

# EFFERVESCENCE

MONTPELLIER 2014

## ÉDITION DES ACTES

COLLOQUE - 20 & 21 NOVEMBRE 2014 - MONTPELLIER



SANOFI 

 CHAIRE  
CONTAMINANTS  
EMERGENTS  
UNIVERSITÉS DE MONTPELLIER 1 & 2

 HSM  
HydroSciences  
Montpellier  
CNRS-IRD-UM1-UM2

 IM  
2E  
Institut Montpellierain  
de l'Eau  
et de l'Environnement

 VEOLIA

 UM1  
Université Montpellier 1

## CONFÉRENCE PLENIÈRE

- Les résidus de médicaments sont-ils un enjeu pour la protection du milieu aquatique ?

Christophe MINIER (ONEMA) *résumé non disponible*

### Session 1 : Approches multidisciplinaires pour aborder les questionnements scientifiques

- Les résidus de médicaments dans l'environnement côtier. Principaux résultats du projet PEPSEA (ANR CES)

Elena GOMEZ (UMR Hydrosociences Montpellier)

- Impacts écotoxicologiques des résidus de médicaments. Principaux résultats du projet PHARMECOTOX (ANR CES)

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, England)

- Antibiotiques et antibiorésistance bactérienne dans les hydrosystèmes de surfaces : principaux résultats du projet Flash

Fabienne PETIT (UMR M2C- Université de Caen et Rouen)

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

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

### Session 2 : Les réponses actuelles des politiques publiques – en France et en Europe

- Politique européenne, réflexion sur les risques émergents

Laurent BONTOUX (Senior Policy Analyst, European Commission, Brussels, Belgium)

- Actions du Plan National Résidus de Médicaments soutenues par l'ONEMA depuis 2011 en vue de la préservation des milieux aquatiques

Pierre-François STAUB (ONEMA)

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

Paul HOUETO (ANSM)

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

Morgane BACHELOT (ANSES)

- Évaluation des risques environnementaux et sanitaires liés aux résidus de médicaments vétérinaires

Thierry GODARD (ANSES)

### Session 3 : Les leviers à la disposition des acteurs pour la réduction des émissions et des modes de gestions durables

- La politique et les initiatives de Sanofi en matière de résidus médicamenteux

Jean-Christophe BLIGNY (SANOFI)

- Évolutions technologiques associées à la gestion des rejets liquides

Bruno TISSERAND (VEOLIA)

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

Elodie BRELOT (GRAIE)

- Comment intégrer la problématique des résidus de médicaments dans les plans régionaux Santé Environnement ?

Muriel ANDRIEU-SEMMELE (ARS PACA, Mission Santé Environnement)

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

Annie MORIN (Collectif Inter associatif sur la santé LR)

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

Olivier MATHIEU (Pharmacien, responsable du laboratoire de pharmacologie et toxicologie CHU Montpellier, UMR Hydrosociences)

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

Jean-Paul ORTIZ (CSMF) *résumé non disponible*

## COMMUNICATIONS AFFICHÉES

### Session 1 : Approches multidisciplinaires pour aborder les questionnements scientifiques.

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

Anne BADO-NILLES<sup>1,2</sup>, Rémy BEAUDOUIN<sup>3</sup>, Stéphane BETOUILLE<sup>1</sup>, Sandrine JOACHIM<sup>2</sup>, Alain GEFFARD<sup>1</sup>, Alexandre PERY<sup>3</sup>, Jean-Marc PORCHER<sup>2</sup> & Wilfried SANCHEZ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Université Reims Champagne Ardenne, UMR-I 02 SEBIO, EA 4689 Unité Interactions Animal-Environnement, Moulin de la Housse, B.P. 1039, 51687 Reims, France.

<sup>2</sup>Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (INERIS), UMR-I 02 SEBIO, B.P. 2, 60550 Verneuil-en-Halatte, France, Anne.Bado-Nilles@ineris.fr.

<sup>3</sup>Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (INERIS), Unité Modèles pour l'Écotoxicologie et la Toxicologie, B.P. 2, 60550 Verneuil-en-Halatte, France.

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

C. BELLANGER, C. DI POI, F. BIDEL, C. JOZET, L. DICKEL, M. BOULOJARD and A-S. DARMAILLACQ

Normandie Univ, UCBN, GMPc (EA4259), F-14032 Caen, France

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

L. BARRITAUD, V. BOIREAU, D. BRILLANT, P. MIVELAZ, V. INGRAND, S. SOURISSEAU

Veolia Recherche et Innovation, 1 place de Turenne, 94 410 Saint Maurice, France

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

GERET F<sup>1</sup>, BONNAFE E<sup>1</sup>, BUDZINSKI H<sup>2</sup>., CACHOT J<sup>2</sup>., CHIFFRE A<sup>2</sup>., FRANÇOIS A<sup>3</sup>., GEFFARD O<sup>3</sup>., LANDI L<sup>2</sup>., MARTY P<sup>1</sup>., PEDELLUC J<sup>2</sup>., SRODA S<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>Laboratoire GEODE, UMR CNRS 5602, Université de Toulouse, Centre Universitaire J.F. Champollion, Place de Verdun, 81012 Albi Cedex 12, France.

<sup>2</sup>Laboratoire EPOC UMR CNRS 5805, Université de Bordeaux, avenue des Facultés, 33405 Talence Cedex, France.

<sup>3</sup>Laboratoire d'écotoxicologie, Unité de Recherche Milieux Aquatiques, Ecologie et Pollutions (MAEP), Irstea Lyon, 5 rue de la Doua, CS70077, 69626 VILLEURBANNE Cedex, France.

<sup>4</sup>Laboratoire d'écologie Alpine – LECA UMR-CNRS 5553, Equipe P3E 2233, rue de la piscine Campus universitaire de Grenoble, 38400 Saint Martin d'Hères, France.

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

GUILLON E., SAYEN S.

Institut de Chimie Moléculaire de Reims (ICMR), UMR CNRS

7312, Université de Reims Champagne-Ardenne, 51687 Reims Cedex 2, France.

E-mail: emmanuel.guillon@univ-reims.fr

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

P. LICZNAR-FAJARDO<sup>1</sup>, M. HÉRY<sup>2</sup>, A. MASNOU<sup>1</sup>, V. DE MONTETY<sup>2</sup>, V. LEONARDI<sup>2</sup>, J.-L. SEIDEL<sup>2</sup>, C. BATIOU-GUILHE<sup>2</sup>, M. HARDY<sup>2</sup>, C. ROURE<sup>1</sup>, A. ALMAKKI<sup>1</sup>, H. JOURDE<sup>2</sup>, E. JUMAS-BILAK<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UMR 5119 Ecosym, Equipe Pathogènes et Environnements, Université Montpellier 1, Faculté de Pharmacie, 15, Avenue Charles Flahault, BP 14491, 34093 Montpellier Cedex 5, France

<sup>2</sup>UMR 5569 Laboratoire HydroSciences, Université Montpellier II, Place Eugène Bataillon COMSE, 34095 Montpellier Cedex 5, France

- Outils moléculaire pour l'évaluation écotoxicologique de résidus médicamenteux d'oncologie (cyclophosphamide, ciprofloxacine, tamoxifène) relargués dans les eaux usées et l'environnement

MATER N<sup>1</sup>, GERET F<sup>2</sup>, RODRIGUEZ-MOZAZ S<sup>3</sup>, CASTILLO L<sup>4</sup>, ALBASI C<sup>1</sup>, PFOHL-LESZKOWICZ A<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Université de Toulouse, Institut polytechnique Toulouse, Lab. de génie chimique, UMR CNRS 5503, avenue Agrobiopôle, Auzeville-Tolosane, France ;

<sup>2</sup>UMR CNRS 5602, Laboratoire GEODE, Albi, France;

<sup>3</sup>Catalan Institute for Water Research (ICRA), Girona, Spain ;

<sup>4</sup>Véolia Environnement Recherche et Innovation, Centre de Recherche de Maisons Laffitte, 78603 Maisons Laffitte, France  
\*corresponding author: leszkowicz@ensat.fr

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

MAZZITELLI Jean-Yves, BONNAFE Elsa, MALGOUYRES Jean-Michel, GERET Florence

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

Laelitia MINGUEZ<sup>1,2\*</sup>, Céline BALLANDONNE<sup>2</sup>, Christiane RAKOTOMALALA<sup>1</sup>, Christelle DUBREULE<sup>3</sup>, Valérie KIENZT-BOUCHAR<sup>3</sup>, Marie-Pierre HALM-LEMEILLE<sup>2</sup>

<sup>1</sup>UMR BOREA, MNHN, UPMC, UCBN, CNRS-7208, IRD-207, Université de Caen Basse-Normandie, SFR ICORE, IBFA, Esplanade de la Paix, CS 14032, 14032 Caen cedex, France

<sup>2</sup>CERMN, UFR des Sciences Pharmaceutiques, UPRES EA4258 - FR CNRS INC3M – SF 4206 ICORE, Université de Caen Basse-Normandie, Bd Beccuere, 14032 Caen cedex, France

<sup>3</sup>Departmental Laboratory Franck Duncombe, LDFF, Saint-Contest, 14053 Caen, FRANCE

\*Corresponding author. E-mail address: laelitia-minguez@hotmail.fr

## COMMUNICATIONS AFFICHÉES (SUITE)

- Occurrence and determination of psychoactive stimulatory drugs in wastewaters in north-eastern Tunisia

B. MOSLAH<sup>1,3,4</sup>, E. HAPESH<sup>2</sup>, Hmida NAOUALI<sup>1</sup>, A. JRAD<sup>1</sup>, D. F. KASSINOS<sup>2</sup>, A. HEDHIL<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Tunis International Center for Environmental Technologies CITET, 1080 Tunis, Tunisia

<sup>2</sup>Nireas, International Water Research Center, University of Cyprus, P.O. Box 20537, 1678, Nicosia, Cyprus

<sup>3</sup>Urgent Medical Assistance Center CAMU, 1089 Tunis, Tunisia

<sup>4</sup>Faculty of pharmacy, 5000 Monastir, Tunisia

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

Alexandra BERLIOZ-BARBIER<sup>a</sup>, Juliette FABURE<sup>a</sup>, Audrey BULETE<sup>a</sup>, Emmanuelle VULLJET<sup>a</sup>, Jeanne GARRIC<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Université de Lyon – Institut des Sciences Analytiques, UMR 5280 CNRS – Equipe Traces, Université Lyon 1, ENS-Lyon, 5 rue de la Doua, 69100 Villeurbanne, France

<sup>b</sup>IRSTEA, UR MAEP, Laboratoire d'écotoxicologie, 5 rue de la Doua, 6100 Villeurbanne, France

\*Email : emmanuelle.vulljet@isa-lyon.fr

### Session 3 : Les leviers à la disposition des acteurs pour la réduction des émissions et des modes de gestions durables

- Panacée : évaluation du traitement d'effluents hospitaliers d'oncologie : bioréacteur à membrane immergées et traitements tertiaires

I.QUESADAT<sup>1</sup>, S. SCHETRITE<sup>1</sup>, C. ADRIANSTIFERANA<sup>1</sup>, C. JULCOUR<sup>1</sup>, M.H. MANERO<sup>1</sup>, C. CAUSSERAND<sup>1</sup>, C. COETSIER<sup>1</sup>, H. BUDZINSKI<sup>2</sup>, K.LEMANCH<sup>3</sup>, O.LORAIN<sup>3</sup>, N.MANIER<sup>4</sup>, S.AIT AIS-SA<sup>4</sup>, P.PANDARD<sup>4</sup>, Dj. ABDELAZIZ<sup>5</sup>, J.M. CANONGE<sup>5</sup>, C ALBASI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Université du Toulouse, Laboratoire de génie Chimique – UMR 5503 BP 84234, Campus INP-ENSIACET, 4 allée Emile Monso ; 31030 Toulouse cedex 4

<sup>2</sup>Université Bordeaux 1, EPOC, LPTC, UMR 5805, Laboratoire de Physico et Toxic Chimie de l'Environnement, 351 cours de la Libération 33 405 Talence

<sup>3</sup>POLYMEM 3 rue de l'Industrie-Zone de Vic - 31 320 CASTANET TOLOSAN

<sup>4</sup>INERIS, parc technologique ALATA, BP2 60550 Verneuil en Halatte

<sup>5</sup>CHU Toulouse - Purpan, Place du Docteur Baylac - TSA 40031 - 31059 Toulouse cedex 9

Auteur correspondant; Claire ALBASI // Tél.: 06 62 17 64 65 // claire.albasi@ensiacet.fr

- Étude de la distribution de molécules pharmaceutiques et leurs métabolites au niveau d'un site côtier impacté par un émissaire en mer L. ARPIN-PONT<sup>a</sup>, A. VANHOUTTE<sup>b</sup>, D. MUNARON<sup>c</sup>, A. FIANDRINO<sup>d</sup>, D. HILLAIRES-BUYS<sup>e</sup>, O. MATHIEU<sup>f</sup>, S. CHIRON<sup>g</sup>, C. BOILLOT<sup>g</sup>, Maria-Jesus MARTINEZ BUENO<sup>g</sup>, A. PIRAM<sup>d</sup>, E. GOMEZ<sup>a</sup>, H. FENET<sup>f</sup>

<sup>a</sup>UMR 5569 Hydrosociences Montpellier, Université Montpellier 1, Montpellier, France;

<sup>b</sup>IFREMER Sète, France;

<sup>c</sup>Département de Pharmacologie Médicale et Toxicologie, Hôpital Lapeyronie,

Montpellier, France d: Laboratoire de Chimie de l'Environnement, Aix-Marseille Université, Marseille, France

Contact :

E. Gomez : egomez@univ-montp2.fr, H. Fenet : hfenet@univ-montp1.fr

- CYCLAMED

- Études structurales et fonctionnelles de polluants environnementaux en interaction avec les récepteurs des estrogènes DELFOSSE Vanessa<sup>1</sup>, GRIMALDI Marina<sup>2</sup>, BALAGUER Patrick<sup>2</sup>, BOURGUET William<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centre de Biochimie Structurale, Montpellier, France – bourguet@cbs.cnrs.fr

<sup>2</sup>Institut de Recherche en Cancérologie, Montpellier, France patrick.balaguer@icm.unicancer.fr

- Résidus de médicaments dans l'environnement : qu'en est-il en Languedoc-Roussillon ?

I. ESTEVE-MOUSSION

ARS languedoc-Roussillon. Isabelle.esteve-moussion@ar.sante.fr

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

Pierre JEANNIN<sup>1</sup>, Céline MARTINEZ<sup>1</sup>, Ana VARGAS-RODRIGUEZ<sup>1</sup> et Paul CRUCIANI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire Central de Sécurité et d'Environnement/Chemistry & Biotechnology Development of Aramon Sanofi

- Utilisation des médicaments vétérinaires en Europe et risques environnementaux

Jean-Pierre LUMARET & Nassera KADIRI

CEFE UMR 5175, CNRS - Université de Montpellier - Université Paul-Valéry Montpellier – EPHE, Laboratoire de Zoogéographie, route de Mende, 34199 Montpellier cedex 5

- Les indicateurs de 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.

S. PERRIN-BIDAN

Responsable IMS Health pour les Autorités de Santé et les Territoires sperrin@fr.imshealth.com

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

Benoît ROIG, Equipe CHROME, Université de Nîmes - Lucile

LALLIE, Pôle de Compétitivité Risques et Vulnérabilité des Territoires

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

Marine SOUCHIER<sup>ab</sup>, Dalel BENAÏ-RACLOP<sup>b</sup>, David BENANOU<sup>b</sup>, Véronique BOIREAU<sup>b</sup>, Elena GOMEZ<sup>c</sup>, Valérie INGRAND<sup>b</sup>, Claude CASELLAS<sup>c</sup> et Serge CHIRON<sup>a</sup>

<sup>a</sup>UMR HydroSciences 5569, Montpellier Université, 15 Avenue Ch. Flahault, 34093 Montpellier cedex 5, France.

<sup>b</sup>Veolia Recherche et Innovation, Chemin de la Digue, 78603 Maisons-Laffitte.

