



MÉMOIRE DE STAGE DE FIN D'ÉTUDES

Pour l'obtention du :

CERTIFICAT DE SPECIALITE D'AGROPARISTECH

Dans le cadre de la dominante d'approfondissement METATOX « De l'évaluation à la gestion des risques toxicologiques pour la santé des écosystèmes et de l'Homme »

État des lieux et mise en place d'une méthodologie de hiérarchisation pour les potentiels rejets de résidus de médicaments à usages thérapeutiques humain et vétérinaire sur le bassin versant du Chavanon

Présenté par *Delphine NOTELET*

Soutenu le 02/09/2022

Dirigé par *Éloïse LE ROUX*

Maître de stage au sein de l'organisme d'accueil

Signature :



À : Syndicat mixte d'aménagement et de gestion du Parc naturel régional
de Millevaches en Limousin

Maison du Parc

7, route d'Aubusson - 19 290 Millevaches

Stage effectué du 01/03/2022 au 02/09/2022

Enseignant référent : *Valérie CAMEL*

Engagement de non-plagiat

1. Principes

- Le plagiat se définit comme l'action d'un individu qui présente comme sien ce qu'il a pris à autrui.
- Le plagiat de tout ou parties de documents existants constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
- Le plagiat concerne entre autres : des phrases, une partie d'un document, des données, des tableaux, des graphiques, des images et illustrations.
- Le plagiat se situe plus particulièrement à deux niveaux :
 - Ne pas citer la provenance du texte que l'on utilise, ce qui revient à le faire passer pour sien de manière passive.
 - Recopier quasi intégralement un texte ou une partie de texte, sans véritable contribution personnelle, même si la source est citée.

2. Consignes

- Il est rappelé que la rédaction fait partie du travail de création d'un rapport ou d'un mémoire, en conséquence lorsque l'auteur s'appuie sur un document existant, il ne doit pas recopier les parties l'intéressant mais il doit les synthétiser, les rédiger à sa façon dans son propre texte.
- Vous devez systématiquement et correctement citer les sources des textes, parties de textes, images et autres informations reprises sur d'autres documents, trouvés sur quelque support que ce soit, papier ou numérique en particulier sur internet.
- Vous êtes autorisés à reprendre d'un autre document de très courts passages *in extenso*, mais à la stricte condition de les faire figurer entièrement entre guillemets et bien sûr d'en citer la source.

3. Sanction

En cas de manquement à ces consignes, le jury de soutenance de la DA METATOX se réserve le droit d'exiger la réécriture du document sans préjuger d'éventuelles sanctions disciplinaires.

4. Engagement

Je soussignée *Delphine Notelet* reconnaît avoir lu et m'engage à respecter les consignes de non-plagiat

A *Millevaches*, le 18/08/2022

Signature :



Remerciements

A Éloïse Le Roux et Julie Collet,

pour l'encadrement de ce stage au PNR de Millevaches. Merci à toutes les deux pour votre bienveillance et pour la confiance que vous m'avez accordée. Merci Julie pour tes retours positifs et encourageants, merci Éloïse pour le suivi régulier, tes relectures pertinentes et ta disponibilité.

A toute l'équipe du Parc,

pour l'accueil ces six derniers mois et pour la découverte de la structure PNR dans la bonne humeur et la convivialité. J'adresse un remerciement particulier à Aurélia pour ces temps d'échange sur la thématique santé-environnement.

A Valérie Camel,

enseignante référente à la fois de ce stage et de la formation METATOX, pour le suivi et la disponibilité cette année, et pour les précieux conseils qui m'ont permis de faire (le bon, sans aucun doute) choix de stage.

A Lydie Riera et Gilles Guibaud,

pour leurs conseils avisés et les nombreuses pistes de réflexion qui m'ont permis de ne pas trop m'éparpiller.

A tous les partenaires techniques et financiers du contrat territorial « Chavanon en action »,

sans qui ce stage n'aurait pas pu se réaliser et pour leur présence et réactivité lors de la présentation des résultats de mes travaux.

Au personnel de l'hôpital d'Eygurande ; aux pharmaciens et vétérinaires,

qui ont pris le temps de m'écouter présenter ce projet et accepté d'échanger avec moi malgré des emplois du temps bien remplis. Merci également à ceux qui, trop occupés, ont tout de même pris le temps de me fournir des données par mail. Sans ces personnes, ce travail n'aurait pas pris en compte les spécificités du territoire et aurait perdu de son intérêt.

Table des matières

<i>Remerciements</i>	<i>iii</i>
<i>Table des illustrations</i>	<i>vi</i>
<i>Liste des abréviations</i>	<i>vii</i>
<i>Glossaire</i>	<i>viii</i>
<i>Avant-propos</i>	<i>x</i>
<i>Introduction</i>	<i>1</i>
1 Contexte et objectifs de l'étude	2
1.1 Pourquoi s'intéresser aux résidus de médicaments ?	2
1.1.1 Présence dans l'environnement – les principales voies d'introduction	2
1.1.2 Dispersion et devenir dans l'environnement.....	4
1.1.3 Les potentiels effets associés à la présence de résidus médicaments	5
1.1.4 La place de l'étude écotoxicologique dans les autorisations de mise sur le marché	7
1.2 Les résidus de médicaments dans la politique publique de l'eau	7
1.2.1 Échelon européen : l'Europe et la DCE	7
1.2.2 Application à une échelle plus locale	8
1.2.3 Échelon hydrographique	8
1.3 Émergence d'une problématique : contexte du stage	9
1.3.1 Le cas particulier du bassin versant du Chavanon et des résidus de médicaments	9
1.3.2 Un constat	10
1.3.3 Formation d'un groupe de travail et définition des objectifs du stage	11
2 Démarche mise en œuvre et méthodes utilisées	12
2.1 Identification des acteurs et contact	12
2.2 Obtention de données sur la consommation de médicaments – établissement d'une liste de départ de substances à considérer	13
2.2.1 Entretiens – données de consommation de médicaments	13
2.2.2 Analyse des données de consommation.....	13
2.3 Méthodologie pour la hiérarchisation de la liste de départ	14
2.3.1 État de l'art des méthodes de priorisation existantes	14
2.3.2 Liste de départ.....	15
2.3.3 Phase I : Catégorisation des molécules – Médicaments à usage humain	15
2.3.4 Phase II : Hiérarchisation – Médicaments à usage humain	16
2.3.5 Phase II : le cas particulier des médicaments vétérinaires	17
3 Description des résultats obtenus	19
3.1 Liste initiale bibliographique	19
3.2 Retour sur les entretiens effectués	19
3.3 Résultats de l'analyse des données de consommation	20

