
Capecitabine (1998)		1.9	26	1.04	46	1.9	8.3 × 10 ⁻¹¹	310
Gemcitabine (1996)		5.27	51.4	-2.01	1.4	1	4.0 × 10 ⁻¹³	234/268
Cytarabine (1969)		4.22	17.6	-1.82	2.4	1	1.2 × 10 ⁻¹⁰	281
(#59-05-2, 454) (#137281-23-3, 247) (#50-44-2, 152) (#51-21-8, 130)								
Plant alkaloids								
Etoposide (1983)		9.8	insol.	0.60	51	3	3.0 × 10 ⁻¹⁰	283
Paclitaxel (1984)		11.99	insol.	3.95	3355	591	n.a.	227/273
Docetaxel (1996)		12.02	insol.	2.83	517	43	2.20 × 10 ⁻¹⁰	230/275/283
(#33419-42-0, 589) (#33069-62-4, 954) (#114977-28-5, 808)								
Cytotoxic antibiotics								
Doxorubicin (1974)		8.2	2.6	1.27	1	1	1.45 × 10 ⁻¹⁰	485
Epirubicin (1999)		7.7	insol.	1.85	1	1	1.45 × 10 ⁻¹⁰	232/254/291/480
Mitomycin C (1995)		10.85	8.43	-0.40	11.8	1	7.19 × 10 ⁻¹¹	216/360/560
(#23214-92-8, 544) (#56420-45-2, 544) (#50-07-7, 334)								
Hormones & antagonists								
Tamoxifen (1977)		8.87	insol.	7.88	664	827	2.4 × 10 ⁻¹⁰	275
Flutamide (2001)		13.12	insol.	3.35	1962	280	2.75 × 10 ⁻¹²	240
Riclutamide (1995)		12.6	insol.	4.14	4229	817	3.0 × 10 ⁻¹¹	272
Nilotinib (1996)		7.59	insol.	1.93	297	17	n.a.	249
Exemestane (1999)		n.a.	insol.	2.43	501	42	1.0 × 10 ⁻¹⁴	247
Letrozole (1997)		n.a.	insol.	0.43	40.8	1.3	3.7 × 10 ⁻¹²	240
(#63612-50-0, 317) (#107868-30-4, 296) (#112809-51-5, 285)								
Miscellaneous agents								
Carboplatin (1989)		6.6	14	-0.46	n.a.	n.a.	1.19 × 10 ⁻¹²	n.a.
Procarbazine (1969)		6.6	1.42	0.08	1	1	1.54 × 10 ⁻¹⁰	n.a.
Erlotinib (2004)		5.42	0.81	3.37	528	59	n.a.	n.a.
Hydroxyurea (1967)		13.96	1000	-1.80	2.5	1	2.00 × 10 ⁻¹²	n.a.
Lapatinib (2007)		n.a.	n.a.	6.30	4464	2535	n.a.	n.a.
Nilotinib (1997)		n.a.	insol.	0.43	41	13	3.7 × 10 ⁻¹²	n.a.
Imatinib (2001)		8.07	insol.	2.89	7.9	1	n.a.	n.a.
Estramustine (1981)		15.05	insol.	5.50	31,954	13,783	3.49 × 10 ⁻¹¹	270.7/276.5
Irinotecan (1996)		11.20	n.a.	3.73	2	1	n.a.	221/254/359/372
Mitotane (1970)		n.a.	insol.	5.87	20,963	7649	4.34 × 10 ⁻¹²	n.a.
(#223177-92-2, 581) (#641571-10-0, 530) (#152459-95-5, 494)								
(#2998-57-4, 440) (#100286-90-6, 587) (#53-19-0, 320)								

Notes: Physico-chemical data sources: ChemIDPlus Advanced (<http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/>), Drug Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen/HSDb>), ChemSpider (<http://www.chemspider.com>), n.a., data not available.

* Classified by WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (<http://www.whocc.no/>).

^b Bio-concentration factor indicates biomagnification risk: low BCF<30; moderate (30-100); high (100-1000); very high (>1000) (Franke et al., 1994).

Figure 45 : Propriétés physicochimiques des principales molécules anticancéreuses (85)

De par leurs propriétés pharmacocinétiques, les molécules possèdent un temps de demi vie long et sont donc éliminées sur du long terme par la voie urinaire ou fécale dans les eaux usées domestiques (figure 46). De plus la majorité des métabolites de ces molécules sont eux aussi actifs et toxiques.

Cyclophosphamide	Urines : 15 à 36 % en 24 heures
Ifosfamide	Urines : 6 à 34 % en 24 heures
Cisplatine	Urines : 30 % en 24 heures ; 40 à 50 % en 5 à 6 jours sous forme de Pt
Carboplatine	Urines : 70 % en 24 heures et 80 % en 3 jours sous forme de Pt
Oxaliplatine	Urines : 40 à 50 % en 48 heures sous forme de Pt
Étoposide	Urines : 3 à 50 % en 48 heures
Docétaxel	Urines : 4 % environ Fèces : 80 % en 24 heures

Pt : platine.

Figure 46 : Durée d'excrétion de certaines molécules anticancéreuses (86)

Lors de la réalisation du projet de hiérarchisation des résidus de médicaments d'intérêt pour l'analyse des ressources et des eaux traitées (37), 7 molécules anticancéreuses et deux métabolites ont été retenus : Hydroxycarbamide, Cytarabine, Cyclophosphamide et ses métabolites Moutarde Phosphoramidate et Acroléine, Bléomycine, Fluorouracile, Carboplatine, Ifosfamide et ses métabolites Moutarde Isophosphoramidate et Acroléine. Lors de la campagne d'analyses qui en résulte (45), seulement deux des sept molécules ont pu être dosées : le cyclophosphamide et l'ifosfamide mais n'ont pas été détectées dans les échantillons d'eaux brutes ni dans les échantillons d'eaux traitées analysées.

En 2009, Mullot a réalisé une étude sur le niveau de contamination des milieux aquatiques par les substances anticancéreuses issues des rejets hospitaliers et des traitements ambulatoires (87). Une étude sur les effluents de 5 hôpitaux et de 4 STEP a été réalisée. Cinq molécules : le fluorouracile, le cyclophosphamide, l'ifosfamide, l'étoposide et le méthotrexate ont été détectées dans les effluents en sortie de services d'oncologie, dans les effluents en sortie d'hôpitaux ainsi qu'au niveau des stations d'épuration (tableau 20).

	Effluents hospitaliers		Affluents de station de traitement des eaux usées		Effluents de station de traitement des eaux usées	
	Taux de détection (%)	Concentration moyenne (µg.L-1)	Taux de détection (%)	Concentration moyenne (µg.L-1)	Taux de détection (%)	Concentration moyenne (µg.L-1)
5-Fluorouracile	51	0,3	0	< 0,02	0	< 0,02
Cyclophosphamide	51	0,3	27	< 0,01	17	< 0,01
ifosfamide	14	0,1	0	< 0,03	0	< 0,03

Tableau 20 : mesures des médicaments anticancéreux dans les effluents hospitaliers en entrée et sortie de STEP (87)

Toutes les molécules ont pu être détectées en sortie de services d'oncologie avec des concentrations de l'ordre du microgramme/L. Pour le fluorouracile, la molécule n'a pas été détectée dans les eaux usées de sortie des établissements de santé ni dans les différentes analyses réalisées en STEP. Pour l'étoposide, de faibles concentrations ont été mesurées en sortie d'hôpital mais la molécule n'a pas été retrouvée au niveau des

STEP. Le cyclophosphamide et l'ifosfamide ont été détectés à chaque niveau lors des différentes analyses. Le méthotrexate est retrouvé à des concentrations allant jusqu'à 15 microgrammes/L en sortie d'hôpital. De plus, il a été détecté fréquemment dans les eaux d'entrée de STEP, probablement à cause du grand nombre de patients observant leur traitement à domicile (87).

Dans la revue Environnement, Risque & Santé de 2006, un état des données concernant la présence de résidus d'anticancéreux dans les eaux usées a été réalisé (86). Le cyclophosphamide et l'ifosfamide ont été détectés dans des effluents des centres hospitaliers universitaires avec des concentrations maximales de 4500 et 3000 ng/L. Le platine a été détecté avec des pics de concentrations de 3000ng/L. Lors de cette étude, le méthotrexate et la bléomycine ont été détectés dans les eaux de rivières. De plus cet article indique la très faible dégradation au niveau des STEP des médicaments anticancéreux (méthotrexate, 5-fluorouracile, bléomycine) (86).

4.2.3 Evaluation des risques environnementaux

Les molécules utilisées en thérapeutique anticancéreuse font partie des médicaments classés CMR pour l'Homme. De ce fait, la pharmacologie et la pharmacocinétique de ces molécules au niveau du corps humain sont très étudiées et les potentiels effets secondaires sont bien documentés. Des précautions d'emploi pour le personnel soignant manipulant ces molécules et des recommandations auprès des patients sont réalisées avant la mise en place de traitements anticancéreux. De par leur mécanisme d'action ces molécules ont aussi une action sur les organismes constituant le milieu récepteur une fois éliminées après leur administration aux patients. Or, il existe très peu de données écotoxicologiques sur les médicaments anticancéreux.

Lors de ses projets d'études pour la réalisation de sa thèse de doctorat, J.P. BESSE a calculé les PEC de différentes molécules anticancéreuses sur la base des quantités de médicaments consommés sur la période 2004/2008 (83). Cette démarche a permis d'établir une liste indicative des molécules pour lesquelles la PEC est supérieure à 1ng/L (tableau 21). Donc, des essais écotoxicologiques chroniques devraient être réalisés pour vérifier la correspondance entre les concentrations environnementales mesurées et les PEC de ces molécules.

D'après les travaux de J.P. Besse et de la littérature scientifique, au vu des concentrations mesurées au niveau des différents compartiments du milieu aquatique, le risque aigu serait négligeable. En 2010, aucune donnée n'est disponible quant aux effets de l'exposition chronique des organismes aquatiques à de très faibles niveaux de concentration de molécules anticancéreuses.

Molécule	Classe d'anticancéreux	Valeur de PEC (ng/l)	Actions requises
Hydroxycarbamide	-	78	
Fluorouracile	antimétabolite	7.9	
Imatinib	inhibiteur des protéines kinases	5	
Capecitabine	précurseur du fluorouracile	3.5	confirmer la présence environnementale, développer des essais écotoxicologiques chroniques
Mitotane		3.2	
Cyclophosphamide	agent alkylant	> 1.75	
Methotrexate	antimétabolite	1.5	
Ifosfamide	agent alkylant	1.4	

Tableau 21 : Exemples de PEC en ng/L de molécules anticancéreuses (83)

L'hydroxycarbamide (Hydréa®) est un anticancéreux dont la délivrance se fait majoritairement en officine de ville. Cette molécule subit un très faible métabolisme lors de son administration et est éliminée à 50% sous forme inchangée dans les urines. Elle présente une PEC de 78 ng/L (83).

Le cyclophosphamide et l'ifosfamide ont des PEC du même ordre de grandeur que les valeurs retrouvées dans le milieu aquatique, de 1,75 ng/L pour le cyclophosphamide et de 1,4 ng/L pour l'ifosfamide (83).

En 2015, Kovacs R. et al. ont publié une étude sur l'évaluation de la toxicité et de la génotoxicité de faibles doses de 5-fluorouracile (5-FU) dans une étude sur deux générations de poissons zèbres (*Danio rerio*) (88). Lors de cette étude, une génération F0 de poissons adultes a été exposée au 5-FU à des concentrations de 0,01 ; 1,0 et 100 µg/L durant 2 semaines puis cette exposition est poursuivie sur les deux générations suivantes F1 et F2. Il n'a pas été montré d'impact sur la survie, la croissance et ni sur la reproduction des poissons zèbres. Toutefois des changements histopathologiques ont été mis en évidence pour toutes les concentrations d'exposition de 5-FU. Il a été mis en évidence une augmentation significative d'ADN endommagé dans le foie et les cellules sanguines des poissons zèbres. Cette étude montre bien les impacts possibles au niveau de la faune aquatique dus à la présence de molécules anticancéreuses à de faibles concentrations dans le milieu aquatique liées aux rejets des patients traités par ces molécules.

4.2.3.1 Mise en évidence du risque de Bioconcentration

Lors de la conférence Eau et Santé, les médicaments dans le cycle urbain de l'eau de 2015, les résultats d'une étude portant sur la bioconcentration des résidus pharmaceutiques dans la chaîne alimentaire ont été présentés (89).

Dans cette étude, le cas de la bioconcentration du tamoxifène, molécule anticancéreuse utilisée dans le traitement du cancer du sein, dans la chaîne alimentaire du milieu aquatique a été observée. Le Facteur de Bioconcentration Théorique du tamoxifène important (FBT tamoxifène = 7000) ainsi que sa présence dans l'environnement déjà

démontrée ont orienté le choix de cette molécule pour réaliser ces recherches. Il a été étudié la bioconcentration du tamoxifène dans 3 organismes appartenant à 3 niveaux différents d'une chaîne trophique présente dans le milieu aquatique : *P. subcapitata* (algue unicellulaire), *D. magna* (invertébré) et *D. rerio* (poisson) lors de l'exposition à des concentrations en tamoxifène allant de 0,1 µg/L à 100 µg/L sur des périodes d'exposition de 7 à 21 jours (89).

Les résultats de ces expériences ont mis en évidence des facteurs de bioconcentration du tamoxifène chez les trois organismes, donc sur l'ensemble de la chaîne trophique présente dans le milieu aquatique, très important (>1000) (tableau 22).

Organismes		Facteurs de bioconcentration
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>		26500
<i>Daphnia magna</i>		12800
<i>Danio rerio</i>	Gonade	8600
	Foie	7400
	Muscle	1500

Tableau 22 : Facteurs de bioconcentration mesurés liée a l'exposition de tamoxifène (89)

4.3 Stéroïdes sexuels : cas des œstrogènes.

La présence de résidus de médicaments d'origine hormonale est une des contaminations les plus étudiées depuis la première mise en évidence de résidus de médicaments dans les eaux dans les années 1970.

La présence d'hormones humaines au niveau de l'environnement peut avoir plusieurs origines. Il existe une production physiologique d'hormones pour le bon fonctionnement de l'organisme qui sont excrétées de l'organisme par voie urinaire (cas de l'estrone, estriol et l'estradiol). Une femme en âge de procréer excrète au minimum 50 µg/jour d'hormones œstrogéniques. Ce taux peut augmenter jusqu'à plus de 5 mg/jour en cas de grossesse.

De plus il peut y avoir un apport d'hormones de synthèse à but thérapeutique ou à visée contraceptive. C'est le cas de l'éthinylestradiol qui possède le même mode d'action que l'estradiol mais possède une activité 50 fois supérieure à celle du 17 bêta-estradiol. Une fois administrées, ces hormones se retrouveront elles aussi éliminées par voie urinaire ou dans les selles.

