

Environnement et résidus de médicaments

Enjeux présents et futurs : quelles réponses ?

Le colloque organisé à Montpellier en partenariat avec Sanofi et Veolia était construit pour favoriser les échanges et collaborations entre différents acteurs à travers des conférences de scientifiques, de gestionnaires, d'industriels, de professionnels de santé et d'associations citoyennes, avec un objectif commun, la durabilité de nos ressources. Il a été à ce titre un incubateur d'idées pour l'ensemble de la filière : de la production jusqu'au bon usage sans oublier la gestion des rejets. Les échanges étaient facilités par l'organisation d'ateliers de réflexion autour du bon usage du médicament et des voies de recherches futures. Le partenariat industriel a favorisé le positionnement de chaque partie prenante dans son appropriation de la problématique en termes d'engagement vers des solutions durables. La richesse des débats et la dynamique des échanges ont permis, à l'ensemble des participants, d'identifier des actions à poursuivre, renforcer, ou mettre en œuvre.

Session 1

Approches multidisciplinaires pour aborder les questionnements scientifiques

Session 2

Les réponses actuelles des politiques publiques - en France et en Europe

Session 3

Les leviers à la disposition des acteurs pour la réduction des émissions et des modes de gestions durables

Ateliers

Recherche et Initiatives - Le bon usage du médicament

Table ronde

Comment intégrer les leviers potentiels dans les politiques publiques ? Identifier les indicateurs pertinents, identifier les données susceptibles d'être intégrées dans les politiques publiques

Ce PDF est interactif! Cliquez sur le texte en vert pour être redirigé directement vers des parties du document ou vers des liens externes.



Les résidus médicamenteux sont-ils un enjeu pour la protection des milieux aquatiques ?

Christophe MINIER - ONEMA

Les milieux aquatiques sont impactés par de nombreuses pressions, tant quantitatives (prélèvements pour les utilisations agricole, industrielle et urbaine), que qualitatives (modifications des paramètres physicochimiques de l'eau et hydromorphologiques). Et aujourd'hui, parmi les sources multiples de pollution qui s'exercent sur ces milieux, la contamination par les résidus médicamenteux est avérée. Pour être plus pertinent dans notre analyse et se projeter dans l'avenir afin d'anticiper nos actions, nous devons répondre à deux questions fondamentales : quelles sont les données et les connaissances disponibles ? Quelles données et connaissances sont manquantes ou incomplètes ?

En ce qui concerne les données disponibles, plusieurs études ont déjà été conduites. Les résultats de trois campagnes menées en 2012 par L'ONEMA dans les eaux de surface (lacs et cours d'eau) sur le territoire français ont montré la présence de 26 composés médicamenteux sur les 82 substances recherchées. Dix-sept d'entre eux ont pu être quantifiés et sont présents à des concentrations de l'ordre du ng (10^{-9} g) au µg (10^{-6} g) par litre. Certaines substances sont retrouvées très fréquemment : la carbamazépine (antiépileptique), l'acide niflumique (anti-inflammatoire et antidouleur) et l'oxazepam (anxiolytique). Au Pays-Bas, des prélèvements mensuels effectués dans le Rhin en 2011 et 2012 ont permis de répertorier onze classes de contaminants mais avec des changements qualitatifs et quantitatifs (variations de 1 à 100) pour un même site. Par contre, en se référant aux doses admissibles pour l'homme, l'étude a conclu que le risque est négligeable pour la consommation humaine en eau de boisson. Dans les années 2009 et 2010, l'ANSES a identifié 26 composés dont quinze ont été quantifiés et a analysé le risque pour dix d'entre eux. Il en ressort que cinq composés présentent un risque potentiel, en particulier l'ibuprofène. Une étude anglaise menée sur une sélection de douze composés dans 22 bassins versants à raison de trois échantillonnages par mois pendant une année a conclu que neuf bassins présenteraient également un risque à l'ibuprofène. Il ressort de ces différentes études que le risque serait négligeable pour la santé humaine via l'eau de boisson, mais plausible pour l'environnement.

Ces conclusions doivent être prises avec prudence car les données sont encore fragmentaires et différents résultats sur les espèces aquatiques nous indiquent que des effets de certaines substances sont déjà manifestes dans l'environnement.

C'est ce que montre un travail sur plusieurs espèces de poissons intersexués (flet, cheveine, goujon et rouget). L'exposition aux stéroïdes notamment aurait des effets sur la sexualité des poissons, mais assujettis aux périodes et aux doses d'exposition. On observe également des phénomènes d'intersexualité chez certains mollusques comme la scrobiculaire.

Il apparaît donc primordial de poursuivre les études permettant de mieux comprendre et caractériser les risques. Une des priorités est de s'intéresser à l'évolution de l'exposition aux médicaments via l'eau, celle-ci dépendant de plusieurs facteurs tels que le niveau de consommation de médicaments (variant avec l'âge et le comportement des consommateurs), de la consommation d'eau, du traitement des eaux usées et du climat (régime des pluies, température). Les challenges à relever dans le futur sont nombreux et les défis scientifiques relatifs à ces questions sont énormes (fenêtres d'exposition, effets non cibles, mélanges complexes, faibles doses,...).



Session 1

Approches multidisciplinaires pour aborder les questionnements scientifiques



Enjeux et réflexions ayant contribué à l'élaboration du Plan National Résidus de Médicaments

Yves LEVI, UMR 8079 Écologie, Systématique et Évolution, Université Paris Sud

Les résidus de médicaments dans l'environnement côtier. Principaux résultats du projet PEPSEA

Elena Gomez - UMR HydroSciences Montpellier

Impacts écotoxicologique des résidus de médicaments. Principaux résultats du projet PHARMECOTOX

Marie-Pierre HALM, CERMN, Université de Caen

Utilisation de la métabolomique pour identifier les mélanges de contaminants organiques accumulés chez les poissons exposés aux effluents d'eaux usées et leurs effets associés

Arthur DAVID, School of life Sciences, University of Sussex, Brighton (U.K.)

Devenir des antibiotiques et des populations d'*E.coli* et d'*Enterococcus* antibiorésistantes le long des continuums hospitalier et agricole (projet Flash)

Fabienne Petit, UMR M2C, Universités de Caen et Rouen

Site Web du colloque : <http://www.pole-eau.com>

Vidéos du colloque : <https://www.canal-u.tv/producteurs/effervescence>



Session 2

Les réponses actuelles des politiques publiques en France et en Europe
Modérateur : Eric Vindimian - CGEDD, Autorité environnementale



Politique européenne, réflexion sur les risques émergents

Laurent Bontoux, Senior Policy analyst, European Commission, Brussels, Belgium

Evaluation des risques environnementaux liés aux résidus de médicaments à usage humain

Paul Houeto, ANSM

Actions du Plan National Résidus de Médicaments soutenues par l'Office National de l'Eau et des Milieux Aquatiques (ONEMA) depuis 2011 en vue de la préservation des milieux aquatiques.

Pierre-François Staub, ONEMA

Evaluation des risques environnementaux et sanitaires liés aux résidus de médicaments vétérinaires

Thierry Godard, ANSES

Spécificité de l'évaluation des risques sanitaires liés aux résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine

Morgane Bachelot, ANSES

Site Web du colloque : <http://www.pole-eau.com>

Vidéos du colloque : <https://www.canal-u.tv/producteurs/effervescence>



Session 3

Les réponses actuelles des politiques publiques en France et en Europe

Modérateur : Pierre Barouki , (INSERM, UMR 1124, Toxicologie Pharmacologie et Signalisation cellulaire)



La politique et les initiatives de SANOFI en matière de résidus médicamenteux

Jean-Christophe Bligny, Sanofi

Evolutions technologiques associées à la gestion des rejets liquides

Bruno TISSERAND, Veolia Recherche et Innovation

Gestion des médicaments dans la parenthèse urbaine du cycle de l'eau-SIPIBEL - Le site pilote de Bellecombe

Elodie BRELOT, GRAIE

Comment intégrer les problématiques des résidus de médicaments dans les plans régionaux Santé Environnement ?

Muriel Andrieu Semmel, ARS PACA, Adjointe à la Mission Santé Environnement

Comment intégrer cette problématique dans l'exercice des professions de santé ?

Jean-Paul Ortiz, Confédération des Syndicats Médicaux Français (CSMF)

Le patient, citoyen, acteur du système de soins et de santé publique

Annie Morin, Collectif Inter-associatif sur la Santé du Languedoc-Roussillon (CISS LR)

Le pharmacien, professionnel de santé et du médicament. Comment intègre t-il cette problématique ?

Olivier Mathieu, pharmacologue, responsable du laboratoire de pharmacologie et de toxicologie CHU

Montpellier, UMR Hydrosiences

Site Web du colloque : <http://www.pole-eau.com>

Vidéos du colloque : <https://www.canal-u.tv/producteurs/effervescence>



Ateliers



Le bon usage du médicament

Jean-Christophe Bligny – SANOFI

Recherche et Initiatives

Eric Vindimian – CGEDD, Autorité environnementale

Session 4 – Table ronde



Comment intégrer les leviers potentiels dans les politiques publiques ? Identifier les indicateurs pertinents, identifier les données susceptibles d'être intégrées dans les politiques publiques ?

Modérateur : Ghislain de Marsily (Académie des Sciences)

Participation de Robert Barouki (INSERM, UMR 1124 Toxicologie, Pharmacologie et Signalisation cellulaire),

Laurent Bontoux (Senior Policy analyst, European Commission, Brussels, Belgium),

Nathalie Franques (Ministère chargé de la santé),

Yves Levi (UMR 8079 Ecologie, Systématique et Evolution, Université Paris Sud),

Vérane Rey (Ministère chargé de l'écologie),

Pierre-François Staub (ONEMA)

La Stratégie nationale de recherche

Plans et programmes d'actions nationaux français liés aux médicaments dans l'environnement

Actions Européennes pour les médicaments dans l'environnement

Actions pour les médicaments dans l'environnement au niveau local et territorial

Communications affichées



Session 1 : Approches multidisciplinaires pour aborder les questionnements scientifiques

Modératrice : Jeanne GARRIC - IRSTEA, Lyon

Sessions 2 & 3: Les réponses actuelles des politiques publiques - en France et en Europe - Les leviers à la disposition des acteurs pour la réduction des émissions et des modes de gestions durables

Modérateurs : Eric Vindimian - CGEDD, Autorité environnementale - Pierre Barouki , (INSERM, UMR 1124, Toxicologie Pharmacologie et Signalisation cellulaire)





Enjeux et réflexions ayant contribué à l'élaboration du Plan National Résidus de Médicaments

Yves LEVI, UMR Ecologie, Systématique et Evolution, Université Paris Sud

Dans un contexte favorable à la prise de conscience des risques santé - environnement dus au nombre croissant des micropolluants organiques émergents, les Ministères en charge de l'Environnement et de la Santé ont initié, en mai 2011, un Plan National Résidus de Médicaments (PNRM). Il vise à répondre aux interrogations, que se posent depuis plusieurs années la communauté scientifique et les pouvoirs publics, sur les risques environnementaux et sanitaires liés aux traces de résidus de médicaments dans les milieux aquatiques et dans l'eau de consommation.

Le PNRM a pour objet de promouvoir les actions de recherche, d'amplifier l'acquisition de données de contamination et de développer les technologies et les stratégies de gestion pour la réduction des risques. Il intègre notamment l'évaluation des voies de réduction de l'usage des médicaments ayant un impact avéré, sans pour autant nuire à la santé publique. Le plan, animé par un comité de pilotage avec un groupe d'appui scientifique (GAS), ambitionne de :

- établir la(les) liste(s) de molécules prioritaires sur lesquelles doivent porter les efforts de réduction des risques pour la santé humaine et l'environnement ;
- améliorer la qualité et la fiabilité des analyses chimiques et biologiques en réduisant les coûts ;
- créer une base de données nationale ouverte active groupant les données nécessaires aux actions de recherche et de gestion ;
- engager des campagnes nationales de surveillance pour évaluer le niveau de contamination nationale des milieux aquatiques et des sols sans oublier les DOM-TOM ;
- développer les activités de recherche & développement en toxicologie et écotoxicologie ;
- optimiser les technologies de traitement notamment des eaux usées ;
- étudier les niveaux d'acceptabilité des risques et les attentes des citoyens, des décideurs et des prescripteurs au niveau de bassins versants.

Les connaissances actuelles sur la toxicité des principes actifs ne permettent pas encore de prédire les effets biologiques du mélange complexe de ces molécules associées aux autres polluants présents à faible dose dans l'environnement. Face à la complexité de ces enjeux, le plan doit aider à fédérer les forces scientifiques et technologiques dispersées en favorisant la contribution de tous les acteurs publics et privés. De nombreux progrès ont été réalisés et la stratégie est en place. L'évaluation du plan sera réalisée avant son intégration dans le plan national prévu sur les micropolluants.

Les résidus de médicaments dans l'environnement côtier. Principaux résultats du projet PEPSEA

Elena Gomez - UMR HydroSciences Montpellier

Quand PEPSEA, un projet ANR réalisé par 4 laboratoires* sur une durée de 3 ½ ans, a démarré en 2009, les données disponibles sur le milieu marin étaient extrêmement rares. La synthèse bibliographique réalisée depuis montre que ces substances se retrouvent dans l'eau, les sédiments et aussi les organismes marins à des concentrations du même ordre que les pesticides, les détergents comme les alkylphénols ou les retardateurs de flamme.

Afin d'étayer les connaissances acquises, nous nous sommes intéressés à la présence de deux antiépileptiques ainsi que leurs métabolites à proximité de deux émissaires en mer (Marseille et Montpellier). Au niveau de l'émissaire de Montpellier, l'un de ces composés, la carbamazépine, et deux des métabolites recherchés sont présents en continu à des très faibles concentrations $<3 \text{ ng/L}$ (10^{-9} g/L). La modélisation a été utilisée avec succès pour tester si les concentrations retrouvées pouvaient être calculées à partir des données de consommation en considérant les proportions excrétées, la dégradation en station de traitement et la dilution en mer. Le modèle a permis de retrouver les niveaux de contamination ce qui le rend intéressant pour une application sur d'autres molécules. Par ailleurs, dans les moules mises en cage près de la sortie des émissaires, la carbamazépine et un antidepresseur, la venlafaxine, ont été retrouvés. Cela nous a mené à étudier, en laboratoire, le potentiel de bioaccumulation de ces substances. Les mollusques exposés pendant sept jours ont accumulé la carbamazépine et le métabolite (principe actif) de l'oxcarbazépine mais très faiblement. Dès que l'exposition cesse, l'épuration est très rapide. D'autres études récentes dans la littérature ont montré que des effets peuvent apparaître même avec une exposition à des concentrations très faibles, comme des changements comportementaux suite à des expositions périnatales de seiches à 1 ng/L et 100 ng/L de fluoxétine (antidépresseur), qui provoquent des modifications importantes de la mémoire des individus menant à des défauts d'apprentissage. Sur des moules, des concentrations de $0,3 \text{ ng/L}$ ont induit des modifications de la signalisation cellulaire. Ces résultats constituent une base sur laquelle s'appuyer pour comprendre le devenir de ces contaminants dans le milieu marin et leur gestion.