\* Tél : +33 411 759 468 ; e-mail : marine.souchier@veolia.com

## LES RÉSIDUS DE MÉDICAMENTS DANS L'ENVIRONNEMENT CÔTIER. PRINCIPAUX RÉSULTATS DU PROJET PEPSEA (ANR CES)

E. Gomez<sup>1</sup>, H. Fenet<sup>1</sup>, D. Munaron<sup>2</sup>, O. Mathieu<sup>3</sup>, S. Chiron<sup>1,4</sup>, A. Piram<sup>4</sup>, L. Arpin-Pont<sup>1</sup>, C. Boillot<sup>1</sup>, M.J. Martinez Bueno<sup>1</sup>, Z. Li<sup>1</sup>, M. Ledreaux<sup>2</sup>, A. Vanhoutte<sup>2</sup>, A. Fiandrino<sup>2</sup>, G. Messiaen<sup>2</sup>, J. Oheix<sup>2</sup>, J.L. Coeurdacier<sup>2</sup>, F. Lagarde<sup>2</sup>, V. Ouisse<sup>2</sup>, P. Legal<sup>2</sup>, S. Mortreux<sup>2</sup>, T. Berteaux<sup>2</sup>, C. Ravel<sup>2</sup>, D. Hillaire-Buys<sup>3</sup>, F. Dagorn<sup>4</sup>, C. Coetsier<sup>4</sup>, L. Asia<sup>4</sup>, S. Lebarillier<sup>4</sup>, P. Doumenq<sup>4</sup>

<sup>1</sup> - UMR 5569 Hydrosociences Montpellier, Université Montpellier 1, Montpellier, France;

<sup>2</sup> - IFREMER LER-LR Sète, France;

<sup>3</sup> - Département de Pharmacologie Médicale et Toxicologie, Hôpital Lapeyronie, Montpellier, France;

<sup>4</sup> - Laboratoire de Chimie de l'Environnement, Aix-Marseille Université, Marseille, France.

### Que deviennent les résidus de médicaments rejetés en mer ?

Sur le littoral européen, le développement rapide des activités humaines lié à une urbanisation intensive exerce des pressions croissantes sur les écosystèmes côtiers. Les enjeux associés à la préservation de ces écosystèmes sont doubles puisqu'ils concernent à la fois l'environnement et la santé humaine. Sur le littoral de la Méditerranée occidentale, qui connaît une démographie en forte croissance depuis plusieurs décennies, les rejets issus des activités humaines se déversent dans le milieu marin, soit directement, soit via les émissaires en mer de stations d'épuration, le ruissellement ou encore les activités de baignade. Aux contaminants industriels connus, s'associent des contaminants émergents qui incluent les produits pharmaceutiques et produits de soins. La connaissance sur ces contaminants dans les zones côtières était au début du projet et reste encore, très parcellaire et de nombreuses questions restent ouvertes. Afin de consolider l'état des connaissances concernant l'occurrence de ces contaminants dans les sédiments, l'eau et les organismes, et de caractériser leur devenir plusieurs approches ont été développées. Les mécanismes d'atténuation, de transformation, de bioaccumulation, ont été étudiés à travers des molécules modèles, sur le terrain et au laboratoire, tout comme la prévision des concentrations à partir des données de consommation humaine. Les connaissances acquises constituent une base originale de compréhension du devenir de contaminants émergents dans l'environnement marin côtier sur laquelle pourront s'appuyer la prévision et la gestion de ces contaminants dans l'avenir.

### Campagnes de surveillance couplées à la modélisation et à l'expérimentation en laboratoire pour comprendre le devenir de médicaments et produits de soins en milieu marin

Les concentrations attendues étant très faibles, de l'ordre du ng par litre dans l'eau de mer, le projet s'est focalisé sur des substances potentiellement présentes et en considérant que l'impact potentiel serait lié à l'exposition chronique avec une bioaccumulation, même faible, de ces substances dans les organismes aquatiques. Afin de comprendre la contribution des métabolites et de produits de transformation à l'exposition générale, une sélection de molécules modèle a été établie et les recherches ont reposé sur :

- l'étude des flux de substances rejetées par une station d'épuration d'eaux usées dans un contexte régional,
- la caractérisation d'une série de substances et de leurs produits de transformation dans l'eau, les sédiments, le biote, tâche qui a nécessité le développement de méthodes analytiques,
- la compréhension de mécanismes particuliers qui contrôlent le transfert et la transformation des polluants organiques dans les eaux marines côtières,
- la prédiction des concentrations environnementales afin d'apporter des informations sur les risques environnementaux aux gestionnaires des eaux, aux autorités de santé et aux professionnels impliqués dans les stratégies visant à réduire les pollutions de l'environnement marin.

### Résultats majeurs du projet

Des résidus de médicaments (sous la forme de molécule mère et de métabolites) ont été retrouvés, à très faible concentration, dans l'eau et le sédiment à proximité des rejets en mer. Ils se retrouvent dans des moules mise en cages sur ces sites, résultat d'une concentration rapide mise en évidence en laboratoire. La phototransformation en dérivés halogénés, potentiellement toxiques, et le rôle du sédiment comme réservoir de produits pharmaceutiques ont été mises en évidence. Adapter ou développer un outil de prédiction de la diffusion d'un rejet autour des émissaires sous-marins est nécessaire à la prévision de la vulnérabilité des sites. Une première étape a été franchie en prédisant les concentrations d'un antiépileptique et ses métabolites en mer.

Marie-Pierre HALM – CERMN, Université de Caen

À travers une approche intégrée, le projet pharm@ecotox vise à évaluer l'impact des résidus pharmaceutiques au niveau des organismes aquatiques dulcicoles et marins. Une centaine de composés appartenant à 17 classes thérapeutiques différentes ont été recherchés dans l'environnement aquatique (en Normandie) par échantillonnage ponctuel et passif.

Les données analytiques obtenues ont été confrontées aux valeurs de toxicité aiguës acquises sur les espèces classiquement utilisées d'un point de vue réglementaire en écotoxicologie (*Daphnia magna* et *Pseudokirchneriella subcapitata*) et sur leurs homologues marins (*Artemia salina* et *Skeletonemamarinoi*). L'évaluation des risques menée sur l'ensemble des données montre que le risque est plus préoccupant pour les organismes marins et pour les classes thérapeutiques suivantes : antibiotiques, antifongiques et antidépresseurs. Néanmoins, une grande variabilité de sensibilité semble exister entre les différents modèles marins et dulcicoles mettant en exergue l'importance d'utiliser des batteries de tests dans les méthodes d'évaluation des risques.

La toxicité chronique et l'impact sur certains systèmes biologiques de différents représentants des classes thérapeutiques préoccupantes pris individuellement ou en mélange ont été évalués sur les différents modèles d'études (daphnies, algues, huîtres, seiche, hydre). Des effets neurotoxiques, immunotoxiques, reprotoxiques, tératogènes et comportementaux ont été observés selon les modèles. Des phénomènes additifs ont également été mis en évidence soulignant l'importance d'une prise en compte de cette problématique « mélange » en écotoxicité. L'impact d'un mélange représentatif de la contamination environnementale en résidus pharmaceutiques a donc finalement été étudié sur les différents modèles.

Arthur David<sup>1</sup>, Alaa Abdul-Sada<sup>1</sup>, Anke Lange<sup>2</sup>, Charles R. Tyler<sup>2</sup>, and Elizabeth M. Hill<sup>1</sup>

<sup>1</sup>School of Life Sciences, University of Sussex, Brighton, U.K. BN1 9QJ

<sup>2</sup>Biosciences, College of Life and Environmental Sciences, University of Exeter, Exeter, U.K. EX4 4QD

De nombreux contaminants biologiquement actifs tels que les résidus de médicaments, les produits cosmétiques ou les composés chimiques contenus dans les produits d'entretien ménagers sont présents dans les effluents traités de station d'épuration (STEP) et peuvent s'accumuler chez les poissons en mélanges complexes. 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. Toutefois, les techniques de profilage actuelles ne permettent pas de détecter les xénobiotiques et les métabolites présents à l'état de trace à cause d'interférences avec les composés présents à de fortes concentrations (ex : les phospholipides) ou bien à cause des faibles capacités d'ionisation des LC-MS utilisées. Afin d'améliorer la détection de ces composés, 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-nanoelectrospray 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 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.

Des gardons sexuellement matures (mâles et femelles) ont été exposés 15 jours à des effluents de STEP et des poissons contrôles ont été placés dans des aquariums en laboratoire. Les échantillons 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 de différentes SPEs (élimination des protéines/phospholipides puis SPE échange d'ions). Les échantillons ont ensuite été injectés en nUPLC-nESI-HRMS (en mode positif et négatif) et une approche métabolomique reposant sur des statis-

tiques 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 stéroïdien, des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, des antipsychotiques atypiques, des anticonvulsifs, des bêta-bloquants, 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. L'exposition aux effluents de STEP a engendré une réduction significative ( $p < 0,01$ ) des niveaux de prostaglandines (ex : prostaglandine E2) dans différents tissus analysés.

Ces métabolites sont impliqués dans d'important processus tels que le transport d'ion, le système immunitaire et la reproduction. Une diminution des concentrations en androgènes et sérotonine a été observée, indiquant des effets potentiels sur la reproduction et des effets neurologiques. Ces perturbations métaboliques ont été observées alors que les concentrations des contaminants potentiellement responsables de ces effets ont été estimées entre 3 et 1000 fois inférieures aux doses thérapeutiques humaines, indiquant un possible effet de mélange. 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.

Fabienne PETIT

UMR M2C (Universités Rouen- Caen F. Petit, T.Berthe, K. Oberlé), LPTC – UMR EPOC Bordeaux (H Budzinski ; Marion Capdeville; INSERM UMR 1137 IAME, Université Paris Diderot , Paris Sorbonne Cité, E. Denamur, O.Clermont), EA 4655, Université de Caen ( R Leclercq, Vincent Cattoir)

Un des enjeux majeurs des prochaines décennies sera l'évaluation de la vulnérabilité et la résilience des eaux à la contamination par des germes fécaux qui, dans les pays industrialisés, s'accompagne d'une contamination par des molécules médicamenteuses prescrites en médecine humaine ou vétérinaire (Millenium Ecosystem Assessment, <http://milleniumassessment.org>). Parmi ces molécules, les antibiotiques ont un caractère unique : contaminants émergents des environnements aquatiques, leur usage intensif en médecine humaine et animale est aussi responsable de l'accroissement de la résistance bactérienne aux antibiotiques.

L'objectif du projet multidisciplinaire Flash était d'étudier finement la relation entre la prescription en antibiotiques (usage vétérinaire et humain), et l'occurrence de bactéries antibiorésistantes et 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 Risle). Les résultats montrent qu'il n'existe pas de relation simple entre les phénotypes de résistances des souches d' *E. coli* et d' *Enterococcus* isolées dans les eaux, la contamination en antibiotique du milieu et les prescriptions. Le long du

continuum hospitalier la contamination en antibiotiques résulte à la fois de la prescription médicale (type de molécule et période épidémique), de la persistance dans les eaux des antibiotiques et/ou de leurs métabolites. Les antibiotiques les plus fréquemment détectés sont les molécules les plus persistantes (fluoroquinolones, sulfamides, macrolides) mais leurs concentrations restent trop faibles (de l'ordre du ng.L-1) pour exercer une pression de sélection sur les micro organismes. L'occurrence de souches d' *E. coli* et d' *Enterococcus* antibiorésistantes dans l'eau résulte de la pression de sélection exercée lors des traitements médicamenteux chez l'homme et des pratiques d'élevages. Des rejets hospitaliers jusqu'à la Risle, la contamination diminue alors que le long du continuum agricole, l'évolution quantitative et qualitative de la contamination, reflète de l'amont vers l'aval, le gradient d'anthropisation croissant, exercée par les élevages bovins et la densité humaine. Le long du continuum hospitalier, le nombre de souches hospitalières porteuses de supports génétiques impliqués dans l'antibiorésistance (intégrons, gène erm) décroît le long du continuum au profit de souches mieux adaptées à l'environnement.

#### Projet FLASH ( GIP Seine- AVAL, EC2CO CNRS)

Références : Oberlé K., et al., 2012. Env. Sci. Technol, Leclercq R., et al., AEM.2013 , Berthe T.,et al., AEM 2013.

Yves LEVI

Avec remerciements aux membres du Groupe d'Appui Scientifique du Plan national.

Université Paris sud, UMR 8079 Ecologie Systématique Evolution, CNRS, AgroParisTech  
Faculté de Pharmacie, 5 rue J.B. Clément, 92290, Chatenay-Malabry  
[yves.levi@u-psud.fr](mailto:yves.levi@u-psud.fr)

Le développement des inquiétudes envers les effets indésirables liés aux molécules résultant de la production, de la commercialisation et de la métabolisation des médicaments, a conduit les Ministères en charge de l'environnement et de la santé à initier un Plan national.

La grande diversité des structures chimiques et des effets biologiques de ces molécules interdit de généraliser sur les risques associés. Les apports majeurs des médicaments pour la Santé Publique nécessitent d'envisager avec précaution les actions de gestion pouvant être mises en œuvre pour réduire ces contaminations. Face aux appréhensions, rationnelles ou non, envers cette classe de molécules qui rejoint la liste déjà longue des micropolluants de l'environnement, sur la base de réflexions de l'ONEMA, un groupe d'appui scientifique (GAS) a proposé des voies d'approche scientifiques pour l'aide à la gestion.

À la question globale portant sur la caractérisation des risques environnementaux et sanitaires, il importe, pour ne pas disperser les moyens et augmenter la connaissance, de :

- Fournir aux équipes de recherche une ou plusieurs liste(s) des molécules jugées prioritaires au regard des risques environnementaux et sanitaires,
- Rassembler toutes les données toxicologiques, écotoxicologiques, analytiques et les données de consommation et les rendre accessibles aux chercheurs via une base de données entretenue et actualisée,
- Financer plusieurs campagnes d'analyse d'ampleur nationale sur les eaux, les boues et sédiments incluant les territoires d'outre-mer,

- Financer des programmes de recherche sur les effets toxiques des molécules mères et des métabolites d'intérêt, aux doses environnementales, seules et en mélanges et développer la modélisation des effets,
- Modéliser la dispersion dans les réseaux urbains et dans l'environnement,
- Inciter le déroulement de programmes de recherche pluridisciplinaires sur des bassins versants dont les caractéristiques complémentaires puissent être d'intérêt général,
- Connaître les limites des traitements d'assainissement et de potabilisation et corriger les failles,
- Développer les études sociologiques concernant les projets de mesures de gestion portant sur le bon usage des médicaments ainsi que l'acceptabilité des populations au regard de traces de contaminants jugés sans risques par les experts.

C'est par l'association de ces éléments fondamentaux et appliqués qu'une stratégie de gestion optimale peut être développée. Des points communs existent avec les stratégies d'évaluation et de gestion d'autres familles de micropolluants mais des spécificités (rôle pour la santé publique, sources de diffusion, rôle des prescripteurs...) donnent à cette thématique une originalité et un intérêt scientifique majeur.

Laurent BONTOUX, PhD

Au niveau européen, la réflexion sur les risques émergents a commencé à s'organiser au début des années 2000 avec la création du Comité Scientifiques pour les Risques Emergents et Nouvellement Identifiés (le SCENIHR). Le mandat de ce comité scientifique se focalise autour des risques pour la santé humaine en provenance des sources environnementales au sens large, incluant les contaminations environnementales, celles des produits manufacturés et les dispositifs médicaux. Cependant le SCENIHR n'avait que peu de ressources et aucune responsabilité précise dans ce domaine. Il se contentait de faire des listes à usage interne sur la base de «l'intelligence» de ses membres.

Vers la deuxième moitié des années 2000, la DG SANCO a lancé des initiatives pour élargir cette réflexion en incluant les sources alimentaires dans cette nouvelle approche, en particulier des experts de l'Autorité Alimentaire Européenne (EFSA) qui aboutit à la création d'une unité spécialisée il y a environ 5 ans. Cette unité a développé une approche structurée pragmatique pour accomplir sa tâche et fait appel à un réseau d'experts ainsi qu'à des techniques prospectives. Plus récemment, la DG ENV de la Commission européenne a lancé une nouvelle réflexion sur les dangers émergents.

De façon plus large, la Commission européenne est en train de développer l'utilisation de méthodes prospectives pour informer ses politiques dans un contexte de changement systémique. L'heure est à la discussion de thèmes comme l'économie circulaire, l'économie verte etc... Ces nouveaux concepts tentent de réconcilier les demandes du développement économique avec celles de protection de l'environnement et du bien-être humain et d'aider les acteurs à réaliser les liens entre les nombreux éléments à prendre en compte.