4.3.1 Consommation d'œstrogènes

L'analyse des ventes de médicaments en France montre que parmi les 20 classes thérapeutiques les plus vendues en pharmacie de ville, la classe des hormones sexuelles et modulateurs de la fonction sexuelle arrive en 19^{ème} position (8). Cela représente 52 millions de boîtes. La part de marché représentant cette classe est en diminution de 1,2% sur la période 2003/2013. Cette diminution est liée à la découverte d'effets

indésirables majeurs de type accident thromboembolique, accident vasculaire cérébral engendrés par les nouvelles générations (3^{ème} et 4^{ème} générations) de pilules contraceptives ainsi qu'une forte médiatisation de ces cas de pharmacovigilance.

L'association des molécules Lévonorgestrel/éthinyloestradiol (association œstroprogestative à visée contraceptive) est classée au 28^{ème} rang des molécules les plus vendues en pharmacie de ville (8).

4.3.2 Présence d'œstrogènes dans la ressource en eaux

Lors de la réalisation des travaux de hiérarchisation des résidus de médicaments d'intérêt pour l'analyse des ressources et des eaux traitées, cinq molécules et un métabolite appartenant à la classe pharmacologique des hormones ont été retenus selon le calcul de l'indice de criticité : le lévonorgestrel, l'estradiol et son métabolite l'estrone, la progestérone, l'éthinyloestradiol et le gestodène (37).

En 2013, dans le cadre de la Directive Cadre sur l'Eau, le 17 bêta-estradiol (hormone d'origine naturelle) et le 17 alpha-éthinyloestradiol (hormone de synthèse) ont été ajoutés à la liste de vigilance des substances chimiques à surveiller.

Dans la campagne d'analyses des substances présentes dans les eaux souterraines de métropole réalisée par l'ONEMA et le Bureau de Recherches Géologiques et Minières (BRGM) en 2011, 498 points de prélèvements ont été répartis sur l'ensemble du territoire (78). Au total 61 molécules pharmaceutiques ont été quantifiées au moins une fois. Parmi ces molécules 4 molécules appartenant à la classe des hormones ont été quantifiées : le 17 alpha-estradiol, le 4-androstenedione, l'estrone et la progestérone, avec des concentrations maximales de 0,0125 µg/L pour le 17 alpha-estradiol et l'estrone, 0,103 µg/L pour la progestérone et de 0,115 µg/L pour le 4-androstenedione. La fréquence de quantification de ces molécules est de 0,1% des échantillons analysés. L'éthinyloestradiol qui fait partie des substances chimiques prioritaires à surveiller n'a pas été quantifié lors des analyses effectuées dans les eaux souterraines (78).

En ce qui concerne la campagne nationale d'occurrence des résidus de médicaments dans les EDCH, parmi les molécules retenues lors des travaux de hiérarchisation, 4 molécules appartenant à la classe des hormones ont pu être dosées : le lévonorgestrel, le 17 bêta-estradiol, l'estrone et la progestérone (45). Seul le 17 bêta-estradiol a été détecté dans 0,5% des échantillons d'eaux traitées avec une teneur maximale de 77 ng/L. Les 3 autres molécules n'ont pas été retrouvées lors des analyses des eaux prélevées. Cela s'explique peut-être par des limites de quantification trop importantes des méthodes analytiques employées (de l'ordre de 50 ng/L pour l'estrone et de 10 ng/L pour le lévonorgestrel et la progestérone) (45).

4.3.3 Efficacité des STEP

Dans le cadre du projet AMPERES, des études ont été menées sur 21 STEP sur la présence de résidus de médicaments dans les eaux usées et les eaux traitées pour déterminer l'efficacité des différents procédés de traitement des eaux sur la contamination par les substances pharmaceutiques (60). Lors de cette étude, parmi les

substances pharmaceutiques sélectionnées, 5 hormones œstrogéniques ont été étudiées : estrone (E1), 17 alpha-estradiol (Ea2), 17 bêta-estradiol (Eb2), estriol (E3) et éthinyléstradiol (EE2), avec des limites de quantification de l'ordre de 0,001 µg/L lors des analyses des prélèvements d'eau.

Lors de l'analyse des différents échantillons d'eaux usées brutes, les molécules E1, Eb2 et E3 ont été détectées dans plus de 90% des échantillons. La molécule Ea2 est présente dans près de 70% des échantillons d'eaux usées brutes. Seule la molécule EE2 n'a pas été détectée. Toutes ces molécules sont quantifiées à des concentrations inférieures au microgramme/L (60).

Lors de l'analyse des boues de stations d'épuration l'estrone est quantifiée dans 91% des échantillons avec une teneur moyenne de 29 ng/g (60).

Le rendement d'élimination en fonction du type de traitement employé par les STEP a été observé. Pour les hormones œstrogéniques, le traitement primaire de type décantation simple ou avec emploi de procédés physico-chimiques les rendements d'élimination sont inférieurs à 30%. Donc les traitements primaires de STEP ne sont pas adaptés aux traitements de la contamination des effluents par les hormones œstrogéniques (60).

Dans le cas des traitements des effluents de STEP par des traitements secondaires de type boues activées en aération prolongée, les rendements d'élimination sont supérieurs à 90% pour les hormones œstrogéniques (tableau 23).

Classes thérapeutiques	Substances	Décantation primaire		Boues activées en aération prolongée (6 STEP)																
		Simple (1 STEP)	Physico-chimique (2 STEP)	M	s	n	Écart type des rendements mesurés													
							0 %				30 %				70 %				100 %	
Hormones œstrogéniques	Œstrone	< 0	< 0	91	10	6														← M →
	17α-œstradiol	< 0	< 0	92		1	-													← M →
	17β-œstradiol	< 0	8	93	6	6														← M →
	Œstriol	< 0	< 0	100	1	6														← M →
	Éthinyléstradiol	-	43	-	-	-														



M : moyenne ; s : écart type ; n : nombre de valeurs ; - : valeur non calculable ; < 0 : valeur négative (concentration en entrée < sortie) ; STEP : station d'épuration.

Tableau 23 : Rendements d'élimination de molécules œstrogéniques en fonction du procédé de traitement (60)

Mais toutefois les molécules sont toujours quantifiables dans les eaux traitées secondaires : l'œstrone est présent dans 94% des échantillons analysés. Le pourcentage de quantification dans les eaux analysées du 17 bêta-estradiol et l'estriol passe de 94% dans les eaux usées brutes à 36% et 24% respectivement dans les eaux traitées secondaires. Le 17 alpha-estradiol est quantifié dans 24% des eaux traitées secondaires contre 64% des eaux usées brutes (60).

Concernant l'éthinyléstradiol, cette molécule n'est pas présente dans les eaux usées brutes mais est quantifiée dans 10% des eaux traitées. Cette présence peut s'expliquer par la biotransformation du 17 bêta-estradiol en estrone en condition aérobie lors du traitement des effluents par le procédé de traitement de type boues activées (60).

Le traitement secondaire type boues activées à aération prolongée permet une bonne diminution de la contamination de la ressource mais ne permet pas de l'éliminer totalement.

Lors d'emploi de procédés de traitements tertiaires avancés, les rendements d'élimination n'ont pas pu être calculés pour les molécules 17 alpha-estradiol, 17 bêta-estradiol et l'estriol. Pour l'estrone, les traitements tertiaires avancés de type ozonation, filtration sur charbon actif ont un rendement d'élimination supérieur à 70% (60).

L'estrone est toujours présente dans 69% des eaux tertiaires analysées. Le 17 bêta-estradiol est quantifiable dans 13% des échantillons. L'estriol et le 17 alpha-estradiol ne sont plus quantifiables dans les échantillons d'eaux tertiaires (60).

Donc d'après les résultats obtenus lors du projet AMPERES, les procédés de traitements secondaires de type boues activées permettent une bonne diminution de la contamination des eaux usées par les hormones œstrogéniques. L'ajout de traitement tertiaire augmente le rendement d'élimination pour l'estrone, et permet de rendre non quantifiables trois hormones œstrogéniques recherchées aux limites de quantifications définies lors de la réalisation de cette étude (60).

4.3.4 Evaluation des risques

4.3.4.1 Evaluation des risques environnementaux de la présence de résidus de médicaments œstrogéniques dans l'eau

L'un des principaux effets de la présence de très faibles concentrations en estrogène au niveau du milieu aquatique est la perturbation du système endocrinien de la faune constituant ce milieu. De nombreuses études ont montré la présence de poissons hermaphrodites à proximité de sources d'eaux usées. Une concentration de 0,1 ng/L d'éthinylestradiol et de 1 à 10 ng/L de 17 bêta-estradiol sont responsables d'une perturbation au niveau du système reproducteur de poissons mâles avec apparition de caractères sexuels féminins. De plus il a été montré l'augmentation de sécrétion de vitellogénine (protéine synthétisée par les poissons femelles) par les poissons mâles.

En 1995, Sumpler et Jobling ont montré l'implication de l'éthinylestradiol dans la sécrétion de vitellogénine et l'apparition d'oocytes chez les poissons (90). La vitellogénine est une protéine synthétisée normalement seulement au niveau de l'organisme des poissons femelles pour permettre le développement des œufs. Lors de cette étude, il a été montré que l'exposition de poissons mâles à une concentration de 17 bêta-éthinylestradiol de 0,1 ng/L était suffisante pour induire une augmentation de sécrétion de vitellogénine. L'exposition de gardons sur une période de 3 semaines à des effluents de STEP contaminés par des hormones stéroïdiennes augmente par 100 000 la sécrétion de vitellogénine chez le poisson mâle (figure 47).

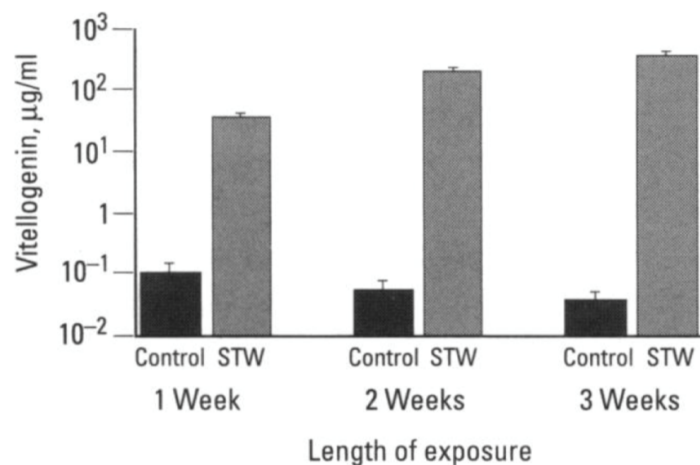


Figure 47 : Sécrétion de vitellogénine chez le gardon en fonction de la durée d'exposition aux effluents de STEP (90)

4.3.4.2 Mise en évidence du risque d'effet cocktail

Trois équipes de chercheurs de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) et du CNRS à Montpellier ont mis en évidence *in vitro* une synergie d'action entre deux molécules classées parmi les perturbateurs endocriniens : une molécule pharmaceutique, l'éthinylestradiol et un pesticide organochloré le *trans*-nonachlor au niveau de l'activation du récepteur des xénobiotiques (Human Pregnane X Receptor PXR) situé dans le noyau des cellules (91).

Pris séparément, ces deux molécules ne se lient au récepteur qu'à forte concentration et sont des agonistes faibles du récepteur.

Lors de la mise en présence simultanément de ces deux molécules, à de très faibles concentrations, un ligand supramoléculaire se forme au niveau de la poche du récepteur entraînant une affinité augmentée pour le récepteur et une augmentation de l'activité de plus de 90% (figure 48).

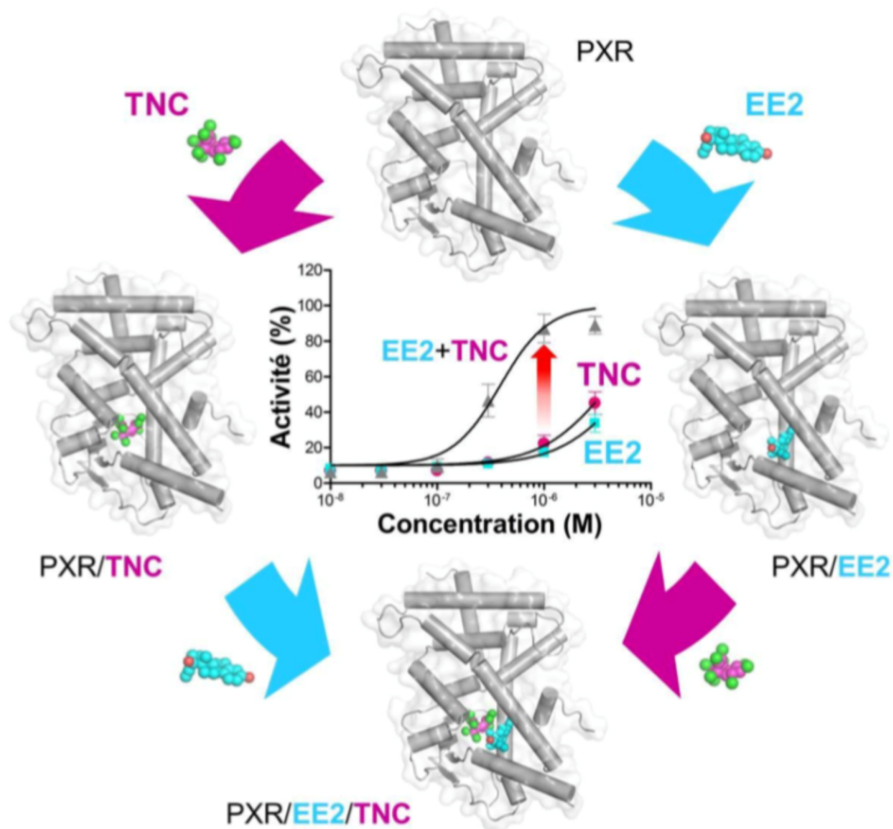


Figure 48 : Mise en évidence d'un effet cocktail (92)

Lors de cette étude, il a été mis en évidence une synergie d'action entre l'éthinylestradiol et le trans-nonachlor de sorte que ces molécules mises en contact simultanément sont capables d'induire un effet toxique à des doses auxquelles chaque molécule est inactive individuellement (91).

Cette mise en évidence in vitro constitue une preuve de l'existence de l'effet cocktail. Si ces données sont confirmées in vivo, elles vont entraîner de grands changements au niveau des connaissances de la toxicologie et de l'évaluation du risque. Il existe environ 150 000 molécules dont l'action combinée pourrait avoir des effets inattendus sur la santé humaine au regard de leur innocuité reconnue ou supposée en tant que substance isolée.

5 Gestion des risques de la présence de résidus de médicaments dans l'eau

La présence de résidus de médicaments au niveau de la ressource en eau est bien documentée. Les différents impacts au niveau environnemental ainsi qu'au niveau de la santé humaine font partie de projets de recherche et nécessitent l'approfondissement des données notamment sur les effets d'expositions chroniques sur du très long terme.