*Hydrosciences Montpellier, Environnement Ressources LR Ifremer, Laboratoire de Pharmacologie médicale et Toxicologie de l'Hôpital Lapeyronie, Laboratoire Chimie de l'environnement Aix-Marseille

Impacts écotoxicologique des résidus de médicaments. Principaux résultats du projet PHARMECOTOX

Marie-Pierre HALM, CERMN, Université de Caen

PHARMECOTOX, qui a débuté en 2011, visait à évaluer l'impact écotoxicologique des résidus pharmaceutiques sur les organismes aquatiques marins et dulcicoles. Ce projet ANR regroupait cinq grandes tâches : une analyse



environnementale (EPOC, Université de Bordeaux) - l'obtention de données toxicologiques réglementaires (CERMN, Université de Caen) - l'obtention de données cellulaires *in vitro* sur des huîtres et des seiches (BOREA, GMPc, Université de Caen, LIEC Université de Lorraine) - l'obtention de données physiologiques *in vivo* (BOREA, GMPc, LIEC) - une synthèse de l'étude du risque et problématique des mélanges (EPOC, CERMN, GMPc, BOREA, LIEC).

Le niveau de contamination environnementale a été évalué en priorisant certaines molécules dont les concentrations prédites étaient supérieures à 100 ng/L (10-9 g/L). Autour de Caen, 155 molécules réparties dans 17 familles ont été recherchées par la pose de POCIS (échantillonneurs passifs) et des prélèvements d'eau, au niveau de différents sites : dans l'Orne en aval d'une station d'épuration caennaise, à Franceville au niveau de l'estuaire et au large, puis à Asnelles, une zone conchylicole éloignée de l'estuaire.

Onze molécules étaient communes à tous les prélèvements, dont cinq appartenant à la famille des psychotropes, notamment la carbamazépine (antiépileptique) et l'oxazépam (anxiolytique). Les concentrations étaient les plus élevées à proximité de la station et les plus faibles ont été retrouvées à Asnelles, la zone la moins anthropisée. L'analyse de l'évaluation du danger de ces composés détectés sur des espèces animales et végétales marines et d'eau douce a été confrontée aux données écotoxicologiques d'espèces classiquement utilisées d'un point de vue réglementaire. Les résultats révèlent un danger plus élevé pour les organismes marins avec une plus grande sensibilité des algues et des huîtres. La problématique des mélanges a été abordée dans le cadre des antidépresseurs par des mesures d'inhibition de croissance algale (marine et dulcicole) vis-à-vis d'un cocktail de neuf molécules. Il en ressort que les effets seraient de type synergique et non additionnel. Sur le plan physiologique, l'exposition de juvéniles d'huîtres à la fluoxétine (antidépresseur) a montré de fortes bioconcentrations mais pas ou peu d'effets significatifs. Le potentiel tératogène d'un antifongique a également été étudié chez l'hydre et a révélé des perturbations endocriniennes. Dans le cas de mélanges d'antifongiques, des effets morphologiques et tératogènes ont été observés (non détachement des bourgeons) dès 100 µg/L (10-6 g/L). Les effets neurologiques de la fluoxétine sur la seiche sont significatifs à faibles doses.



En conclusion de ces différentes études, trois familles à risque sont considérées comme les plus préoccupantes : les antibiotiques, les antifongiques et les antidépresseurs. Cette prise en compte des molécules sous forme de mélanges et non plus de manière individuelle, due à une volonté de se rapprocher au plus près de la réalité environnementale, interpelle aujourd'hui la communauté scientifique. Elle est désormais la principale préoccupation du projet PHARMECOTOX.

Utilisation de la métabolomique pour identifier les mélanges de contaminants organiques accumulés chez les poissons exposés aux effluents d'eaux usées et leurs effets associés

Arthur DAVID, School of life Sciences, University of Sussex, Brighton (U.K.)

De nombreux contaminants biologiquement actifs tels que les résidus de médicaments sont présents dans les effluents traités de station d'épuration (STEP) et peuvent s'accumuler chez les poissons. L'utilisation de techniques de profilage chimique non ciblées (i.e., la métabolomique) reposant sur la chromatographie liquide liée à un spectromètre de masse (LC-MS) permet d'estimer l'exposition chimique et les effets associés pour le métabolome dans un même échantillon. Afin d'améliorer la détection de ces composés présents en très faibles concentrations, nous avons développé de nouvelles techniques basées sur différentes techniques d'extraction en phase solide (SPE) pour la préparation des échantillons, et sur la nanoflowLC-nano electrospray ionisation-MS à haute résolution (nUPLC-nESI-HRMS) pour la séparation et l'analyse des échantillons. Cette nouvelle méthodologie a été appliquée sur des tissus/plasma de poissons exposés 15 jours à des effluents de STEP afin de mettre en évidence les mélanges de contaminants organiques qui s'accumulent dans ces tissus et leurs effets associés. Les extraits de plasma et tissus (gonades, reins, foie et ouïes) des poissons contrôles et exposés aux effluents de STEP ont été extraits par l'utilisation d'ultrasons suivie par différentes SPEs (élimination des phospholipides suivie par SPE échange d'ions). Une approche métabolomique reposant sur des statistiques multivariées a été appliquée afin de discriminer les marqueurs d'expositions/effets entre poissons exposés et contrôles. Les contaminants organiques identifiés chez les poissons exposés aux effluents de STEP incluent des perturbateurs endocriniens ainsi que des médicaments tels que des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, des benzodiazépines, des antipsychotiques atypiques, des anticonvulsifs, des bêtabloquants, des fibrates et des anticoagulants. Le profilage des métabolites a révélé une perturbation des voies métaboliques pour les eicosanoïdes, les stéroïdes, la sérotonine, les acides biliaires, les carnitines et les sphingosines, et ces métabolites sont impliqués dans d'importants processus tels que le transport d'ions, le système immunitaire et la reproduction. Cette étude révèle que l'utilisation d'approches non ciblées type « Omics » pourrait apporter des informations importantes pour les études écotoxicologiques afin de déterminer les effets causés par la présence de mélanges de contaminants organiques pour les poissons exposés aux effluents de STEP.

Devenir des antibiotiques et des populations d'*E.coli* et d'*Enterococcus* antibiorésistantes le long des continuums hospitalier et agricole (projet Flash)

Fabienne Petit, UMR M2C, Universités de Caen et Rouen

L'estuaire de la Seine, l'un des plus anthropisés d'Europe (30% de la population française, la France étant le 4^{ème} consommateur de médicaments au monde) présente une contamination en antibiotiques de 40 ng/L à 100 ng/L (10^{-9} g/L) dans ses eaux de qualité microbiologique médiocre. Selon les zones, 30 à 56% des *Escherichia coli* (*E.coli*) sont résistantes à au moins un antibiotique d'intérêt clinique, dont 11% portent des intégrons, supports génétiques responsables de la multi-résistance aux antibiotiques. Le projet multidisciplinaire Flash* (*Devenir des antibiotiques, Flux de gènes et de bactéries Antibiorésistantes dans les Hydrosystèmes de surface*) s'intéresse à la relation entre la prescription en antibiotiques, l'occurrence de bactéries antibiorésistantes (*E. coli* et *Enterococcus*) et la présence de molécules antibiotiques dans l'eau, à l'échelle



d'un continuum rural et d'un continuum hospitalier dont les eaux se rejettent dans un affluent de la Seine. La méthode analytique développée a permis la détection de 34 molécules antibiotiques à usages humain et vétérinaire. Le long du continuum agricole, les concentrations en antibiotiques (1 ng/L à 10 ng/L) dans l'eau augmentent avec le gradient d'anthropisation. La proportion de souches d'*E.coli* et *Enterococcus* résistantes aux antibiotiques est très faible au niveau du site forestier et augmente dans la zone urbaine, avec une proportion plus élevée d'amont en aval de l'espèce *Enterococcus faecium*, et des souches d'*Enterococcus* d'origine clinique portant le gène *tet M*.

Le long du continuum hospitalier (centre hospitalier- station d'épuration- rivière), les concentrations en antibiotiques diminuent dans l'eau. Alors que la pénicilline est majoritairement prescrit à l'hôpital et par la médecine de ville, seuls les antibiotiques les plus persistants (quinolones, macrolides, sulfonamides) sont détectés à des concentrations de 1 à 5 ng/L. Dans les rejets du centre hospitalier (centre de soins de 87 lits et une maison de retraite de 180 personnes), les profils phénotypiques de souches d'*Enterococcus* et des *E. coli* correspondent aux antibiotiques prescrits, auxquels s'ajoutent des résistances conférées par des intégrons. On observe une disparition préférentielle des souches d'origine hospitalière d'amont en aval, avec une diminution du pourcentage de souches portant un intégron au sein de la population d'*E. coli*, et des valeurs plus faibles d'*Enterococcus faecium* résistants aux macrolides portant le gène *ermB* ou du complexe clonal CC17. Ces résultats s'expliquent par des capacités de survie dans les eaux moins importantes pour la majorité de ces souches (< 4 jours), alors que les bactéries sensibles persistent plus de 14 jours. Des bactéries antibiorésistantes sont aussi présentes dans les vasières, lieu d'accumulation des contaminants et de bactéries d'origine fécale associées aux particules. Plus à l'aval, dans la zone de l'embouchure de l'estuaire, alors que les bactéries cultivables ne sont plus détectables, la détection moléculaire de gènes ou d'intégrons est possible. Ces zones où se concentrent à la fois les molécules d'antibiotiques les plus stables, et les bactéries antibiorésistantes pourraient constituer des environnements favorables aux échanges des gènes au sein de la communauté microbienne.

* Projet en collaboration UMR M2C UMR EPOC, INSERM IAME, CHU Caen



Politique européenne, réflexion sur les risques émergents

Laurent Bontoux, Senior Policy analyst, European Commission, Brussels, Belgium

Bisphénol A, viande de cheval, acrylamide, grippe aviaire... Depuis les années 70, les crises alimentaires se succèdent et mettent en évidence le lien étroit entre facteurs économiques et impact sanitaire. Ces crises ayant un coût économique important, il est nécessaire de les limiter. Mais comment identifier les risques à venir ? La réflexion sur les risques émergents a commencé au niveau européen à s'organiser au début des années 2000 avec la création du Comité Scientifique pour les Risques Emergents et Nouvellement Identifiés (SCENIHR). L'Agence européenne en charge de la sécurité alimentaire, l'EFSA (European Food Safety Authority), créée en 2002, a pour obligation d'identifier les risques émergents.

Deux concepts définissent le risque émergent :

- question émergente : Le facteur de risque est identifié mais les données sur l'exposition sont quasiment inexistantes ;

- danger nouvellement identifié et pour lequel une exposition est possible, ou l'exposition est nouvelle ou accrue et/ou manifestation d'une susceptibilité accrue à un danger connu.

Il existe trois types d'approches permettant d'appréhender le risque émergent :

- l'approche réactive qui consiste à réparer, à réagir une fois le danger survenu ;

- la vigilance qui consiste à repérer les éléments précurseurs afin de pouvoir identifier de façon précoce ce qui se prépare, ce qui va se passer ;

- l'approche prospective qui consiste à déterminer différents scénarios envisageables dans le futur.

La Commission européenne développe l'utilisation de méthodes prospectives pour informer les politiques dans un contexte de changement systémique. La prospective permet d'explorer un champ de futurs possibles afin de considérer de façon systématique des alternatives plausibles et de tirer des conclusions visant à orienter l'action politique ou l'action de gestion des risques dans le présent. A travers cette approche, on peut dès aujourd'hui se demander quels sont les facteurs de changement, par exemple les changements climatiques, l'urbanisation croissante ou encore le développement technologique. On peut également analyser des tendances (augmentation de la population mondiale, du niveau des mers, de la consommation au-delà de la survie, un monde de plus en plus connecté,...). On peut alors établir différents scénarios. Et grâce à la réflexion systémique de ces scénarios, des éléments potentiellement intéressants peuvent être définis et évalués par des experts. Par exemple, dans le cadre du risque émergent des médicaments dans l'environnement, on doit mener une réflexion sur l'urbanisation, l'augmentation des classes qui consomment, la médecine personnalisée, le progrès des biotechnologies, les systèmes de santé - public/privé, les médicaments biodégradables, le traitement des eaux usées, etc.

Pour conclure, c'est en fonction des choix politiques d'aujourd'hui que des futurs alternatifs assez différents peuvent être créés. C'est important de réfléchir aujourd'hui de façon systémique pour construire le futur que nous voulons en conciliant développement économique et protection de l'environnement. Les choix d'aujourd'hui impacteront l'évolution des résidus de médicaments dans l'environnement.



Evaluation des risques environnementaux liés aux résidus de médicaments à usage humain

P.Houeto, ANSM

Alors que la première alerte a été donnée en 1976 suite à l'apparition d'effets indésirables chez l'alligator (pénis atrophié) exposé à l'acide clofibrique (métabolite du clofibrate, hypolipémiant) et à l'acide salicylique, l'intérêt sur l'impact des résidus médicamenteux dans l'environnement a commencé à partir des années 80/90. A la composante pharmacologique du médicament s'est alors ajoutée une composante toxique et donc une nécessité d'évaluer l'impact du médicament sur l'environnement comme pour tout polluant standard.

Le «Commun Technical Document» (CTD) européen permet le partage d'un même modèle pour l'évaluation des risques dans tous les Etats membres. Cette harmonisation est réalisée pour tous les modules du CTD à l'exception de l'évaluation du risque environnemental qui est encore régionale. Cette non-harmonisation s'illustre par des disparités des valeurs seuil définissant l'acceptabilité du risque. En effet, le risque est considéré comme acceptable pour l'environnement aquatique en dessous de la valeur de 100 ng/L pour les Etats-Unis tandis que l'Union Européenne a fixé sa valeur seuil à 10ng/L. Cette valeur seuil, définie lors de la phase I de l'évaluation, consiste à calculer une valeur de concentration prédictive dans l'environnement (PEC). Ce calcul de PEC se fait en fonction de la dose, la quantité d'eau usée, la dilution et le pourcentage de pénétration du médicament sur le marché. Si le résultat est jugé inacceptable (PEC>10 ng/L), une évaluation de phase II sera réalisée. Une fois cette PEC obtenue, il faudra déterminer l'exposition de différents organismes aquatiques (poissons, algues et daphnies), puis comparer cette exposition à la PEC afin de déterminer si le risque est jugé acceptable ou non. Les perturbateurs endocriniens passent systématiquement par les deux phases.