P.- F. Staub, C. Lacour, O. Perceval (ONEMA, Direction de l'action scientifique et technique)

Le Plan National sur les Résidus de Médicaments dans les Eaux (PNRME), piloté conjointement par les Ministères de l'Ecologie (MEDDE) et de la Santé, paru en 2011, identifie des actions d'évaluation et de gestion à mener jusqu'à l'échéance 2015. L'Office National de l'Eau et des Milieux Aquatiques (Onema) a pour mission de soutenir la mise en œuvre des politiques de l'eau, à travers notamment la production de référentiels techniques pour la maîtrise des contaminants et l'évaluation de leurs effets. À cet égard l'Onema a été ou sera prochainement amené à soutenir et à contribuer plusieurs chantiers du PNRME :

- La priorisation des molécules médicamenteuses pour lesquelles développer des actions à l'échelle nationale, et l'identification de celles devant faire l'objet d'une surveillance pérenne dans les milieux,
- L'évaluation des performances des techniques et laboratoires de chimie analytique pour de telles molécules,
- La mise en œuvre, à l'échelle nationale et avec le concours des Agences et Offices de l'eau, de l'Ineris, du Brgm et de l'Ifremer, de campagnes exceptionnelles de mesures des résidus dans les milieux aquatiques et de déploiements d'outils basés sur les effets biologiques,

- L'évaluation des performances des divers traitements des eaux usées au regard de l'abattement des flux de résidus médicamenteux (projet Armistiq),
- La sélection puis le lancement prochain, en partenariat avec les Agences de l'eau, de 4 projets nationaux impliquant des équipes de recherche dans des consortiums multi-acteurs ciblant, à l'échelle des collectivités territoriales, la mise en œuvre de solutions innovantes pour réduire le déversement de résidus médicamenteux dans les réseaux d'assainissement urbains,
- La sélection puis le lancement prochain, au travers du dispositif Water JPI, de trois projets de recherche européens impliquant des équipes françaises, et ciblant des résidus de médicaments ainsi que les phénomènes d'antibiorésistance, autour d'enjeux tels que la compréhension des processus de transfert, la protection des ressources en eaux potables ou la réutilisation des eaux usées.

Paul HOUETO - Direction Evaluation (ANSM)

La campagne nationale d'échantillonnage réalisée par le Laboratoire d'Hydrologie de Nancy (Anses) a mis en évidence la présence de résidus médicamenteux dans les eaux brutes et les eaux destinées à la consommation humaine. Pour définir le risque environnemental, nous nous sommes basés sur la réglementation européenne qui estime l'exposition environnementale aux rejets médicamenteux et régit les études d'écotoxicité des médicaments (ligne directrice de l'EMA, EMA/CHMP/SWP/4447/00).

Cette ligne directrice Européenne distingue deux étapes dans l'évaluation du risque environnemental des médicaments à usage humain. La phase I a trait à l'estimation de l'exposition avec le calcul de la concentration prédite dans les eaux de surface (PEC<sub>eau</sub> de surface). Si la valeur de la PEC<sub>eau</sub> de surface reste inférieure au seuil limite de 0,01 µg/L, la molécule est considérée comme ne présentant pas de risque pour l'environnement.

A l'opposé, lorsque ce seuil limite est dépassé ou pour certaines molécules présentant un risque particulier (ex. perturbateurs endocriniens), l'évaluation du risque environnemental doit être poursuivie avec la phase II. Dans cette phase II, une concentration en dessous de laquelle aucun effet toxique n'est attendu, « Predicted No Effect Concentration » (PNEC), est obtenue à partir

des études écotoxicologiques. Un rapport PEC/PNEC supérieur à 1 indique que la possibilité d'apparition d'effets toxiques dans l'environnement ne peut être exclue. En revanche, si le rapport PEC/PNEC est inférieur à 1, le risque d'apparition d'effets toxiques est considéré comme peu probable pour les organismes aquatiques. Dans le cadre de la campagne d'échantillonnage, le risque est déterminé à partir des concentrations maximales mesurées dans l'environnement (MEC) (rapport MEC/PNEC). Parmi les 33 composés retrouvés dans les eaux brutes de la campagne d'échantillonnage, 15 molécules ont été quantifiées, les autres sont à l'état de traces ou inférieures à la limite de quantification.

Hormis, la caféine qui est considérée comme un marqueur de l'activité humaine et de deux métabolites (époxy-carbamazépine et hydroxyibuprofène) pour lesquels, il est difficile d'avoir une posologie, 12 molécules ont fait l'objet d'une évaluation. Toutes ces molécules ont une PEC supérieure à la valeur guide de 0,01 µg/L. En se référant à la ligne directrice, 5 résidus de médicaments présentent un rapport PEC/PNEC supérieur à 1. Seul l'ibuprofène est identifié comme étant de nature à présenter un risque environnemental avec des quotients de PEC/PNEC (= 600) et MEC/PNEC (= 1,9) supérieurs à 1.

Morgane BACHELOT - Anses - Direction de l'évaluation des risques - Unité d'évaluation des risques liés à l'eau

Bien qu'aucune étude n'ait démontré, à ce jour, de risque sanitaire lié à la présence de résidus de médicaments dans l'eau destinée à la consommation humaine (EDCH), l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) travaille sur cette thématique depuis 2006, notamment à la demande du ministère chargé de la santé.

En 2008, l'Agence a mis au point une stratégie de hiérarchisation afin de déterminer les médicaments humains et vétérinaires les plus pertinents à rechercher dans les eaux destinées à la consommation humaine<sup>1</sup>. Sur cette base, le Laboratoire d'hydrologie de Nancy (LHN) de l'Anses a réalisé une campagne nationale portant sur la recherche des résidus de médicaments humains et vétérinaires dans les ressources utilisées pour la production d'eaux d'alimentation et dans les eaux traitées (Anses, 2011<sup>2</sup> - convention DGS « médicaments et eaux »). Les résultats de cette campagne fournissent une image ponctuelle de la présence de résidus de médicaments dans les EDCH en France : 13 résidus de médicaments ont été quantifiés dans des EDCH et 5 ont été détectés, mais non quantifiés.

En 2013, l'Anses, avec la participation de l'Ansm et de l'Anmv, propose une méthode générale d'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine qui tient compte des particularités des médicaments. Cette méthode 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'eau destinée à la consommation humaine, 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.

Sur la base des résultats de la campagne du LHN, la méthode d'ERS a été appliquée dans un premier temps à une molécule utilisée en médecine humaine (la carbamazépine) et à une molécule utilisée en médecine vétérinaire (la danofloxacin)<sup>3</sup>, puis à deux antibiotiques vétérinaires (tylosine et florfenicol)<sup>4</sup>.

Les experts concluent à un risque négligeable pour la santé suite à l'ingestion de ces 4 molécules et de leur métabolite pertinent via les EDCH. Cependant, bien que les médicaments soient des molécules actives particulièrement étudiées avant leur mise sur le marché et que leurs effets chez l'Homme soient connus aux doses thérapeutiques, 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 surtout des produits de transformation des médicaments.

<sup>1</sup>Afssa (2008) Hiérarchisation des résidus de médicaments d'intérêt pour l'analyse des ressources et des eaux traitées.

<sup>2</sup>Anses (2011) Campagne nationale d'occurrence des résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine.

<sup>3</sup>Anses (2013) Évaluation des risques sanitaires liés à la présence de résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine : méthode générale et application à la carbamazépine et à la danofloxacin.

<sup>4</sup>Anses (2014) Évaluation des risques sanitaires liés à la présence de tylosine ou de florfenicol dans les eaux destinées à la consommation humaine.

Thierry GODARD, Anses-ANMV

L'Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV), au sein de l'Anses, est l'autorité compétente française en matière d'évaluation et de gestion du risque pour le médicament vétérinaire. Dans le but de contribuer à la protection de la santé publique, de la santé et du bien-être animal et de l'environnement, les missions de l'ANMV s'articulent autour de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments vétérinaires, de l'inspection des établissements pharmaceutiques vétérinaires, de la gestion du système de pharmacovigilance vétérinaire, du contrôle de la qualité de ces médicaments et la surveillance de leurs usages.

Les décisions concernant les AMM (octroi, refus, modification, renouvellement, suspension, transfert, retrait) sont prises après un processus d'évaluation technique et scientifique des données du dossier d'AMM.

Le dossier de demande d'AMM contient les résultats d'études pharmaceutiques et biologiques, pharmacologiques, toxicologiques et écotoxicologiques ainsi que d'études cliniques. L'évaluation de l'Anses-ANMV vise à apprécier la qualité, l'innocuité du médicament pour l'animal, le consommateur, l'utilisateur et l'environnement ainsi que l'efficacité du médicament. In fine, une évaluation du rapport bénéfice-risque du médicament est réalisée, celle-ci étant à la base de la décision d'autorisation ou de refus de l'AMM.

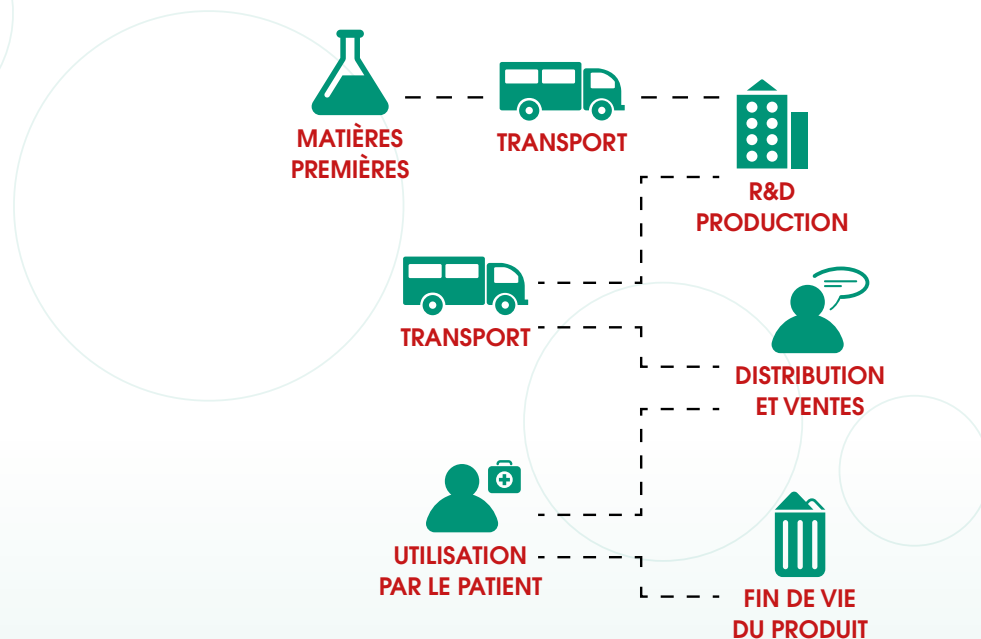
Les risques sanitaires liés aux résidus de médicaments vétérinaires sont examinés dans le cadre de l'évaluation de la sécurité pour la personne qui administre les produits (vétérinaires, propriétaires et toute personne entrant en contact avec un animal traité) et de l'évaluation de la sécurité des résidus dans les aliments d'origine animale destinés à la consommation humaine. Dans ce dernier cas, la réglementation impose la définition de limites maximales de résidus (LMR) ainsi que de temps d'attente afin de s'assurer de la sécurité du consommateur. En dehors du cadre réglementaire, l'ANMV participe également à l'évaluation des risques sanitaires liés aux résidus de médicaments dans les

eaux destinées à la consommation humaine pilotée par l'Anses. Une évaluation des risques pour l'environnement doit également être menée afin d'identifier les risques liés aux effets nocifs éventuels des médicaments vétérinaires. Prenant en compte la particularité de ces médicaments au niveau des traitements et des émissions dans l'environnement, l'évaluation du risque pour l'environnement suit l'approche VICH qui comprend deux phases différentes. La première (phase I) permet d'identifier, en se basant essentiellement sur le niveau d'exposition prédit, les substances actives nécessitant une évaluation plus approfondie. Le cas échéant, cette deuxième phase de l'évaluation, dite de phase II, permet d'obtenir des éléments sur le devenir et les effets biologiques de la substance active sur les organismes terrestres et aquatiques. Des quotients de risque sont calculés pour différents organismes vivant dans un environnement terrestre ou aquatique. Si l'utilisation du produit résulte en un risque inacceptable pour l'environnement, des mesures de gestion du risque réalistes doivent être proposées afin de pouvoir réduire le risque à un niveau acceptable. Sachant que le résultat de l'évaluation du risque environnemental de la substance active entre dans la balance générale du bénéfice-risque du médicament, un risque inacceptable peut conduire au refus d'une AMM.

Jean-Christophe BLIGNY

Les substances médicamenteuses présentes dans l'environnement et imputables aux activités humaines et vétérinaires, comme l'utilisation de médicaments par les patients et les animaux, soulèvent des questions quant à leurs impacts potentiels sur la santé humaine et la planète. C'est un enjeu que Sanofi prend très au sérieux.

Sanofi, en tant qu'entreprise responsable et leader dans la santé, répond à cet enjeu avec une stratégie environnementale déclinée sur l'ensemble du cycle de vie de ses produits.



Ainsi, Sanofi a élaboré une approche polyvalente conforme à la politique de Santé, Sécurité et Environnement du Groupe.

Cette politique vise à améliorer les connaissances sur le devenir environnemental et l'impact potentiel des produits de Sanofi. Sous l'égide d'un groupe d'experts, des évaluations de risques environnementaux sont conduites, notamment sur les produits nouveaux et commercialisés. Cette démarche s'accompagne depuis plusieurs années de collaborations étroites avec le mondescientifique, universités et laboratoires, nationaux et internationaux.

Sanofi, grâce à l'amélioration des connaissances et à ces partenariats, travaille également à la maîtrise des rejets en milieu industriel.

En complément de ces actions, Sanofi s'engage dans le soutien et le renforcement des programmes de collecte des



Bruno TISSERAND, Veolia Recherche et Innovation

Depuis longtemps le milieu aquatique bénéficie d'un intérêt, tant au niveau économique (sources de production d'eau potable, activités de loisirs) qu'au niveau environnemental et sanitaire avec une volonté de maintenir et/ou restaurer sa qualité. L'augmentation de la population, des activités économiques et le changement des modes de vie, contribuent à augmenter l'apport continu et varié de micropolluants, dont les molécules médicamenteuses, dans l'environnement, ce qui induit un besoin et une complexification grandissante de la gestion et du traitement des rejets liquides, des déchets et des eaux destinées à la consommation humaine afin de réduire les impacts environnementaux et sanitaires. De très nombreuses études ont été réalisées ou sont en cours de réalisation sur l'évaluation de l'occurrence, sur les stratégies de fiabilisation des stations de traitement, ou sur de nouveaux développements technologiques pour la réduction de molécules médicamenteuses et autres micropolluants dans les rejets liquides et les milieux aquatiques. Néanmoins une stratégie de réduction préventive permettrait également d'envisager une réduction des investissements dans les systèmes de traitement pour mieux protéger les ressources en eau, et à terme de réduire également les investissements dans les usines de potabilisation. Il existe encore d'importantes lacunes dans les connaissances sur le comportement, le devenir et l'élimination des micropolluants qui doivent être abordées au travers de projets pluridisciplinaires de recherche et développement. A titre d'exemple, les critères scientifiques pour établir ce qui constitue un « effet nocif » n'ont pas encore été définis de manière standard, les critères de distinction entre les substances qui sont des perturbateurs endocriniens (EDs) et autres groupes de micropolluants ayant des modes d'action différents ne sont également pas bien définis. Il est ainsi difficile de déterminer en-dessous de quelle concentration les micropolluants émergents (produits pharmaceutiques et cosmétiques, perturbateurs endocriniens) ne posent aucun problème car les méthodes d'évaluation type sont insuffisantes (les micropolluants interagissent avec l'organisme de multiples façons). Cette méconnaissance empêche pour l'instant d'établir des objectifs d'élimination ou de traitement. Néanmoins le principe de précaution pourrait amener aux décideurs d'imposer la réduction des émissions polluantes avant même que les projets de recherche soient finalisés. L'identification rapide des réponses aux lacunes identifiées ainsi que la reconnaissance des risques potentiels nouveaux déclencheront les mesures de gestion nécessaires à éviter une crise et par conséquent contribueront à toute évolution technologique. Ainsi l'enjeu de la gestion des rejets liquides et plus spécifiquement des micropolluants est un enjeu de santé publique et environnementale mais également technologique et économique. De nouvelles technologies ont été développées