La gestion du risque de la pollution de l'environnement par les résidus de médicaments implique tous les acteurs de la chaîne du médicament : industriels, autorités de santé, prescripteurs, dispensateurs et patients, mais aussi les autorités publiques responsables de la gestion des eaux et les autorités européennes en ce qui concerne la réglementation.

Pour la gestion des risques de ce type de contamination, différentes actions sont possibles en fonction des différentes étapes du cycle des résidus de médicaments dans l'environnement.

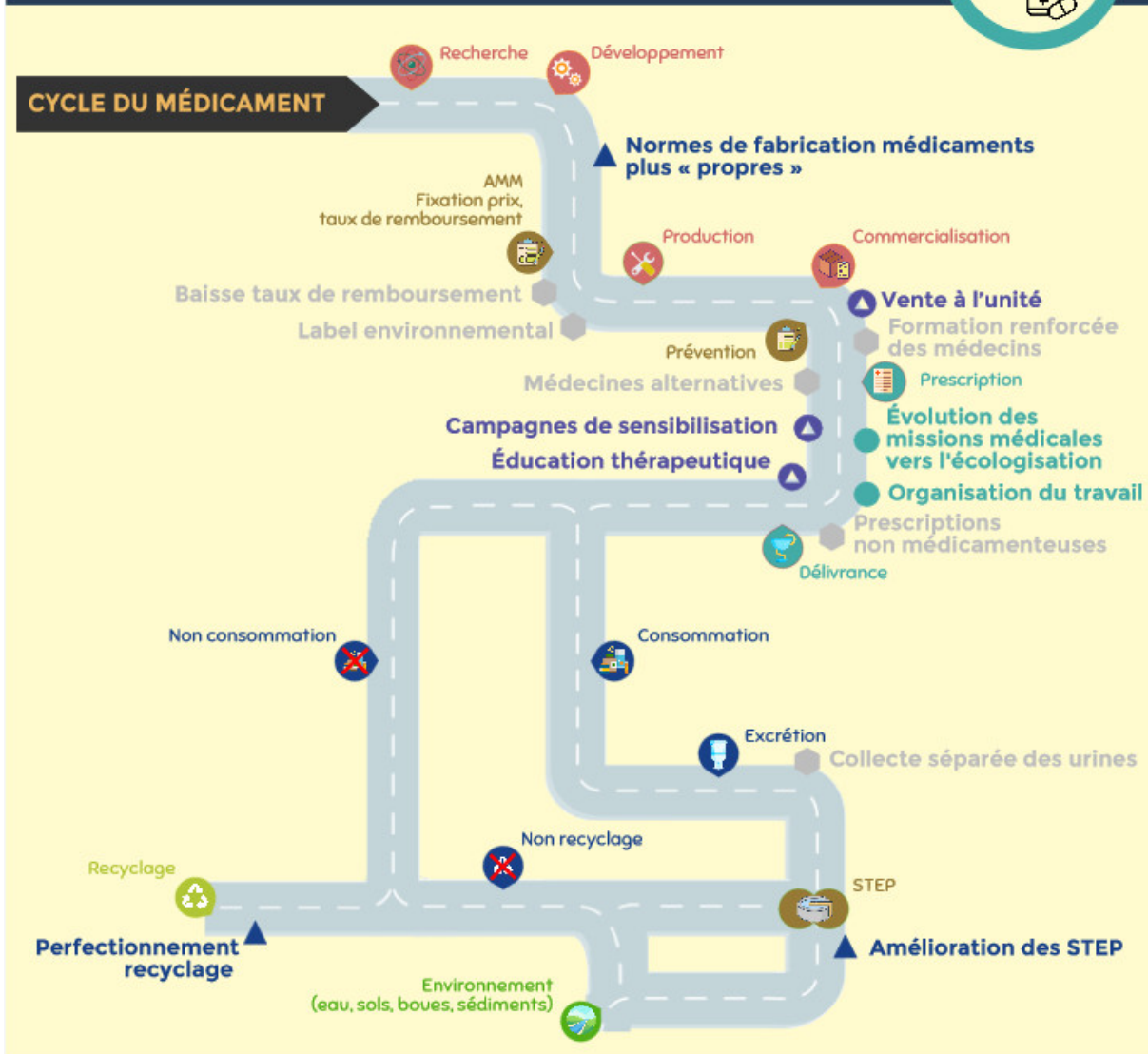
Dans un premier temps, il y a les mesures préservatives en tenant compte de la contamination actuelle. Ces mesures ont pour but de diminuer et si possible d'éliminer la présence de résidus de médicaments dans les différents compartiments du milieu aquatique par l'amélioration des techniques de traitement des eaux usées.

L'autre mode d'action à entreprendre est de diminuer la production de résidus de médicaments avant leur introduction dans le milieu aquatique.

Lors du projet REMPLAR, une enquête a été menée auprès des différents acteurs du parcours du médicament (médecins, pharmaciens et patients) sur la vision et les différentes actions à entreprendre vis-à-vis de la présence de résidus de médicaments dans l'eau (figure 49).

Les résultats de cette enquête ont montré qu'au niveau des professionnels de santé, une évolution des missions médicales vers une meilleure prise en compte du risque environnemental et une modification de l'organisation du travail seraient des leviers d'action pour diminuer cette contamination. Les patients-consommateurs, suggèrent que des actions en faveur des normes de fabrication de médicaments plus « propres », de l'amélioration des STEP et du perfectionnement du recyclage devraient être mis en place vis à vis de cette problématique. Enfin, la vente à l'unité, la réalisation de campagnes de sensibilisation et l'amélioration de l'éducation thérapeutique ont été évoqués par tous lors de cette enquête (93).

Réduire l'impact des médicaments sur l'environnement : 8 leviers d'action différents



Légende

Acteurs du cycle du médicament

- Entreprises pharmaceutiques
- Professionnels de santé
- Acteurs publics
- Consommateurs
- Cyclamed

Leviers

- ▲ choisis par les professionnels de santé
- ▲ choisis par tous
- ▲ choisis par les consommateurs
- non choisis

Source : enquête REMPLAR auprès d'un échantillon de 27 professionnels de santé et de 234 résidents des 10 communes littorales du Bassin d'Arcachon (2015-2016)



Réalisation : Sandrine Lyser © Irtsea - 2019

Figure 49 : Différents actions retenues lors du projet REMPLAR (93)

5.1 Gestion du risque au niveau réglementaire

5.1.1 Au niveau européen

A la suite d'un rapport demandé par la direction générale de l'environnement (94), la Commission européenne a engagé une consultation publique en 2018 sur 30 propositions d'actions concernant la contamination environnementale par les résidus de médicaments sur l'ensemble du cycle de vie du médicament, de la recherche jusqu'à la gestion des MNU. Les résultats sont présentés dans la figure 50.

Ces travaux permettront d'établir une stratégie globale concernant les résidus de médicaments dans le cadre de la future révision de la Directive Cadre sur l'Eau.

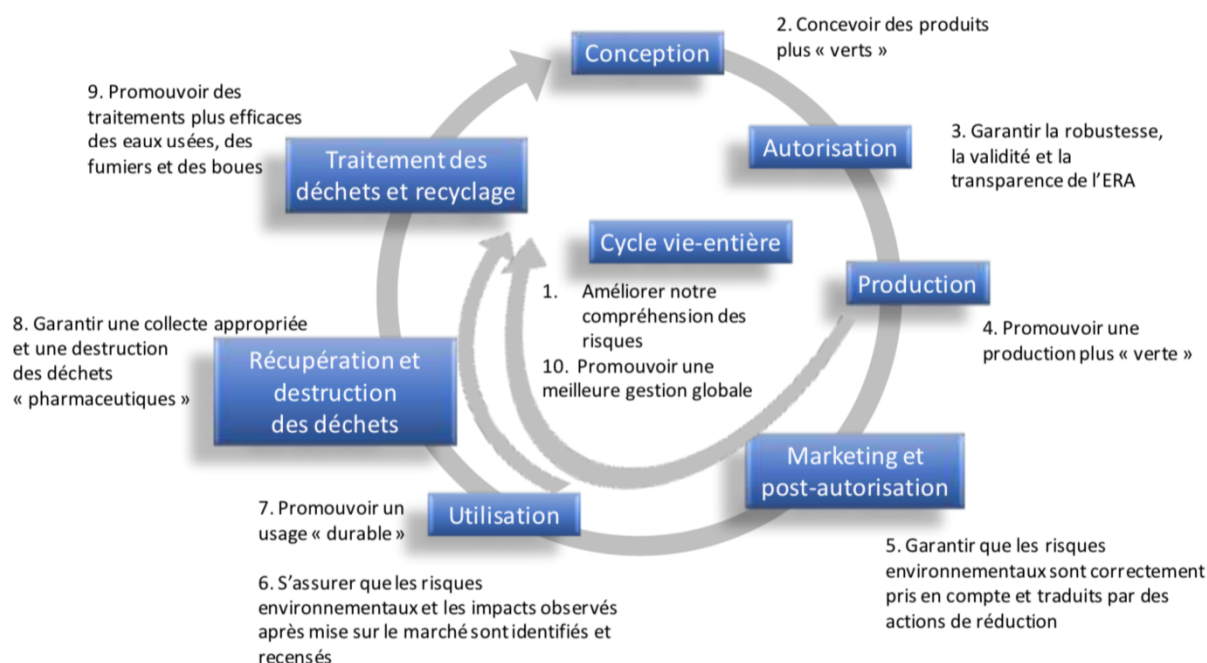


Figure 50 : Principales actions au cours du cycle de vie du médicament d'après la consultation publique et du rapport Deloitte Sustainability (95)

5.1.2 En France

En France, le Plan National sur les Résidus de Médicaments dans les eaux (PNRM) a été réalisé de 2011 à 2015. Ce plan a permis de réaliser des projets avec un budget d'environ 2 millions d'euros dans le but d'approfondir les connaissances en ce domaine. (96)

Les principaux projets sont :

Dès 2009, une campagne nationale d'analyse dans les EDCH et les eaux brutes des principaux médicaments et métabolites (45) issus des travaux de hiérarchisation est réalisée par le LHN de l'ANSES (37).

En 2011, une campagne au niveau des différents bassins hydrographiques du territoire sur la présence de micropolluants dont les résidus de médicaments dans les eaux

souterraines a été réalisée par le BRGM en partenariat avec l'Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (INERIS) et l'ONEMA (78).

Une méthode d'évaluation des risques sanitaires sur la présence de résidus de médicaments dans les EDCH a été établie par le LHN (72). L'élaboration d'un guide technique pour la bonne gestion des déchets issus de médicaments dans les établissements de santé et médicaux sociaux afin d'éviter un déversement non maîtrisé dans le réseau d'assainissement a été réalisé (97).

Les résultats de ces principaux projets ont été développés au long de ce document.

Depuis 2016, le plan micropolluant 2016 – 2021 pour préserver la qualité des eaux et la biodiversité a été lancé (98). Il traite du sujet des résidus de médicaments dans les parties suivantes :

Objectif 1 : Réduire dès maintenant les émissions de micropolluants présents dans les eaux et les milieux aquatiques dont la pertinence est connue.

Action 2 : Mettre en œuvre les recommandations du guide relatif à la bonne gestion des déchets issus de médicaments et des déchets liquides des établissements de santé et médico-sociaux.

Action 7 : Etudier la prise en charge des médicaments non utilisés des établissements de santé médico-sociaux et des centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie et proposer des évolutions.

Action 8 : Tirer des conclusions de l'expérimentation à l'unité des médicaments.

Action 9 : Etudier la pertinence de l'indice suédois de classement des substances actives en fonction de leur impact pour l'environnement et l'acceptabilité par les professionnels de santé de la mise en place d'un tel indice de classement des médicaments en France.

Objectif 2 : Consolider les connaissances pour adopter la lutte contre la pollution des eaux et préserver la biodiversité.

Action 31 : Travailler sur la disponibilité et le partage de données permettant de connaître le danger et l'exposition pour les résidus de médicaments humains et vétérinaires.

Ces différents plans successifs montrent bien la prise de conscience des autorités publiques concernant la présence de résidus de médicaments dans les eaux et leur volonté d'agir dans la gestion de cette pollution.

5.2 Gestion de la contamination présente dans les eaux

De nos jours, la présence de résidus de médicaments dans le milieu aquatique sur le territoire français est bien documentée. Une des solutions pour diminuer cette pollution est de l'extraire de la ressource.

5.2.1 Amélioration des systèmes d'épuration

Afin de diminuer la contamination des eaux par les résidus de médicaments, une des voies possibles est de rejeter dans l'environnement des eaux dont les résidus de médicaments ont été éliminés par les procédés de traitements des eaux usées dans les stations d'épuration. En 2008, 93 % des effluents de logements raccordés à un système de collecte des eaux usées collectif subissent au moins un traitement secondaire au niveau des STEP (99).

Comme vu précédemment dans ce rapport, les STEP ne sont pas conçues pour traiter spécifiquement la présence de résidus de médicaments dans la ressource en eaux usées. Le rendement d'élimination des stations d'épuration est fonction des procédés mis en place par les STEP. Mais pour un même procédé, le rendement d'élimination sera différent en fonction de chaque molécule.

Comme le montre les résultats du projet AMPERES (60), le traitement primaire d'effluents de STEP ne permet pas un bon rendement d'élimination des différentes classes de résidus de médicaments. Les traitements secondaires type boues activées et les traitements tertiaires (ozonation, osmose inverse, filtration sur charbon activé) permettent une bonne amélioration du rendement d'élimination des résidus de médicaments de la ressource d'eaux usées sans toutefois l'éliminer totalement.

Lors du projet SIPIBEL TREATing Urban Micropollutants and PHarmaceuticals in wastewaters (TRIUMPH), il a été observé que l'emploi de l'adjonction de traitements supplémentaires en station d'épuration apporte une réelle amélioration de l'abattement de la contamination des effluents (100). Donc l'efficacité de l'ajout d'un traitement tertiaire par oxydation à l'ozone à un traitement secondaire de type boues activées par aération prolongée a été observée. Pour cela, les essais sont réalisés sur des effluents mixtes 50% volume/volume d'effluents urbains et hospitaliers arrivant à la STEP de Bellecombe. Douze molécules pharmaceutiques ont été recherchées par la méthode multi-résidus SPE-LC-MS/MS.

Les résultats de ce projet ont mis en évidence une forte augmentation du rendement d'élimination de la présence de résidus de médicaments dans les effluents de la STEP lors de la combinaison d'ozonation au traitement biologique. 92 % d'efficacité sur l'élimination de la moyenne des molécules pharmaceutiques dissoutes est observée lors de l'adjonction du procédé d'ozonation par rapport à 24 à 45 % d'efficacité en traitement biologique seul (100).

Il a aussi été observé l'écotoxicité des effluents en fonction des procédés de traitements d'épuration employés. Les bioessais ne permettent pas de discriminer des effets toxiques des effluents traités biologiquement ou par adjonction d'ozonation (tableau 24).