La Campagne Nationale d'échantillonnage (cf. *Conférence plénière*) a permis de quantifier quinze molécules parmi les 33 et toutes les concentrations environnementales mesurées (MEC) sont inférieures aux PEC de 10 ng/L. Seul l'ibuprofène a été identifié comme présentant un risque. Même si pour plusieurs molécules étudiées l'impact environnemental est peu probable, il serait opportun de poursuivre la démarche de campagnes d'échantillonnage pour s'assurer que le seuil de 10 ng/L est réellement sécuritaire. Certaines limites ont, en effet, été mises en évidence. Le prélèvement est ponctuel. Or le nombre de molécules étudiées est faible et la variabilité est donc importante. Il serait également important de pouvoir déterminer de manière plus précise les métabolites ainsi que les interactions entre les différentes molécules (dynamique des mélanges).

Actions du Plan National Résidus de Médicaments soutenues par l'Office National de l'Eau et des Milieux Aquatiques (ONEMA) depuis 2011 en vue de la préservation des milieux aquatiques.

Pierre-François Staub, ONEMA

Le Plan National sur les Résidus de Médicaments dans les Eaux (PNRME) se compose de trois grands axes.

- L'évaluation des risques environnementaux et sanitaires dont l'un des principaux volets repose sur l'acquisition des connaissances. Le laboratoire national de référence pour la surveillance des milieux aquatiques AQUAREF développe un référentiel méthodologique sur les outils de la surveillance. Plusieurs travaux ont été effectués dans le cadre des partenariats entre l'ONEMA et les opérateurs d'AQUAREF, notamment sur la stabilité des résidus de médicaments dans les échantillons d'eaux naturelles. En 2011 et 2012, 30 laboratoires ont pratiqué des essais sur trois hormones et huit résidus médicamenteux dans des échantillons d'eau souterraine naturelle, ce qui a permis de donner une image de ce qu'on peut attendre des laboratoires au niveau national sur les méthodes analytiques des résidus médicamenteux. Un second exercice visait la connaissance de la contamination des milieux aquatiques à l'échelle nationale (DOM inclus) grâce à la mise en œuvre de campagnes exceptionnelles de mesures dans les eaux souterraines et de surface avec l'exploration des cours d'eau, des plans d'eau et des eaux littorales. L'utilisation d'outils biologiques pour caractériser la contamination (bioessais *in vitro* et *in vivo*) et les effets (biomarqueurs) a complété les analyses chimiques. Les premiers résultats ont montré que les $\frac{3}{4}$ des résidus recherchés sont retrouvés au moins une fois. La carbamazépine (antiépileptique), le kétoprofène (anti-inflammatoire non stéroïdien), le paracétamol (antalgique), l'amiodarone (régulateur du rythme cardiaque) et l'oxazepam (antidépresseur) sont présents de manière significative. Les hormones ont été peu détectées dans les eaux de surface continentales et très peu dans les eaux littorales, à l'exception de l'oestrone et de la diosgénine. Par contre, les hormones synthétiques (éthinyloestradiol et 17- β -oestradiol) ont été retrouvées de manière non négligeable dans les eaux souterraines des DOM. Des travaux d'analyses plus poussées sont en cours.

- La gestion des risques environnementaux et sanitaires s'appuie sur l'anticipation. Les autorités ont traduit cela par la mise en place d'une surveillance pérenne des milieux concernant les résidus de médicaments. L'identification de ces molécules à surveiller procède des campagnes exceptionnelles mentionnées ci-dessus, en vue de leur possible qualification comme futurs polluants spécifiques et de l'état écologique DCE. Pour le prochain cycle en projet (2016-2021), un arrêté de surveillance est en cours de concertation impliquant 18 résidus de médicaments. En parallèle l'ONEMA a soutenu l'amélioration des connaissances sur les performances et possibilités de traitements des eaux usées avec le projet ARMISTIQ, ciblé sur l'abattement des micropolluants réfractaires dans les stations d'épuration grâce aux informations sur les modes de dégradation de ces résidus.

- Concernant le renforcement et la structuration des actions de recherche, l'ONEMA et les Agences de l'Eau ont lancé un appel à projet pour 2015-2019 « Innovation et changement de pratique sur les micropolluants des eaux urbaines ». Sur treize projets retenus, quatre sont centrés sur les médicaments. L'ONEMA soutient également plusieurs projets dans le cadre du programme européen Water JPI (2015-2017) sur les contaminants émergents.

Evaluation des risques environnementaux et sanitaires liés aux résidus de médicaments vétérinaires

Thierry Godard, ANSES

Au sein de l'ANSES, l'Agence nationale du médicament vétérinaire (ANVM) a pour mission de délivrer, suspendre ou retirer les autorisations de mise sur le marché des médicaments vétérinaires (AMM) en s'appuyant sur une expertise collégiale. L'agence exerce également un contrôle et une vigilance sur ces médicaments, notamment via l'aspect de pharmacovigilance, à toutes les étapes de sa vie (avant AMM, procédure AMM puis post AMM), mais aussi sur les

établissements entrant dans ce contexte (fabrication, exportation, distribution, exploitation). Au niveau de l'agence européenne du médicament (EMA), son rôle est de représenter la France. Pour chaque médicament une évaluation bénéfice-risque est effectuée. Outre les renseignements administratifs, le résumé des caractéristiques du produit (RCP), le dossier AMM contient trois grandes parties sur la qualité, l'innocuité et les résidus, l'efficacité. La partie innocuité et résidus a un triple objectif : la sécurité pour l'animal, l'homme et l'environnement. En ce qui concerne la sécurité pour l'animal, l'ensemble des données toxicologiques disponibles dans le dossier sont utilisées accompagnées des données de tolérance réalisées sur l'espèce ou les espèces cibles en fonction de l'âge, de l'état physiologique, etc. Pour l'homme, sont à la fois évaluées la sécurité pour l'utilisateur au sens large du terme (vétérinaire, éleveur, enfant en contact d'un animal traité,...) éventuellement exposé avant, pendant ou après l'administration du médicament à l'animal. La sécurité des résidus dans les aliments d'origine animale est évaluée pour le consommateur, basée sur une procédure de limite maximale de résidus (LMR). La sécurité pour l'environnement prend en compte les écosystèmes terrestres et aquatiques ainsi que les espèces non cibles, selon un cadre réglementaire (Directive 2009/9/EC). Le résultat de l'évaluation environnementale entre dans la balance bénéfice-risque du médicament contrairement aux substances à usage humain. Un risque inacceptable peut donc conduire à un refus d'AMM. L'approche générale de l'évaluation du risque environnemental est l'approche de la Veterinary International Conference Harmonization (VICH) en deux phases, la première étant une évaluation de l'exposition. Elle a pour objectif d'identifier les candidats qui passeront en phase II en définissant une concentration environnementale prédictive (PECsol, PECeau). Si la PEC < 100 μ g/Kg, l'évaluation s'arrête (70% des dossiers). Au-dessus de ce seuil, l'évaluation passe en phase II afin de définir si le risque environnemental est acceptable pour une autorisation du médicament sur le marché. Dans le cas d'un risque inacceptable, des mesures de gestion du risque doivent être proposées afin de le réduire à un niveau acceptable. Certains médicaments sont exemptés de phase II car les concentrations attendues conduisent à une faible exposition de l'environnement (animaux de compagnie, traitement individuel). Par contre, d'autres substances actives passent directement en phase II (médicaments pour poissons et ecto/endoparasitaires pour animaux de pâture).



Spécificité de l'évaluation des risques sanitaires liés aux résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine

Morgane Bachelot, ANSES



Depuis 2006, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) travaille sur la thématique des résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH) en lien avec la Direction Générale de la Santé (DGS) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Plusieurs entités de l'Anses, dont la Direction de l'évaluation des risques, le Laboratoire d'hydrologie de Nancy (LHN) et l'Agence nationale du médicament vétérinaire (ANVM) ont travaillé avec des comités d'experts pour établir une méthode d'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de résidus de médicaments dans les EDCH tenant compte des spécificités des médicaments et pour appliquer cette méthode à certains résidus de médicaments détectés dans les EDCH.

Les résidus de médicaments représentent une classe de micropolluants comptant un grand nombre de molécules aux propriétés physicochimiques variées. Compte tenu de cette diversité, leur comportement dans l'environnement ne peut être généralisé, et en particulier pour ce qui concerne l'efficacité des traitements de l'eau. Ces molécules sont biologiquement actives et leurs effets chez l'homme ou chez les mammifères sont connus aux doses thérapeutiques. Bien que de nombreuses données existent sur ces molécules, par exemple dans les dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM), elles sont parfois difficilement accessibles.

Afin de disposer de données françaises de contamination des EDCH par les résidus de médicaments, une campagne nationale d'analyse a été organisée par le LHN sur la base d'une hiérarchisation des molécules d'intérêt sous l'angle sanitaire. Cette hiérarchisation a été faite à partir de la quantité de molécule consommée en France, de sa solubilité dans l'eau et de la dose journalière acceptable pour les médicaments vétérinaires ou la posologie minimale journalière pour les médicaments humains. 44 molécules ont ainsi été recherchées dans 300 échantillons d'EDCH et treize molécules utilisées en médecine humaine et/ou vétérinaire ont été quantifiées dans au moins un échantillon.

Sur la base des méthodes classiques d'évaluation des risques sanitaires, une méthode adaptée aux spécificités des résidus de médicaments dans les EDCH a été développée par des groupes d'experts. Cette méthode, conçue pour être utilisée dans le cadre de l'expertise collective, est volontairement protectrice du fait des enjeux sociétaux et médiatiques importants. Elle se compose de huit parties portant respectivement sur les caractéristiques de la molécule, l'identification des métabolites et produits de transformation pertinents pour l'évaluation des risques, l'évaluation de l'exposition de l'homme via l'EDCH, la détermination des effets biologiques des substances évaluées, la détermination des valeurs toxicologiques de référence, l'élaboration d'une valeur guide et, enfin, l'évaluation des risques. Jusqu'à présent, l'application de cette méthode à un médicament à usage humain et à trois médicaments à usage vétérinaire a toujours conclu à un risque négligeable lié à la présence de ces résidus de médicaments dans les EDCH. Deux molécules sont en cours d'expertise.

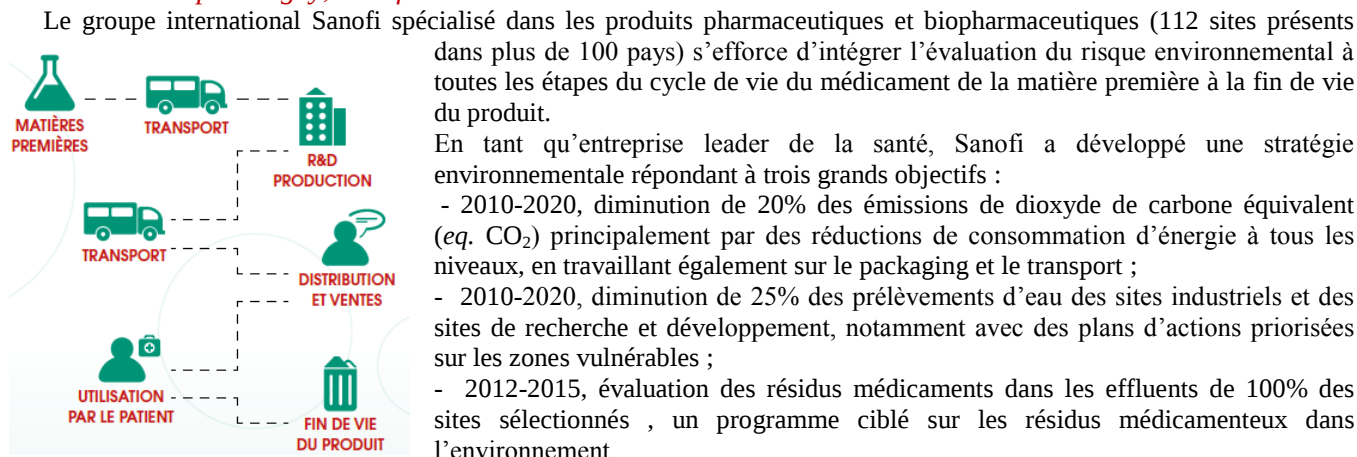
Le retour d'expériences sur ces évaluations de risque sanitaire lié aux médicaments montre que par rapport à d'autres molécules, elles sont bien caractérisées (propriétés physicochimiques, quantités commercialisées, aspects pharmacocinétiques). Cependant, l'évaluation des risques sanitaires se heurte à une difficulté d'obtention de données permettant la construction de valeurs toxicologiques de référence robustes, principalement pour les médicaments à usage humain, parce qu'elles sont, soit inexistantes, soit inaccessibles. Enfin, ces évaluations de risques sanitaires mettent en évidence un besoin de connaissance sur la toxicité des métabolites et des produits de transformation des médicaments.

En conclusion, le risque sanitaire lié à la présence des résidus de médicaments évalués dans les EDCH est négligeable. Toutefois, la disponibilité des données, principalement toxicologiques, pour les principes actifs et surtout pour les métabolites, est un facteur très limitant pour mener une évaluation des risques sanitaires. Enfin, les données et les méthodes actuelles ne permettent d'évaluer les risques sanitaires que pour les résidus de médicaments considérés individuellement.



La politique et les initiatives de SANOFI en matière de résidus médicamenteux

Jean-Christophe Bligny, Sanofi



Le groupe international Sanofi spécialisé dans les produits pharmaceutiques et biopharmaceutiques (112 sites présents dans plus de 100 pays) s'efforce d'intégrer l'évaluation du risque environnemental à toutes les étapes du cycle de vie du médicament de la matière première à la fin de vie du produit.

En tant qu'entreprise leader de la santé, Sanofi a développé une stratégie environnementale répondant à trois grands objectifs :

- 2010-2020, diminution de 20% des émissions de dioxyde de carbone équivalent (eq. CO₂) principalement par des réductions de consommation d'énergie à tous les niveaux, en travaillant également sur le packaging et le transport ;
- 2010-2020, diminution de 25% des prélèvements d'eau des sites industriels et des sites de recherche et développement, notamment avec des plans d'actions priorisées sur les zones vulnérables ;
- 2012-2015, évaluation des résidus médicaments dans les effluents de 100% des sites sélectionnés, un programme ciblé sur les résidus médicamenteux dans l'environnement.

Début 2014, la réduction des émissions de CO₂ était de 13%, la diminution des prélèvements d'eau de 20% sur les sites industriels et R&D du groupe.