ces dernières années. Les procédés de traitement envisageables pour l'élimination des micropolluants non ou difficilement biodégradables peuvent être divisés en trois grands groupes : i) procédés de transfert sans modification chimique, ii) procédés de transfert avec modification chimique et production des boues et iii) procédés de minéralisation sans production de boues. Par rapport aux premiers, où la nature du polluant ne varie pas pendant le traitement, les procédés de modification chimique ou de dégradation modifient la nature du polluant et pourraient le transformer en un composé moins (ou plus) toxique ou plus facilement dégradable par voie biologique. Ceci implique que les performances d'un procédé par rapport à un polluant donné doivent être considérées avec précaution car, dans l'étude d'un nombre restreint de molécules modèles, les interactions entre les différents composés contenus dans des matrices complexes sont ignorées. L'approche écotoxicologique se veut complémentaire de l'approche analytique (chimique) utilisée dans le domaine de l'évaluation des efficacités de traitement et de la qualité environnementale. Cette dernière se limite en effet à la détermination des niveaux de contamination par tel ou tel polluant, sans prendre en considération l'effet de ces polluants sur la composante vivante des écosystèmes. De plus, l'approche analytique suppose que les polluants, dont on cherche à se prémunir, sont identifiables et en nombre relativement restreint, ce qui est rarement le cas. Par ailleurs, le contenu chimique ne donne aucune indication sur les phénomènes d'additivité, de synergie et d'antagonisme entre les polluants. L'utilisation de la réponse biologique globale par le biais des biotests pallie cette limite et reflète les phénomènes d'interactions entre les micropolluants ainsi que leur réelle biodisponibilité dans les écosystèmes pollués. Celle-ci est donc une des approches privilégiées par les travaux en cours comme l'atteste le projet européen BIOTTOPE (LIFE11 ENV/FR/742, [www.biottope.eu](http://www.biottope.eu)) qui cible en plus des évolutions technologiques l'évaluation de leur efficacité à l'aide des organismes aquatiques qui émettent de la fluorescence pour indiquer la présence et l'effet physiologique potentiel de certaines molécules de type perturbateur endocrinien. Les différentes technologies qui sont utilisées aujourd'hui pour le traitement des rejets liquides ou d'autres déchets sont choisies pour leur faible coût et pour leur facilité de mise en œuvre, et pas toujours pour leur impact sur l'environnement. Ainsi, il peut être intéressant de connaître/choisir les technologies de traitement favorables non seulement pour l'élimination des polluants, mais aussi du point de vue énergétique, économique et de la production de déchets. La pression sociétale sur le choix d'une technologie est de plus en plus importante et se focalise également sur les impacts environnementaux (émission de gaz à effet de serre, protection de la biodiversité, développement durable) en plus des coûts liés à l'investissement et à l'exploitation.

Elodie BRELOT, Directrice, GRAIE

Le Site pilote de Bellecombe, SIPIBEL, est un dispositif d'observation et de recherche, qui a été mis en place à partir de 2010 avec pour objectif l'étude de la caractérisation, de la traçabilité et des impacts des effluents hospitaliers en station d'épuration urbaine. Ce site pilote est composé du Centre Hospitalier Alpes Léman (CHAL), mis en service en février 2012, de la station d'épuration de Bellecombe, avec deux filières de traitement distinctes permettant d'isoler les effluents hospitaliers et d'un milieu récepteur : la rivière Arve. Sa mise en place a été motivée par une obligation réglementaire, à titre expérimental, de séparer les effluents hospitaliers et urbains et d'en assurer un suivi pour une durée minimale de trois ans. Le Syndicat Intercommunal de Bellecombe (exploitant de la station) et le CHAL, ont alors sollicité le Graie, pour l'animation du dispositif, et mobilisé un consortium de scientifiques, afin d'assurer un suivi pertinent, développer des actions de recherche en appui sur ce site et répondre à la question sous-tendue dans l'arrêté préfectoral : est-il préférable ou non de séparer les effluents hospitaliers et domestiques pour leur traitement ? Sur la base de SipiBel, le projet Interreg franco-suisse IRMISE Arve aval (impact des rejets de micropolluants issus de stations d'épuration) a vu le jour en 2013 ; il a étendu le territoire d'étude (et les partenaires du projet) à deux autres stations d'épuration, au bassin aval de l'Arve et à la nappe du Genevois. IRMISE a pour ambitions de mieux connaître les risques de pollution des eaux par les micropolluants (notamment les résidus de médicaments) et d'étudier les problématiques et stratégies transfrontalières envisageables afin de maîtriser les flux de micropolluants liés à la santé et préserver la qualité de la ressource en eau. Toujours en appui sur le site pilote, le projet RILACT (Risques et leviers d'actions) débutera fin 2014, pour poursuivre les recherches sur la caractérisation des effluents et de leurs effets potentiels mais aussi sur les leviers d'action, en impliquant toute la chaîne de responsabilité d'usage des médicaments. Les actions de recherche en appui sur cet observatoire ont été engagées dès 2012, avec notamment 5 thèses. Une partie des recherches porte d'une part sur la caractérisation des effluents et de leur dangerosité, voir des risques environnementaux et sanitaires induits et, d'autre part, sur la détermination d'outils et d'indicateurs pertinents permettant de les caractériser. Concernant les leviers d'actions pour limiter les rejets de médicaments et détergents-biocides liés aux activités de soin dans l'environnement, deux axes principaux de recherche sont explorés : le traitement des effluents en station d'épuration et la maîtrise des apports à la source. Afin d'étudier les solutions de traitement, l'observatoire de SIPIBEL mis en place en 2012, propose un suivi mensuel de l'effluent urbain et de l'effluent hospitalier en entrée et sortie de station d'épuration avec des analyses physico-chimiques (médicaments, micropolluants, etc.), microbiologiques (bactéries antibiorésistantes...) et des tests de toxicité. Il permet ainsi de comparer ces deux effluents et d'étudier l'efficacité de traitement, notamment sur les médicaments. Les premiers résultats sur les médicaments confirment les tendances générales identifiées

par ailleurs : un apport plus important dans les effluents urbains que hospitaliers, une écotoxicité de l'effluent du CHAL dans les fourchettes basses des données acquises au niveau européen, une efficacité de traitement très variable selon les molécules. L'installation de pilotes à la STEP de Bellecombe, en partenariat avec la société Degrémont Suez, permet d'évaluer l'efficacité d'un traitement associant oxydation biologique et oxydation chimique à l'ozone sur l'élimination des micropolluants. Afin d'aborder les différents leviers d'action, une étude stratégique est développée dans le cadre du programme franco-suisse Irmise. Elle a permis de bâtir un cadre de réflexion et d'enquêter 180 personnes dont 66 professionnels de l'eau et de la santé. Elle a mis en évidence les attentes et la nécessité de rapprocher les acteurs de l'eau et de la santé pour travailler ensemble et rechercher des solutions aux différents niveaux de la chaîne d'usage du médicament. Le volet agricole, non pris en compte dans cette première phase, devrait probablement être intégré. Parmi les actions pertinentes identifiées, il s'agit dans un premier temps d'aborder ces questions par l'angle de la culture générale, et d'éviter de faire porter des responsabilités aux uns ou aux autres. Une deuxième conclusion est la nécessité non pas de travailler à l'intersection des domaines de l'eau, de l'élevage et de l'usage du médicament, mais bien sur le tout, comme par exemple : le bon usage du médicament, y compris la question de l'impact environnemental ; le prix de l'eau, y compris la question de la prise en charge collective du traitement des micropolluants. Des scénarios d'action seront proposés à l'issue de cette étude en mars 2015. SIPIBEL est animé par le Syndicat des Eaux des Rocailles et de Bellecombe et le Graie. Les acteurs du territoire mobilisés sur SipiBel et Irmise sont le CHAL (Centre Hospitalier Alpes Léman), le SM3A (syndicat Mixte d'Aménagement de l'Arve et de ses Abords), Annermasse Agglomération, la Communauté de Communes du Genevois, l'Etat de Genève, les SIG (Services Industriels Genevois) et la CIPEL (Commission Internationale pour la protection des Eaux du Léman). Le suivi et les actions de recherche développées en appui sur SipiBel mobilisent des équipes de l'Université de Limoges, l'ENTPE, l'INSA de Lyon, la Faculté de Pharmacie Paris Sud et l'ISA-CNRS de Lyon, ainsi que, sur certains projets, VetagroSup, l'INRA de Thonon, l'Institut de Chimie de Poitiers, l'EHESP de Rennes et l'équipe EVS (Environnement, ville et société) de Lyon. L'étude stratégique est menée par un groupement d'étude de 5 personnes piloté par Claire Tillon. L'ensemble de ces projets bénéficie du soutien de l'Union européenne, l'Agence de l'Eau Rhône Méditerranée Corse, la Région Rhône-Alpes, l'Onema, les Ministères en charge de l'écologie et de la santé et l'ARS Rhône-Alpes dans la cadre du Plan Régional Santé Environnement 2. Toutes les publications et les rapports d'études sont disponibles sur le site [www.sipibel.org](http://www.sipibel.org). Une conférence Eau & Santé sur « les médicaments dans le cycle urbain de l'eau : état des connaissances et stratégies de réduction » se déroulera les 26-27 mars 2015 à Genève. Elle permettra de valoriser les résultats de SIPIBEL et IRMISE et de porter à connaissance d'autres travaux scientifiques et expériences européennes.

M. Andrieu SEMMEL  
(ARS PACA, Mission Santé Environnement)

Le second plan régional santé environnement réunit aujourd'hui plus de 200 projets labellisés dont la moitié sont des projets territorialisés, l'autre moitié est constituée de projets régionaux. Ce plan a permis depuis maintenant 50 ans à un réseau d'acteurs de plus de 600 personnes de structures très différentes : institutions publiques, collectivités, associations, entreprises, salariés, professionnels de santé, experts scientifiques ; de se rencontrer et de monter des projets en commun. Environ 500.000€ sont consacrés chaque année au soutien des porteurs du réseau du PRSE-PACA et permettent d'aller au-delà de l'application stricte des obligations réglementaires.

L'impact des rejets médicamenteux en région PACA est une question très proche de celle du département de l'Hérault avec 3 départements sur six comportant des rejets d'eaux usées en façade maritime. C'est une des mesures retenues dans le cadre des orientations de l'enjeu « Eau » du second PRSE. Cette problématique touche en effet, à la fois l'environnement mais également la santé des populations, au travers des différents usages de l'eau.

Aujourd'hui, le PRSE a permis d'intégrer cet axe de développement avec principalement 4 axes de progrès :

- la réduction à la source,
- la dépollution des eaux brutes avant rejet,

- la recherche,
- la sensibilisation et l'information des professionnels

Ces axes de progrès mobilisent désormais d'autres acteurs, en particulier en matière de santé publique, et nous aborderons ensemble le choix du département du Var de transposer un projet à l'échelle d'un département entier de façon à en démultiplier les bénéfices. En effet, depuis 2013, le projet territorial de santé (PTS) du Var a intégré la réduction de l'utilisation des biocides et désinfectants au sein des établissements de santé à sa feuille de route dans le cadre du projet régional de santé (PRS).

Les PRSE sont l'un des leviers des politiques publiques qui permettent à ces initiatives locales d'être mieux connues des décideurs et reprises pour une mise en œuvre à plus grande échelle avec un bénéfice démultiplié pour les collectivités, les populations et notre environnement.



Annie MORIN  
Collectif Interassociatif sur la Santé (CISS)

**Pouvons nous être en même temps Patient, Usager, citoyen... c'est à dire concilier les logiques qui vont entraîner nos comportements...**

Considérons, de façon un peu provocante, ces trois statuts dans le cadre du thème de ce colloque «environnement et résidus de médicaments».

La discussion bénéfique risque que nous avons, dans le meilleur des cas, avec le médecin nous conduit à décider au regard de ce que nous risquons dans l'immédiat. Quel effet le médicament va-t-il avoir sur notre état de santé? Le devenir du produit dans l'environnement n'est pas notre préoccupation immédiate. Nous n'attendons pas du médecin qu'il se préoccupe de la planète mais de nous. Nous sommes d'abord une personne malade qui veut ce qui est le mieux pour elle. Et si certains sont ravis de sortir d'une consultation médicale sans ordonnances d'autres considèrent presque que le médecin n'est pas compétent. En tant que patient hospitalisé nous ne connaissons pas les contraintes auxquelles sont soumis les établissements pour éliminer certains produits. Rien n'est fait pour nous sensibiliser à la problématique et nous ne nous sentons pas forcément concernés par le sujet au moment du traitement.

Mais nous utilisons aussi le système de santé sans pour autant être malade : prévention, dépistage, bien-être ( hormones de substitution, pilules...). Nous sommes utilisateur du système et lorsque nous le pouvons, car n'oublions pas ceux qui n'y ont pas accès mais qui sont par contre concernés par la qualité de l'eau, nous piochons allégrement dedans sans toujours nous poser de question. Le système de santé est là pour nous. Et nous devenons consommateur si nous restons simplement un usager du système sans nous poser de questions. Si nous ne sommes qu'usager nous sommes dans un système avec quatre composantes principales : les décideurs, les offreurs de soins, les payeurs, les bénéficiaires. Et chacune des composantes sera contrainte pour ce qui concerne la problématique de l'eau soit d'appliquer des recommandations soit d'agir en conscience.

Si notre conscience de citoyen, acteur en santé publique, tends à prendre le dessus, une fois que nous nous sentons mieux, nous faisons ce que tout citoyen doit faire : nous nous informons. Encore faut-il avoir accès à l'information. A minima par exemple la notice contenue dans les boîtes ne comporte aucun conseil sur l'élimination des médicaments ( ne pas les jeter dans les toilettes..) Nous constatons que les pouvoirs publics sont rassurants dans la mesure où il n'y a pas vraiment de réglementation. Certes des études sont faites. Notre attention est attirée par ci par là par des articles sur des recherches faites sur des poissons «bizarres», par une association de consommateurs ... Si nous sommes vraiment citoyen engagé et averti nous taperons «environnement et résidus de médicaments» sur internet. Il y a des résidus de médicaments dans l'eau et il y a à terme un vrai risque d'après ce que disent des chercheurs et des professionnels. Mais pour l'instant que fait-on auprès du grand public? principe de précaution ??? éducation sanitaire??

Nous le savons l'idée de sauver la planète ne suffira pas à nous motiver.

## LE PHARMACIEN, PROFESSIONNEL DE SANTÉ ET DU MÉDICAMENT. COMMENT INTÈGRE-T-IL CETTE PROBLÉMATIQUE ?

Olivier MATHIEU

Pharmacien, Pharmacologue, Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier, Département de Pharmacologie Médicale et Toxicologie, Université de Montpellier - CHRU de Montpellier - UMR Hydrosiences

Il y a plus de trente ans on pouvait dire « le pharmacien est le professionnel en charge de la conception, du développement et de la dispensation du médicament ». Du fait des premières préoccupations environnementales et de l'émergence des résistances aux antibiotiques, ce périmètre s'est d'abord élargi vers l'aval à une mission essentiellement pratique de récupération des médicaments non utilisés sans valeur scientifique ajoutée notable. Aujourd'hui, le devenir du médicament au-delà de son conditionnement et de sa forme galénique commerciale, c'est-à-dire son devenir après administration chez le patient, devient une préoccupation croissante pour les mêmes raisons que précédemment évoquées mais dont les arguments sur la réalité de l'impact sont devenus plus menaçants pour l'Homme : instabilité du sexe des poissons, apparition de résistances aux antifongiques de recours... En toute responsabilité, et de par ses compétences, le pharmacien se doit donc de prolonger l'évaluation du rapport bénéfice/risque du médicament qu'il a créé au-delà de la portée clinique, sa première cible, vers le retour d'exposition via l'environnement, effet « boomerang » non souhaité et à ce jour très mal cerné. La mise en œuvre de cette démarche, que l'on pourrait appeler évaluation du rapport bénéfice/risque de deuxième ordre, requiert une très haute valeur ajoutée scientifique.

L'évaluation du risque environnemental n'est pas fondamentalement un nouveau métier parce que les compétences requises sont les mêmes que celles des phases du développement traditionnel du médicament : identification des molécules et des cibles, transformations chimiques et cibles latérales, mesure des effets, modélisation compartimentale PK/PD. Néanmoins, la portée de l'organisme cible est sans commune mesure avec le cadre d'investigation habituel. Le changement d'échelle quitte l'homme pour toucher les règnes minéraux, végétaux et animaux avant de retourner à l'homme, par des interfaces multiples et avec des produits hypermétabolisés encore à caractériser qualitativement et quantitativement.