	Test (organisme utilisé)	Témoin eau ISO	Effluent entrée	Effluent traité BA	Effluent traité BA + O ₃ tert.
Croissance [% du témoin]	Algue <i>(P. subcapitata)</i> NF ISO 8692	100	-91,5	≥ 100 *	≥ 100 *
	Ostracodes <i>(H. incongruens)</i> OSTRACODTOXKIT F® (ISO standard 14371)	100	-57,9	≥ 100 *	≥ 100 *
Reproduction [% du témoin]	Rotifères <i>(B. calyciflorus)</i> ROTOXKIT® (NF ISO 20666)	100	56,1	>> 100 *	>> 100 *

Tableau 24 : Bioessais normalisés, écotoxicité des effluents non dilués (100)

Pour certains biomarqueurs tels que la mortalité de poissons à 96 h, le développement embryonnaire et la génotoxicité, l'ajout de l'ozonation ne permet pas d'améliorer la diminution du niveau de toxicité des effluents déjà obtenue lors du traitement biologique. Par contre, comparé au traitement biologique seul, l'ajout du procédé d'ozonation permet de réduire sous le seuil de quantification l'activité œstrogénique et glucocorticoïde des effluents (tableau 25).

	Test (organisme utilisé)	Témoin eau ISO	Effluent entrée	Effluent traité BA	Effluent traité BA + O ₃ tert.
Mortalité poisson 96h	Fish Embryo Test (FET) <i>(Danio rerio)</i> OECD N° 236	nulle	Excessif (LC ₅₀ 33,2%)	Nul/Faible (LC ₅₀ >> 100%)	Nul/Faible (LC ₅₀ >> 100%)
Développement embryonnaire	FET corrigé pour effets sub-létaux	optimal	Excessif (EC ₅₀ 33,2%)	Faible	Faible
Génotoxicité	Cellules embryon <i>D.rerio</i>	nulle	Excessif (à 27,5% d'effluent)	Nul/Faible	Nul/Faible
Perturbation endocrinienne [ng/L d'effluent non dilué]	Activité œstrogénique (lignée MELN); [EEQ]	< LOQ (<0,01 ng/L)	Excessif	3*	< LOQ
	Activité glucocorticoïde (lignée MDA-kb2); [DEX-EQ]	nulle (< 2,8 ng/L)	non testée car toxique	600*	< LOQ
	Activité andro- ou anti androgénique (lignée MDA-kb2); [DHT-EQ]	< LOQ	non testée car toxique	< LOQ	< LOQ

En bleu = significativement différent du témoin ISO
* Activité suffisante pouvant induire un effet sur les organismes
EEQ: Equivalent 17β-Estradio; DEX-EQ: Equivalent Dexaméthasone; DHT-EQ: Equivalent Dihydrotestosterone

Tableau 25 : Biomarqueurs, évaluation des effets liés à un équivalent 100 % d'effluent (100)

Donc l'une des questions posées par la nécessité d'augmenter les capacités de traitement des STEP existantes vers des traitements secondaires voire tertiaires est la balance entre le coût engendré par les travaux et l'amélioration du rendement d'élimination mais aussi par rapport aux risques sanitaires et environnementaux que représente cette pollution. De plus la question de la prise en charge des concentrats et des sous-produits se pose également (61).

De nouvelles méthodes de traitements des eaux usées plus spécifiques des micropolluants d'origine organique tels que les résidus de médicaments sont en cours

d'étude et de développement. En Suède, la compagnie Pharem Biotech a mis en place un procédé de traitement des eaux usées utilisant des enzymes capables de briser les liaisons chimiques des molécules (101). Des études sont en cours sur certaines molécules pharmaceutiques (oxazépam, métoprolol, carbamazépine, diclofénac et propranolol). Elles sont réalisées en partenariat avec l'institut de recherche de l'environnement suédois.

5.2.2 Cas des effluents hospitaliers système séparatif de collecte des urines

Les effluents de centres hospitaliers peuvent avoir une composition très chargée en résidus de médicaments à forte activité biologique tels que les résidus de médicaments anticancéreux, d'antibiotiques.

Pour réduire la présence de résidus de médicaments dans la ressource en eau, le traitement des eaux usées ne peut être la seule solution proposée. Des actions au niveau de la diminution des sources d'introduction dans le milieu aquatique doivent être associées.

La possible séparation du recueil des urines dans les services hospitaliers ayant une forte consommation de médicaments à haut risque pour l'environnement pourrait être envisagée. Ces urines collectées séparément pourraient être traitées avant leur rejet dans le système d'eaux usées voire incinérées pour éviter leur rejet dans le milieu aquatique et ainsi limiter les apports en résidus de médicaments des effluents hospitaliers.

L'utilisation de toilette NoMIX® permettant la collecte séparée des urines et évitant le mélange des urines dans le système d'eaux usées général pourrait être une option d'après l'Institut fédéral suisse de recherche sur l'eau et les milieux aquatiques (102).

5.3 Diminution de la production de résidus de médicaments au niveau des différentes sources de productions

L'approfondissement des connaissances sur la présence des résidus de médicaments par l'amélioration des techniques d'analyses dans les différents compartiments du milieu aquatique, la réalisation d'études d'écotoxicité afin d'augmenter les connaissances de cette contamination par les résidus de médicaments, l'augmentation des performances de traitements et l'application de procédés de traitements de plus en plus spécifiques dans les STEP font partie des actions importantes à mener sur le territoire afin de diminuer la contamination existante du milieu aquatique par les résidus de médicaments mais elles ne sont pas suffisantes.

L'association de ces actions avec une diminution de la production de résidus de médicaments avant leur introduction dans le milieu aquatique est nécessaire.

Cette diminution de production de résidus de médicaments implique tous les acteurs du cycle du médicament : industrie pharmaceutique, prescripteur, dispensateur et patient.

5.3.1 Industriel

Au niveau industriel, l'application des procédés de fabrication les plus performants afin d'obtenir les meilleurs rendements et de limiter les pertes lors de la fabrication permettent de limiter au maximum la production de résidus de médicaments. Mais toutefois les procédés de rinçage des installations de production entraînent une contamination des effluents industriels.

Avec la prise de conscience de la présence de résidus de médicaments dans les eaux, les industries pharmaceutiques ont recours à des procédés de traitement des eaux usées industrielles avant le rejet dans le milieu naturel. Néanmoins les résidus de médicaments ne nécessitant pas un contrôle particulier lors du rejet des eaux, les industries n'ont pas une obligation de mettre en place des mesures particulières pour traiter cette ressource.

En 2011, sur la rivière Dore proche de Clermont Ferrand, la mise en évidence de troubles endocriniens au niveau des poissons a fait l'objet d'une publication scientifique. Le lien entre la mise en évidence de ces perturbations endocriniennes avec le rejet des effluents industriels d'une usine de production de principes actifs du laboratoire Sanofi a été évoqué sans être mis en évidence de manière indiscutable. Le laboratoire Sanofi, pour gérer le risque potentiel de ses effluents industriels, a mis en place un programme pilote d'adsorption sur charbon actif des effluents industriels avant le rejet dans l'environnement. Le laboratoire a aussi investi en partenariat avec l'agence de l'eau Loire-Bretagne dans une nouvelle infrastructure complétant la STEP existante (103).

De nombreux laboratoires pharmaceutiques ont mis en place des politiques de gestion du risque environnemental lié à la présence de résidus de médicaments dans les effluents industriels. Ainsi le laboratoire Sanofi a mis en place depuis 2014 une politique de gestion de l'eau au sein de son entreprise visant à évaluer l'impact environnemental des effluents provenant de ses sites de production, à mesurer l'impact environnemental de ses médicaments, à contribuer à la recherche sur les produits pharmaceutiques dans l'environnement, à encourager le bon usage des médicaments et en prenant part au programme de collecte des MNU (103).

De nouvelles méthodes de stratégie de gestion de la contamination des eaux aux cours des procédés de fabrication au sein des laboratoires pharmaceutiques sont développées. Aujourd'hui, les effluents industriels sont collectés dans un réseau unique puis traités par un empilement de différents procédés en fonction de la contamination des effluents. L'Association pour les Produits Propres et Parentéraux (A3P) préconise une étude au cas par cas des différentes étapes de production qui produisent des effluents avant de les mélanger (104). Cette séparation des effluents les plus contaminés avant de mélanger tous les effluents d'une industrie permettrait un meilleur traitement de la contamination des effluents industriels (figure 51).

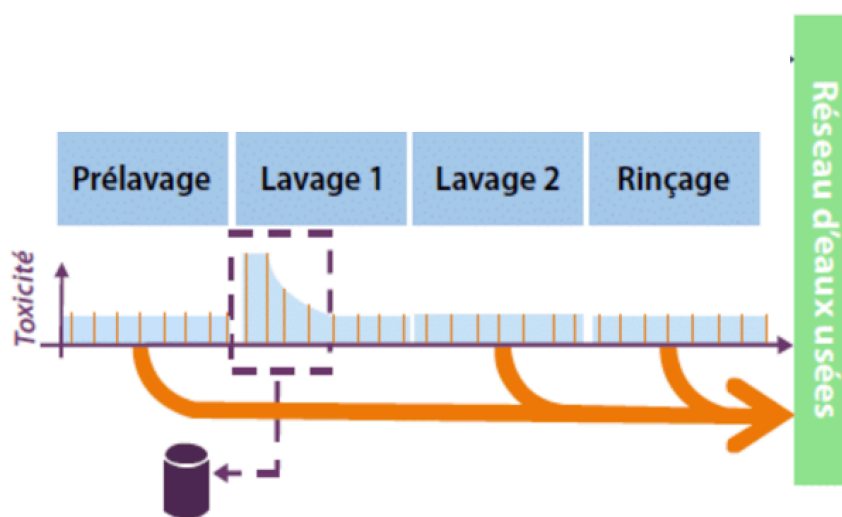


Figure 51 : Schéma du procédé de tri sélectif des effluents industriels portant majoritairement la charge de toxicité (104)

L'étude de la toxicité des eaux de lavage d'une industrie pharmaceutique a permis de mettre en évidence une forte toxicité au début de la phase de lavage 1. Le tri sélectif des phases concernées et le stockage de ces phases avant évacuation par dépotage ont permis une forte réduction de la toxicité des effluents sans investir dans des procédés de traitements des effluents ainsi qu'une réduction des risques de manière générale au sein du laboratoire pharmaceutique (104).

5.3.2 Prise en compte de l'écotoxicité des médicaments lors de la prescription

5.3.2.1 Cas de la Suède

Depuis 2003, la communauté urbaine de Stockholm en Suède travaille sur la publication d'un guide sur l'impact environnemental des médicaments (Environmentally classified pharmaceutical, Stockholms läns landsting) (105). L'impact que représente chaque substance pharmaceutique pour l'environnement est classé en fonction de plusieurs critères :

- L'indice de Persistance, Bioaccumulation et Toxicité (PBT)

Pour chaque paramètre, une valeur de 0 à 3 est établie. La persistance est définie comme la capacité d'un médicament à résister à la dégradation dans le milieu aquatique. La bioaccumulation est définie comme la capacité d'un médicament à s'accumuler dans les tissus adipeux des organismes aquatiques. La toxicité représente le potentiel d'un médicament à empoisonner les organismes aquatiques.

Le score de l'indice de PBT varie de 0 à 9. Cet indice est calculé par une formule établie par la société nationale des pharmacies suédoises (Apoteket AB). Depuis 2006, les données de persistance, de bioaccumulation et de toxicité sont obtenues auprès de l'association suédoise des industries pharmaceutiques (www.fass.se).

- Le risque pour l'environnement aquatique : le risque de toxicité d'un médicament pour l'environnement aquatique est évalué par le rapport entre : la PEC dans les

eaux Suédoises et la PNEC d'une substance. Ces données sont fournies par la société nationale de pharmacies suédoises)

- $PEC/PNEC \leq 0,1$, le risque est considéré comme insignifiant
 - $0,1 < PEC/PNEC \leq 1$, le risque est considéré comme faible
 - $1 < PEC/PNEC \leq 10$, le risque est considéré comme modéré
 - $PEC/PNEC > 10$, le risque est considéré comme fort
- Volume consommé en dose journalière (DDD = Defined Daily Doses), représente les ventes en dose journalière de chaque substance en pharmacie de ville et en établissements de santé par an au niveau de la communauté urbaine de Stockholm.

A la suite de l'établissement de ce guide, les autorités sanitaires de Stockholm ont publié une liste de recommandations appelée « Kloka listan » (la liste des Sages) concernant les traitements des pathologies courantes. Quand plusieurs molécules ont une efficacité et une tolérance similaire pour une même indication, cette liste de recommandations prend en compte le coût par rapport à l'efficacité mais aussi l'impact environnemental des différentes molécules.

Ce guide a pour but de sensibiliser les prescripteurs au risque environnemental. Il est publié à visée informative pour les prescripteurs afin de connaître l'impact environnemental des différents médicaments et de prendre en compte le risque environnemental lors de la prescription de médicaments avec la possibilité de se reporter à la liste des Sages pour orienter la prescription vers un médicament plus respectueux de l'environnement avec une efficacité et une tolérance similaires (105).

De plus ce guide est aussi accessible au grand public pour mettre en lumière les risques environnementaux des médicaments auprès des patients.

5.3.2.2 Avis des Académies françaises sur la classification Suédoise

Suite à la publication de ce guide de classification du risque environnemental des produits pharmaceutiques, l'Académie nationale de Médecine, l'Académie nationale de Pharmacie et l'Académie Vétérinaire de France ont constitué un groupe d'expertise collective aboutissant à un avis sur cette classification (106). Ces trois académies ont reconnu l'intérêt de cette classification mais soulignent l'importance d'une validation indépendante des conclusions pour chaque molécule et si possible une validation européenne avant de pouvoir utiliser ce guide en France.

5.3.3 Rôle du prescripteur

Dans la réduction de présence de résidus de médicaments dans le milieu aquatique et donc dans l'environnement, tous les acteurs de la chaîne du médicament doivent être impliqués.

Dans l'attente d'une possible publication au niveau européen d'un guide d'aide à la prescription similaire au guide Suédois sur l'impact environnemental des médicaments,

les médecins prescripteurs ont un rôle majeur sur la quantité de médicaments prescrits. Pour permettre une consommation raisonnée des médicaments, le prescripteur peut adopter le principe de la prescription de la dose juste. C'est à dire la dose qui présente le meilleur rapport efficacité thérapeutique / quantité de molécule absorbée.

Dans une enquête publiée dans le Quotidien du Médecin en 2017, sur 214 médecins généralistes participant à l'enquête, 95% des médecins estiment qu'ils ont un rôle important à jouer dans l'information des patients sur les risques environnementaux liés aux médicaments mais seulement 7,9% des médecins se considèrent tout à fait informés et 33,6 % à ne l'être que partiellement (107).