L'évaluation des dangers et des risques pour l'environnement est à la fois une exigence réglementaire (Autorisation de Mise sur le Marché) et une démarche volontaire visant à améliorer les connaissances sur les dangers des substances médicamenteuses, le devenir environnemental et les impacts potentiels. Le développement de ces connaissances mené sous l'égide d'experts s'accompagne de contributions à des programmes européens (KNAPPE), de collaborations scientifiques via des partenaires publics et privés nationaux et internationaux, de partage des connaissances et de dialogue entre les parties prenantes.

L'évaluation de l'impact environnemental au niveau des sites du groupe s'appuie sur :

- le développement de méthodes analytiques pour la quantification des substances pharmaceutiques dans les effluents (accréditation COFRAC) ;
- la détermination de valeurs guides environnementales pour les substances sélectionnées ;
- le développement de mesures d'écotoxicité des effluents ou des effets dans le milieu ;
- la mise en œuvre de technologies de traitement des effluents menée avec différents partenariats (CNRS Poitiers, Peres Center for peace, Veolia) ce qui a conduit à la mise en place de pilotes et d'installation en Inde et en France.

Enfin, le groupe gère ses déchets pharmaceutiques via des programmes de collecte et d'élimination des médicaments non utilisés (CYCLAMED) et des déchets d'activité de soin à risques infectieux (DASTRI), des programmes pour lequel Sanofi s'est engagé à la fois dans leur soutien et leur renforcement.

Evolutions technologiques associées à la gestion des rejets liquides

Bruno TISSERAND, Veolia Recherche et Innovation

Les traces de médicaments collectées dans les eaux potables sont aujourd'hui considérées comme négligeables. Néanmoins leur présence et leur persistance dans les eaux usées et les eaux traitées inquiètent et mobilisent de plus en plus les autorités sanitaires et environnementales, et de nouvelles réglementations pourraient bientôt voir le jour. Au regard de la diversité chimique des molécules médicamenteuses, le développement de technologies de traitement avancées plus performantes pour l'élimination de ces substances ne peuvent être efficaces sur tous les axes stratégiques doivent donc être mises en œuvre. de ces molécules (production - utilisation - rejet). éliminent de façon très sélective quelques Veolia a envisagé soit de modifier les étapes de nouvelles pour être plus performant, notamment Mais Veolia reste aussi très à l'écoute de tout ce réduction à la source, comme le développement de biodégradables ou assimilables, afin d'être à même aux molécules de demain. Il serait aussi pertinent amont, ce qui permettrait de mettre en place un rejets dans les réseaux. Dans cette stratégie de développé, en partenariat avec Watchfrog et dans le termine en Juin 2015, un analyseur en ligne, basé poissons et de têtards, pour détecter la présence de perturbateurs endocriniens.



est difficile à mettre en œuvre. Les types de composés à la fois. Plusieurs L'enjeu est d'agir sur le cycle complet Les technologies conventionnelles micropolluants. Progressivement, traitement, soit d'en ajouter de des traitements à barrière multiples. qui pourrait se faire en matière de molécules plus facilement d'adapter les solutions de traitements d'identifier les zones « hotspots » en traitement spécifique au niveau des diagnostic des rejets, Veolia a cadre du projet européen LIFE qui se sur des méthodes de fluorescence de

Face à la complexité de l'enjeu de réduction des micropolluants émergents dans les rejets liquides, des efforts de recherche sont donc encore nécessaires. Le design de nouvelles technologies dépendra de la nature des ressources à protéger, du type de micropolluant à éliminer et des objectifs de qualité qui seront fixés par les autorités au regard des risques sanitaires et environnementaux.

Gestion des médicaments dans la parenthèse urbaine du cycle de l'eau-SIPIBEL - Le site pilote de Bellecombe

Elodie BRELOT, GRAIE

Le projet collectif SIPIBEL est le fruit d'une réflexion partagée entre les acteurs d'un territoire et des scientifiques sur la problématique de la séparation des traitements des effluents hospitaliers et urbains vis-à-vis des micropolluants et en particulier des médicaments. Le site expérimental SIPIBEL regroupe un hôpital mis en service en 2012, la



station d'épuration de

Bellecombe comprenant trois filières de traitement et un milieu récepteur, la rivière Arve. Cette rivière de montagne torrentielle alimente la nappe phréatique du Genevois, qui est la source en eau potable de tout le bassin genevois. Les programmes de recherche sont structurés selon trois axes portant sur la connaissance des effluents du point de vue physico-chimique et biologique, le suivi de la capacité de traitement et l'amélioration des filières de traitement, l'évaluation de l'impact sur les milieux récepteurs. En 2013, a été lancé le projet Interreg franco-suisse IRMISE (impact des rejets de micropolluants issus de stations d'épuration) sur le bassin aval de l'Arve, permettant d'élargir le territoire d'étude et d'intégrer un volet sociologique. Un troisième projet du nom de RILACT (Risques et leviers d'actions) a été accepté fin 2014 dans le cadre du programme micropolluants porté par l'ONEMA, les agences de l'eau et le Ministère en charge de l'écologie. Il vise à affiner les connaissances sur les effluents, caractériser leur dangerosité et poursuivre la réflexion d'un point de vue sociologique. Les premiers résultats obtenus avec le suivi confirment les conclusions d'autres travaux de recherche : les effluents hospitaliers ne présentent qu'une faible part des rejets de résidus de médicaments dans le milieu aquatique. Par exemple, la concentration de paracétamol dans les effluents hospitaliers est sept fois moins importante que dans les effluents urbains. Par ailleurs, on a pu observer que la station de Bellecombe représentative d'une STEP classique, n'a pas été conçue pour un traitement efficace des micropolluants. La toxicité de l'effluent hospitalier est dans la moyenne des valeurs observées dans la littérature internationale, mais légèrement plus toxique que l'effluent urbain. Et enfin, même si les concentrations sont de l'ordre du dixième de ng/L à quelques dizaines de ng/L, les traces de médicaments retrouvées dans l'Arve justifient l'analyse du risque environnemental. Ce projet a également intégré une dimension sociologique en engageant une enquête relative à la perception de la population sur la présence des médicaments dans l'eau (habitants, professionnels de santé et acteurs de l'eau). Le bilan de cette enquête a montré la nécessité de mettre en place plus de communication, de sensibilisation et de réglementation afin de pouvoir toucher la population sur cette problématique. La dernière phase portera sur la proposition de scénarios d'action.

Comment intégrer les problématiques des résidus de médicaments dans les plans régionaux Santé Environnement ?

Muriel Andrieu Semmel, ARS PACA, Adjointe à la Mission Santé Environnement

La deuxième édition du Plan Régional Santé Environnement (PRSE) PACA met l'accent sur la mobilisation de l'ensemble des acteurs du champ Santé Environnement autour de trois grands enjeux suffisamment larges pour intégrer les différentes thématiques : l'enjeu Eau - l'enjeu Air - le dernier enjeu plus transversal étant de favoriser la connaissance, la recherche, l'information et l'éducation sur les risques sanitaires actuels et émergents liés à l'environnement.

Les rejets médicamenteux sont intégrés dans l'action 4 de l'enjeu Eau « Améliorer la connaissance sur l'eau et la santé ». L'une des mesures de la sous-action « Améliorer la connaissance sur les risques émergents liés aux usages de l'eau » concerne les substances médicamenteuses et les perturbateurs endocriniens pour les Eaux Destinées à la Consommation Humaine (EDCH).

Quatre axes de travail ont été définis :

- la réduction à la source des rejets médicamenteux ;
- la dépollution des eaux brutes avant rejet ;
- la recherche ;
- la sensibilisation et l'information des professionnels de santé.

Dans ce cadre, le projet « Réduire l'impact des biocides désinfectants et détergents-désinfectants issus de la douzaine d'établissements de santé du GIP COMET d'Hyères sur le réseau public d'assainissement » consiste à déployer de nouvelles méthodes de façon à réduire à la source l'utilisation des détergents-désinfectants. Il concerne les directeurs d'hôpitaux, les personnels de nettoyage et les responsables d'achats. En effet, diverses études sur la caractérisation des effluents hospitaliers ont montré que l'usage des désinfectants et détergents-désinfectants est responsable de la dégradation de la qualité des effluents en aval d'un établissement de santé. L'hôpital de Hyères mène une politique de réduction des volumes rejetés en :

- diminuant sa consommation de biocides et de détergents-désinfectants par une optimisation des usages ;
- développant des méthodes alternatives non chimiques comme le nettoyage vapeur, l'utilisation des lingettes biodégradables ;
- formant et sensibilisant le personnel hospitalier.

A l'issue de ce projet pilote, l'établissement a pu ainsi diminuer de 16% sa consommation en biocides et détergents-désinfectants. Il y a par ailleurs une réelle économie budgétaire. Ces mesures s'avérant efficaces, il a été décidé de déployer l'ensemble du projet sur le territoire du Var dans le cadre du projet territorial de santé. D'autres projets sont menés pour lutter contre les contaminations des EDCH, notamment la réalisation d'une station de prétraitement des eaux rejetées dans un établissement sanitaire en vue d'éliminer les rejets médicamenteux à la source. La région PACA a su montrer qu'il est possible au travers des PRSE de traiter la problématique des rejets de médicaments dans l'eau. Le PRSE représente une solution locale complémentaire aux solutions nationales, qui a l'avantage de mobiliser tout type d'acteurs.

Comment intégrer cette problématique dans l'exercice des professions de santé ?

Jean-Paul Ortiz, Confédération des Syndicats Médicaux Français (CSMF)

Le monde des professionnels de santé est extrêmement complexe et diversifié, il n'est donc pas simple de répondre à la question de l'intégration de la problématique dans l'exercice des professions de santé. Cependant, des pistes existent pour sensibiliser les médecins à intégrer la dimension environnementale dans leurs prescriptions.

Les Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux (DASRI) présentent un risque infectieux pour l'homme et l'environnement et leur collecte permet d'éviter des pollutions, mais ils nécessitent un traitement particulier et très coûteux. L'une des solutions pour réduire ce coût serait de revoir les voies d'injection, par exemple un comprimé au lieu d'une injection du produit par intraveineuse, chaque fois que cela est possible. Qui dit moins de DASRI dit moins de déchets toxiques et moins d'impact sur l'environnement.

Quand l'ensemble de la chaîne est sensibilisée, la certification EMAS (Système de Management Environnemental et d'Audit) peut être mise en place dans un établissement de soins. C'est une démarche volontaire d'éco-management qui permet à toute entreprise de rendre compte de ses performances environnementales dans un système de management environnemental reconnu.

Dans un établissement de soins, la première chose à faire est de bien utiliser le médicament. Dans de multiples études, il est prouvé que le patient ne prend pas l'ensemble de son traitement. L'observance représente le défi de demain. Une des pistes pour sensibiliser les médecins, notamment sur le bon usage de l'antibiotique, est la Rémunération sur Objectifs de Santé publique (ROSP) qui a été mise en place. Il y a par exemple, une valorisation financière de la bonne prescription de l'antibiotique chez les patients de 16 à 65 ans.

L'impact environnemental du médicament est évalué en France mais reste secret. Les professionnels de santé n'ont pas accès à la partie sur l'impact environnemental que l'on retrouve dans le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour tout nouveau médicament. D'autres l'ont fait, comme les suédois qui ont essayé de sensibiliser les médecins. Ils ont classé les molécules mères en prenant comme cible le risque d'écotoxicité de la prescription et en se référant à l'indice PBT (Persistance, Bioaccumulation et Toxicité). Par exemple, des médicaments régulièrement prescrits comme la chlorhexidine (antiseptique), la bétaméthasone (anti-inflammatoire et immunosuppresseur), la félodipine (inhibiteur calcique) ou encore le tamoxifène (médicament utilisé dans la réduction des risques de récurrence après un cancer du sein) ont un indice PBT élevé. En France, cet indice pourrait être intégré dans les prescriptions, et devenir un élément de choix de médicaments. En collaboration avec le Comité du développement durable en santé, des pionniers qui se sont intéressés à la problématique de l'impact des soins sur l'environnement, on a engagé cette réflexion sur l'importance du médicament dans la prescription en prenant en compte l'indice PBT mais aussi une autre dimension qui est le volume de médicament, de manière à ce que cette démarche de sensibilisation permette aux professionnels de s'approprier la problématique. C'est fondamental car demain, la société nous demandera des comptes. *Primum non nocere* !



Le patient, citoyen, acteur du système de soins et de santé publique

Annie Morin, Collectif Inter-associatif sur la Santé du Languedoc-Roussillon (CISS LR)

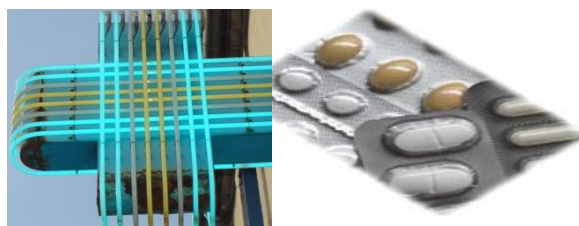
Selon les circonstances, nous sommes tous patients, usagers ou citoyens. Nous devons alors concilier des logiques qui conditionnent nos comportements.

Face aux choix et aux possibilités qui lui sont offertes, la seule réflexion du patient en visite chez le médecin est de savoir si le traitement prescrit sera efficace. Le devenir du médicament dans l'environnement n'est pas la préoccupation immédiate. Quant au patient hospitalisé, il n'a aucune curiosité au regard des contraintes de l'établissement pour éliminer les produits. Les associations de patients devraient cependant être un vecteur d'information et d'alerte pour les problématiques des résidus de médicaments et leur devenir.

L'utilisateur utilise le système de santé, qui regroupe les décideurs, les offreurs, les payeurs et les bénéficiaires, en termes de prévention, dans le cadre du dépistage ou de son bien-être. En ce qui concerne la problématique de l'eau, chacune de ces composantes sera contrainte soit de respecter la réglementation lorsqu'elle existe, soit d'agir en conscience.

En agissant en conscience, on devient alors citoyen et acteur de santé publique, ce qui implique de s'informer sur les risques, également pour les autres, chercher à protéger la ressource et s'engager à défendre cette ressource. Devenir citoyen, c'est également avoir un intérêt et une curiosité suffisants pour rechercher de l'information. Mais un consommateur du médicament ne pourra rien faire ou tout du moins pas grand-chose ce qui implique ces quatre interrogations :

- Information du grand public ?
- Campagnes sur le sujet ?
- Principes de précaution ?
- Education sanitaire ?



Le pharmacien, professionnel de santé et du médicament. Comment intègre t-il cette problématique ?

Olivier Mathieu, pharmacologue, responsable du laboratoire de pharmacologie et de toxicologie CHU Montpellier, UMR Hydrosclences

En France, le Code de la Santé octroie au pharmacien le monopole de la préparation des médicaments jusqu'à leur mise à disposition du grand public. Et en ce qui concerne la qualité de la chaîne du médicament, ce monopole et la responsabilité de celui-ci sont revendiqués, mais bien plus qu'un simple dispensateur de médicaments, le rôle du pharmacien s'étend des essais cliniques à la pharmacovigilance. Actuellement, une dernière étape intégrant le rejet des médicaments dans l'environnement par les patients et le risque associé s'impose progressivement.