À titre d'illustration, une série de travaux réalisés avec la carbamazépine comme modèle permettent d'appréhender les considérations et explorations nécessaires à l'évaluation de ce rapport bénéfice/risque de deuxième ordre, et le degré de complexification des méthodes d'investigation à partir des méthodes d'études traditionnelles du médicament.

## EFFETS D'UNE EXPOSITION EN MÉSOCOSME AU DICLOFÉNAC SUR LES CAPACITÉS DE DÉFENSE DES POISSONS ET DES BIVALVES.

Anne Bado-Nilles<sup>1,2</sup>, Rémy Beaudouin<sup>3</sup>, Stéphane Be-  
toulle<sup>1</sup>, Sandrine Joachim<sup>2</sup>, Alain Geffard<sup>1</sup>, Alexandre  
Pery<sup>3</sup>, Jean-Marc Porcher<sup>2</sup> & Wilfried Sanchez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Université Reims Champagne Ardenne, UMR-I 02 SEBIO, EA  
4689 Unité Interactions  
Animal-Environnement, Moulin de la Housse, B.P. 1039,  
51687 Reims, France.

<sup>2</sup>Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques  
(INERIS), UMR-I 02 SEBIO, B.P. 2, 60550  
Verneuil-en-Halatte, France, Anne.Bado-Nilles@ineris.fr.

<sup>3</sup>Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques  
(INERIS), Unité Modèles pour l'Écotoxicologie et la Toxicologie,  
B.P. 2, 60550 Verneuil-en-Halatte, France.

Le diclofénac, une des substances pharmaceutiques la plus détectée dans l'eau de surface, est un composé anti-inflammatoire non-stéroïdien utilisé pour réduire l'inflammation et la douleur. L'exposition de poissons et de bivalves à ce produit pharmaceutique engendre des effets négatifs sur de nombreux organes compromettant l'état de santé des animaux et affectant les populations. Dans ce cadre, il est intéressant d'étudier l'effet de cette substance à grande échelle par l'intermédiaire d'une étude en mésocosme, approche alternative aux conditions de laboratoire (conditions contrôlées avec réplicats) et aux essais terrain (environnement naturel sans réplicat d'analyse).

Dans cette étude, l'impact d'une exposition de 3 à 6 mois à différentes doses de diclofénac (0, 0,04, 0,4 and 3,41 µg of diclofénac/L) est déterminé chez un poisson (l'épinoche à trois-épines, *Gasterosteus aculeatus*) et un bivalve (la moule zébrée, *Dreissena polymorpha*). Quelque soit l'espèce, des effets sont détectés sur les paramètres immunitaires.

Chez les poissons, après 6 mois d'exposition, la mortalité leucocytaire semble augmenter alors que la flambée oxydative et l'activité de phagocytose tendent à diminuer dans les canaux contaminés du mésocosme. Cependant, une importante modulation des paramètres immunitaires est traditionnellement observée après des expositions courtes au diclofénac, suggérant ici une forte capacité d'adaptation des poissons lors d'une contamination prolongée.

De la même façon, d'importantes mortalités leucocytaires et déstabilisations cellulaires sont constatées chez les moules zébrées après 3 mois d'exposition alors qu'aucun effet n'est observé après les 6 mois de contamination. Afin de vérifier l'impact de ce produit pharmaceutique sur la santé des animaux et des populations, les présentes données seront rapprochées des analyses de structure des populations mises également en place ici.

Mots clés: Diclofénac ; Immunité non-spécifique ; structure des populations ; mésocosme ; poisson ; bivalve.

## BEHAVIORAL AND CEREBRAL CHANGES OCCUR IN CUTTLEFISH WITH PERINATAL EXPOSURE TO ANTIDEPRESSANTS

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

Normandie Univ, UCBN, GMPc (EA4259), F-14032  
Caen, France

The perinatal period is a critical window for development in the course of which environmental changes influence neural and behavioral maturation. Continuously released at low doses in marine environment, pharmaceuticals such as antidepressants can potentially have neural disrupting effects and impact on behavioral development of non-target organisms. Cephalopods are sophisticated marine invertebrates, their brain and their behavioral skills are of great interest in neuroethology. This project aims to assess the effects of subchronic exposure to waterborne antidepressant on brain and behavioral development in hatchling cuttlefish.

The two antidepressants studied belong to the Serotonin (Fluoxetine) or Serotonin-Norepinephrine (Venlafaxine) Reuptake Inhibitors classes. Eggs or hatchlings were exposed ( $\leq 1$  month) to several antidepressant concentrations (1 ng/L-100 ng/L).

Results show that antidepressant exposure induces effects on the brain development from embryonic stages: changes in cell proliferation and in monoamine neurotransmission. Newly hatched cuttlefish cope autonomously with ecological demands such as finding food or avoiding predators. Results show some temporary and long lasting effects of antidepressants on camouflage and feeding behavior. All effects observed on juveniles depend on the respective pharmacological targets of the drugs and their concentrations. Perinatal exposure to environmental concentration of antidepressant may ultimately reduce the chance of survival for cuttlefish.

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

Veolia Recherche et Innovation, 1 place de Turenne,  
94410 SAINT MAURICE FRANCE

### Soumission pour la session 1 : Approche multidisciplinaire pour aborder les questionnements scientifiques

Détecter, identifier et quantifier les polluants dans les eaux usées est une préoccupation majeure pour adapter au mieux les stratégies d'élimination et ainsi rejeter une eau de la meilleure qualité possible afin de protéger l'environnement.

Un des objectifs du projet BIOTTOPE (LIFE11 ENV/FR/742) est d'améliorer la qualité des effluents des stations d'épuration conventionnelles. Pour ce faire, un traitement basé sur l'adsorption sur charbon et sur une étape de décantation accélérée pour éliminer les micropolluants a été mis en place. Son efficacité a été suivie par l'analyse chimique ciblée et non ciblée des micropolluants organiques. Deux techniques différentes ont été mises en oeuvre afin de rechercher des produits pharmaceutiques dans les eaux usées:

- L'analyse ciblée permettant la quantification d'une trentaine de produits pharmaceutiques (molécules polaires à moyennement polaires) grâce à la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem.
- L'analyse non-ciblée (ou screening chimique) de composés organiques moyennement polaires à polaires grâce à l'utilisation de la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse haute résolution (LC-HRMS). L'objectif est de comparer les potentialités des deux techniques et de mettre en avant les spécificités de chacune d'entre elles.

### 1. Focus sur l'analyse ciblée

Le but des analyses ciblées est de quantifier les composés recherchés afin de connaître leur concentration. Elles se focalisent principalement sur les molécules parents. Trente composés appartenant à 3 grandes familles thérapeutiques différentes sont considérés: produits pharmaceutiques, antibiotiques et agents anti-bactériens. Ces analyses permettent de retrouver les médicaments à des limites de quantification entre 10 et 100 ng/L. Les concentrations retrouvées peuvent atteindre plusieurs centaines de ng/L dans les eaux d'entrée de STEP pour les composés les plus retrouvés à savoir Carbamazépine, Diclofénac, Ibuprofen, Triclosan, Triméthoprim.

### 2. Focus sur le screening chimique

L'objectif du screening est d'identifier un maximum de substances que ce soient les molécules parents ou celles issues de leur transformation. Lors de cette étude, environ 400 composés ont été détectés. Ces composés plutôt polaires sont en grande majorité des produits pharmaceutiques (70%), ce qui correspond à ce qui est classiquement retrouvé dans les eaux usées urbaines.

### 3. Comparaison des deux techniques analytiques

L'analyse "en screening" est de plus en plus utilisée pour caractériser un échantillon inconnu. Elle vise à détecter des molécules qui échapperaient à l'analyse ciblée de composés spécifiques. Elle est donc beaucoup moins restrictive que l'analyse ciblée. L'analyse ciblée permet quant à elle d'obtenir des informations sur la concentration d'une substance donnée, ce qui dans certains cas, peut s'avérer nécessaire. La combinaison des 2 méthodes permet d'obtenir des informations différentes mais complémentaires.

Geret F<sup>1</sup>, Bonnafé E<sup>1</sup>, Budzinski H<sup>2</sup>, Cachot J<sup>2</sup>, Chiffre A<sup>2</sup>, François A<sup>3</sup>, Geffard O<sup>3</sup>, Landi L<sup>2</sup>, Marty P<sup>1</sup>, Pedelluc J<sup>2</sup>, Sroda S<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>Laboratoire GEODE, UMR CNRS 5602, Université de Toulouse, Centre Universitaire J.F. Champollion, Place de Verdun, 81012 Albi Cedex 12, France.

<sup>2</sup>Laboratoire EPOC UMR CNRS 5805, Université de Bordeaux, avenue des Facultés, 33405 Talence Cedex, France.

<sup>3</sup>Laboratoire d'écotoxicologie, Unité de Recherche Milieux Aquatiques, Ecologie et Pollutions (MAEP), Irstea Lyon, 5 rue de la Doua, CS70077, 69626 VILLEURBANNE Cedex, France.

<sup>4</sup>Laboratoire d'écologie Alpine - LECA UMR-CNRS 5553, Equipe P3E 2233, rue de la piscine Campus universitaire de Grenoble, 38400 Saint Martin d'Hères, France.

### Résumé

C'est par le rejet des effluents des stations d'épuration que les médicaments se retrouvent principalement dans les milieux aquatiques. Les médicaments représentent une très grande diversité de molécules. Parmi ceux-ci, les psychotropes sont particulièrement intéressants à étudier du fait de leurs différents modes d'action notamment sur le système nerveux central.

L'étude qui a été réalisée avait pour but d'évaluer les effets d'effluents d'une STEP raccordée directement à un hôpital psychiatrique sur différents organismes aquatiques (mollusques, planaires, gammares, poissons) et de comparer ces effets avec des mélanges reconstitués de psychotropes.

En termes de résultats, tous les médicaments recherchés ont été détectés aussi bien dans les effluents de la STEP que dans les eaux de la rivière réceptrice des effluents. Bien que les molécules identifiées soient à l'état de traces (ng L<sup>-1</sup>, g L<sup>-1</sup>), ces concentrations sont suffisantes pour induire des effets toxiques. Cette étude

a mis en évidence notamment des effets des effluents sur l'oogénèse et/ou l'embryogénèse du crustacé amphipode *Gammarus fossarum*, du poisson *Medaka* *Oryzias latipes*, du mollusque gastéropode *Radix auricularia* et de la planaire *Schmidtea polychroa*. D'un point de vue reprotoxique, les effluents provoquent une modification du taux d'éclosion chez le mollusque comme chez le poisson. Cette étude a également permis de montrer des effets sur le comportement locomoteur des poissons et des planaires. Parallèlement à ceci, les mélanges de psychotropes constitués des dix molécules les plus utilisées et les plus retrouvées dans l'effluent aux concentrations de l'effluent ou de la rivière ont été utilisés pour évaluer leur impact sur les organismes précédemment cités. Contrairement à l'effluent, les mélanges de médicaments n'ont aucun effet sur le poisson *medaka*. Les gammares exposés présentent une augmentation du nombre d'anomalies embryonnaires et un retard de mue. Le succès reproducteur est affecté chez les planaires et un retard d'éclosion est observé chez les mollusques gastéropodes. Cependant, tous ces effets sont moins marqués en présence des mélanges de médicaments qu'en présence de l'effluent de la STEP de l'hôpital.

Cette étude a été financée par l'ANSES dans le cadre du projet Psycheau.

Guillon E.\*, Sayen S.\*

\*Institut de Chimie Moléculaire de Reims (ICMR), UMR CNRS 7312, Université de Reims Champagne-Ardenne, 51687 Reims Cedex 2, France.  
E-mail : emmanuel.guillon@univ-reims.fr

### Session 1 : Approches multidisciplinaires pour aborder les questionnements scientifiques

Les résidus médicamenteux, classés parmi les polluants émergents, se retrouvent de plus en plus fréquemment dans l'environnement, notamment dans les eaux de surface et les boues de station d'épuration. L'étude de leur devenir dans ces systèmes est primordiale tant les données sont manquantes. Les activités de notre équipe s'inscrivent donc dans cette optique.

De telles études nécessitent de combiner des expériences à l'échelle macroscopique (isothermes de sorption et expériences en colonne) et à l'échelle moléculaire via l'utilisation d'outils spectroscopiques sophistiqués afin d'avoir la compréhension la plus fine des processus mis en jeu. Les expériences de sorption mettent principalement en évidence les mécanismes des processus de sorption, tandis que les études à l'échelle moléculaire fournissent des informations structurales concernant l'adsorption du contaminant sur la surface.

De plus, ces molécules sont présentes simultanément

aux éléments traces métalliques avec lesquelles elles peuvent interagir. La formation de complexe de coordination entre ces deux types de contaminants est susceptible de modifier le devenir des résidus médicamenteux. Les études précédemment décrites sont également appliquées à ces systèmes dits « ternaire » : résidu médicamenteux-métal-solide.

Enfin, en plus de la compréhension des processus biogéochimiques régissant les transferts de contaminants dans l'environnement, ces études ont des implications potentielles pour le développement de modèles permettant d'établir des systèmes prédictifs pertinents des environnements contaminés et d'évaluation des risques d'une telle pollution.

Nous présentons donc ici la méthodologie que nous appliquons pour progresser de manière significative dans la compréhension du devenir des résidus médicamenteux en présence ou absence de cations métalliques dans l'environnement.

P. Licznar-Fajardo<sup>1</sup>, M. Héry<sup>2</sup>, A. Masnou<sup>1</sup>, V. de Monte<sup>2</sup>, V. Leonard<sup>2</sup>, J.-L. Seidel<sup>2</sup>, C. Batiot-Guilhe<sup>2</sup>, M. Hardy<sup>2</sup>, C. Roue<sup>1</sup>, A. Almakki<sup>1</sup>, H. Jourde<sup>2</sup>, E. Ju-mas-Bilak<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UMR 5119 Ecosym, Equipe Pathogènes et Environnements, Université Montpellier 1, Faculté de Pharmacie, 15, Avenue Charles Flahault, BP 14491, 34093 Montpellier Cedex 5, France

<sup>2</sup>UMR 5569 Laboratoire HydroSciences, Université Montpellier II, Place Eugène Bataillon CCMSE, 34095 Montpellier Cedex 5, France

Les aquifères karstiques sont reconnus pour leur forte hétérogénéité spatiale : compartiments transmissifs (drains karstiques) responsables de transfert rapide, et compartiments capacitifs (matrice fracturée) permettant le stockage de l'eau à plus long temps de séjour. Cette hétérogénéité s'accompagne de fortes variabilités hydrochimiques. Les proportions de mélange entre les eaux de ces différents compartiments peuvent varier en fonction du cycle hydrologique, de l'exploitation de ces aquifères ou d'un changement des conditions environnementales. Par ailleurs, malgré l'importance des micro-organismes dans les écosystèmes aquatiques, les communautés microbiennes, l'influence des caractéristiques hydrochimiques des eaux sur leur structure et la capacité de l'aquifère à représenter un réservoir de bactéries résistantes aux antibiotiques restent totalement inconnus dans les aquifères karstiques méditerranéens.

Née d'une collaboration entre microbiologistes, hydrochimistes et hydrogéologues cette étude est focalisée sur l'aquifère du Lez car cet aquifère est sollicité pour l'alimentation en eau potable de Montpellier et constitue un site expérimental pour caractériser sa vulnérabilité aux risques de pollution. Les objectifs sont de i) décrire

la structure des communautés bactériennes et leur niveau de résistance à 6 antibiotiques et ii) de compléter cette caractérisation microbiologique par la caractérisation chimique des eaux (éléments majeurs, éléments en trace, matière organique, gaz nobles, gaz dissous d'origine anthropique,...) informant sur la nature et l'origine des eaux ainsi que sur l'influence de l'activité anthropique sur leur qualité.

Les prélèvements ont été réalisés dans des secteurs de l'aquifère représentatifs des zones capacitatives et transmissives. Afin d'appréhender l'influence des vitesses de circulation dans le système, les prélèvements ont été programmés à des périodes de hautes et basses eaux et lors d'un pic de crue. Une première campagne de prélèvements et d'analyses a permis d'évaluer le pouvoir discriminant d'une caractérisation chimique et d'une caractérisation de la structure des communautés bactériennes pour la comparaison des eaux. Les deux approches, qui permettent de différencier l'eau de la source du Lez de l'eau de forages, apparaissent complémentaires. La caractérisation des communautés microbiennes permet de discriminer des eaux de forages présentant des caractéristiques hydrogéologiques contrastées malgré leur proximité géographique et leurs compositions chimiques similaires. La détermination des CMI de communautés permet d'évaluer le niveau de résistance bactérienne selon l'origine des eaux. Enfin, les empreintes génétiques permettent d'évaluer la structure des communautés résistantes.