5.3.3.1 Ecoprescription (sesoignersanspolluer.com)

La démarche Ecoprescription est portée par l'ASsociation de médecins lorrains pour l'Optimisation de la Qualité de Soins (ASOQS) et le pays de Remiremont situé à la source de la Moselle (108). L'ASOQS en partenariat avec l'Agence de l'eau Rhin-Meuse, la Région Grand Est, le Département des Vosges, le programme européen de Liaison Entre les Actions de Développement de l'Economie Rurale (LEADER) participent à une opération de sensibilisation et d'analyse de l'impact des médicaments sur l'environnement et la qualité des eaux. Ce projet est basé sur la collaboration de 48 médecins généralistes sur 15 communes, de 24 pharmacies et 3 vétérinaires.

En 2016 le projet Ecoprescription est lancé. Dans un premier temps, ce projet a pour but d'acquérir des données sur le parcours des médicaments non utilisés, puis d'étudier la possibilité de modifications comportementales chez les prescripteurs et les patients, et enfin tenter de déceler des variations dans les concentrations de certaines molécules médicamenteuses dans les rivières.

Au niveau des prescripteurs, les médecins participant à ce projet ont été sensibilisés sur le concept de l'indice PBT (Persistance, Bioaccumulation, Toxicité) des principes actifs pharmaceutiques établi par la communauté urbaine de Stockholm. Puis le guide suédois leur est remis afin de prendre en compte cet indice dans leurs prescriptions afin de prescrire le médicament qui, à efficacité égale, aura le moins d'effet nocif sur l'environnement.

Un autre rôle des prescripteurs est de sensibiliser et d'inciter leurs patients à rapporter les MNU à la pharmacie. Pour cela un tampon est appliqué sur les ordonnances et des affiches ont été réalisées (figure 52).



Figure 52 : Tampon appliqué sur les ordonnances des médecins participant au projet Ecoprescription (109)

Ce projet Ecoprescription est une preuve de la prise de conscience de la problématique de la présence des résidus de médicaments dans les eaux et montre l'importance de la mise en place d'une bonne collaboration de tous les acteurs concernés (professionnels de santé, autorités publiques et patients). Ce projet a pour but d'évaluer, d'informer et de contribuer à la gestion de ce risque environnemental.

5.3.4 Rôle du pharmacien d'officine

La pharmacie est le lieu de dispensation des médicaments aux patients sous le contrôle d'un pharmacien. Toutes les actions de sensibilisation sur la dispensation, le bon usage et la gestion des médicaments sont sous le contrôle du pharmacien.

5.3.4.1 Evolution des modes de dispensation : dispensation à l'unité

Aujourd'hui, la délivrance de médicaments se fait en respectant une prescription. La quantité délivrée est fonction de la posologie prescrite pour le médicament mais aussi du conditionnement du médicament. Les médicaments se présentent sous forme de boîtes ou de flacons de quantité prédéfinie. Pour un grand nombre de délivrances, la quantité de médicaments délivrée est supérieure de plusieurs unités de prise à la quantité nécessaire pour respecter la posologie et la durée du traitement prescrit.

Ce mode de délivrance à la boîte est générateur de MNU au niveau des patients ou des établissements de soins. Au delà de son coût financier cette production de MNU est source potentielle de contamination des eaux par une mauvaise élimination de ces médicaments.

Entre novembre 2014 et novembre 2015, une étude a été menée par l'INSERM sur les effets attendus ou espérés de la dispensation exacte du nombre de comprimés. (110).

Cette étude porte sur l'expérimentation de la délivrance à l'unité de certains antibiotiques en pharmacies de ville dans quatre régions de France (le Limousin, la région PACA, la Lorraine et l'île de France). Pour cela, 100 pharmacies ont participé à l'étude. 75 d'entre elles ont constitué le groupe de dispensation à l'unité et les 25 autres pharmacies constituent le groupe contrôle avec une délivrance des antibiotiques à la boîte.

Pour cette expérimentation, 14 principes actifs d'antibiotiques présentés sous forme orale sèche (comprimé, gélule, poudre pour solution ou suspension buvable en sachet-dose) ont été concernés : amoxicilline-acide clavulanique, céfixime, cefpodoxime, céfotiam, ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine, loméfloxacine, péfloxacine, moxifloxacine, norfloxacine, enoxacine, fluméquine, thiamphénicol.

Lors de cette expérimentation, avant toute dispensation à l'unité de médicaments, le pharmacien devait recueillir le consentement du patient et remettre la notice d'information du médicament lors de la délivrance.

Au total, cette étude a concerné 1 185 patients sur trois sessions d'un mois. Il en ressort une bonne acceptation de ce mode de dispensation avec 80 % des patients éligibles à la dispensation à l'unité parmi ceux qui ont accepté cette délivrance.

Dans 60% des cas, le conditionnement des antibiotiques ne correspondait pas avec la prescription et un déconditionnement était nécessaire. Cela a permis de diminuer de 10 % le nombre d'unités de médicaments délivrés par rapport à une délivrance à la boîte. De plus, la dispensation à l'unité des antibiotiques est associée à une meilleure observance du traitement d'après la mesure du nombre de comprimés résiduels de médicament non consommés à l'issue du traitement. Dans le groupe « dispensation unitaire » 91,4 % d'adhésion stricte à la prescription a été observée contre seulement 65,6 dans le groupe contrôle. La simplification de la prescription et le souci de respecter le travail de personnalisation par le pharmacien sont deux éléments pouvant expliquer cette meilleure observance.

Donc ce mode de dispensation permet de diminuer la quantité de médicaments délivrés, d'améliorer l'observance du traitement, d'éviter la formation de médicaments non utilisés potentiellement non recyclés par les patients. Ce mode de dispensation rencontre une bonne acceptation de la part des patients (110).

De par les contraintes structurelles et économiques que représentent la dispensation à l'unité vis à vis des bonnes pratiques de dispensation, malgré les bons résultats au niveau de la réduction de MNU, l'expérimentation n'a pas abouti à une généralisation de la dispensation unitaire de certains médicaments en pharmacie de ville.

Cependant, la mise en œuvre de la dispensation à l'unité reste en cours de réflexion au ministère des solidarités et de la santé.

5.3.4.2 Amélioration de l'observance

D'après une étude réalisée par IMS Health et le Cercle de Réflexion de l'Industrie Pharmaceutique (CRIP), 60 % de patients prenant un traitement chronique dans le cas d'hypertension artérielle ne suivrait pas leur traitement correctement (111). Un patient est considéré comme non observant dès lors qu'il suit son traitement à moins de 80 % que ce soit en termes de dose ou de durée. En plus du risque pour la santé du patient, cette non observance est source de création de MNU. Le pharmacien d'officine a un rôle majeur à jouer dans l'amélioration de l'observance.

5.3.4.3 Sensibilisation et Collecte des MNU

Le rôle principal du pharmacien sur la gestion des risques de la présence de résidus de médicaments dans l'environnement est un rôle de sensibilisation auprès des patients sur cette pollution et surtout une sensibilisation au geste de recyclage des médicaments non utilisés.

Le recueil des MNU des particuliers est une obligation légale pour toute pharmacie d'officine parue au Journal Officiel n°2007-248 du 27/02/2007 et par le décret d'application n°2009-718 du 17/06/2009.

5.3.5 Rôle du patient

Dans le but de la gestion des risques de la présence de résidus de médicaments dans le milieu aquatique, tous les acteurs du parcours de vie du médicament doivent être impliqués. Donc le patient, qui est la personne à laquelle le médicament est destiné, a un rôle majeur dans la dissémination des résidus de médicaments et donc un rôle majeur pour la gestion de ce risque.

L'une des principales actions possibles d'un patient permettant de réduire la dissémination des résidus de médicaments dans les eaux est de rapporter les MNU à la pharmacie afin qu'ils soient recyclés et non jetés dans les ordures ménagères ou les eaux usées domestiques. Lors de la réalisation de sa thèse de médecine en partenariat avec le projet Ecoprescription, Villemin a étudié le devenir des MNU du bassin de la Haute-Moselle et de la Moselotte. La quantité de MNU éliminés via les ordures ménagères et les sanitaires représente près d'un quart des MNU totaux (112).

Un des autres axes possibles pour réduire la production de résidus de médicaments est d'essayer de diminuer la consommation de médicaments. Un changement de comportement vis à vis de la quantité de médicaments consommée par un patient doit être possible en partenariat avec les professionnels de santé (médecin, pharmacien) :

- diminuer le réflexe de prescription et accepter qu'une visite chez un médecin ne nécessite pas obligatoirement une prescription de médicaments. En France, 90 % des consultations en France donneraient lieu à une prescription contre 43 % aux Pays-Bas (113),
- limiter le risque de surmédication par l'association de conseils pharmaceutiques lors d'automédication,
- améliorer l'observance des prescriptions.

5.4 Gestion des Médicaments Non Utilisés

La gestion des médicaments non utilisés est un facteur majeur dans la prise en charge des risques de la présence de résidus de médicaments dans l'environnement.

Au niveau de ces MNU deux actions sont possibles : la première est de limiter au maximum leur production en adaptant la délivrance à la quantité nécessaire au traitement. La deuxième est de mettre à disposition du patient toutes les informations nécessaires à une bonne observance du traitement prescrit. Puis, dans le cas des MNU existants, le retour des MNU à la pharmacie pour assurer une prise en charge et ainsi éviter leur dissémination dans l'environnement.

Depuis 2004, la collecte des médicaments non utilisés est une obligation réglementaire au niveau des états membres de l'Union Européenne. Les industries pharmaceutiques ont obligation de prendre part à la collecte des médicaments non utilisés. Les pharmacies d'officines ont quant à elles obligation de récupérer les MNU rapportés par les patients.

En France, la collecte et la gestion des MNU sont gérées par l'association Cyclamed.

5.4.1 Etat des lieux des MNU en France

En France, 100 % des acteurs du circuit du médicament sont impliqués dans la gestion des MNU, soit : 21 535 officines de métropole et des DROM/COM collectent les MNU, 195 agences de grossistes-répartiteurs participent au dispositif Cyclamed et 185 laboratoires pharmaceutiques sont adhérents (soit tous les laboratoires ayant une activité de ventes de médicaments en ville) au dispositif Cyclamed (114).

D'après la dernière enquête de l'institut BVA sur les comportements du grand public en matière de tri des MNU réalisée en mars 2019, 8 français sur 10 déclarent déposer leur MNU chez le pharmacien et 56 % les rapportent toujours (115). Les MNU font partie du top 5 des produits ou matériaux qui sont triés à plus de 80 % après le papier, les piles, les bouteilles en verre ou plastiques, les canettes en métal et les ampoules électriques (115).

L'organisme Cyclamed a collecté pour 2018, 10 827 tonnes de MNU rapportés par les patients dans les pharmacies d'officine, soit 162 grammes / habitant. Cette quantité représente 62 % du gisement de MNU existant dans les foyers français estimé à 17 600 tonnes (114).

Les meilleurs scores par habitant de collecte de MNU sont réalisés dans les Hauts de France avec 193 grammes/habitant, la Bourgogne Franche-Comté avec 191 grammes/habitant et la Nouvelle Aquitaine avec 179 grammes/habitant (114).

Cette collecte est en baisse de 2,3 % par rapport à 2017. Elle est en lien avec la baisse des ventes de médicaments en officine (114).

Sur la période de 2010-2018, d'après les études menées par l'institut CSA la part de MNU présents dans l'armoire à pharmacie de chaque français est passée de 30 % à 23 %. Cette part de MNU dans l'armoire à pharmacie de chaque français est de 614 grammes par an (114).

De plus le gisement total de MNU annuel au sein de la population française est passé de 23 500 tonnes à 17 600 tonnes ce qui représente une baisse de plus de 25 % en 8 ans (114).

La figure 53 reprend le bilan de la collecte de MNU par l'organisme Cyclamed sur l'année 2018.



La collecte de vos **Médicaments Non Utilisés** en pharmacie

2018

Toutes les pharmacies récupèrent vos Médicaments Non Utilisés (MNU), pour préserver l'environnement et la sécurité sanitaire.

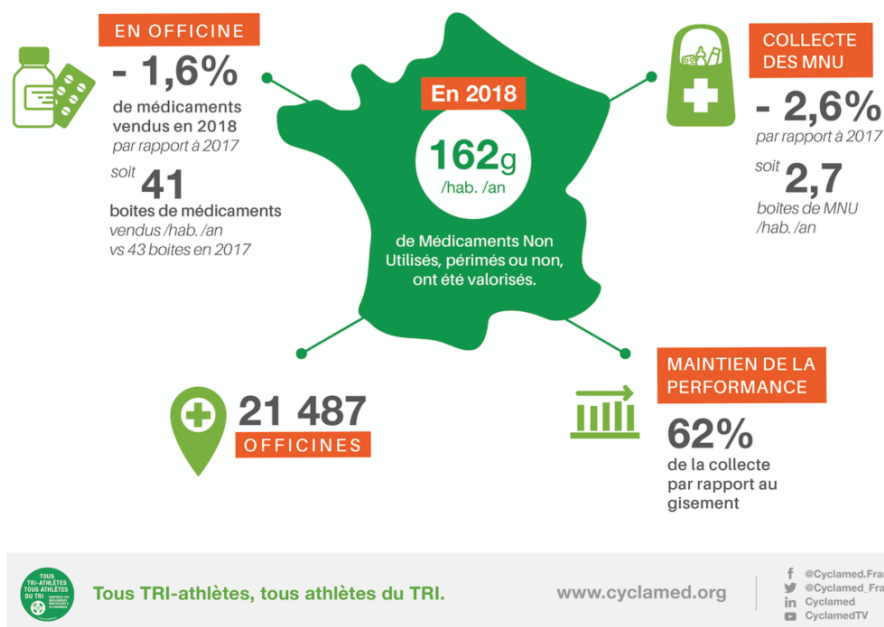


Figure 53 : Bilan de la collecte de MNU en France par l'organisme Cyclamed en 2018 (116)

5.4.2 Devenir des MNU collectés

Les MNU collectés par l'intermédiaire de Cyclamed sont détruits par incinération dans les 51 unités de valorisation énergétique conformes aux normes environnementales réparties sur le territoire français (114). Leur incinération peut se faire à une température de 850°C (température d'incinération des ordures ménagère) (117). Seule l'incinération de médicaments anticancéreux concentrés doit être réalisée dans un site de traitement adapté aux déchets dangereux garantissant une incinération à 1200°C (118).

Cette valorisation énergétique des MNU permet une libération d'énergie sous forme de vapeur permettant de chauffer des logements et/ou sous forme d'électricité permettant d'éclairer des logements soit 7 000 logements éclairés et chauffés par an (114).

5.4.3 Campagne de sensibilisation, vision du grand public sur Cyclamed

L'organisme Cyclamed organise des campagnes d'information destinées au grand public via des spots télévisés (campagne TRI-ATHLETES), une application mobile gratuite « mon armoire à Pharmacie » et aussi des campagnes de sensibilisation vers les

professionnels de santé avec la mise à disposition de supports de communication en officine, pour permettre aux équipes officinales d'être plus proactives dans le dispositif vis-à-vis de leur patients (114). Des campagnes de sensibilisation sont réalisées aussi localement en partenariat avec des communautés de communes. Comme lors du projet REMPARG, des supports de communication (figure 54) ont été réalisés à destination des professionnels de santé du territoire faisant le lien entre la récupération des MNU et la préservation de l'environnement (119).