Ainsi, la maîtrise du risque environnemental relève clairement de la responsabilité au sens strict du pharmacien : en concevant le médicament, il génère un risque ; en le dispensant, il diffuse le risque et enfin, il se doit d'assurer sa surveillance puisque la non-surveillance constitue en elle-même un risque. Il participe par ailleurs également à la stratégie de gestion du risque dans le choix du médicament à dispenser et les conseils donnés au patient sur l'environnement.

Le pharmacien a les outils et les compétences nécessaires pour appréhender le comportement d'un principe actif dans l'environnement : la pharmacodynamie et la pharmacocinétique.

Illustrons ce propos par une analogie entre l'environnement et l'organisme humain, où on retrouverait les quatre étapes du devenir d'un médicament chez l'homme qui sont l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'élimination.

- Un médicament rejeté dans l'environnement se répand dans les milieux aquatiques et s'imprègne dans les sols : c'est la phase d'absorption ;
- Les compartiments minéral (eau, air et sol), viral, bactérien, fongique, végétal et animal sont les sites de sa distribution ;
- Etant un super réacteur métabolique, l'environnement assure sa métabolisation avec des processus biotiques et abiotiques;
- Enfin, la sortie de l'environnement peut-être vue comme le retour vers l'homme, pour lequel l'interaction avec l'environnement est une source indispensable à sa survie : c'est la phase d'élimination.

Ironie du sort, l'homme devient donc victime d'un effet « boomerang » : la molécule venant de l'homme et allant vers l'environnement, retourne à son géniteur sous forme inchangée, détoxifiée/diluée, ou pire encore, surtoxifiée.

Autre image analogue, une mère est susceptible de devenir une « pollueuse » en exposant son enfant par l'allaitement. Si elle absorbe de la codéine, la composante antalgique qui est le métabolite morphine peut dans certains cas s'accumuler dans le sang de l'enfant via le lait et conduire à un risque de toxicité. Cet exemple montre que chez l'homme comme dans l'environnement, lorsqu'on recherche un risque toxique, il ne faut pas s'arrêter à la molécule d'exposition initiale, il faut s'intéresser également aux produits de dégradation. Sur le plan de la recherche scientifique, des études faites dans le cadre du projet PEPSEA sur le devenir de la carbamazépine (antiépileptique) et de l'acridine, son métabolite toxique, confirment les aspects transformatifs et distributifs très intenses tant chez l'homme que dans les différents compartiments environnementaux : eau douce, eau de mer, moules. Le lien entre carbamazépine et acridine n'est nullement intuitif et le suivi de la chaîne nécessite une approche scientifique lourde et multidisciplinaire dans laquelle le pharmacien est interface multiple utile.

Au-delà de la dimension de recherche, pour intégrer au mieux la problématique de cette journée, le pharmacien doit donc adapter son échelle d'étude et multiplier ses points de surveillance de la chaîne du médicament ainsi très prolongée. A l'interface de la diffusion et de la surveillance du risque, c'est un bon levier scientifique, pédagogique et de mise en œuvre d'actions pratiques.



Communications affichées

Session 1



Effets d'une exposition en mesocosme au diclofénac sur les capacités de défense des poissons et des bivalves

Bado-Nilles A., Beaudouin R., Betoulle S., Joachim S., Geffard A., Pery A., Porcher J.-M., Sanchez W.

Cette étude en condition confinée et contrôlée s'intéresse aux effets du diclofénac, une molécule de la liste des substances prioritaires de la Directive Cadre sur l'Eau, sur la structure des populations d'un poisson, l'épinoche, et d'un bivalve, la moule zébrée par une approche immunitaire.

Behavioral and cerebral changes occur in cuttlefish with perinatal exposure to antidepressants

Bellanger C., Di Poi C., Bidet F., Jozet C., Dickel L., Boulouard M., Darmaillacq A.-S.

L'impact de deux antidépresseurs présents dans la Baie de Seine, la fluoxétine et la venlafaxine, est étudié au niveau du développement du système nerveux central de la seiche et sur son comportement.



Résidus de médicaments dans l'eau : analyses quantitatives ciblées ou screening chimique, quelle stratégie privilégier ?

Barritaud L., Boireau V., Brillant D., Mivelaz P., Ingrand V., Sourisseau S.

Des techniques analytiques ciblées ou multi-résidus sont comparées afin de déterminer la stratégie à privilégier. Il en ressort que si l'objectif de l'étude joue un rôle, les résultats sont optimisés par la complémentarité des deux techniques.

Comparaison de la toxicité d'effluents d'hôpitaux et de mélanges de médicaments sur divers organismes aquatiques

Geret F., Bonnafé E., Budzinski H., Cachot J., Chiffre A., François A., Geffard O., Landi L., Marty P., Pedelluc J., Sroda S.

Les effets de plusieurs médicaments représentant une importante diversité de molécules présents à des concentrations différentes dans les effluents d'une station de traitement d'eaux usées couplée à un hôpital psychiatrique ont été évalués sur des organismes aquatiques (planaires, mollusques, gammarus et poissons). L'étude met en évidence des effets toxiques de ces molécules détectées sur l'oogénèse et/ou l'embryogénèse des espèces.

Devenir des résidus médicamenteux dans l'environnement - Une approche multi-échelle

Guillon E., Sayen S.

L'approche utilisée au niveau du laboratoire est développée dans l'objectif de suivre le devenir de résidus de médicaments dans l'environnement au contact d'un sol, d'une boue de station d'épuration et d'un sédiment. Des techniques de chimie des surfaces puis de spectroscopie permettent d'observer l'interaction entre la molécule et la surface mais également l'influence de la présence d'autres polluants sur le devenir des molécules médicamenteuses.

Approche pluridisciplinaire originale d'exploration de l'aquifère karstique du Lez : compartimentation hydrodynamique et résistance des communautés bactériennes aux antibiotiques

Licznar-Fajardo P., Héry M., Masnou A., De Montety V., Leonardi V., Seidel J.-L., Batiot-Guilhe C., Hardy M., Roure C., Almakki A., Jourde H., Jumas-Bilak E.



Le projet a fait appel aux compétences d'hydrogéologues, d'hydrochimistes et de microbiologistes pour étudier les communautés bactériennes, leur dynamique et les antibiorésistances dans un forage en région karstique au nord de Montpellier.

Etude de la toxicité de molécules médicamenteuses de type psychotrope sur le développement embryonnaire de *Radix balthica*

Mazzitelli J.-Y., Bonnafé E., Malgouyres J.-M., Geret F.

L'impact de l'oxazépam sur le développement embryonnaire d'un gastéropode dulçaquicole, le Radix, a été caractérisé par une approche transcriptomique en comparant des individus exposés à des individus contrôles. Des gènes ou des groupes de gènes différenciellement exprimés en présence ou en absence de la molécule ont été mis en évidence.

Effets transgénérationnels de 2 antidépresseurs (sertraline et venlafaxine) sur les traits de vie de *Daphnia magna*

Minguez L., Ballandonne C., Rakotomalala C., Dubreule C., Kientz-Bouchart V., Halm-Lemeille M.-P.

Dans cette étude, des daphnies issues de la génération parentale et de la 1^{ère} génération fille ont été exposées à la sertraline et à la venlafaxine afin de déterminer si les effets de ces antidépresseurs variaient d'une génération à l'autre puis évaluer leur réversibilité une fois les daphnies filles remises dans un milieu non contaminé.

Contamination par des substances pharmaceutiques de 3 invertébrés d'eau douce exposés à des rejets urbains : concentrations et variabilité

Berlitz-Barbier A., Faburé J., Buleté A., Vulliet E., Garric J.

L'enjeu de ce travail pluridisciplinaire était d'évaluer l'utilité et la complémentarité de trois modèles biologiques pour la surveillance des milieux aquatiques, le chironome, le gammarus et le potamopyrgus. Plusieurs campagnes d'exposition ont été menées *in situ* en amont et en aval d'une station d'épuration et *ex situ* dans un laboratoire de terrain. Les résultats des mesures chimiques et des tests biologiques ont montré des bioaccumulations des substances pharmaceutiques variables en fonction de la saison, de l'espèce et des conditions d'exposition.

Communications affichées

Sessions 2 & 3



Etude de la distribution de molécules pharmaceutiques et leurs métabolites au niveau d'un site côtier impacté par un émissaire en mer.

Arpin-Pont L., Vanhoutte A., Munaron D., Fiandrino A., Hillaire-Buys D., Mathieu O., Chiron S., Boillot C., Martinez Bueno M.-J., Piram A., Gomez E., Fenet H.

La carbamazépine (antiépileptique) et ses métabolites ont été trouvés en mer, à proximité d'un émissaire en mer de station d'épuration. L'estimation des concentrations environnementales à partir des quantités consommées a été réalisée avec succès par modélisation.



Médicaments non utilisés : le rôle de CYCLAMED

Moreau-Desfarges T.

Nous exposons l'organisation de CYCLAMED et son bilan. Cette association s'occupe des médicaments non utilisés en ville.

Etudes structurales et fonctionnelles de polluants environnementaux en interaction avec les récepteurs des œstrogènes.

Delfosse V., Grimaldi M., Balaguer P., Bourguet W.

Ce travail s'intéresse aux interactions à l'échelle moléculaire entre les récepteurs des œstrogènes α et β et les perturbateurs endocriniens. Les actions des molécules polluantes sont différentes sur ces récepteurs hormonaux.

Résidus médicamenteux dans l'environnement : Qu'en est-il en Languedoc-Roussillon ?

Estève-Moussion I.

L'une des actions du PRSE LR portait sur cette thématique. Cette mobilisation a eu comme principal intérêt de faire se rencontrer les acteurs locaux.

Management des effluents aqueux au sein du groupe Sanofi : concilier l'activité industrielle et la préservation de l'environnement.

Jeannin P., Martinez C., Vargas-Rodriguez A., Cruciani P.

Sanofi a installé une plateforme dédiée à l'environnement, la sécurité et l'hygiène en rassemblant dans un même laboratoire différentes équipes pour évaluer la mesure du danger. Cette mesure est ensuite reprise dans l'analyse du risque des effluents des stations d'épuration du groupe Sanofi.

Utilisation des médicaments vétérinaires en Europe et risques environnementaux.

Lumaret J.-P., Kadiri N.



Des tests écotoxicologiques sont élaborés pour l'industrie pharmaceutique vétérinaire dans les phases 1 et 2. Les résultats exposés sont principalement axés sur les antibiotiques au niveau européen. Sur le plan statistique, les consommations sont différentes selon les pays et les productions animales. Les élevages de porcs et de volailles consomment essentiellement des antibiotiques et les élevages bovins, des antiparasitaires.

Les indicateurs en santé, la pollution médicamenteuse dans l'eau, au regard de la consommation des médicaments d'une zone géographique, au service d'une politique territoriale responsable.

Perrin-Bidan S.

L'IMS Health produit essentiellement des données de santé qui sont utilisés selon différents aspects. A titre d'exemples, nous collaborons depuis longtemps avec L'INSERM sur la corrélation entre la consommation de médicaments et deux pathologies, la gastroentérite et les syndromes grippaux. Nous coopérons dans le cadre de SIPIBEL. Et enfin, nous avons élaboré un test projet avec l'INVS sur l'incidence de l'eau polluée sur la gastroentérite.

Systèmes d'information sur les produits pharmaceutiques dans l'environnement (SIP2E)

Roig B., Lallié L.

Ce projet s'est mis en place suite à deux constats : une communication grand public peu rigoureuse et parfois sensationnelle puis une non-adéquation entre les personnes qui traitent de ces problématiques et les industriels qui peuvent avoir des solutions à proposer. L'idée était de développer un système d'information permettant d'une part une communication rationnelle et objective, d'autre part, de mettre en évidence les actions en cours sur cette problématique et favoriser les bonnes pratiques.

Quels outils utiliser pour quantifier la biodégradation des contaminants émergents en aval des stations d'épuration ?

Souchier M., Benali-Raclot D., Benanou D., Boireau V., Gomez E., Ingrand V., Casellas C., Chiron S.

Ce poster a pour volonté d'essayer de répondre à une problématique de terrain : appréhender le devenir de contaminants dans l'environnement. Aujourd'hui, les techniques disponibles permettent de calculer une atténuation globale mais on n'arrive pas à distinguer les différents mécanismes qui en sont responsables tels que l'absorption ou la biodégradation. Nous présentons trois outils moléculaires complémentaires spécifiques de la biodégradation. Ces outils ont pour objectif de quantifier ce mécanisme *in situ* en aval des stations d'épuration.

Le bon usage du médicament

Jean-Christophe Bligny – SANOFI

Cet atelier animé par Jean-Christophe Bligny, directeur Environnement du Groupe Sanofi, s'articulait autour des témoignages de :

- Claire Sibenaler, Directrice études cliniques, chargée de mission résidus médicaments dans l'environnement, LEEM
- Thierry Moreau-Defarges, Président de Cyclamed
- Thierry Godard, Unité d'évaluation des médicaments vétérinaires chimiques, Anses-ANMV
- Philippe Dauenhauer, Affaires publiques région, Sanofi

Le bon usage peut être défini de manière simple comme l'utilisation du bon médicament, à la bonne dose, pendant la durée nécessaire, pour un individu donné, qui le tolère correctement. Il est l'affaire de tous depuis les prescripteurs (médecins et vétérinaires) jusqu'aux utilisateurs (professionnels ou non professionnels), en passant par les pharmaciens ou infirmiers, ou encore les industriels et autorités de santé. Ce bon usage du médicament (humain et vétérinaire), s'il bénéficie en premier lieu à la santé des patients, intègre également une dimension environnementale puisqu'il peut contribuer à limiter les émissions de substances pharmaceutiques dans l'environnement. En ce sens il s'inscrit dans une utilisation raisonnée et environnementalement responsable des médicaments, incluant également le bon comportement pour éliminer les éventuels médicaments non utilisés.



Chaque intervenant était invité à présenter son point de vue et ses actions sur la thématique du bon usage du médicament afin d'alimenter un débat sur le sujet.