Ces premiers résultats prometteurs montrent que la structure hydrogéologique et donc les vitesses de circulation de l'eau peuvent avoir un impact sur la structure et le niveau de résistance des communautés bactériennes.

Mater N<sup>1</sup>, Geret F<sup>2</sup>, Rodriguez-Mozaz S<sup>3</sup>, Castillo L<sup>4</sup>, Al-basi C<sup>1</sup>, Pfohl-Leszkwicz A<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Université de Toulouse, Institut polytechnique Toulouse, Lab. de génie chimique, UMR CNRS 5503, avenue Agrobiopôle, Auzeville-Tolosane, France ;

<sup>2</sup>UMR CNRS 5602, Laboratoire GEODE, Albi, France;

<sup>3</sup>Catalan Institute for Water Research (ICRA), Girona, Spain ;

<sup>4</sup>Véolia Environnement Recherche et Innovation, Centre de Recherche de Maisons Laffitte, 78603 Maisons Laffitte, France

\*corresponding author : leszkowicz@ensat.fr tél + 33 5 3423947

La Ciprofloxacine (CIP), le Tamoxifène (TAM) et la Cyclophosphamide (CP) utilisés dans les protocoles anticancéreux sont partiellement rejetés, tels quels ou sous forme de métabolites par les urines et les fèces, dans les effluents hospitaliers puis l'environnement. Bien que les concentrations soient basses (de ng/L à µg/L), aucune donnée n'existe concernant leur impact écotoxicologique. Le but de cette étude est d'optimiser des biomarqueurs d'effets précoces sur des cellules humaines en cultures (hépatiques(HePG2)/mam-maires(MCF7)) et des organismes aquatiques (Sole-nastrum capricornutum/ Lemna minor) ou microbiens (Vibrio fisheri). La viabilité cellulaire par le biais du test de prolifération cellulaire (MTS) et la génotoxicité (cassures à l'ADN et adduit à l'ADN) révélés respectivement par le test des comètes et le post-marquage ont été comparés aux tests standardisés Algaltoxkit FTM et Microtox® ainsi que qu'à la croissance de Lemna minor. Les cellules ont été exposées pendant 24, 48 or 72 h à des concentrations croissantes des compo-

sés pris individuellement ou en mélange. Les temps d'exposition des bactéries et des algues étaient respectivement de 5-30 min et 3 jours. Ces différents tests ont été appliqués pour évaluer le potentiel toxique d'effluents hospitaliers et d'effluents de sortie de stations d'épuration. Des échantillons à proximité de l'hôpital de Gérone (Espagne) ont été récoltés pendant trois mois. Les prélèvements ont été réalisés à la sortie de l'hôpital, à l'entrée de la station d'épuration et à la sortie de la station. Une relation dose-réponse non-monotone (hormèse) est observée sur la viabilité des cellules HepG2 exposée au TAM seule ou présence de CIP. Le même schéma est observé avec le Microtox® lorsque les bactéries sont exposées aux mélanges. L'exposition des cellules aux médicaments individuellement n'entraîne pas de cassures de l'ADN et des adduits uniquement avec le TAM, par contre on note une augmentation dose-dépendante des cassures et des adduits lors des cellules sont exposées aux mélanges. De même une réponse positive n'est observée avec l'Algaltoxkit FTM qu'avec les mélanges. Les interactions observées entre les composés mettent en avant la nécessité d'évaluer l'effet des contaminants à petites doses en mélanges et à plusieurs temps d'exposition, et avec différents tests. L'application d'une telle batterie de tests à des échantillons environnementaux permet de qualifier les effluents et de suivre l'efficacité de moyens d'épuration.

Remerciements : Véolia (financement thèse NM) ; projet MBRMed (communauté de travaux des Pyrénées 2009).

MAZZITELLI Jean-Yves, BONNAFE Elsa, MALGOUYRES Jean-Michel, GERET Florence

Les organismes aquatiques sont fréquemment exposés à une variété de composés chimiques en suspension ou adsorbés par le substrat. Ces composés tels que les médicaments sont souvent retrouvés dans l'environnement via le rejet d'effluents chargés de polluants industriels et domestiques. En effet, la plupart des médicaments et notamment les psychotropes sont des molécules très résistantes aux différents traitements physico-chimiques ou biologiques que subit l'eau dans les stations d'épuration avant son rejet dans l'environnement. Les différentes réactions abiotiques de l'environnement ne permettent pas non plus une totale dégradation de ces molécules qui s'accumulent dans l'environnement.

Il est donc nécessaire de fournir des informations sur la toxicité de ces molécules, tant à l'échelle macroscopique qu'à l'échelle moléculaire, afin d'évaluer l'impact de ces polluants sur l'environnement. Les invertébrés représentent près de 95% de la biodiversité. Parmi ceux-ci, on retrouve les mollusques qui sont des organismes particulièrement étudiés de part leur place dans les réseaux trophiques (consommateur primaire), mais également par rapport à leur faible capacité de déplacement. Les différentes phases du cycle de développement de ces organismes jouent un rôle primordial dans le fonctionnement des écosystèmes. Parmi les mollusques dulçaquicoles, on trouve le *Radix balthica* (Linnaeus 1758) ; Gastropoda, Pulmonata, Basommatophora). Ce gastéropode pulmoné se nourrit de biofilms bactériens, de protozoaires, d'algues et de matière organique en décomposition. La qualité de l'eau, la température et l'abondance alimentaire conditionnent sa durée de vie, mais aussi sa reproduction (Wayne, 2001). Les *Radix*, hermaphrodites, se reproduisent principalement par allofécondation, devenant asexués en conditions de stress (Coutellec and Lagadic, 2006).

L'objectif de notre étude est dans un premier temps, d'évaluer la toxicité de quatre psychotropes représentant quatre classes thérapeutiques différentes et trois familles chimiques différentes. Ces molécules, largement utilisées et retrouvées dans les effluents de stations d'épuration françaises, sont l'oxazépam (Stein et al., 1975) (anxiolytique, benzodiazépine), la car-

bamazépine (Ambrósio et al., 2002) (antiépileptique, benzodiazépine), la cyamémazine (Benyamina et al., 2012) (neuroleptique, phénothiazine) et la sertraline (Sanchez et al., 2014) (antidépresseur, Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine (ISRS)). Leur toxicité est évaluée sur les embryons (stade trochophore jusqu'à l'éclosion) de *R. balthica* via l'évaluation du pourcentage d'éclosion, du retard à l'éclosion, des malformations de coquille et du taux de mortalité. Ces différents indicateurs permettent de déduire une NOEC (Concentration sans Effets Observables) ou une LOEC (Plus faible concentration mettant en évidence un Effet) en fonction du type de réponse obtenue. On observe deux pics de toxicité pour la sertraline et la carbamazépine, un à la concentration environnementale, respectivement 0.001µg/L et 0.165 µg/L et un à 10 µg/L. Pour l'oxazépam, on observe un pic de toxicité pour 10 µg/L que l'on peut qualifier de LOEC, avec une NOEC à 1µg/L. Pour la cyamémazine, une NOEC a pu être déterminée à 50µg/L. Dans un second temps, une étude transcriptomique par RNA seq en différentiel a été réalisée sur les *R. balthica* exposés à l'oxazépam à la concentration 10µg/L et à la concentration environnementale. Les organismes ont été prélevés à moins d'un jour après éclosion afin de mettre en évidence des gènes ou groupes de gènes différentiellement exprimés en présence ou absence de la molécule. Les analyses des résultats de cette étude montrent en première approche de nombreuses différences d'expression entre les organismes non exposés et les organismes exposés. Les résultats obtenus par l'étude transcriptomique seront validés par RT-PCR.

Cette étude a été financée par l'ANSES dans le cadre du projet Psycheau.

# EFFETS TRANSGÉNÉRATIONNELS DE 2 ANTIDÉPRESSEURS (SERTRALINE ET VENLAFAXINE) SUR LES TRAITS DE VIE DE *DAPHNIA MAGNA*

Laelitia Minguez<sup>1,2\*</sup>, Céline Ballandonne<sup>2</sup>, Christiane Rakotomalala<sup>1</sup>, Christelle Dubreule<sup>3</sup>, Valérie Kientz-Bouchart<sup>3</sup>, Marie-Pierre Halm-Lemeille<sup>2</sup>

<sup>1</sup>UMR BOREA, MNHN, UPMC, UCBN, CNRS-7208, IRD-207, Université de Caen Basse-Normandie, SFR ICORE, IBFA, Esplanade de la Paix, CS 14032, 14032 Caen cedex, France

<sup>2</sup>CERMN, UFR des Sciences Pharmaceutiques, UPRES EA4258 - FR CNRS INC3M - SF 4206 ICORE, Université de Caen Basse-Normandie, Bd Becquerel, 14032 Caen cedex, France

<sup>3</sup>Departmental Laboratory Franck Duncombe, LDFD, Saint-Contest, 14053 Caen, FRANCE

\* Corresponding author. E-mail address: laelitia-minguez@hotmail.fr

## Résumé :

La présence dans les milieux aquatiques de résidus pharmaceutiques est maintenant bien démontrée. Toutefois, des questions subsistent autour de leurs effets chroniques sur les traits de vie des organismes non-cibles. Parmi les composés potentiellement à risque, nous nous sommes intéressées aux effets multigénérationnels de 2 antidépresseurs: la sertraline, un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, et la venlafaxine, un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et norépinephrine. Deux générations successives du crustacé *Daphnia magna* ont été exposées pendant 21 jours à de faibles concentrations (0; 0,3; 30 et 100 µg/L) : la génération parentale F0 et la génération F1 correspondant à la cinquième ponte des daphnies F0. Les survies, croissances et reproduction ont été évaluées ainsi que la réversibilité des effets via des expériences de récupération. Nos résultats montrent des

effets notables de ces antidépresseurs sur *D. magna*. La sertraline augmente significativement la fécondité des daphnies F0, alors que les daphnies F1 exposées produisent moins de descendants. Toutefois, cette diminution de la fécondité peut être réversible comme observée chez les daphnies F1 remises dans un milieu non contaminé et issues de mères exposées à 100 µg sertraline/L. L'exposition à la venlafaxine entraîne, quant à elle, une diminution de la fécondité chez les daphnies F0 et une résistance des daphnies F1 (aucun effet significatif observé). Ainsi, sur les deux composés testés seule la sertraline pourrait avoir des conséquences importantes sur la dynamique de population des daphnies. Les effets transmis de mère à filles, observés dans cette étude, soulignent donc la nécessité d'effectuer des tests sur plusieurs générations, afin d'évaluer au mieux les risques environnementaux des résidus pharmaceutiques.

# OCCURRENCE AND DETERMINATION OF PSYCHOACTIVE STIMULATORY DRUGS IN WASTEWATERS IN NORTH-EASTERN TUNISIA

B. Moslah<sup>1,3,4\*</sup>, E. Hapeshi<sup>2</sup>, Hmida Naouali<sup>1</sup>, A. Jrad<sup>1</sup>, D. F-Kassinou<sup>2</sup>, A. Hedhili<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Tunis International Center for Environmental Technologies CI-TET, 1080 Tunis, Tunisia

<sup>2</sup>Nireas, International Water Research Center, University of Cyprus, P.O. Box 20537, 1678, Nicosia, Cyprus

<sup>3</sup>Urgent Medical Assistance Center CAMU, 1089 Tunis, Tunisia

<sup>4</sup>Faculty of pharmacy, 5000 Monastir, Tunisia  
Abstract

Many studies attest to the pollution of surface water, wastewater and water intended for human consumption by organic molecules including emerging drug residues at trace levels. These emerging micropollutants are mostly little or not removed by sewage treatment plants and can consequently be found in the natural environment. The use of illicit drugs is increasing worldwide, and millions of individuals are reported to be current users of cocaine, amphetamine-like stimulants, and other drugs, with significant consequences for human health and social behavior.

The occurrence of these psychoactive drugs in water resources from north-eastern Tunisia has been evaluated. Composite 24-h samples from urban and industrial treatment plants were enriched with deuterated internal standards before solid-phase extraction. Highpressure liquid chromatography tandem mass spectrometry with multiple reaction monitoring was used for quantitation. Recoveries were generally higher than 80%, and limits of quantifications were in the low picograms per-liter range for untreated and treated wastewater.

The method was applied to both influent and effluent samples coming from several wastewater treatment plants in north-eastern Tunisia. Quantification ranges were found to be 9.6-109 ng/L for cocaine and its metabolite benzoylecgonine, 0.28-5.48 ng/L for Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and 0.6-3.98 ng/L for amphetamine. Methamphetamine could not be detected neither in influent or effluent samples. This method could be useful to estimate and monitor drug consumption in the population in real time, helping social scientists and authorities to combat drug abuse.

Key words: Cocaine · Deuterated internal standards · Multi residue method · Illicit drugs · Tunisia · Wastewater reuse · Xenobiotics

\*Corresponding author. Tel.: + (216) 27 520 496  
E-mail address: moslah.bilel@gmail.com (B. MOSLAH).

E. Hapeshi : ehapeshi@ucy.ac.cy  
H. Naouali : labo@citet.nat.tn  
A. Jrad : dg@citet.nat.tn  
D. F-Kassinou : dfatta@ucy.ac.cy  
A. Hedhili : Hedili.fam@Gnet.tn



## CONTAMINATION PAR DES SUBSTANCES PHARMACEUTIQUES DE 3 INVERTÉBRÉS D'EAU DOUCE EXPOSÉS À DES REJETS URBAINS : CONCENTRATIONS ET VARIABILITÉ

Alexandra Berlioz-Barbier<sup>a</sup>, Juliette Faburé<sup>b</sup>, Audrey Buleté<sup>b</sup>, Emmanuelle Vulliet<sup>a\*</sup>, Jeanne Garric<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Université de Lyon – Institut des Sciences Analytiques, UMR 5280 CNRS – Equipe Traces, Université Lyon 1, ENS-Lyon, 5 rue de la Doua, 69100 Villeurbanne, France

<sup>b</sup>IRSTEA, UR MAEP, Laboratoire d'écotoxicologie, 5 rue de la Doua, 6100 Villeurbanne, France

\*Email : emmanuelle.vulliet@isa-lyon.fr

La santé et le bien-être des populations humaines sont liés à des équilibres toujours délicats à assurer, entre le développement des technologies et la qualité du fonctionnement des systèmes naturels. L'accès et la consommation de médicaments est un facteur indispensable de notre qualité de vie, qui conduisent néanmoins à de nombreuses préoccupations environnementales.

En effet, la présence, l'impact et le devenir des résidus médicamenteux dans l'environnement sont des sujets d'intérêt grandissant. Il est aujourd'hui avéré que les effluents de stations d'épuration urbaines (STEP) contribuent à la contamination du milieu récepteur par des substances organiques. Les systèmes de traitements des rejets urbains, s'ils sont efficaces pour assurer l'abattement des macro-polluants réglementés depuis longtemps, ne les sont plus totalement face à la diversité des substances à traiter.

De ce fait, une partie de la pollution non-traitée par les STEP est déversée en aval. Ainsi, certains composés sont présents dans l'environnement à des concentrations suffisamment élevées pour provoquer des perturbations chez les organismes aquatiques. Aujourd'hui, cette micropollution permanente nécessite de dévelop-

per des connaissances quant à son impact sur les organismes et la qualité des milieux récepteurs. Dans ce contexte, nous avons cherché à caractériser la contamination par des substances pharmaceutiques d'organismes représentatifs de nos milieux d'eau douce exposés via des rejets urbains.

Plus globalement ce projet pluridisciplinaire visait à évaluer une batterie de biotests sur 3 invertébrés pour étudier l'impact en laboratoire et sur terrain de rejets urbains traités. Concernant l'exposition des organismes cet objectif imposait de disposer de méthodes analytiques sensibles pour permettre la détection d'un panel de substances, dans des matrices complexes et en petite quantité (effluents, milieu récepteur et organismes). La méthode d'analyse mise en place nous a permis de mesurer la concentration de 35 polluants émergents (dont 20 médicaments) chez les espèces choisies pour cette étude (*Chironomus riparius*, *Gammarus fossarum* et *Potamopyrgus antipodarum*).