Figure 54 : Les différents supports de communication développés par Cyclamed en partenariat avec le SIBA (119)

Les campagnes d'information grand public permettent d'augmenter la proportion de français sensibilisés au recyclage des médicaments. En 2019, plus de 6 Français sur 10 connaissent Cyclamed (64 %). Cette proportion est en hausse par rapport à 2018 où seulement 51 % des Français déclaraient connaître Cyclamed (115).

Le réflexe Cyclamed renvoie une image très protectrice de l'environnement, 92% des Français considèrent que de rapporter ses MNU en pharmacie permet d'éviter le risque de pollution de l'eau (115).

Le réflexe Cyclamed permet aussi de limiter le risque d'intoxication au sein du foyer par mésusage de médicaments (115).

Malgré l'obligation réglementaire de collecte des MNU par les pharmacies, 5 % des personnes interrogées lors de l'enquête BVA de 2019 ont signalé avoir essuyé un refus de la part d'un pharmacien lors du retour des MNU à la pharmacie (115).

Enfin, chiffre important, l'intention de dépôt auprès des français continue sa progression. 92 % des personnes ne déposant pas encore ou pas systématiquement leurs MNU à une pharmacie sont prêtes à le faire et 100 % des personnes qui le font déjà continueront de le faire (115).

Conclusion

La présence de résidus de médicaments dans les eaux françaises est bien réelle et documentée. De nos jours, tous les compartiments de l'écosystème aquatique et tous les différents types d'eaux (les eaux de surface, les eaux souterraines, les eaux marines et les sédiments) sont contaminés par les résidus de médicaments.

Les concentrations de cette pollution sont très variables en fonction de chaque molécule et des différents milieux. Elles peuvent aller de traces non quantifiables, au ng/L et jusqu'à plusieurs centaines de microgrammes/Litre.

Le développement de laboratoires de chimie analytique spécifiques aux micropolluants environnementaux a permis une amélioration des techniques de prélèvement et d'analyse permettant de caractériser cette présence et de prendre conscience de l'impact de l'Homme sur la contamination des eaux.

Cette mise en évidence de la présence de résidus de médicaments dans les différents compartiments du milieu aquatique a poussé les autorités publiques à prendre en compte cette contamination malgré une réglementation actuelle n'imposant aucune norme ou recherche quant à la présence de résidus de médicaments lors du rejet des eaux usées dans l'environnement. L'évolution de la réglementation est en cours. Elle a commencé par l'ajout de 3 molécules pharmaceutiques (le diclofénac, le 17-alpha-éthinyloestradiol et le 17-bêta-estradiol) puis maintenant 8 molécules (17-alpha-éthinyloestradiol, 17-bêta-estradiol, estrone, érythromycine, clarithromycine, azithromycine, amoxicilline, ciprofloxacine) à la liste de vigilance des substances à contrôler dans les eaux au niveau du droit européen. De nombreux plans (tels que le PNRM) et projets de recherche (projets AMPERES, REMPAR, ...) ont été mis en place en partenariat avec des laboratoires de recherche, des organismes de gestion des eaux des différents bassins hydrographiques.

La présence de cette contamination dans le milieu aquatique pose de nombreuses questions au niveau environnemental et sanitaire. De nombreuses études ont montré les effets des traces de résidus de médicaments sur les organismes vivants dans l'écosystème aquatique. Dans l'état actuel des connaissances, l'ingestion d'eaux destinées à la consommation humaine présentant une contamination par les résidus de médicaments ne présenterait pas de risque significatif pour la santé humaine. Mais le manque de données au niveau de l'écotoxicité des médicaments est un frein aux études d'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de résidus de médicaments dans les eaux. Donc le développement des études ERE et ERS notamment sur les expositions chroniques à de très faibles concentrations de résidus de médicaments est nécessaire dans les années à venir. L'adaptation de la réglementation permettra une meilleure connaissance dans ce domaine avec notamment depuis 2006 une obligation d'étude d'évaluation des risques environnementaux lors de la demande de dossier d'AMM d'un nouveau médicament.

Le traitement de cette pollution passe dans un premier temps par un traitement de la contamination présente dans les eaux usées pour limiter leur dissémination dans l'environnement. Malgré le fait que les STEP ne soient pas spécifiquement adaptées aux traitements des micropolluants de type que sont les résidus de médicaments, de nombreux procédés de traitement tels que le traitement par boues activées, par un bioréacteur à membrane ou les traitements tertiaires de type ozonation, filtration sur

charbon activé, osmose inverse permettent un bon abattement des concentrations en résidus de médicaments des effluents de STEP. Les rendements d'élimination des STEP sont spécifiques des procédés employés mais aussi variables d'une molécule à l'autre pour un même procédé.

Le deuxième axe d'action pour agir sur cette contamination du milieu aquatique passe par une réduction à la source du rejet de résidus de médicaments dans l'environnement.

Pour cela, tous les acteurs du cycle de vie du médicament doivent être impliqués dans la gestion de cette contamination et ont un rôle à y jouer :

- les autorités publiques (européennes et nationales) ainsi que les organismes de gestion de l'eau en adaptant la réglementation de façon à prendre en compte cette présence dans les eaux,
- les industries pharmaceutiques (de synthèse de principes actifs et de production de médicaments) en employant des procédés industriels les plus propres possibles permettant de limiter au maximum le rejet d'eaux usées contaminées,
- les médecins en intégrant la prise en compte de l'impact environnemental des médicaments lors de leurs prescriptions tout en gardant la même efficacité thérapeutique vis-à-vis des différentes pathologies du patient,
- les pharmaciens en adaptant leurs pratiques de dispensation de certaines classes thérapeutiques, en veillant à l'amélioration de l'observance des traitements par les patients et en contribuant à la bonne gestion des MNU,
- les patients en prenant conscience du risque environnemental représenté par les médicaments et donc en limitant leur consommation et surtout en effectuant un geste éco-citoyen en rapportant leur MNU en pharmacie.

La gestion des risques que représente la présence de résidus de médicaments dans les eaux repose sur l'action de tout un chacun afin de limiter leur dissémination dans l'environnement.

De plus, lors de la réalisation de cette thèse, seule la problématique de la présence de résidus de médicaments humains dans les eaux a été abordée. A cette contamination déjà présente s'ajoute les médicaments pour l'usage vétérinaire, notamment dans le cadre de l'élevage, ainsi que le risque d'effet cocktail produit par l'interaction des résidus de médicaments avec les autres micropolluants présents dans la ressource en eau.

Donc la question des résidus de médicaments dans l'eau est un vaste sujet englobant tous les acteurs du médicament mais aussi tous les acteurs impliqués dans la gestion de la présence de micropolluants dans les eaux.

Bibliographie

1. Hignite C, Azarnoff DL, Drugs and drug metabolites as environmental contaminants: Chlorophenoxyisobutyrate and salicylic acid in sewage water effluent. *Life Sci*, 1977 ; 20, (2), 337-341.
2. Ministère fédéral de l'Environnement, de la protection de la nature, de la Construction et de la sûreté nucléaire (Allemagne), Les produits pharmaceutiques dans l'environnement - perspective à l'échelle mondiale. 2014.
3. Code la Santé Publique. Article L5111-1 (version en vigueur au 27 février 2007).
4. LEEM. (page consultée le 03/2019). Le parcours du médicament, [en ligne]. <https://www.leem.org/media/le-parcours-du-medicament>
5. LEEM. (page consultée en 03/2019). La place de la France dans la production de médicaments, [en ligne]. <https://www.leem.org/la-place-de-la-france-dans-la-production-de-medicaments>,
6. Dossier de presse Cyclamed. Enquête sociologique auprès du grand public. Cylamed ; 2019.
7. Académie européenne des patients. (page consultée en 03/2019). Pharmacocinétique, [en ligne]. <https://www.eupati.eu/fr/glossary/pharmacocinetique/>
8. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013. ANSM ; 2014.
9. Isped. (consultée en 03/2019). Schéma du métabolisme des médicaments administrés par voie orale, [en ligne]. <https://ssl3.isped.u-bordeaux2.fr/INTERARV/Pk.aspx>
10. Assurance Maladie. Consommation et dépenses de médicaments en France et en Europe : évolutions 2006-2009. Assurance Maladie ; 2011.
11. Ferrier-Battner A., Chawakilian P., De Pourville G. Evolution comparée des ventes de médicaments dans 7 pays européens (2000 - 2011); Paris : LIR, 2012.- 33p.
12. Comité Economique des Produits de Santé. Rapport d'activité 2017. CEPS ; 2018.
13. Les médicaments en ville. Les dépenses de santé en 2017, édition 2018, DREES.
14. L'eau et les médicaments. Cycle de vie d'un médicament. (consultée en 03/2019) [en ligne] <https://gsevrtteuetmedicament.wordpress.com/category/cycle-de-vie-dun-medicament/#jp-carousel-433>
15. Académie nationale de Pharmacie. Médicaments et Environnement. 2008.
16. CSA. Collecte des Médicaments Non Utilisés où en est la France ? avril 2014.
17. Directive 2000/60/CE du parlement européen et du conseil, Journal officiel des Communautés européennes du 22.12.2000. <http://data.europa.eu/eli/dir/2000/60/oj>

18. Directive 2008/105/CE du parlement européen et du conseil, Journal officiel de l'Union européenne du 24.12.2008. <http://data.europa.eu/eli/dir/2013/39/oj>
19. Directive 2013/39/UE du parlement européen et du conseil, Journal officiel de l'Union européenne du 24.8.2013. <http://data.europa.eu/eli/dir/2013/39/oj>
20. Décision d'exécution (UE) 2018/840 de la Commission, Journal officiel de l'Union européenne du 7.6.2018. http://data.europa.eu/eli/dec_impl/2018/840/oj
21. Ministère de la Transition écologique et solidaire. (consultée en 03/2019). Gestion de l'eau en France, [en ligne] <https://www.ecologique-solidaire.gouv.fr/gestion-leau-en-France>
22. CEMAGREF. Synthèse du projet ANR AMPERES, Analyse de micropolluants prioritaires et émergents dans les rejets et les eaux superficielles 2006-2009. janvier 2010.
23. <https://armistiq.irstea.fr>
24. SIPIBEL. Effluents hospitaliers et stations d'épuration urbaines : caractérisation, risques environnementaux et sanitaires, traitabilité. Syndicat des Eaux des Rocailles et de Bellecombe. Groupe de Recherche Rhône-Alpes sur les Infrastructures et l'Eau ; Dossier de presse 2013.
25. Ministère de l'Ecologie, du Développement durable, des Transports et du Logement, Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. Plan National sur les Résidus de Médicaments dans les Eaux. 2011.
26. Directive 2001/83/CE du parlement européen et du conseil, Journal officiel des Communautés européennes du 28.11.2001.
27. Directive 2004/27/CE du parlement européen et du conseil, Journal officiel de l'Union européenne du 30.4.2004.
28. Ministère de la transition écologique et solidaire. (consultée en 03/2019). Le volet eau, [en ligne] <http://www.installationsclassees.developpement-durable.gouv.fr/Le-volet-eau.html>
29. Arrêté du 11 janvier 2007 relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000465574>
30. Arrêté du 4 août 2017 modifiant plusieurs arrêtés relatifs aux eaux destinées à la consommation humaine. <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2017/8/4/SSAP1716704A/jo/texte>
31. Pedelucq J. Etude de la présence, du devenir et de l'impact des psychotropes dans la Garonne estuarienne (France) et le fleuve Saint Laurent (Québec, Canada). Th. D : Chimie analytique : Université de Bordeaux ; 2016 ; NNT : 2016BORD0409

32. AQUAREF. Composés pharmaceutiques. Méthode d'analyse dans les eaux – Phase dissoute.
https://www.aquaref.fr/system/files/Aquaref_2013_D1b_BRGM_MA14_medicaments_phase_dissoute_VF.pdf
33. AGENCE DE L'EAU Artois-Picardie. Les médicaments dans les cours d'eau du bassin Artois-Picardie. Résultats de la campagne exploratoire. 2010.
34. Amalric L., Bados P., Charpentier R., Lardy-Fontan S., Strub M.-P., RESULTATS DE L'ESSAI INTER-LABORATOIRES « RESIDUS DE MEDICAMENTS DANS LES EAUX »,2012, AQUAREF,BRGM.
35. Aminot Y. Etude de l'impact des effluents urbains sur la qualité des eaux de la Garonne estuarienne : application aux composés pharmaceutiques et aux filtres UV. Th. D : Chimie analytique : Université Bordeaux 1 : 2013 ; 4961.
36. Duporté G. Laboratoire d'Hydrosciences de Montpellier. Résultat de l'identification de la molécule de paracétamol en LC-MS/MS.
37. AFSSA. Hiérarchisation des résidus de médicaments d'intérêt pour l'analyse des ressources et des eaux traitées. 2008.
38. AFSSA. Résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine : Volet « Méthodologie générale d'évaluation de l'exposition de l'Homme aux résidus de médicaments via l'eau destinée à la consommation humaine ». 2010.
39. Budzinski H, Togola A. Présence des résidus de médicaments dans les différents compartiments du milieu aquatique. Environ Risque Sante. 2006;5(4):248-253.
40. Togola A. Présence et devenir des substances pharmaceutiques dans les écosystèmes aquatiques. Th. D : Chimie analytique : Université de Bordeaux 1 ; 2006 ; 3314.
41. Syndicat Intercommunal Bassin d'Arcachon. Rapport annuel 2017 sur le prix et la qualité des services publics de l'assainissement collectif et non collectif. 2017.
42. Syndicat Intercommunal Bassin d'Arcachon. REMPLAR micropolluants. 2018.
43. Bruchet A, Hochereau C, Picard C, Decottignies V, Rodrigues JM, Janex-Habibi ML. Analysis of drugs and personal care products in French source and drinking waters: The analytical challenge and examples of application. Water Sci Technol. 2005 ; 52(8) : 53-61.
44. Togola A, Budzinski H. Multi-residue analysis of pharmaceutical compounds in aqueous sample. J chromatogr A. 2008 Jan 4 ; 1177(1) :150-158.
45. ANSES, LHN, Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. Campagne nationale d'occurrence des résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine. Ressources en eaux brutes et eaux traitées. 2011.
46. Ministère de l'Environnement, de l'Energie et de la Mer. Repères. L'eau et les milieux aquatiques. Chiffres clés. 2016.
47. Code de la Santé Publique. Articles R 1321-1 à 1321-61.