- Pour le secteur de la santé humaine, le LEEM souligne la nécessité de prendre en compte les aspects environnementaux sur l'ensemble du cycle de vie du médicament depuis son développement, sa fabrication, sa distribution, son utilisation et sa fin de vie. Les impacts environnementaux et notamment les risques de contamination des milieux et des écosystèmes doivent être pensés, intégrés et évalués dès la conception du médicament. L'information et la formation doivent accompagner son utilisation avec le concours des prescripteurs et des pharmacies, vers les usagers. En ce sens le LEEM a développé des outils de communication, notamment des webseries, pour promouvoir le bon usage des médicaments auprès des patients.
- Le dispositif CYCLAMED gère depuis 1993 la collecte et la destruction des médicaments non-utilisés issus des ménages. Plus de 14 000 tonnes de médicaments non utilisés ont été collectés et éliminés par CYCLAMED en 2013. La collecte des médicaments non utilisés est en hausse par rapport à 2012. Les quantités de médicaments non utilisés rapportées à la pharmacie par habitant peuvent être très variables d'une région à l'autre. Dans un souci d'amélioration continue de la performance de collecte, CYCLAMED sensibilise, informe et forme régulièrement les professionnels de santé et les usagers à la bonne gestion de la fin de vie des médicaments.
- L'ANMV mène une expertise des évaluations du risque environnemental soumises par les industriels dans le cadre des dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Elle contribue également à encourager le bon usage des médicaments auprès des éleveurs et propriétaires d'animaux. Cependant il apparaît très clairement qu'un distinguo doit être fait entre les produits pour la santé humaine et les produits vétérinaires. Tout d'abord le nombre de molécules utilisées en médecine humaine ou vétérinaire n'est pas comparable. Les voies de transfert vers l'environnement sont également différentes notamment pour les animaux de rente. Enfin, aussi bien les modalités de prescription, de dispensation, d'utilisation que les acteurs impliqués dans la chaîne de distribution sont différents. Ainsi les bonnes pratiques ne sont pas forcément transposables du secteur de la santé humaine à la santé animale (et *vice versa*) quoique l'une peut inspirer l'autre.
- Pour SANOFI, et ceci rejoint la position de tous les acteurs de la profession, il s'agit de l'affaire de tous. SANOFI collabore avec les autres acteurs de santé pour encourager le bon usage des médicaments à l'image des programmes menés en région PACA et Bretagne visant à informer les patients et développer les échanges interprofessionnels pour encourager le bon usage. Ces initiatives ont été réalisées en collaboration avec des autorités de santé, des professionnels de santé, des associations de patients et des sociétés savantes. SANOFI mobilise également sa R&D sur le développement de solutions technologiques pouvant aider au bon usage des médicaments en améliorant notamment l'observance. Enfin agir en préventif plutôt qu'en curatif, à l'image de la vaccination, peut permettre également de réduire l'usage de certains médicaments.

Vis-à-vis des médicaments à usage humain, un axe majeur pour favoriser le bon usage du médicament est la formation et l'information des prescripteurs, des pharmaciens, des patients et des utilisateurs. Plusieurs initiatives menées par le LEEM, CYCLAMED ou SANOFI, vont dans ce sens, et permettent de sensibiliser ces différentes populations. D'autres pistes existent. Ainsi la médecine personnalisée, en plein développement, va également dans le sens d'un meilleur usage du médicament. Les thérapies ciblées peuvent permettre une meilleure prise en charge de la pathologie et ainsi aider à l'optimisation et à la rationalisation du traitement et de ces conséquences. Enfin la médecine préventive ou encore une prise en charge globale des patients peuvent également constituer des pistes d'actions à considérer.

Les produits vétérinaires demandent une gestion spécifique au regard des modalités de prescription, dispensation et d'utilisation, ainsi que des acteurs impliqués. Il faut également différencier les animaux de rentes des animaux de compagnie. Il convient notamment de prendre en compte dans ces différenciations :

- Les aspects réglementaires : Premièrement, le risque environnemental est pris en compte pour l'autorisation de mise sur le marché et peut conduire à la non-commercialisation du produit. Deuxièmement, au regard de la législation sur l'alimentation et la santé, une valeur limite de résidus de médicaments dans les denrées alimentaires est également définie.
- Les voies potentielles de contamination du milieu sont globalement différentes de celles en santé humaine dont les rejets rejoignent les systèmes de traitement des eaux usées alors que les produits vétérinaires peuvent être rejetés de façon plus diffuse (pâtures, etc..) et impacter les compartiments terrestres et aquatiques
- La gestion des médicaments non-utilisés est aujourd'hui formalisée au travers d'un dispositif de collecte adapté par l'intermédiaire des professionnels (vétérinaires, coopératives)
- Enfin, d'un point de vue financier, il est important de noter que le non remboursement des médicaments vétérinaires est un facteur qui permet de limiter les utilisations.

Les professionnels de la santé animale recommandent la formation des vétérinaires sur le bon usage du médicament (même si celle-ci démarre). Ils préconisent une information sur le produit (boîte) basée sur des logos signifiant la dangerosité de l'utilisation, et enfin, une réflexion sur les modes d'utilisation de certains médicaments, à l'image des antiparasitaires, pour privilégier des traitements individuels ou adaptés aux contextes sanitaires, à un traitement systématique de masse sur l'ensemble d'un troupeau.

En conclusions, il apparaît que le « bon usage du médicament » est un vecteur essentiel pour limiter les impacts sur l'environnement. Cette approche doit être adaptée selon les contextes et, surtout, doit associer tous les acteurs. Des initiatives sont déjà lancées, et ne demandent qu'à être développées et étendues.

Recherche et Initiatives

Eric Vindimian – CGEDD, Autorité environnementale

Cet atelier a été l'occasion d'aborder les différentes stratégies de recherche, qui permettraient la résolution de questions que nous nous posons sur les médicaments dans l'environnement, à la fois pour construire des politiques publiques de régulation, de protection de la santé des citoyens et des écosystèmes, mais aussi pour aider les entreprises pharmaceutiques à intégrer la question environnementale dans leur politique.

Nous réflexions nous ont conduit à la définition de six axes de recherche prioritaires :

- Développer des recherches sur les systèmes de régulation qui intègrent la question environnementale à la politique du médicament. Cet axe de recherche ne concerne pas une seule discipline mais se situe aux frontières des sciences sociales, de la pharmacologie, de la toxicologie, de la biologie des écosystèmes, voire même de la biologie évolutive.
- Développer la recherche sur les processus d'épuration adaptés à ces substances, à savoir comment empêcher le médicament présent dans l'eau de rejoindre les milieux aquatiques.
- L'exposome c'est-à-dire l'évaluation des niveaux d'exposition.
- Aider à la priorisation des questions intégrant des aspects historiques, des outils de concertation entre acteurs et des outils de prospective, l'objectif étant d'essayer de construire une pharmacologie durable.
- Acquérir la capacité à détecter des innovations gagnant/gagnant qui permettent de diminuer la pression du médicament sur l'environnement tout en améliorant la santé de nos concitoyens.
- Lancer des recherches sur la question du changement d'échelle car il existe une hétérogénéité de l'exposome de l'environnement au niveau des territoires et une hétérogénéité des écosystèmes sur un même territoire. Nous devons être capables de passer d'une échelle globale à l'échelle territoriale.



Table ronde

Modérateur : Ghislain de Marsily (Académie des Sciences)

Comment intégrer les leviers potentiels dans les politiques publiques ? Identifier les indicateurs pertinents, identifier les données susceptibles d'être intégrées dans les politiques publiques ?

Robert Barouki (INSERM, UMR 1124 Toxicologie, Pharmacologie et Signalisation cellulaire), Laurent Bontoux (Senior Policy analyst, European Commission, Brussels, Belgium), Nathalie Franques (Ministère chargé de la santé), Yves Levi (UMR 8079 Écologie, Systématique et Évolution, Université Paris Sud), Véronique Rey (Ministère chargé de l'écologie, Pierre-François Staub (ONEMA).



Ghislain de Marsily : Pour débiter cette table ronde, je vous propose de parler d'abord quelques instants de la Stratégie Nationale de Recherche dans les domaines de l'environnement et de la santé ; puis nous aborderons les plans et programmes d'actions nationaux français liés aux médicaments dans l'environnement, pour passer ensuite à l'échelle européenne, et enfin à l'échelle territoriale.

La Stratégie nationale de recherche

En début d'année 2014, le Ministère de la recherche a lancé l'élaboration de la nouvelle Stratégie Nationale de la Recherche (SNR). Cette nouvelle SNR est calquée sur les priorités de recherche définies par l'Europe, Horizon 2020 (H 2020), incluant à la fois des défis scientifiques et des défis sociétaux. La société décidant des domaines de recherche jugés prioritaires. Il existe un réel souci du Ministère chargé de la recherche et de l'Union Européenne (UE) de montrer à la société que les recherches financées sur des crédits publics répondent à des questions que se posent véritablement les citoyens. L'UE et la France ont choisi dix défis prioritaires, ne concernant pas toute la recherche, mais l'essentiel des thématiques sur lesquelles les chercheurs devraient travailler :

- l'environnement ;
- l'énergie ;
- la stimulation du renouveau industriel ;
- la santé et le bien-être ;
- la sécurité des aliments et le défi démographique ;
- la mobilité et les systèmes urbains durables ;
- la société de l'information et de la communication ;
- une société innovante ;
- l'ambition spatiale pour l'Europe ;
- la liberté, la sécurité de l'Europe, de ses citoyens et de ses résidents.

J'ai piloté, avec Elisabeth Vergès du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, le Défi 1 (environnement) dont l'intitulé exact est « Gestion sobre des ressources et adaptation au changement climatique ». La SNR concerne en premier lieu les organismes publics de recherche tels que l'ONEMA, le BRGM, l'IRSTEA, l'INRA... et l'Alliance AllEnvi pour la recherche en environnement. La définition de leurs programmes de recherche doit s'inspirer de cette stratégie. Elle s'applique aussi en priorité à l'ANR et à l'ADEME, notamment dans le lancement des appels d'offre pour des financements des recherches. La SNR aura une influence certaine sur l'orientation des recherches qui seront conduites pour 5 ans en France. Elle a été publiée officiellement en Mars 2015.

Le Défi 1 a retenu cinq priorités :

- (i) Surveillance intelligente et pérenne du climat et de notre environnement, c'est-à-dire l'observation des milieux, les mesures des concentrations des micropolluants, etc.
- (ii) Les ressources naturelles critiques avec une approche intégrée : écosystèmes, biodiversité, eau, sol, sous-sol, société, territoire. Le maître mot est qu'il ne faut pas travailler sur un seul milieu et que les recherches doivent être interdisciplinaires. Ainsi, la définition de la thématique et de l'objectif de toute recherche doit comprendre une intervention des sciences sociales. Il faut co-construire les objectifs de la recherche en y incluant les préoccupations sociétales.
- (iii) Les éco-biotechnologies au service de la transition écologique.
- (iv) L'évaluation et l'anticipation des risques climatiques et naturels.
- (v) Le littoral, domaine qui semble sous-étudié en France. C'est un thème transverse et interdisciplinaire qui

concerne tous les défis puisqu'il y a d'énormes problèmes d'aménagements, d'urbanisme, d'agriculture, de tourisme,... La SNR a été élaborée sous l'initiative du Ministère chargé de la recherche en réunissant des représentants de tous les ministères, des organismes publics de recherche en environnement et des entreprises, malheureusement difficiles à motiver.

Robert Barouki, Comment le défi 4 « Santé et bien-être » dont vous vous êtes occupé a-t-il pris en compte l'environnement ?

Robert Barouki : ce défi est très axé sur les méthodologies, notamment l'exploitation des big data, tout en défendant à la fois une recherche très fondamentale et une recherche translationnelle vers la clinique et la santé. Il y a eu quatre directions préconisées, dont une « Santé et Environnement ». On y parle de prévention, de cohortes observationnelles, de toxicologie prédictive. C'est donc très cohérent avec le Défi 1. L'aspect sciences humaines et sociales y est également inclu.

Eric Vindimian : Je suis en plein accord sur le fond avec cette stratégie mais j'aimerais que la SNR ne soit pas uniquement un moyen de communiquer ! **Claude Casellas** s'interroge sur le partage du fondamental et de l'appliqué dans le domaine environnemental, notamment au niveau de la SNR. Selon **Robert Barouki**, celle-ci met en avant un certain nombre de défis sociétaux et y apporte des réponses pluridisciplinaires mais il faut, malgré tout, revenir à sa propre discipline pour avancer. **Eric Vindimian** regrette que la France soit si peu innovante, malgré les talents qu'elle possède, et ceci probablement parce que la recherche n'est pas assez intégrée dans l'esprit de tous les acteurs de la société, qu'ils soient dans les entreprises ou au niveau des politiques publiques. L'opposition recherches fondamentales/appliquées n'est pas la seule explication. Pour **Yves Levi**, ce colloque souligne l'importance de la thématique « médicaments-environnement » pour l'avenir, mais il faut aussi se poser la question des emplois des jeunes dans le domaine de l'écotoxicologie et de l'évaluation des risques pour le futur. La structuration de la recherche pluridisciplinaire et l'ouverture vers l'innovation accompagnée de création d'emplois ont été évoquées à de multiples reprises. **Laurent Bontoux** veut réagir sur les notions de prospectives, en rappelant que la prospective n'est pas la prédiction. Concernant les approches multidisciplinaires, la robustesse de la prospective dépend très souvent des mélanges des personnes qui travaillent ensemble sur des réflexions orientées vers le futur. Enfin, la prospective est une approche permettant de briser les silos dans lesquels nous fonctionnons tous. Prendre du recul et se positionner dans le futur supprime les barrières mentales que nous avons dans notre travail quotidien. En groupe, nous créons une intelligence collective, ce qui nous permet d'aller au-delà de la réflexion habituelle du quotidien et du court terme. Avec la réunion de ces trois points, les approches de prospective sont suffisamment puissantes et nous éclairent sur les possibilités que nous avons pour le futur. Au regard de toutes les discussions que nous avons eu au cours de ces deux journées de colloque, la prospective est un outil idéal pour faire de la prévention à savoir réfléchir au futur. Il devient alors possible d'identifier les éléments de risque susceptibles d'apparaître dans le futur et comment s'en prévenir. La prévention est une approche qui se prête assez bien à l'utilisation d'outils de prospective.

Plans et programmes d'actions nationaux français liés aux médicaments dans l'environnement

Nathalie Franques (chargée de dossier au Ministère de la santé, Direction générale de la santé, Bureau de la qualité des eaux). Le bureau de la qualité des eaux de la DGS a pour mission principale d'assurer la santé de la population à travers les différents usages de l'eau et notamment les eaux destinées à la consommation humaine. Les substances réglementées sont intégrées aux préoccupations, mais également les contaminants émergents encore non réglementés pour lesquels il convient d'acquérir des connaissances afin de justifier ou non l'intérêt de les réglementer.