Les campagnes de mesures chimiques et biologiques menées à différentes saisons mettent en évidence l'utilité et la complémentarité des modèles biologiques choisis pour l'évaluation de l'impact des rejets sur le milieu récepteur. Plusieurs marqueurs de pollution anthropique ont pu être proposés. Les différences de résultats de contamination des organismes exposés en laboratoire ou en milieu naturel soulignent l'importance des conditions d'exposition sur les impacts mesurés.

## PANACEE : ÉVALUATION DU TRAITEMENT D'EFFLUENTS HOSPITALIERS D'ONCOLOGIE : BIORÉACTEUR À MEMBRANE IMMERGÉES ET TRAITEMENTS TERTIAIRES

I.QUESADA<sup>1</sup>, S. SCHETRITTE<sup>1</sup>, C. ADRIANSTIFERANA<sup>1</sup>, C.JULCOUR<sup>1</sup>, M.H. MANERO<sup>1</sup>, C. CAUSSERAND<sup>1</sup>, C. COETSIER<sup>1</sup>, H. BUDZINSKI<sup>2</sup>, K.LEMANCH, O.LORAIN<sup>3</sup>, N.MANIER<sup>4</sup>, S.AIT AISSA<sup>4</sup>, P.PANDARD<sup>4</sup>, Dj. ABDELAZIZ<sup>5</sup>, J.M. CANONGE<sup>5</sup>, C ALBASI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Université du Toulouse, Laboratoire de génie Chimique – UMR 5503 BP 84234, Campus INP-ENSIACET, 4 allée Emile Monso ; 31030 Toulouse cedex 4

<sup>2</sup>Université Bordeaux 1, EPOC, LPTC, UMR 5805, Laboratoire de Physico et Toxic Chimie de l'Environnement, 351 cours de la Libération 33 405 Talence

<sup>3</sup>POLYMEM 3 rue de l'Industrie- Zone de Vic - 31 320 CASTANET TOLOSAN

<sup>4</sup>INERIS, parc technologique ALATA, BP2 60550 Verneuil en Halatte

<sup>5</sup>CHU Toulouse - Purpan, Place du Docteur Baylac - TSA 40031 - 31059 Toulouse cedex 9

Auteur correspondant; Claire ALBASI

Tél.: 06 62 17 64 65 // claire.albasi@ensiacet.fr

Mots-clés: Bioréacteur à membrane, traitements tertiaires, effluents hospitaliers, toxicité, performances.

Dans le cadre du projet ANR « Panacée » nous suivons le fonctionnement d'un Bioréacteur à membrane (BaM) implanté sur le site de l'hôpital Purpan dans le bâtiment où est situé le service d'hématologie du CHU de Toulouse. Les objectifs de ce projet se placent sur 3 niveaux: i) l'évaluation de la présence de molécules, utilisées dans les traitements des cancers, dans les effluents des services correspondants, ii) la mesure d'effets biologiques (éco/géno/cytotoxiques et perturbateurs endocriniens) de ces effluents, iii) le développement d'un procédé de traitement constitué d'une combinaison de traitements biologiques et physico-chimiques (couplage d'un bioréacteur à membranes et de procédés de filtration tertiaire et /ou adsorption/oxydation).

Au stade actuel du projet, qui sera terminé en juin 2015, nous sommes en mesure de présenter le protocole d'échantillonnage, les analyses des paramètres physicochimiques et la quantification des molécules pharmaceutiques effectuées sur 125 molécules, permettant de « décrire » la variabilité de l'effluent hospitalier. Du point de vue du traitement, le BaM a été opéré à 40 jours d'âge de boues et l'étude a consisté à évaluer l'effet du temps de séjour hydraulique, les

autres paramètres étant égal par ailleurs. Deux campagnes de traitement ont été menées pour des TSH = à 24 et 48 heures.

D'un point de vue hydraulique les performances de filtration obtenues sont satisfaisantes dans les conditions opératoires adoptées (pas de rétro-lavage, filtration séquentielle). Les performances de traitement sur les paramètres macroscopiques de qualité d'eau restent conformes à des normes de rejet.

Les analyses chimiques quantitatives des molécules montrent que les abattements par le traitement BAM sont très variables, pouvant aller d'un abattement total, à de la « production » de molécules, plaidant en faveur de phénomènes de déconjugaisons. Sur ces mêmes échantillons, des batteries de tests d'écotoxicité, de génotoxicité et de mesure des effets perturbateurs endocriniens ont été appliqués. Ils mettent en évidence un abattement de l'écotoxicité globale, des activités oestrogénique, androgénique et glucocorticoïde, sans modification de l'activité PXR. EFFERVESCENCE, 20-21 novembre 2014- Albasi et al, résumé Des écueils de fonctionnement dus à des dérives de pH et une dénitrification insuffisante ont été mis en évidence, puis corrigés. Les conséquences sur les performances de traitement en termes d'abattement de la toxicité seront présentées.

Du point de vue des traitements tertiaires, des procédés d'oxydation avancée ont été étudiés d'une part avec des solutions synthétiques (solutions de molécules pharmaceutiques) pour la mise au point de conditions opératoires, puis leur efficacité a été testée en laboratoire sur du perméat « réel » du bioréacteur à membrane. L'intégration d'un traitement tertiaire par nanofiltration a aussi été évalué in situ (recyclage du concentrat vers le bioréacteur). Les performances de ces couplages sont en cours d'évaluation par quantification chimique et qualification de l'abattement en molécules cibles ainsi que disparition des impacts écotoxiques et perturbateurs endocriniens. Une conclusion sur la pertinence des diverses combinaison de traitement devrait pouvoir être proposée.

Remerciement : Ce projet est financé par l'ANR CD21 programme 2010 - PANACEE

L. Arpin-Pont<sup>a</sup>, A. Vanhoutte<sup>b</sup>, D. Munaron<sup>b</sup>, A. Fiandrino<sup>b</sup>, D. Hillaire-Buys<sup>c</sup>, O. Mathieu<sup>c</sup>, S. Chiron<sup>d</sup>, C. Boillot<sup>e</sup>, Maria-Jesus Martinez Bueno<sup>d</sup>, A. Piram<sup>d</sup>, E. Gomez<sup>d</sup>, H. Fenet<sup>d</sup>

<sup>a</sup>UMR 5569 Hydrosociences Montpellier, Université Montpellier 1, Montpellier, France;

<sup>b</sup>IFREMER Sète, France;

<sup>c</sup>Département de Pharmacologie Médicale et Toxicologie, Hôpital Lapeyronie, Montpellier, France;

<sup>d</sup>Laboratoire de Chimie de l'Environnement, Aix-Marseille Université, Marseille, France

Contact :

E. Gomez : egomez@univ-montp2.fr

H. Fenet : hfenet@univ-montp1.fr

Depuis une vingtaine d'années, les questions de la présence des résidus de médicaments dans l'eau et de leurs effets potentiels sur l'environnement aquatique suscitent un intérêt croissant. Après utilisation thérapeutique, ceux-ci sont excrétés dans les eaux usées domestiques sous forme active ou de métabolites et sont rejetés dans le milieu récepteur après traitement par les stations d'épurations (STEP). La présence de ces substances dans les eaux de rivières ou les eaux souterraines a été largement documentée (Brausch and Rand, 2011; Lapworth et al., 2012; Pal et al., 2010). Comparativement, peu d'études ont été menées sur le milieu marin, bien que le développement rapide des activités humaines, lié à une urbanisation intensive du littoral, exerce des pressions croissantes sur les écosystèmes côtiers. En effet, les effluents traités rejoignent le milieu marin par les rivières, les ruisseaux (La Farre et al., 2008) ou sont directement rejetés en mer (Fenet et al., 2014). L'objectif est d'étudier la distribution de substances pharmaceutiques au niveau d'un site côtier impacté par les rejets d'un émissaire en mer. La carbamazépine et la venlafaxine, deux médicaments largement prescrits, ont été choisies pour cette étude du fait de leur persistance dans l'environnement. Les concentrations de carbamazépine ont été estimées dans l'eau de mer en utilisant des données de consommation, d'excrétion humaine et en prenant en compte de la diffusion et la dilution en milieu marin. Ces phénomènes ont été simulés grâce à un modèle hydrodynamique adapté (MARS 3D, Ifremer). Les concentrations estimées dans l'eau de mer ont ensuite été comparées aux concentrations environnementales mesurées. La venlafaxine et

ses principaux métabolites ont été recherchés dans les sédiments à proximité de la sortie de l'émissaire et dans des organismes encagés dans le panache d'effluents. Les résultats montrent que les concentrations estimées de carbamazépine étaient proches des concentrations mesurées. Le principal métabolite de la carbamazépine a également été détecté dans l'eau. La simulation des concentrations par le modèle donne des résultats corrects, cette approche semble donc pertinente pour le suivi de molécules mères en milieu marin. Cependant, la prédiction pourrait être affinée en intégrant des données de sorption et dégradation au modèle. Dans les sédiments, seules la venlafaxine et l'O-desmethylvenlafaxine ont été détectées avec des concentrations plus élevées pour le métabolite. Des études de sorption de ces molécules seraient nécessaires pour mieux comprendre le devenir de ces molécules après leur rejet en mer. Dans les moules encagées, la venlafaxine et tous ses métabolites ont été détectés. Ces résultats confirment l'exposition des organismes à ces molécules. Des études complémentaires de bioconcentration dans les moules permettraient de mieux comprendre la distribution de ces molécules dans les organismes.

Brausch, J.M., Rand, G.M., 2011. A review of personal care products in the aquatic environment: Environmental concentrations and toxicity. *Chemosphere* 82, 1518–1532. doi:10.1016/j.chemosphere.2010.11.018

Fenet, H., Arpin-Pont, L., Vanhoutte-Brunier, A., Munaron, D., Fiandrino, A., Martinez Bueno, M.-J., Boillot, C., Casellas, C., Mathieu, O., Gomez, E., 2014. Reducing PEC uncertainty in coastal zones: A case study on carbamazepine, oxcarbazepine and their metabolites. *Environ. Int.* 68, 177–184. doi:10.1016/j.envint.2014.03.025

La Farre, M., Perez, S., Kantiani, L., Barcelo, D., 2008. Fate and toxicity of emerging pollutants, their metabolites and transformation products in the aquatic environment. *Trends Anal. Chem.* 27, 991–1007. doi:10.1016/j.trac.2008.09.010

Lapworth, D.J., Baran, N., Stuart, M.E., Ward, R.S., 2012. Emerging organic contaminants in groundwater: A review of sources, fate and occurrence. *Environ. Pollut.* 163, 287–303. doi:10.1016/j.envpol.2011.12.034

Pal, A., Gin, K.Y.-H., Lin, A.Y.-C., Reinhard, M., 2010. Impacts of emerging organic contaminants on freshwater resources: Review of recent occurrences, sources, fate and effects. *Sci. Total Environ.* 408, 6062–6069. doi:10.1016/j.scitotenv.2010.09.026

CYCLAMED est une association loi 1901 à but non lucratif regroupant l'ensemble de la profession pharmaceutique (pharmaciens d'officine, grossistes répartiteurs et laboratoires pharmaceutiques producteurs de médicaments).

L'association, agréée par les Pouvoirs Publics, a pour mission de collecter et valoriser les Médicaments Non Utilisés (MNU) à usage humain, périmés ou non, rapportés par les patients dans les pharmacies. Toutes les pharmacies françaises sont obligées de récupérer les MNU des ménages\*. L'action de CYCLAMED couvre la France métropolitaine et les DOM.

Les patients doivent rapporter leurs MNU dès la fin du traitement, et après vérification du contenu par l'équipe officinale, ces MNU sont placés dans des cartons CYCLAMED.

Ces cartons sont récupérés par les grossistes répartiteurs, dans le cadre de leurs tournées quotidiennes, et déposés dans des conteneurs situés dans l'enceinte de leur établissement.

Les conteneurs pleins sont ensuite acheminés par des transporteurs vers les 55 unités de valorisation énergétique réparties sur le territoire, afin de produire de l'électricité et de la chaleur pour éclairer et chauffer des logements.

Depuis 2008, CYCLAMED a fait progresser la récolte des MNU de 12.311 tonnes à 14.730 tonnes. Cette progression est très supérieure aux objectifs fixés par notre Ministère de tutelle (+2% par an).

Ce niveau de récolte permet à CYCLAMED d'atteindre un taux de récupération d'environ 70%\*\* par rapport au gisement de MNU existant en France. À noter que ce gisement (évalué depuis 2010) a baissé de manière significative (-18% 2014/2012) traduisant ainsi une consommation de médicaments de plus en plus responsable par les patients.

Thierry MOREAU DEFARGES, Président et Daniel ROBIN, Directeur

\*Loi n°2007-248, art. 32 (JO du 27/2/2007) et décret d'application n°2009-718 du 17/6/2009.

\*\* Source ADEME, 2014.



DELFOSSÉ Vanessa<sup>(1)</sup>, GRIMALDI Marina<sup>(2)</sup>, BALAGUER Patrick<sup>(2)</sup>, BOURGUET William<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup>Centre de Biochimie Structurale, Montpellier, France – bourguet@cbs.cnrs.fr

<sup>(2)</sup>Institut de Recherche en Cancérologie, Montpellier, France – patrick.balaguer@icm.unicancer.fr

Nous sommes quotidiennement exposés à des milliers de polluants environnementaux dont certains peuvent agir comme des perturbateurs endocriniens. Le terme de "perturbation endocrinienne" fait référence à la capacité de certaines substances exogènes à moduler le système hormonal de manière inappropriée et à provoquer des effets délétères sur les organismes vivants tels que des troubles de la reproduction, du comportement, du métabolisme ou encore des cancers. Les perturbateurs endocriniens sont le plus souvent des composés de synthèse produits par l'industrie mais on en trouve également à l'état naturel, notamment dans les plantes et les champignons. Ils ont des structures chimiques généralement très éloignées de celles des hormones naturelles qui rendent la compréhension de leur liaison aux récepteurs nucléaires hormonaux particulièrement difficile.

Dans ce contexte, nous développons un projet pluridisciplinaire original visant à étudier de manière systématique les modes de reconnaissance et d'activation utilisés par les grandes familles de polluants environnementaux (bisphénols, phtalates, parabènes, benzophénones, pesticides, alkylphenols, organoétains, etc.) lors de leur interaction avec leurs récepteurs hormonaux cibles. Pour cela nous utilisons une combinaison d'approches biochimique, cristallographique, biophysique et cellulaire complétée par des essais in vivo. Nos résultats montrent que les composés lient les récepteurs des estrogènes en utilisant des réseaux d'interactions protéine-ligand différents reflétant leurs différences d'activité, d'affinité et de spécificité.

Une application directe de ces résultats dans le domaine de l'environnement est de pouvoir proposer des modifications chimiques des composés existants afin de dissocier leurs propriétés industrielles de leur activité hormonale résiduelle. Ces recherches peuvent avoir également des retombées dans le domaine de la santé car elles permettent de révéler des modes de liaison insoupçonnés pouvant inspirer la conception de nouvelles molécules thérapeutiques.

Le PRSE2 du Languedoc Roussillon a retenu dans son action n°8 l'amélioration de la connaissance sur les rejets de médicaments et la réduction de rejets dans l'environnement. Pour cela L'ARS Languedoc Roussillon a animé un groupe de travail avec des acteurs régionaux. Ce groupe élargi aux professionnels de santé, de l'industrie, de la recherche et des institutions s'est réuni 3 fois. Trois « zones ateliers » ont été choisies en référence au PNMR (Plan National sur les Résidus Médicamenteux).

- 1<sup>ère</sup> zone atelier : le projet PEPSEA, porté par la faculté de pharmacie (Laboratoire Hydrosociences), concerne le comportement et le devenir de la Cabamazépine dans les eaux côtières (molécule modèle).
- 2<sup>ème</sup> zone : projet porté par l'Agence de l'Eau RMC, l'agglomération de Béziers et le syndicat mixte de la vallée de l'Orb. Il vise l'amélioration des connaissances sur les substances émergentes. L'acquisition de connaissances passe notamment par des mesures « entrées »-« sorties » prenant notamment en compte les effluents du CH de Béziers et d'autres établissements de santé du bassin et le lien avec les ventes de médicaments sur la même zone. Un focus particulier est effectué sur les molécules anti-cancéreuses.

- 3<sup>ème</sup> zone : elle est co-pilotée par la LDE et l'ARS. Elle concerne la diffusion des résidus de médicaments sur un bassin versant limité (25Km<sup>2</sup>). Les premières mesures ont permis de mettre en évidence une pollution des eaux de surface plus marquée que pour les eaux souterraines. Une enquête auprès des habitants a mis en évidence que seuls 30% rapportent leurs médicaments périmés à la pharmacie, et 20% les éliminent avec les eaux usées. Les substances vétérinaires analysées ont mis en évidence une substance non prescrite (la Danofloxacin) et pourtant très présente dans les prélèvements.