48. Ministère de la Santé et des Solidarités. Arrêté du 11 janvier 2007 relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine mentionnées aux articles R. 1321-2, R. 1321-3, R. 1321-7 et R. 1321-38 (version à jour au 18 août 2017).
49. Directive 2009/54/CE du parlement européen et du conseil relative à l'exploitation et à la mise dans le commerce des eaux minérales naturelles. Journal officiel de l'Union européenne du 26.6.2009.
50. 60 millions de consommateurs. Qualité de l'eau, à qui faire confiance ?. 2013. 481.
51. Maison des eaux Minérales Naturelles. (page consultée en mai 2019). Qualité de l'eau en bouteille, [en ligne]. <https://eaumineralnaturelle.fr/qualite/qualite-de-leau-en-bouteille>.
52. Heidler J, Halden RU. Meta-analysis of mass balances examining chemical fate during wastewater treatment. Environ Sci Technol. 2008;42(17):6324–6332.
53. Andreozzi R, Raffaele M, Nicklas P. Pharmaceuticals in STP effluents and their solar photodegradation in aquatic environment. Chemosphere. 2003 ; 50 :1319-1330.
54. Schaff S. RESIDUS MEDICAMENTEUX : Prise en compte dans la prescription du devenir environnemental des résidus médicamenteux. Th. D'exercice : Médecine : Université de Lorraine : 2012.
55. Brackers de Hugo A, Jean J, Bony S, Devaux A, Perrodin Y. Identification de médicaments bioaccumulables dans les effluents hospitaliers et étude de leur écotoxicité. TSM. 2011 ; 12 : 61 – 69.
56. Syndicat Intercommunal d'Assainissement de la Haute Vallée de l'Yzeron. (page consultée en juin 2019). Assainissement, un enjeu majeur, [en ligne]. <https://www.siahvy.org/nos-competences/assainissement>.
57. Agglopolys, Communauté d'agglomération de Blois. (page consultée en juin 2019). Assainissement non collectif, [en ligne]. <https://www.agglopolys.fr/840-assainissement-non-collectif.htm>.
58. Grand Albigeois. (page consultée en juin 2019). Station d'épuration Albi-Madelaine, [en ligne]. <http://www.grand-albigeois.fr/401-la-station-d-epuration-de-la-madeleine.htm>.
59. Legifrance. (page consultée en juin 2019). ARRETE du 21 juillet 2015 (version à jour au 24 septembre 2017), [en ligne]. https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=F2FA5DFD15016C42522E9DD58E82EF1C.tplgfr24s_2?idSectionTA=LEGISCTA000031088694&cidTexte=JORFTEXT000031052756&dateTexte=20160101.
60. Soulier C, Gabet V, Lardy S, Lemenach K, Pardon P, Esperanza M, Miège C, Choubert JM, Martin S, Bruchet A, Budzinski H. Zoom sur les substance pharmaceutiques : présence, partition, devenir en station d'épuration. TSM. 2011 ;1/2:63-77.

61. Choubert JM, Martin-Ruel S Budzinski H, Miège C, Esperanza M, Soulier C, Lagarrigue C, Coquery M. Evaluer les rendements des stations d'épuration. TSM. 2011 ;1/2 :44-62.
62. Haute Autorité de Santé. Manuel de certification des établissements de santé V2010. 2014.
63. Code de la Santé Publique. Article L. 1331-10 (version à jour au 18 décembre 2010).
64. Code de la Santé Publique. Article L.1331-15 (version à jour au 31 décembre 2006).
65. Ministère de l'Ecologie, du Développement durable, des transports et du Logement. Médicament et Environnement. La régulation du médicament vis-à-vis du risque environnemental. 2010.
66. Code de la Santé Publique. Article R. 1333-12 (version à jour au 1 juillet 2018).
67. Autorité de Sûreté Nucléaire. Elimination des effluents et des déchets contaminés par des radionucléides produits dans les installations autorisées au titre de Code de la santé publique. Guide n°18. 2012.
68. Adam C, Debayle C, Carel D, Cavalié I. Les produits radiopharmaceutiques dans les effluents hospitaliers et domestiques. Environ Risque Sante. 2006 ;5(4) :254-260.
69. European Medicines Agency. Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. 2006.
70. Garric J, Ferrari B, Fraysse B, Mons R, Vollat B. Impact de médicaments à usage humain sur les organismes aquatiques d'eau douce. Environ Risque Sante. 2006 ;5(4) :290-295.
71. Besse JP, Kausch-Barrato C, Garric J. Exposure assessment of pharmaceuticals and their metabolites in the aquatic environment: application to the french situation and preliminary prioritization. Human and Ecological Risk assessment. 2008 ;14 :665-695.
72. ANSES, ANSM. Evaluation des risques sanitaires liés à la présence de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine: méthode générale et application à la carbamazépine et à la danofloxacin. 2013.
73. ANSES. Evaluation des risques sanitaires liés à la présence de kétoprofène ou d'ibuprofène dans les eaux destinées à la consommation humaine. 2015.
74. Santé publique France, ANSM, ANSES. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France. 2018.
75. ANSM. L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015. 2017.
76. ONEMA, INERIS. Les substances émergentes dans l'environnement. 2009.

77. Office International de l'eau, IRH environnement. Contamination potentielle des échantillons de stations d'épuration (eaux brutes, eaux traitées, boues) et des effluents d'élevage par des molécules pharmaceutiques. 2005.
78. Bureau de Recherche Géologiques et Minières. Campagne exceptionnelle d'analyse des substances présentes dans les eaux souterraines. 2011.
79. Petit F. Normandie Université. Résidus d'antibiotiques et de bactéries résistantes dans les eaux : quels outils d'aide à la décision pour les gestionnaires. 2016.
80. Petit F. L'antibiorésistance dans les environnements aquatiques : une problématique d'écologie microbienne et de santé publique. Environ Risque Sante. 2018 ;17(S1) : 40-46.
81. Louvet JN, Potier O, Giammarino C, Pons MN. Impact des rejets d'antibiotiques sur le traitement par boues activées ; cas de l'érythromycine. TH. 2009 ;715 :69-74.
82. Seine-Aval. Rapport Seine-Aval 4. FLASH. Devenir des antibiotiques, flux de gènes et de bactéries antibiorésistantes en estuaire de Seine, exposition à l'Homme. 2012.
83. Besse JP. Impact environnemental des médicaments à usage humain sur le milieu récepteur : évaluation de l'exposition et des effets biologiques pour les écosystèmes d'eau douce. Th. D : Toxicologie de l'environnement : Université de Metz : 2010.
84. Société Française d'Hématologie. L'organisation de la prise en charge des patients sous thérapies orales en hématologie. 2016.
85. Zhang J, Chang V, Giannis A, Wang JY. Removal of cytostatic drugs from aquatic environment : a review. Sci Total Environ. 2013 ; 445-446 : 281-298.
86. Castegnaro M, Hansel S. Les médicaments anticancéreux dans les effluents hospitaliers et domestiques. Environ Risque Sante. 2006 ; 5(4), 266-270.
87. Mullot JU. Modélisation des flux de médicaments dans les effluents hospitaliers. Th. d'exercice : Pharmacie : Université Paris Sud : 2009.
88. Kovacs R, Csenki Z, Bakos K, Urbányi B, Horváth, Á, Garaj- Vrhovac V, Gajski G, Gerić M, Negreira N, López de Alda M, Barceló D, Heath E, Kosjek T, Žegura B, Novak M, Zajc I, Baebler Š, Rotter A, Ramšak Ž, Filipič M. Assessment of toxicity and genotoxicity of low doses of 5-fluorouracil in zebrafish (*Danio rerio*) two-generation study. Water Res. 2015 ; 77 :201-212.
89. Orias F, Simon L, Perrodin Y. Bioconcentration des résidus pharmaceutiques de effluents hospitaliers dans les chaînes alimentaires. Eau et santé. 2015 ; 95-99.
90. Sumpter JP, Jobling S. Vitellogenesis as a biomarker for estrogenic contamination of the aquatic environment. Environ Health Perspect. 1995 ; 103(S7) :173-178.

91. Delfosse V, Dendele B, Huet T, Grimaldi M, Boulahtouf A, Gerbal-Chaloin S, Beucher B, Roecklin D, Muller C, Rahmani R, Cavailles V, Daujat-Chavanieu M, Vivat V, Pascussi JM, Balaguer P, Bourguet W. Synergistic activation of human pregnane X receptor by binary cocktails of pharmaceutical and environmental compounds. *Nat Commun.* 2015.
92. Delfosse V, Bourget W. (page consultée en septembre 2019). Les dessous de « l'effet cocktail » des perturbateurs endocriniens révélés, [en ligne]. <https://presse.inserm.fr/les-dessous-de-leffet-cocktail-des-perturbateurs-endocriniens-reveles/20453/>
93. IRSTEA, Syndicat intercommunal du Bassin d'Arcachon. Colloque de restitution du projet REMPAN. Réduction des micropolluants à la source. Juin 2019.
94. Deloitte Sustainability. Background document for public consultation on pharmaceuticals in the environment. 2017.
95. Académie nationale de Pharmacie. « Médicament et environnement ». Mars 2019.
96. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, Ministère de l'écologie, du développement durable et de l'énergie. Bilan du plan national sur les résidus de médicaments dans les eaux 2011-2015. Novembre 2015.
97. Ministère des affaires sociales et de la Santé. Guide pratique. Pour une bonne gestion des déchets produits par les établissements de santé et médico-sociaux. Déchets issus de médicaments. Déchets liquides. Mars 2016.
98. Ministère de l'environnement, de l'énergie et de la mer, Ministère des affaires sociales et de la santé, Ministère de l'agriculture, de l'agroalimentaire et de la forêt. Plan micropolluants 2016 – 2021 pour préserver la qualité des eaux et la biodiversité.
99. Commissariat général au développement durable. Chiffres & Statistiques. Le service d'assainissement en France : principales données 2008. n° 210. Avril 2011.
100. Gonzalez A. Efficacité des traitements supplémentaires en station d'épuration : les pilotes Degrémont Suez et le projet TRIUMPH. *Eau et Santé.* 2015 ; 59-63.
101. PHAREM BIOTECH. (page consultée en octobre 2019). Flexible solutions for a many différent treatment applications, [en ligne]. <https://www.pharem.se/applications/>
102. Dr. Tove Larsen, Comité de direction de l'Eawag. (page consulté en octobre 2019). 20 ans de recherche et développement sur l'urine, http://www.arceau-idf.fr/sites/default/files/5_Larsen_EAWAG_SÇp_source_ARCEAU.pdf
103. SANOFI. Rapport Responsabilité Sociale de l'Entreprise 2014. Agir ensemble pour favoriser l'accès à la santé.
104. A3P. (page consultée en octobre 2019). Une nouvelle stratégie de gestion de l'eau en industrie pharmaceutique. Réduction à la source de toxicité par tri sélectif, <https://a3p.org/une-nouvelle-strategie-de-gestion-de-leau-en-industrie-pharmaceutique/>

105. Environmentally classified pharmaceuticals 2014 – 2015. Stockholms läns landsting.
106. Académie nationale de Médecine, Académie nationale de Pharmacie, Académie Vétérinaire de France. (page consultée en octobre 2019) https://www.acadpharm.org/dos_public/Avis_DGS_rEsidus_mEdicaments_dEfinitif.pdf
107. ASQOS, Ecoprescription. Ecoprescription, vous soigner sans polluer. Janvier 2018 ; Bulletin n°5.
108. Ecoprescription. (page consultée en octobre 2019). Se soigner sans polluer, [en ligne]. <http://sesoignersanspolluer.com>
109. ASQOS, Ecoprescription. Ecoprescription, vous soigner sans polluer. Mars 2017 ; Bulletin n°3.
110. Treibich C, Lescher S, Sagaon-Teyssier L, Ventelou B. The expected and unexpected benefits of dispensing the exact number of pills. PLoS ONE, Public Library of Science. 2017 ; 12 (9).
111. IMS health, Cercle de réflexion de l'Industrie Pharmaceutique. Améliorer l'observance. Traiter mieux et moins cher. 2014.
112. ASQOS, Ecoprescription. Ecoprescription, vous soigner sans polluer. Juin 2017 ; Bulletin n°4.
113. Roig B. Les médicaments dans le cycle de l'eau. Eau et Santé. Mars 2015.
114. Cyclamed. Rapport annuel 2018. Tous tri-athlètes. Tous athlètes du tri.
115. Cyclamed. Le « réflex cyclamed » : un geste éco-citoyen fort et de plus en plus ancre. Mars 2019.
116. Cyclamed. (page consultée en ligne en octobre 2019). Tous ensemble pour trier et rapporter les Médicaments Non Utilisés en pharmacie, [en ligne]. <https://www.cyclamed.org/cyclamed/en-chiffres/>
117. ADEME. Médicaments. Collection Repères. 2014.
118. Circulaire DHOS/E4/DGS/SD.7B/DPPR n°2006-58 du 13 février 2006 relative à l'élimination des déchets générés par les traitements anticancéreux. <https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2006/06-04/a0040046.htm>
119. IRSTEA, Syndicat intercommunal du Bassin d'Arcachon. Colloque de restitution du projet REMPARG. La sensibilisation des professionnels de santé sur le Bassin d'Arcachon. Juin 2019.

Annexes

Annexe 1 : NORMES DE QUALITÉ ENVIRONNEMENTALE POUR LES SUBSTANCES PRIORITAIRES ET CERTAINS AUTRES POLLUANTS définis par la directive 2013/39/CE. (19)

Annexe 2 : Liste de vigilance relative aux substances soumises à surveillance à l'échelle de l'Union, établie conformément à l'article 8 ter de la directive 2008/105/CE (20)

ANNEXE II

«ANNEXE I

NORMES DE QUALITÉ ENVIRONNEMENTALE POUR LES SUBSTANCES PRIORITAIRES ET CERTAINS AUTRES POLLUANTS

PARTIE A: NORMES DE QUALITÉ ENVIRONNEMENTALE (NQE)

MA: moyenne annuelle.

CMA: concentration maximale admissible.