La présence de résidus de médicaments dans les eaux est régulièrement évoquée dans les médias. Nous nous interrogeons sur leur présence, leurs effets sur l'environnement et sur la santé humaine, tout en prenant en compte le fait que les médicaments sont prescrits pour soigner et pour traiter. Ce ne sont pas des polluants des milieux aquatiques comme les autres. Face à la nécessité d'acquérir des connaissances sur ce sujet, un premier plan national de lutte contre les médicaments dans les eaux a été initié en 2011 pour une période de cinq années par les Ministères chargés de la santé et de l'écologie. Il a été élaboré avec les différents acteurs concernés, qui en sont partie prenante. Ce plan vise à répondre à plusieurs objectifs, à savoir des objectifs d'évaluation des risques environnementaux et sanitaires, des besoins de gestion, notamment pour les aspects communication, gestion des déchets de médicaments et traitement des eaux. Le troisième volet concerne la recherche afin d'acquérir toutes les connaissances nécessaires aux évaluations des risques. Un axe transversal porte sur la priorisation des molécules pour lesquelles il faut intervenir en premier. Les travaux de ce plan sont suivis au niveau national par un Comité de pilotage animé par les Ministères chargés de la santé et de l'écologie. Un groupe d'appui scientifique, présidé par le Pr Lévi a été établi en soutien au Comité de pilotage. Il s'est réuni plusieurs fois en 2013, et le Comité de pilotage une fois en 2014 pour faire un état de l'avancement du plan et envisager les suites à donner. Ce plan arrive à échéance en 2015. Des bilans technique et financier seront faits à cette échéance. À priori, il ne sera pas reconduit, mais néanmoins, la thématique des résidus de médicaments sera intégrée dans un plan plus général sur les micropolluants dans les eaux. Ce sujet est également appréhendé au niveau des Plans Nationaux Santé Environnement (PNSE). Le PNSE 2 (2009-2013) disposait d'une action sur les résidus de médicaments. Le PNSE 3 (2015-2019) prendra aussi en compte la thématique des médicaments dans les eaux, notamment la problématique de l'accessibilité à certaines données. Ce sujet également abordé lors de la table ronde Santé et Environnement de la Conférence environnementale (Paris - 27 et 28 novembre 2014) est régulièrement mis en avant dans le domaine de la santé et de l'environnement. Les différents plans nationaux sont déclinés au niveau local

dans le cadre de plans régionaux incluant des projets au niveau des territoires portant sur les thématiques des médicaments dans les eaux (cf. *Communication Muriel Andrieu-Semmel (ARS PACA) - Session 3*). Actuellement, six régions ayant pris en compte le sujet des résidus de médicaments ont été recensées.

La contribution du Ministère chargé de la santé au Plan National Résidus de Médicaments (PNRM) s'est faite à travers notamment trois actions principales :

- (i) En 2009, le Ministère a confié au laboratoire d'hydrologie de Nancy de l'ANSES la réalisation d'une campagne exploratoire dans les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH), donc à la fois les eaux brutes et les eaux traitées, afin d'avoir une vision à l'échelle nationale de la présence de résidus de médicaments dans les eaux. Dans 75 % des échantillons d'eau du robinet, aucune des 45 molécules recherchées n'ont été quantifiées. Lorsqu'elles étaient détectées, les concentrations étaient généralement de l'ordre de 1 à 100 ng/L.

- (ii) Le Ministère a saisi l'ANSES et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) d'une demande d'avis relative à l'évaluation du risque sanitaire lié à la présence de résidus de médicaments dans les EDCH. Concernant les premières expertises et les premières molécules qui ont fait l'objet de ces évaluations, compte tenu des connaissances actuelles, il ressort que la marge de sécurité est importante.

- (iii) En décembre 2012, le Ministère a engagé des travaux relatifs à l'élaboration de bonnes pratiques pour la gestion des déchets de médicaments et de déchets liquides dans les établissements de santé afin d'éviter leur rejet dans les eaux usées et leur dissémination dans l'environnement. L'objectif de ces travaux était de rappeler les réglementations d'une bonne gestion de ces déchets, lorsqu'elles existent, et de donner les bonnes pratiques en l'absence de cadre réglementaire. C'est donc le cas pour les établissements de santé qui, contrairement aux particuliers, n'ont pas nécessairement de filières de tri et de traitements bien identifiées du type CYCLAMED pour tout ce qui est médicament, à l'exception des cytotoxiques et des cytostatiques. C'est la raison pour laquelle le groupe de travail a été amené à recommander l'identification d'une filière dédiée dans ces établissements, et ce toujours dans l'optique de répondre à l'un des objectifs du PNRM, qui est de réduire les émissions de médicaments dans l'environnement, notamment par des stratégies de prévention portant sur la gestion des médicaments non utilisés et des déchets souillés de médicaments. Des consultations ont été lancées sur ce guide afin qu'il soit diffusé au cours de l'année 2015.

Ces travaux illustrent l'approche préventive, c'est-à-dire la réduction en amont que les pouvoirs publics souhaitent privilégier pour limiter les émissions de médicaments dans l'environnement, tout en tenant compte des impacts sanitaires et socio-économiques des mesures qui seraient envisagées.

Pour conclure, il existe un besoin de poursuivre l'acquisition des connaissances tant au niveau de la métrologie, de l'écotoxicologie, de la modélisation que des évaluations. Au niveau national, la concertation va également se poursuivre entre les deux ministères concernés, les agences du médicament, les entreprises du médicament et en articulation avec les travaux sur ce sujet qui sont engagés au niveau européen.

Vérane Rey, (chargée de mission « Micropolluants », Direction de l'eau et de la biodiversité du Ministère de l'écologie, Bureau de lutte contre les pollutions domestiques et industrielles). Le Plan micropolluants au niveau national arrive à échéance. Il a été décidé, et c'est un des engagements de la Conférence environnementale de 2013, de le reconduire en élargissant son champ d'action et sa gouvernance. L'objectif est d'élaborer en France un plan unique qui regroupe le Plan PCB de 2008 arrivé également à échéance, le Plan Micropolluants et le PNRM qui ne sera pas reconduit en l'état actuel mais intégré à ce plan. C'est une volonté de simplification et de clarification de l'action des pouvoirs publics sur les micropolluants au niveau national. La gouvernance de ce nouveau plan inclura les Ministères chargés de l'écologie, de la santé et de l'agriculture. Ce plan actuellement en cours d'élaboration est prévu pour être lancé début 2015. Il devrait comprendre plusieurs axes orientés Recherche & Développement, évaluation du risque et gestion du risque. Ce plan fait partie des actions du PNSE 3.

Pierre-François Staub : l'ONEMA est un organisme public national qui s'occupe de transfert, notamment des connaissances de la recherche vers les opérateurs, et de la gestion, essentiellement sur la qualité des eaux. De ce colloque, il retient les progrès réels dans l'appropriation du sujet, dans les méthodes utilisées de manière plus systématique pour prendre en compte la complexité de l'enjeu. Il n'existe plus d'hésitation à parler d'effets de mélange alors qu'il y a quelques années, c'était encore quelque chose d'assez éthéré et théorique. Désormais, ce problème est pris en charge concrètement dans les études. Il existe également des progrès sur l'utilisation des outils biologiques intégrateurs qui ont permis de bien asseoir l'enjeu de ces molécules en termes de risque environnemental, notamment sur le risque de santé humaine pour lequel le constat est un peu plus éloigné.

À une question de **Jean-Christophe Bligny** sur la table ronde de la Conférence environnementale et la participation de représentants des secteurs industriel et privé, **Nathalie Franques** indique que l'ensemble des parties prenantes (public, privé) autour de la santé et l'environnement seront présentes, notamment les représentants des Ministères chargés de la santé et de l'écologie, des associations de consommateurs, des associations pour l'environnement. L'idée est d'établir une feuille de route en matière d'environnement pour l'année à venir. Également, quelques sujets portant sur les médicaments dans l'eau et l'environnement, pourraient être abordés sans préjuger de la feuille de route et des actions retenues à l'issue de cette conférence. **Robert Barouki** confirme la participation de représentants de l'industrie avec notamment ceux des ONG, des députés et des maires. Le MEDEF est en général présent avec l'industrie chimique. Différentes thématiques devraient être abordées avec des nouveautés comme la thématique « Biodiversité et Santé » qui fait partie des interactions entre l'équilibre environnemental et la santé. Il faut prendre en compte les effets directs de la pollution sur la santé, mais aussi les effets indirects passant par une modification de l'environnement susceptible d'impacter la santé. C'est innovant. **Ghislain de Marsily** fait part de son constat sur la participation modeste des entreprises pharmaceutiques privées dans les « programmes Médicaments et environnement » mis en place en 2009 et 2011, avec le regret qu'elles ne soient représentées qu'au Comité d'orientation ou au Comité de pilotage. Il se pose aussi la question du financement de la recherche par l'industrie, à laquelle **Jean-Christophe Bligny** répond que les résultats

de la recherche intéressent l'industrie avec un échéancier qui doit être compatible avec leurs plans d'investissements et d'actions, en phase avec les besoins industriels actuels. Les domaines de recherche abordés au cours du colloque sont d'un grand intérêt pour l'industrie car il apparaît des applications, notamment celles présentées dans les communications affichées, avec des réponses sociétales actuelles et des vraies questions sur les conséquences de l'activité de l'industrie pharmaceutique, ses impacts et aussi ses capacités d'emplois, économiques, etc. **Ghislain de Marsily** s'interroge alors sur les possibilités d'un partenariat avec des équipes publiques sur des thèmes de recherche et des financements communs. **Jean-Christophe Bligny** reconnaît qu'effectivement, ce sont des pistes à étudier. Sanofi possède aujourd'hui des engagements avec différents laboratoires publics et cela continuera. Par ailleurs, l'entreprise dispose de vrais engagements sur le long terme par rapport à la durabilité de cette industrie.

Actions Européennes pour les médicaments dans l'environnement

Vérane Rey : Au niveau européen, en août 2013, une directive fille de la Directive cadre sur l'eau (DCE) a mis en place de nouvelles exigences en termes de politique communautaire dans le domaine de l'eau. Elle a introduit de nouvelles molécules dans la liste des substances prioritaires. Mais, malgré la demande de certains États membres, il n'y a pas de principes actifs de médicaments parmi celles-ci. Par contre, il a été décidé de mettre en place un dispositif de liste de vigilance. Cela concerne une dizaine de molécules et si cette liste est encore en cours d'élaboration, il est déjà établi la présence de trois médicaments, le diclofénac et deux hormones. La liste devrait être finalisée fin 2014, début 2015. L'objectif de ce dispositif est d'acquérir des connaissances sur toutes les molécules de la liste. Elles apparaissent un à deux ans dans la liste puis un bilan est effectué. Les États membres auront l'obligation de suivre la liste européenne, donc au niveau français, un certain nombre de sites de surveillance sont en cours de définition.

Le dernier point introduit par cette nouvelle directive est la mise en place d'une stratégie européenne sur les résidus de médicaments d'ici septembre 2015, les travaux ayant débuté en septembre 2014. La Commission européenne devra proposer, si nécessaire, des mesures pour réduire le risque d'ici septembre 2017. Au cours d'un premier atelier regroupant l'ensemble des États membres, une centaine d'options ont été discutées. Un rapport est en cours d'élaboration. L'amélioration de l'évaluation du risque environnemental, notamment pour les médicaments humains, est un des points essentiels qui a eu l'adhésion de plusieurs États membres. D'autres idées sont ressorties, comme la gestion du médicament non utilisé du type CYCLAMED que peu d'États ont mis en place. La formation et l'information autant des professionnels de santé que de la population représentent également des axes forts. À la suite de ce groupe, les Ministères chargés de la santé et de l'écologie ont décidé ensemble de rappeler de manière officielle leur position à la Commission européenne, certains des points abordés étant de poursuivre la surveillance des médicaments dans les eaux, notamment au travers du dispositif de liste de vigilance et également de privilégier l'approche préventive sur les médicaments, préférentiellement par des actions de réduction à la source.

Yves Levi : En Allemagne, les révélations sur la contamination par les résidus de médicaments à Berlin sont venues des laboratoires d'hydrogéologie et, depuis cinq à six ans, les laboratoires de recherche publics sont motivés, se battent pour trouver des financements publics ou privés. Il serait temps d'inverser ce système de la base vers le sommet en soutenant la recherche de manière un peu plus dynamique pour que les laboratoires ne soient pas toujours les demandeurs. Un recul existe sur cette thématique et des progrès importants ont été développés en France avec de nouvelles compétences. La dynamique serait accélérée avec un système proactif. Pour **Pierre-François Staub**, la mise en œuvre de la Directive cadre sur l'eau (DCE) et de ses objectifs environnementaux fait partie des missions de l'ONEMA. À cet égard, même si les molécules médicamenteuses ne sont pas encore dans la réglementation, il pense que le ministère pourra aller plus loin sur ce sujet et qu'il importe d'anticiper la future réglementation. La recherche peut y aider et l'ONEMA, à travers un certain nombre de ses actions, a à cœur de transférer ces connaissances. À titre d'exemple, l'encadrement de la surveillance de ces micropolluants par le Consortium AQUAREF et les campagnes exploratoires, dont il a parlé dans sa présentation, apportent des données ouvertes et accessibles à tous sur la présence de ces molécules émergentes. Ces données peuvent être valorisées par la recherche mais servent également à consolider et préparer la réglementation au niveau communautaire et européen. Ces données sont transférées au *Joint Research Center* de la Commission européenne, ce qui permet d'envisager les futures listes de substances prioritaires sur lesquelles la gestion devra être développée. Il n'est donc pas exclu que si des analyses de risques sont faites au niveau de la commission, des principes actifs de médicaments soient plus fortement réglementés qu'ils ne le sont aujourd'hui. Pour l'ONEMA, c'est un transfert de l'activité de recherche et c'est fondamental.

Pour **Eric Vindimian**, la question est « Santé - Environnement » en général, et non pas l'influence néfaste du secteur de la santé sur l'environnement mais plutôt l'influence de l'environnement sur la santé. Il ne faut pas oublier les priorités. Il est important de s'intéresser aux problèmes émergents mais il y a aussi des problèmes beaucoup plus graves qui ne sont pas émergents et que nous n'arrivons pas à résoudre. Et pourtant, cela fait des années qu'on en parle. Les listes européennes permettent de focaliser sur des substances préoccupantes, et à tous les États membres d'avancer ensemble sur un sujet. L'effet pervers est qu'à partir du moment où il existe une liste, la tendance est de s'en contenter. En France, l'approche territoriale avec les agences de l'eau peut aller au-delà de ces listes. Ce cercle vicieux a été identifié depuis un certain nombre d'années, selon **Pierre-François Staub**. Et de gros efforts ont été faits ces dernières années pour le casser. C'est, par exemple, l'objectif de ces campagnes exceptionnelles dont il a parlé dans son exposé (cf. Session 2) en partant d'un a priori très large sur les substances susceptibles d'impacter les milieux, puis de conduire des campagnes

ciblant une grande variété de molécules. Ceci pour ensuite accumuler de la connaissance sur les molécules qui ressortent de ces campagnes et ultimement d'en intégrer quelques-unes dans la réglementation pour contribuer à de l'évaluation. Ce raisonnement doit être reconduit de manière périodique avec le flux de connaissances qui remontent de la recherche pour faire en sorte qu'on ait la possibilité d'avoir accès à l'ensemble des molécules à enjeu, quitte à supprimer de la liste des molécules surveillées auparavant alors que l'effort n'était pas nécessaire. Pour **Yves Lévi**, il faut arriver à établir la confiance dans les résultats des tests biologiques de manière à associer la liste des molécules à un test ou une batterie de tests biologiques reconnus par tous au niveau européen afin de ne pas seulement parler des dangers, mais aussi des effets.