Ce travail a aussi permis l'émergence d'un « Observatoire des résidus médicamenteux » porté par le Pôle risque interrégional PACA et LR.

Pierre JEANNIN<sup>1</sup>, Céline MARTINEZ<sup>1</sup>, Ana VARGAS-RODRIGUEZ<sup>1</sup> et Paul CRUCIANI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire Central de Sécurité et d'Environnement /Chemistry&BiotechnologyDevelopment of Aramon Sanofi

### Le management des effluents aqueux s'appuie sur 3 niveaux d'action :

- 1 - Tri sélectif des effluents aqueux : la caractérisation fine de chaque effluent en sortie des réacteurs permet de proposer une filière d'élimination (station d'épuration, prétraitement, incinération, ou autres traitement)
- 2 - Management des ressources microbiennes et aide aux stations d'épuration microbiologie classique et analyse par biologie moléculaire
- 3 - Analyse du rejet : recherche de traces de d'API (LC MS/MS, SPE, capteur passif) et tests d'éco-toxicologie standards ou innovants

L'ensemble de ces travaux est réalisé dans les laboratoires de la plateforme dédiée à la problématique HSE, installée sur le site industriel d'Aramon.

LUMARET Jean-Pierre & Nasser KADIRI

CEFE UMR 5175, CNRS - Université de Montpellier - Université Paul-Valéry Montpellier – EPHE, Laboratoire de Zoogéographie, route de Mende, 34199 Montpellier cedex 5

### Proposé pour la Session 2

L'utilisation des médicaments vétérinaires est très largement répandue dans tous les pays du monde, avec des différences de pratiques selon le type d'animal (bovins, ovins, équins, volaille, lapins, poissons, animaux de compagnie ...).

### Ces médicaments appartiennent à plusieurs classes thérapeutiques :

- les anti-inflammatoires, antiallergiques et immunomodulateurs, principalement administrés par injection ou voie orale ;
- les antibactériens et antiseptiques, injectables, oraux, intra-utérins, intramammaires, les prémélanges, et les désinfectants ;
- les antiparasitaires, parmi lesquels on trouve des anthelminthiques, des anticoccidiens, des antimycosiques, des antiparasitaires de l'environnement et des locaux d'élevage, des antiparasitaires externes, sanguins, des antiprotozoaires, des endectocides et des répulsifs.

Ces molécules et/ou leurs métabolites se retrouvent dans les déjections et l'urine, soit directement en champ mais aussi dans les fumiers, les lisiers et les effluents d'élevage, largement utilisés en agriculture. Une partie se retrouve ainsi dans les tissus végétaux, mais aussi dans les eaux de surface et les eaux souterraines. Bien qu'en baisse au cours des dernières années, les tonnages d'antibiotiques utilisés restent considérables. En France (année 2011) le total des ventes s'est élevé à 913,6 tonnes de substance active, avec parmi les utilisateurs les plus importants et par ordre décroissant les porcs (354 t), la volaille (203 t), les bovins (183 t), les brebis et chèvres (62 t), les lapins (71 t). Les types de molécules les plus utilisées étaient les tétracyclines (394 t), les sulfamides (167 t), les pénicillines

(85 t), les macrolides (69 t) et les polymyxines (60 t). La France n'est pas le plus gros consommateur d'antibiotiques en médecine vétérinaire. L'Allemagne vient en tête (1810 t), suivie de l'Espagne (1779 t) et l'Italie (1663 t).

Les antiparasitaires sont moins mobiles, en particulier les lactones macrocycliques (avermectines et milbémycines) qui se retrouvent essentiellement dans les déjections et les fumiers. Dans ce cas le risque environnemental concerne essentiellement la faune coprophage qui participe activement au recyclage des déjections au champ. Mais on ne peut exclure des contaminations du milieu aquatique, en particulier par des avermectines comme la sélamectine qui a été développée pour contrôler les parasites internes et externes des poissons d'élevage.

L'Union européenne exige une évaluation des risques environnementaux liés aux rejets des médicaments vétérinaires, avec des tests sur les organismes non-cibles (principalement mouches et bousiers) exploitant les déjections. En cas d'effets avérés lors des tests de laboratoire, des tests de niveau supérieur sont exigés pour évaluer l'ampleur de ces effets sur l'ensemble de la communauté coprophage (tests en champ ou en mésocosmes). Des études sont en cours afin d'évaluer la robustesse des tests proposés.

## IMS HEALTH

Une politique territoriale responsable en santé et adaptée aux besoins et aux demandes de la population vise à : réduire les inégalités de santé, favoriser l'accès aux soins, intégrer les déterminants de la santé dans les stratégies d'action de tous les acteurs, en particulier environnementales. Utile, efficace et complémentaire de l'action régionale et nationale menée par les autorités de santé et autorités en charge de l'environnement : tels sont les impératifs que les acteurs locaux se doivent d'analyser et de respecter. Pour poser le bon diagnostic, comprendre les incidences santé, pour évaluer et mesurer les résultats dans le temps, mettre en place le bon traitement / les bonnes recommandations, la politique territoriale en santé doit avoir les bons outils et pouvoir répondre aux questions suivantes : Quelles sont les spécificités d'un territoire en matière de besoins en santé? Peut-on avoir des données de consommation médicale pour modéliser les flux de micropolluants pour analyser l'impact sur l'environnement et diminuer les risques ; pour mieux traiter dans les stations d'épurations en entrée et réduire, si possible, à la source les résidus dans l'eau ? Peut-on les analyser et les évaluer au niveau local avec des indicateurs sanitaires simples et robustes? Existe-t-il des écarts ou des inégalités en termes d'accès aux soins qui soient mesurables au sein d'un territoire? Des écarts d'accès aux innovations thérapeutiques? Ou des écarts de parcours de soins? Peut-on observer des profils de consommation des soins qui soient les marqueurs d'une situation particulière, liée aux spécificités du territoire? Ces spécificités et ces écarts sont-ils accentués dans certaines zones du territoire? Ou sur certaines tranches d'âge de la population du territoire? Un territoire peut-il être comparé à d'autres, dont les environnements et les caractéristiques sociodémographiques sont similaires? Peut-on mesurer dans le temps l'impact en santé d'une politique territoriale? Par exemple les éventuels bénéfices en santé d'un programme de rénovation et de réaménagement des logements sociaux à l'échelle de grands quartiers? Ou les bénéfices en santé d'un programme de qualité environnementale? Comment corrélér la consommation de médicaments par molécules pharmaceutiques et la pollution de l'eau ? Les données en santé d'IMS Health sont référencées et utilisées depuis de nombreuses années par les autorités de santé dans tous les pays. Aujourd'hui, IMS Health propose des

méthodes et des outils pour les « Territoires de Santé » et une expertise qui répondent à ces besoins et viennent compléter les informations, souvent partielles, dont disposent les collectivités territoriales et les chercheurs. En France, les données de dispensation collectées dans les 14.000 pharmacies d'officines partenaires d'IMS constituent l'une des sources d'information privilégiée pour l'analyse des territoires. Deux pharmacies sur trois mettent en commun toutes leurs données de vente dans le cadre de ce réseau. Les spécificités d'un territoire en matière de santé peuvent s'analyser au travers de la dispensation des médicaments au sein de briques géographiques regroupant quelques pharmacies d'officine, avec des méthodes robustes et des indicateurs de santé adaptés: niveau de (sur ou sous) consommation de produits psychotropes -somnifères, tranquillisants, antidépresseurs- marqueurs du stress; niveau de (sur ou sous) consommation des produits respiratoires -allergies, toux- marqueurs de la pollution; (sur)poids d'une classe thérapeutique -traitements cardiovasculaires- pour une tranche d'âge et un quartier, marqueur d'un (sur)risque santé spécifique au sein d'un segment de la population; proportion de thérapies innovantes dans la prise en charge des pathologies, marqueur du réel niveau d'accès aux dernières innovations disponibles; analyse géographique des fréquences de renouvellement des traitements du diabète, marqueur de l'observance au traitement et de la qualité du parcours de soin; (sur)poids relatif des prescriptions d'origine hospitalière sur un panier de médicaments de base, ou (sous) poids relatif du panier de médicaments aigus (antibiotiques), marqueurs d'une difficulté d'accès aux soins de ville... Les consommations de produits de santé, prescrits ou non, remboursés ou pas, sont des marqueurs disponibles, factuels, précis, pour construire les indicateurs et des outils qui éclairent la stratégie d'une politique locale en santé. Elles peuvent être combinées et croisées avec d'autres informations disponibles sur le territoire (socio-démographie, démographie médicale) et comparées avec d'autres territoires, et les priorités d'actions se précisent. Avec dix ans d'historiques disponibles, et la possibilité de répéter la même mesure dans le futur, ces méthodes apportent la mesure dans le temps des résultats de l'action publique.

Stéphane Perrin-Bidan Responsable IMS Health  
pour les Autorités de Santé et les Territoires  
sperrin@fr.imshealth.com 0141351013

Benoit ROIG  
Equipe CHROME, Université de Nîmes  
Lucile LALLIÉ  
Pole de Compétitivité Risques et Vulnérabilité  
des Territoires

La présence et le devenir des Résidus de médicaments (RMs) dans l'environnement, notamment dans les eaux (y compris potables), ont été largement décrits dans la littérature scientifique depuis une quinzaine d'années et continuent de l'être. La question majeure qui se pose actuellement concerne le risque que représentent ces produits et leurs métabolites pour la santé des populations et sur l'évolution des écosystèmes.

Des travaux sur l'évaluation des risques environnementaux et sanitaires ont été menés mais ne sont pas satisfaisants, notamment à cause d'un grand nombre d'incertitudes relatives notamment au mode d'exposition considéré, aux effets biologiques pris en compte, aux effets aléatoires des faibles doses sur de longues périodes de temps, ou encore, à la non considération de mélanges et sous-produits de dégradation.

Dans cette situation de doute, des mesures de réduction de la présence des PP dans l'environnement sont envisagées à chaque étape du cycle de vie du médicament (depuis sa production, jusqu'à son rejet dans l'environnement). Ces mesures peuvent aller de la production de nouvelles substances environnementalement plus compatibles (green pharmacy), au développement d'un nouveau procédé de traitement, en passant par une modification des pratiques médicales ou hospitalières (notamment en termes de prescription). Le choix

du mode de réduction ne peut être généralisé et doit tenir compte des spécificités des zones considérées, de la nature et importance de la contamination, de la population, etc. Il est par ailleurs primordial d'avoir une action concertée entre les différents acteurs impliqués afin de trouver la (les) solution(s) la (les) plus adaptée(s).

En parallèle, la presse écrite ou audiovisuelle s'empare régulièrement de la problématique et la traite généralement de manière alarmiste et non objective (en retirant les éléments de leur contexte). Il y a ainsi un besoin urgent d'une meilleure communication et information du grand public sur les produits pharmaceutiques et l'environnement qui soit claire, objective et en relation avec la réalité des connaissances scientifiques.

Dans ce contexte, nous proposons de développer un système d'information sur les produits pharmaceutiques dans l'environnement. Cet « observatoire » aura plusieurs objectifs : (i) donner une vision claire et objective de la problématique à destination de la population (en relation avec les données scientifiques disponibles) ; (ii) référencer les solutions disponibles et les évolutions en termes de réglementation, pratiques, ... (iii) valoriser les initiatives à l'échelle locale, nationale et internationale. Il pourra également servir de mise en relation des demandeurs de solutions avec les solutions disponibles.

# QUELS OUTILS UTILISER POUR QUANTIFIER LA BIODÉGRADATION DES CONTAMINANTS ÉMERGENTS EN AVAL DES STATIONS D'ÉPURATION ?

Marine SOUCHIER<sup>a,b</sup>, Dalel BENALI-RACLOT<sup>b</sup>, David BENANOU<sup>b</sup>, Véronique BOIREAU<sup>b</sup>, Elena GOMEZ<sup>a</sup>, Valérie INGRAND<sup>b</sup>, Claude CASELLAS<sup>a</sup> et Serge CHIRON<sup>a</sup>

<sup>a</sup>UMR HydroSciences 5569, Montpellier Université, 15 Avenue Ch. Flahault, 34093 Montpellier cedex 5, France.

<sup>b</sup>Veolia Recherche et Innovation, Chemin de la Digue, 78603 Maisons-Laffitte.

Tél : +33 411 759 468

e-mail : marine.souchier@veolia.com

## Session 1 : Approches multidisciplinaires pour aborder les questionnements scientifiques

L'occurrence des PPCP au sein des rivières, dont les rejets de STEP sont la cause principale, est aujourd'hui avérée. Au sein de l'environnement, les PPCP sont soumis à plusieurs mécanismes d'atténuation naturels tels que la sorption, la photodégradation ou la biodégradation. La biodégradation est décrite comme le mécanisme principal d'élimination pour bon nombre des molécules sans que l'on puisse aujourd'hui apporter des données quantitatives sur ce processus en raison de l'absence d'outils permettant de distinguer ce mécanisme de dégradation des autres mécanismes d'atténuation naturels. Le travail présenté porte sur le développement de 3 outils moléculaires spécifiques de la biodégradation permettant l'étude de ce mécanisme in-situ à savoir :

### - Le fractionnement isotopique :

Au cours d'une réaction enzymatique, les isotopes légers sont préférentiellement transférés vers le produit induisant un enrichissement de la molécule résiduelle en isotopes lourds. La mesure de la variation isotope léger/isotope lourd de la molécule résiduelle constitue un indicateur de biodégradation. Notre travail a porté sur l'étude du FI du chlore lors de la déchloration microbienne du diclofénac. Le facteur d'enrichissement isotopique du chlore lié à cette réaction a été mesuré et est égal à  $-5 \pm 0.5 \text{ ‰}$  ce qui pourrait permettre une application terrain de cet outil.

### - Le fractionnement énantiomérique (EF)

Il rejoint le concept précédent mais c'est la variation du ratio des énantiomères d'une molécule chirale qui est utilisé comme indicateur de biodégradation puisque la dégradation énantiosélective d'une molécule chirale traduit une action exclusivement enzymatique. La biodégradation du métoprolol a montré un enrichissement de l'énantiomère S sur le terrain et en laboratoire. L'observation d'une relation linéaire entre le pourcentage de biodégradation et la variation de l'EF du métoprolol a prouvé la capacité de cet outil à quantifier la biodégradation.

### - L'évolution du ratio des concentrations « produit de transformation (TP)/ produit parent »

A été étudié comme indicateur de biodégradation. Pour utiliser ce ratio, il faut s'assurer que 1) Le produit de transformation est stable et non commercialisé 2) Que la voie de biodégradation est bien identifiée. L'application de cet outil à l'étude de la biodégradation du triclocarban a été analysée. La mesure du ratio TP/produit parent dans des sédiments a montré une formation significative environnementale des deux isomères du diclocarban, métabolite principal du triclocarban. Les deux isomères répondant aux contraintes énoncées, cet outil constitue donc un bon indicateur de biodégradation du triclocarban.

Ces outils proposés sont chacun spécifique d'une classe de molécules, à savoir les molécules chlorées pour le fractionnement isotopique du chlore, les molécules chirales pour le fractionnement énantiomérique ou les molécules dont les voies de biodégradation sont connues pour le ratio TP/produit parent, et apparaissent donc comme complémentaires. L'étude de la biodégradation via la mise en place d'outils répond à un enjeu environnemental réel qui consiste à appréhender la capacité du milieu naturel à traiter les micropolluants via une connaissance accrue du devenir de ces contaminants dans l'environnement.



# EFFERVESCENCE

MONTPELLIER 2014

## Comité d'organisation

### C. Casellas

UMR HSM, titulaire de la Chaire CONTAMINANTS EMERGENTS

### H. Fenet et E. Gomez

UMR HydroSciences Montpellier

### N. Rampnoux, L. Castillo

Veolia Recherche et Innovation

### J.C. Bligny, Th. Senac, R. Journal

SANOFI

## Contact

### Hélène PETIT

#### Secrétariat EFFERVESCENCE 2014

HydroSciences Montpellier  
Université Montpellier 1, Bât. C  
15, avenue Charles Flahault  
BP 14491  
34 093 Montpellier cedex 05

Tél. 06 74 71 30 81 - Fax 04 11 75 94 61  
mpl.effervescence2014@gmail.com

Avec le soutien de :