Unité: [µg/l] pour les colonnes (4) à (7)

[µg/kg de poids humide] pour la colonne (8)

(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
N°	Nom de la substance	Numéro CAS ⁽¹⁾	NQE-MA ⁽²⁾ Eaux de surface intérieures ⁽³⁾	NQE-MA ⁽²⁾ Autres eaux de surface	NQE-CMA ⁽⁴⁾ Eaux de surface intérieures ⁽³⁾	NQE-CMA ⁽⁴⁾ Autres eaux de surface	NQE Biote ⁽¹²⁾
(1)	Alachlore	15972-60-8	0,3	0,3	0,7	0,7	
(2)	Anthracène	120-12-7	0,1	0,1	0,1	0,1	
(3)	Atrazine	1912-24-9	0,6	0,6	2,0	2,0	
(4)	Benzène	71-43-2	10	8	50	50	
(5)	Diphényléthers bromés ⁽⁵⁾	32534-81-9			0,14	0,014	0,0085
(6)	Cadmium et ses composés (suivant les classes de dureté de l'eau) ⁽⁶⁾	7440-43-9	≤ 0,08 (classe 1) 0,08 (classe 2) 0,09 (classe 3) 0,15 (classe 4) 0,25 (classe 5)	0,2	≤ 0,45 (classe 1) 0,45 (classe 2) 0,6 (classe 3) 0,9 (classe 4) 1,5 (classe 5)	≤ 0,45 (classe 1) 0,45 (classe 2) 0,6 (classe 3) 0,9 (classe 4) 1,5 (classe 5)	
(6 bis)	Tétrachlorure de carbone ⁽⁷⁾	56-23-5	12	12	sans objet	sans objet	
(7)	Chloroalcanes C10-13 ⁽⁸⁾	85535-84-8	0,4	0,4	1,4	1,4	
(8)	Chlorfenvin- phos	470-90-6	0,1	0,1	0,3	0,3	
(9)	Chlorpyrifos (éthylchlorpyri- fos)	2921-88-2	0,03	0,03	0,1	0,1	
(9 bis)	Pesticides cyclodiènes: Aldrine ⁽⁷⁾ Dieldrine ⁽⁷⁾ Endrine ⁽⁷⁾ Isodrine ⁽⁷⁾	309-00-2 60-57-1 72-20-8 465-73-6	Σ = 0,01	Σ = 0,005	sans objet	sans objet	

(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
N°	Nom de la substance	Numéro CAS (1)	NQE-MA (2) Eaux de surface intérieures (3)	NQE-MA (2) Autres eaux de surface	NQE-CMA (4) Eaux de surface intérieures (3)	NQE-CMA (4) Autres eaux de surface	NQE Biote (12)
(9 ter)	DDT total (7), (9)	sans objet	0,025	0,025	sans objet	sans objet	
	para-para- DDT (7)	50-29-3	0,01	0,01	sans objet	sans objet	
(10)	1,2-dichloroé- thane	107-06-2	10	10	sans objet	sans objet	
(11)	Dichloromé- thane	75-09-2	20	20	sans objet	sans objet	
(12)	Di(2-ethyl- hexyle)-phtha- late (DEHP)	117-81-7	1,3	1,3	sans objet	sans objet	
(13)	Diuron	330-54-1	0,2	0,2	1,8	1,8	
(14)	Endosulfan	115-29-7	0,005	0,0005	0,01	0,004	
(15)	Fluoranthène	206-44-0	0,0063	0,0063	0,12	0,12	30
(16)	Hexachloro- benzène	118-74-1			0,05	0,05	10
(17)	Hexachloro- butadiène	87-68-3			0,6	0,6	55
(18)	Hexachlorocy- clohexane	608-73-1	0,02	0,002	0,04	0,02	
(19)	Isoproturon	34123-59-6	0,3	0,3	1,0	1,0	
(20)	Plomb et ses composés	7439-92-1	1,2 (13)	1,3	14	14	
(21)	Mercure et ses composés	7439-97-6			0,07	0,07	20
(22)	Naphtalène	91-20-3	2	2	130	130	
(23)	Nickel et ses composés	7440-02-0	4 (13)	8,6	34	34	
(24)	Nonylphénols (4-nonylphénol)	84852-15-3	0,3	0,3	2,0	2,0	
(25)	Octylphénols (4-(1,1',3,3'- tétraméthyl- butyl)-phénol)	140-66-9	0,1	0,01	sans objet	sans objet	
(26)	Pentachloro- benzène	608-93-5	0,007	0,0007	sans objet	sans objet	

(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
N°	Nom de la substance	Numéro CAS ⁽¹⁾	NQE-MA ⁽²⁾ Eaux de surface intérieures ⁽³⁾	NQE-MA ⁽²⁾ Autres eaux de surface	NQE-CMA ⁽⁴⁾ Eaux de surface intérieures ⁽³⁾	NQE-CMA ⁽⁴⁾ Autres eaux de surface	NQE Biote ⁽¹²⁾
(27)	Pentachloro-phénol	87-86-5	0,4	0,4	1	1	
(28)	Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) ⁽¹¹⁾	sans objet	sans objet	sans objet	sans objet	sans objet	
	Benzo(a)pyrène	50-32-8	$1,7 \times 10^{-4}$	$1,7 \times 10^{-4}$	0,27	0,027	5
	Benzo(b)fluoranthène	205-99-2	voir note 11	voir note 11	0,017	0,017	voir note 11
	Benzo(k)fluoranthène	207-08-9	voir note 11	voir note 11	0,017	0,017	voir note 11
	Benzo(g,h,i)perylène	191-24-2	voir note 11	voir note 11	$8,2 \times 10^{-3}$	$8,2 \times 10^{-4}$	voir note 11
	Indeno(1,2,3-cd)-pyrène	193-39-5	voir note 11	voir note 11	sans objet	sans objet	voir note 11
(29)	Simazine	122-34-9	1	1	4	4	
(29 bis)	Tétrachloroéthylène ⁽⁷⁾	127-18-4	10	10	sans objet	sans objet	
(29 ter)	Trichloro-éthylène ⁽⁷⁾	79-01-6	10	10	sans objet	sans objet	
(30)	Composés du tributylétain (tributylétain-cation)	36643-28-4	0,0002	0,0002	0,0015	0,0015	
(31)	Trichlorobenzène	12002-48-1	0,4	0,4	sans objet	sans objet	
(32)	Trichlorométhane	67-66-3	2,5	2,5	sans objet	sans objet	
(33)	Trifluraline	1582-09-8	0,03	0,03	sans objet	sans objet	
(34)	Dicofol	115-32-2	$1,3 \times 10^{-3}$	$3,2 \times 10^{-5}$	sans objet ⁽¹⁰⁾	sans objet ⁽¹⁰⁾	33
(35)	Acide perfluorooctane-sulfonique et ses dérivés (perfluoro-octane-sulfonate PFOS)	1763-23-1	$6,5 \times 10^{-4}$	$1,3 \times 10^{-4}$	36	7,2	9,1
(36)	Quinoxyfène	124495-18-7	0,15	0,015	2,7	0,54	

(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
N°	Nom de la substance	Numéro CAS ⁽¹⁾	NQE-MA ⁽²⁾ Eaux de surface intérieures ⁽³⁾	NQE-MA ⁽²⁾ Autres eaux de surface	NQE-CMA ⁽⁴⁾ Eaux de surface intérieures ⁽³⁾	NQE-CMA ⁽⁴⁾ Autres eaux de surface	NQE Biote ⁽¹²⁾
(37)	Dioxines et composés de type dioxine	Voir note de bas de page 10 de l'annexe X de la directive 2000/60/CE			sans objet	sans objet	Somme de PCDD + PCDF + PCB-TD 0,0065 µg.kg ⁻¹ TEQ ⁽¹⁴⁾
(38)	Aclonifène	74070-46-5	0,12	0,012	0,12	0,012	
(39)	Bifénox	42576-02-3	0,012	0,0012	0,04	0,004	
(40)	Cybutryne	28159-98-0	0,0025	0,0025	0,016	0,016	
(41)	Cyperméthrine	52315-07-8	8 × 10 ⁻⁵	8 × 10 ⁻⁶	6 × 10 ⁻⁴	6 × 10 ⁻⁵	
(42)	Dichlorvos	62-73-7	6 × 10 ⁻⁴	6 × 10 ⁻⁵	7 × 10 ⁻⁴	7 × 10 ⁻⁵	
(43)	Hexabromo-cyclododécane (HBCDD)	Voir note de bas de page 12 de l'annexe X de la directive 2000/60/CE	0,0016	0,0008	0,5	0,05	167
(44)	Heptachlore et époxyde d'heptachlore	76-44-8/ 1024-57-3	2 × 10 ⁻⁷	1 × 10 ⁻⁸	3 × 10 ⁻⁴	3 × 10 ⁻⁵	6,7 × 10 ⁻³
(45)	Terbutryne	886-50-0	0,065	0,0065	0,34	0,034	

⁽¹⁾ CAS: Chemical Abstracts Service.

⁽²⁾ Ce paramètre est la norme de qualité environnementale exprimée en valeur moyenne annuelle (NQE-MA). Sauf indication contraire, il s'applique à la concentration totale de tous les isomères.

⁽³⁾ Les eaux de surface intérieures comprennent les rivières et les lacs et les masses d'eau artificielles ou sérieusement modifiées qui y sont reliées.

⁽⁴⁾ Ce paramètre est la norme de qualité environnementale exprimée en concentration maximale admissible (NQE-CMA). Lorsque les NQE-CMA sont indiquées comme étant "sans objet", les valeurs retenues pour les NQE-MA sont considérées comme assurant une protection contre les pics de pollution à court terme dans les rejets continus, dans la mesure où elles sont nettement inférieures à celles définies sur la base de la toxicité aiguë.

⁽⁵⁾ Pour le groupe de substances prioritaires dénommé "Diphényléthers bromés" (n° 5), les NQE renvoient à la somme des concentrations des congénères portant les numéros 28, 47, 99, 100, 153 et 154.

⁽⁶⁾ Pour le cadmium et ses composés (n° 6), les valeurs retenues pour les NQE varient en fonction de la dureté de l'eau telle que définie suivant les cinq classes suivantes: classe 1: < 40 mg CaCO₃/l; classe 2: 40 à < 50 mg CaCO₃/l; classe 3: 50 à < 100 mg CaCO₃/l; classe 4: 100 à < 200 mg CaCO₃/l et classe 5: ≥ 200 mg CaCO₃/l.

⁽⁷⁾ Cette substance n'est pas une substance prioritaire mais un des autres polluants pour lesquels les NQE sont identiques à celles définies dans la législation qui s'appliquait avant le 13 janvier 2009.

⁽⁸⁾ Aucun paramètre indicatif n'est prévu pour ce groupe de substances. Le ou les paramètres indicatifs doivent être déterminés par la méthode d'analyse.

⁽⁹⁾ Le DDT total comprend la somme des isomères suivants: 1,1,1-trichloro-2,2 bis (p-chlorophényl)éthane (n° CAS: 50-29-3; n° UE: 200-024-3); 1,1,1-trichloro-2 (o-chlorophényl)-2-(p-chlorophényl)éthane (n° CAS: 789-02-6; n° UE: 212-332-5); 1,1-dichloro-2,2 bis (p-chlorophényl)éthylène (n° CAS: 72-55-9; n° UE: 200-784-6); et 1,1-dichloro-2,2 bis (p-chlorophényl)éthane (n° CAS: 72-54-8; n° UE: 200-783-0).

⁽¹⁰⁾ Les informations disponibles ne sont pas suffisantes pour établir une NQE-CMA pour ces substances.

⁽¹¹⁾ Pour le groupe de substances prioritaires dénommé "hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)" (n° 28), la NQE pour le biote et la NQE-MA dans l'eau correspondante se rapportent à la concentration de benzo(a)pyrène, sur la toxicité duquel elles sont fondées. Le benzo(a)pyrène peut être considéré comme un marqueur des autres HAP et, donc, seul le benzo(a)pyrène doit faire l'objet d'une surveillance aux fins de la comparaison avec la NQE pour le biote ou la NQE-MA dans l'eau correspondante.

⁽¹²⁾ Sauf indication contraire, la NQE pour le biote se rapporte aux poissons. En lieu et place, un autre taxon de biote, ou une autre matrice, peut faire l'objet de la surveillance pour autant que la NQE appliquée assure un niveau de protection équivalent. Pour les substances n° 15 (fluoranthène) et 28 (HAP), la NQE pour le biote se rapporte aux crustacés et mollusques. Aux fins de l'évaluation de l'état chimique, la surveillance du fluoranthène et des HAP chez les poissons n'est pas appropriée. Pour la substance n° 37 (dioxines et composés de type dioxine), la NQE pour le biote se rapporte aux poissons, crustacés et mollusques, en conformité avec l'annexe, section 5.3, du règlement (UE) n° 1259/2011 de la Commission du 2 décembre 2011 modifiant le règlement (CE) n° 1881/2006 en ce qui concerne les teneurs maximales en dioxines, en PCB de type dioxine et en PCB autres que ceux de type dioxine des denrées alimentaires (JO L 320 du 3.12.2011, p. 18).

⁽¹³⁾ Ces NQE se rapportent aux concentrations biodisponibles des substances.

⁽¹⁴⁾ PCDD: dibenzo-p-dioxines polychlorées; PCDF: dibenzofurannes polychlorés; PCB-TD: biphenyles polychlorés de type dioxine; TEQ: équivalents toxiques conformément aux facteurs d'équivalence toxique 2005 de l'Organisation mondiale de la santé.»

Annexe 2 : Liste de vigilance de la Directive 2008/105/CE

ANNEXE

Liste de vigilance relative aux substances soumises à surveillance à l'échelle de l'Union, établie conformément à l'article 8 ter de la directive 2008/105/CE

Nom de la substance/du groupe de substances	Numéro CAS ⁽¹⁾	Numéro UE ⁽²⁾	Méthode d'analyse indicative ⁽³⁾ ⁽⁴⁾	Limite maximale acceptable de détection de la méthode (en ng/l)
17-Alpha-éthinyloestradiol (EE2)	57-63-6	200-342-2	SPE Grand volume - LC-MS-MS	0,035
17-Bêta-estradiol (E2), Estrone (E1)	50-28-2 53-16-7	200-023-8	SPE - LC-MS-MS	0,4
Antibiotiques macrolides ⁽⁵⁾			SPE - LC-MS-MS	19
Méthiocarbe	2032-65-7	217-991-2	SPE - LC-MS-MS ou GC-MS	2
Néonicotinoïdes ⁽⁶⁾			SPE - LC-MS-MS	8,3
Métaflumizone	1 39968-49-3	604-167-6	LLE - LC-MS-MS ou SPE - LC-MS-MS	65
Amoxicilline	26787-78-0	248-003-8	SPE - LC-MS-MS	78
Ciprofloxacine	85721-33-1	617-751-0	SPE - LC-MS-MS	89

⁽¹⁾ Chemical Abstracts Service.

⁽²⁾ Numéro Union européenne - n'existe pas pour toutes les substances.

⁽³⁾ Pour assurer la comparabilité des résultats obtenus par les différents États membres, la surveillance de toutes les substances doit avoir lieu sur des échantillons d'eau entiers.

⁽⁴⁾ Méthodes d'extraction:

LLE — extraction liquide-liquide

SPE — extraction en phase solide

Méthodes d'analyse:

GC-MS — chromatographie en phase gazeuse-spectrométrie de masse

LC-MS-MS — chromatographie en phase liquide et spectrométrie de masse triple quadripolaire (en tandem)

⁽⁵⁾ Érythromycine (n° CAS 114-07-8, n° UE 204-040-1), clarithromycine (n° CAS 81103-11-9), azithromycine (n° CAS 83905-01-5, n° UE 617-500-5).

⁽⁶⁾ Imidaclopride (n° CAS 105827-78-9/138261-41-3, n° UE 428-040-8), thiaclopride (n° CAS 111988-49-9), thiaméthoxame (n° CAS 153719-23-4, n° UE 428-650-4), clothianidine (n° CAS 210880-92-5, n° UE 433-460-1), acétamipride (n° CAS 135410-20-7/160430-64-8).

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.