Pour **Luis Castillo**, l'exemple de la liste des substances à surveiller dans le cadre de la DCE ou de la directive fille montre que le « principe de précaution » amène souvent à ne pas prendre en compte les résultats de la recherche. De nombreux travaux de recherche ont été effectués pour hiérarchiser et prioriser les molécules à retenir dans cette première liste. Dix molécules ont été identifiées comme prioritaires selon de multiples critères de sélection. Finalement une molécule qui était préconisée à la 15^e ou 20^e place est proposée dans la liste des dix prioritaires. Le « principe de précaution » doit-il primer sur les résultats de la recherche scientifique ? Pour **Yves Lévi**, l'exemple de l'éthinylœstradiol est parlant. Cette molécule se retrouve en tête de liste des résidus de médicaments suggérée à doser dans l'eau, alors qu'elle n'est pratiquement jamais détectée dans les rivières. Il pense que la raison est plus subjective que scientifique. Cette molécule renvoie à la pilule contraceptive, aux changements de sexe chez les poissons, etc. Ce n'est même pas le « principe de précaution » qui guide et il est délicat de trouver la logique de réflexion ayant conduit à cette priorisation parmi toutes les molécules issues de médicaments et retrouvées dans les eaux. Pour **Eric Vindimian**, le « principe de précaution » est aussi un « principe d'action » qui, lorsqu'il y a un doute, exige des recherches et la mise en place des évaluations. Nous sommes plutôt sur un « principe de prévention ». Un autre principe est extrêmement important. C'est le principe de séparation entre la recherche, l'expertise et la décision. Le décideur ne prend pas les listes dans le même ordre que les chercheurs et les experts. Cela peut éventuellement inquiéter mais il faut se garder d'interférer. Les raisons de la décision peuvent être autres que celles des experts.

Actions pour les médicaments dans l'environnement au niveau local et territorial

Pierre-François Staub : L'anticipation de la réglementation se fait aussi aux niveaux local et territorial. Il est incontournable de se poser cette question au-delà des aspects européen et national, de savoir comment prendre en charge ces problématiques à l'échelle des collectivités locales. Et c'était largement l'esprit de l'appel à projet que l'ONEMA avait lancé sur les micropolluants urbains avec un volet sur les molécules pharmaceutiques. L'idée est de rapprocher au plus près les gestionnaires locaux et les équipes de recherche pour qu'ensemble, ils aboutissent à la production d'outils opérationnels adaptés aux enjeux territoriaux. Il y a un certain nombre d'exemples de ce type de programmes, en particulier le programme SIPIBEL présenté par Élodie BreLOT du GRAIE (cf. Session 3). Ces outils peuvent être autant sur des informations d'ordres scientifique et technique que sur des questions relatives à la faisabilité de diagnostic sur les effluents qui circulent dans les territoires des collectivités. Cela peut être des outils sociétaux avec des enquêtes sur les usagers, les prescripteurs et toutes les personnes directement impactées par les effets possibles des relargages de ces molécules vers l'environnement.

À l'exception de cas très spécifiques comme les industries pharmaceutiques, il est difficile d'imaginer que les traitements soient à développer uniquement pour des molécules médicamenteuses. Dans la réalité, les effluents contiennent toujours un jeu de contaminants à traiter beaucoup plus large que les résidus de médicaments. Il faut donc prendre en compte une dimension plus holistique et plus globale au niveau du traitement. Néanmoins, sur certains aspects, il peut être intéressant d'aller un peu plus loin sur des spécificités des résidus de médicaments. Il a été évoqué la technique « Nomix » qui consiste à séparer les eaux grises des urines en amont au niveau du particulier. Dans le cadre de l'appel à projet ONEMA, une des actions se propose de mettre en place un démonstrateur à l'échelle d'une collectivité (Porte sur Garonne - Bassin Adour-Garonne). Ce projet regroupe plusieurs PME, des organismes de recherche, ... et devrait dès à présent embrasser tout un panel de solutions.

En réponse à la question de **Luis Castillo** sur la séparation des eaux grises des urines, **Claire Albasi** (Ensiacet), partenaire du projet sur la Séparation des Micropolluants à la Source (SMS), assure que la valorisation de l'azote de l'urine en engrais et le stockage de l'urine sont abordés, notamment au niveau d'AQUAREF. Dans ce Consortium, une entreprise qui a les compétences pour le stockage de l'urine fabrique et commercialise des toilettes séparatives avec le système d'aspiration utilisé dans les trains et les avions. Il ne faut pas se focaliser uniquement sur le traitement des micropolluants mais élargir la réflexion au traitement de la matière organique des eaux usées. Pour **Yves Lévi**, cette thématique doit être intégrée dans la prise en compte de ce que les consommateurs sont prêts à accepter et à payer. Le traitement des rejets d'hôpitaux participe à la même logique. Il peut être intéressant d'installer une station d'épuration au sein de l'hôpital, comme pour l'hôpital de Papeete, uniquement si le volume de ses rejets est très significatif par rapport aux rejets globaux de la commune, si la STEP locale ne peut pas assurer le traitement et si la rentabilité et la garantie de sécurité pour les patients et les personnels (notamment d'infections nosocomiales) est absolue. C'est pour cette raison qu'il faut intégrer toutes les visions, y compris l'acceptabilité par le consommateur, le risque sanitaire éventuel et le cycle de vie de l'ensemble de la conception.

Élodie BreLOT (GRAIE) souligne que ce colloque a rassemblé des acteurs de l'eau et de l'environnement et des acteurs

du médicament et de la santé, chacun ayant beaucoup appris de l'autre. C'est un pas important vers des projets nécessitant des pilotes et des leaders pour avancer. Il est cependant regrettable que les collectivités et les porteurs des politiques publiques n'aient pas identifié l'évènement et soient donc absents, alors qu'ils constituent un des piliers de nos stratégies. Par ailleurs, des initiatives locales, inspirées de nos plans, apportent des orientations intéressantes malgré le peu de financements qu'elles reçoivent. Lorsque ces initiatives sont bien encadrées et accompagnées par de grands acteurs nationaux, elles arrivent à produire des projets intéressants ayant très rapidement un rayonnement national. Ce sont des initiatives à faire connaître et à faire remonter sans que ce soit nécessairement au départ un objectif national. Des rencontres comme ce colloque représentent des éléments fondateurs pour avancer vite et de manière puissante sur des nouvelles approches et apporter de nouvelles réponses grâce à la constitution de réseaux. Cette rencontre est un point de départ pour une mise en réseau qui nous permettra de répondre à ces nouveaux enjeux avec une vision prospective.

Muriel Andrieu-Semmel (ARS PACA) témoigne qu'il y a une réelle difficulté à financer les projets de recherche au niveau local. Après avoir constitué le réseau Santé - Environnement, des équipes se mobilisent sur le sujet avec des projets qu'on ne sait ni financer, ni gérer. Aujourd'hui, elle peut faire le constat qu'elle est impuissante pour financer les projets et ne sait pas comment valoriser les équipes de recherche, alors qu'au niveau régional, nous estimons que c'est dans notre intérêt de continuer à mobiliser. Le point de vue de **Robert Barouki** est que la difficulté de financer la recherche est réelle en général. Et pourtant, les domaines de la toxicologie et de l'écotoxicologie ne sont pas les moins bien lotis, mais malheureusement les financements ANR diminuent et les modifications dans la manière de pré-évaluer et d'évaluer les projets ne sont pas toujours favorables. Pour **Eric Vindimian**, c'est aussi une question dont devraient s'emparer les Conseils régionaux. Des Régions le font déjà, notamment en Rhône-Alpes. De plus en plus, une décentralisation est à l'œuvre et il y a souvent une bonne intelligence entre les services de l'État et des Conseils régionaux sur les grandes questions de la Région. À l'exception de quelques-unes d'entre elles, les Régions ne se posent pas la question de leurs besoins en termes d'environnement, de santé, de transports, et en quoi elles pourraient mobiliser la recherche régionale pour à la fois la faire grandir sur ces thématiques, et bénéficier de toutes les capacités de recherche présentes avec un effet de levier énorme puisque les Régions n'ont qu'à orienter les recherches. Ce sont des dialogues qu'il faut avoir entre l'État et les Régions. **Ghislain de Marsily** s'interroge alors sur la nécessité pour les Régions d'élaborer une Stratégie Régionale de la Recherche, ou un addendum à la SNR, pour faire ressortir ce qui est pertinent au niveau de la Région en raison des problèmes environnementaux qu'il s'agit de prendre en compte et des capacités de recherche avec les laboratoires implantés sur son territoire. Les politiques régionales existent déjà, constate **Robert Barouki**. Certaines régions ont des programmes de financement Santé - Environnement ou ont financé des infrastructures dans ce domaine. L'interface entre un organisme vivant et son environnement chimique, physique ou autre ne fait pas uniquement appel à la recherche appliquée, mais à des notions extrêmement fondamentales, comme savoir reconnaître les molécules potentiellement toxiques, comment les éliminer, etc. Par contre, les conséquences sont très pratiques.

Jeanne Garric (IRSTEA Lyon) indique qu'en Rhône-Alpes, un cluster Environnement regroupe un certain nombre d'axes dont un Santé - Environnement, et la Région aide effectivement à l'animer en finançant des ATER, des projets, des bourses de thèse, etc. Cependant, il y a une inquiétude sur le fait que les Régions commencent à se calquer sur une autre vision de la stratégie de la recherche et en particulier sur la vision européenne. À son grand regret, le mot « environnement » disparaît dans les stratégies intelligentes de la recherche en Rhône-Alpes. Le terme de maladies chroniques est conservé et intègre l'environnement. Ce cluster, qui a permis de mettre en regard différents acteurs est indispensable, mais quel sera son avenir ? Pour **Elena Gomez** (Hydrosociétés Montpellier), une des dérives relativement récente dans les Régions est le fait que les financements dédiés à la recherche soient invités à produire de la richesse. Il ne faut pas oublier qu'une façon de produire de la richesse est de ne pas la gaspiller, c'est-à-dire de protéger la santé, l'environnement, la ressource en santé environnementale et humaine. Il est important de revendiquer la recherche comme fondamentale et productrice de richesse.

Conclusion de Ghislain de Marsily : Quelques points clés à retenir de ces débats.

Le concept d'« exposome » est apparu comme extrêmement pertinent par rapport au thème du colloque. Il constitue l'un des concepts clés sur lesquels on peut essayer de bâtir des programmes de recherche reflétant l'inquiétude qui s'exprime sur l'effet et le devenir à long terme des résidus médicamenteux susceptibles d'être présents dans l'environnement.

La convergence des visions des Ministères de la santé et de l'écologie en lançant conjointement des programmes de recherche sur les micropolluants est un point extrêmement positif. La dimension régionale de la recherche dans ces domaines serait à prendre en compte très sérieusement.

Le besoin de formation et d'information apparaît comme essentiel. Les chercheurs doivent apprendre à communiquer avec le grand public sur l'intérêt des résultats de leurs recherches et leurs conséquences sur leur activité individuelle ou collective.

Annexe : Courrier reçu par le Colloque « Effervescence » de la part de France Nature Environnement (FNE)

Il est démontré que les résidus de médicaments utilisés en médecine humaine et en médecine vétérinaire sont maintenant bien présents dans l'environnement. Il s'agit d'une préoccupation émergente. Certains auteurs affirment que les concentrations sont trop faibles pour avoir un impact sur la santé de l'homme ou de la biodiversité. D'autres estiment que la présence de résidus médicamenteux constitue une menace réelle en raison de l'effet « cocktail ». Les inquiétudes latentes impliquent d'une part de réduire au maximum les micropolluants, notamment les résidus médicamenteux, dans toutes les eaux destinées à l'alimentation et d'autre part, un travail de prévention des émissions.



Comité scientifique

Claude CASELLAS
UMR HydroSciences Montpellier,
Titulaire de la Chaire Contaminants émergents
Hélène FENET - Elena GOMEZ
HydroSciences Montpellier
Luis CASTILLO - Nicolas RAMPNOUX
Veolia Recherche et Innovation
Jean-Christophe BLIGNY - Romain JOURNEL - Thomas SENAC
Sanofi
Robert BAROUKI
INSERM, UMR 1124
Yves LEVI
UMR ESE, Université Paris Sud
Christophe MINIER - Pierre-François STAUB
ONEMA
Marie-Hélène TUSSEAU
Ifremer
Elodie BRELOT
GRAIE

Comité d'organisation

Claude CASELLAS
UMR HydroSciences Montpellier,
Titulaire de la Chaire Contaminants émergents
Hélène FENET - Elena GOMEZ
HydroSciences Montpellier
Luis CASTILLO - Nicolas RAMPNOUX
Veolia Recherche et Innovation
Jean-Christophe BLIGNY - Romain JOURNEL - Thomas SENAC
Sanofi

Contact : Hélène Petit
mp.effervescence2014@gmail.com

Le comité d'organisation et le comité scientifique d'Effervescence 2014 tiennent à remercier les participants et conférenciers, les acteurs institutionnels et privés qui ont fait le succès de cet événement.

Sont remerciés particulièrement :

SANOFI, VEOLIA, Hydrosiences Montpellier, la Chaire Contaminants émergents, IM2E, l'Université de Montpellier, La Région Languedoc-Roussillon, Montpellier Agglomération et le Pôle de compétitivité Eau du Languedoc-Roussillon

Le comité local d'organisation : Mireille Faure, Abdelkader Znidah, Catherine Marchand, Sandra Ardoin-Bardin, Nicolas Dos Santos et les étudiants M2 Eau, parcours Contaminants, Eau, Santé.

Le comité de rédaction du document : les étudiants M2 Ingénierie de la santé, parcours Management de Projet en Environnement Santé (D. Dyenaba, M. Philiber, T. Sarip, J. Andréakis, A. Younesy, L. Chavarria, N. Abdelhadi et M. Andrianandrasana sous la coordination d'Hélène Petit

Ce document a été réalisé par Hélène Petit en collaboration avec Nicolas Dos Santos.

Il répond à une action pédagogique dans le cadre du réseau Idefi-REMIS (<http://www.idefi-remis.fr/>) portée par le Master Ingénierie de la santé de Montpellier (<http://ingenierie-sante.edu.umontpellier.fr/>)