3.4	Résultats de la hiérarchisation.....	20
3.4.1	Médicaments humains	20
3.4.2	Médicaments vétérinaires	22
4	<i>Discussion et analyse.....</i>	24
4.1	Discussion des résultats obtenus	24
4.2	Limites du travail	24
4.2.1	Disponibilité des données	24
4.2.2	Limites de la méthodologie de catégorisation et de hiérarchisation	25
4.2.3	Méthodologie moyennement adaptée à l'ANC	26
4.3	Intégration de la problématique des résidus de médicaments dans une vision globale.....	26
4.3.1	Vision environnementale : un enjeu environnemental majeur.....	26
4.3.2	Une vision « OneHealth » encore trop anthropocentrée.....	27
4.3.3	Vision sociétale.....	27
5	<i>Conclusion et perspectives</i>	28
5.1	Conclusion	28
5.2	Perspectives	28

Table des illustrations

Tableau 1 Paramètres recherchés pour établir la liste de départ	15
Tableau 2 Description des catégories utilisées lors de la phase I.....	16
Tableau 3 Résultat des prises de contact pour des entretiens.....	19
Tableau 4 Détail du score de hiérarchisation des 25 premières molécules de la liste de principes actifs à usage humain hiérarchisée	21
Tableau 5 Détail du score de hiérarchisation pour les 25 premières molécules de la liste des médicaments à usage vétérinaire	22
Tableau 6 Niveaux 1 et 2 de la classification ATC.....	38
Tableau 7 Critères pour le calcul du sous-score danger.....	41
Tableau 8 Critères pour le calcul du sous-score exposition.....	41
Tableau 9 Critères pour le calcul du sous-score risque.....	41
Tableau 10 Critères pour le calcul du sous-score mobilité.....	42
Tableau 11 Informations qualitatives relevées au cours des entretiens.....	45
Tableau 12 Résultat de la hiérarchisation pour les molécules à usage humain	47
Tableau 13 Résultat de la hiérarchisation pour les molécules à usage vétérinaire	53
Tableau 14 Présentation de leviers d'action pour limiter la pollution par les résidus de médicaments	60
Figure 1 Schéma simplifié des principales voies de contamination des eaux et des sols par les médicaments à usages humain et vétérinaire.....	3
Figure 2 Localisation du bassin versant du Chavanon par rapport au PNR de Millevaches et au bassin de la Dordogne (Source : OpenStreetMap, PNRML).....	10
Figure 3 Localisation des points d'intérêt sur le bassin versant du Chavanon (Source : OpenStreetMap, PNRML).....	12
Figure 4 Occurrence des résidus de médicaments dans les listes issues de la littérature	19
Figure 5 Représentation des classes ATC1 dans la liste de départ.....	20
Figure 6 Contribution des sous-scores au score final de hiérarchisation les 25 premières molécules à usage humain	22
Figure 7 Contribution des sous-scores au score final de hiérarchisation les 25 premières molécules à usage vétérinaire	23
Équation 1 Calcul de la PEC pour les médicaments à usage humain	16
Équation 2 Calcul du quotient de risque.....	17
Équation 3 Calcul du score final de hiérarchisation.....	17
Équation 4 Calcul de la PEC dans le sol pour les médicaments vétérinaires.....	18
Équation 5 Calcul de la PEC dans l'eau pour les médicaments vétérinaires.....	18
Équation 6 Calcul du coefficient de partage des phases solides et aqueuses dans le sol	18

Liste des abréviations

ANC	Assainissement non collectif
CHPE	Centre hospitalier du Pays d'Eygurande
DCE	Directive cadre sur l'eau
EDCH	Eau destinée à la consommation humaine
EHPAD	Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
EMA	European Medicines Agency
EPIDOR	Établissement public interdépartemental de la Dordogne
EPTB	Établissements publics territoriaux de bassin
INERIS	Institut national de l'environnement industriel et des risques
MNU	Médicament non utilisé
PEC	Predicted environmental concentration (concentration environnementale prédite)
PNEC	Predicted no effect concentration (concentration sans effet pour l'environnement)
PNR	Parc naturel régional
QSAR	Quantitative structure-activity relationship (relation quantitative structure-activité)
SAGE	Schéma d'aménagement et de gestion des eaux
SDAGE	Schéma directeur d'aménagement et de gestion des eaux
STEU	Station de traitement des eaux usées
US EPA	US Environmental Protection Agency (Agence de protection de l'environnement des États-Unis)

Antibiotique <i>Vidal</i>	Substances chimiques, naturelles ou synthétiques qui ont une action spécifique sur les bactéries ou les protozoaires. Elles peuvent les tuer ou empêcher leur prolifération.
Bassin versant <i>Site du « Chavanon en action »¹</i>	Espace géographique dans lequel toutes les eaux de pluie ou de ruissellement s'écoulent dans la même direction, et se rejoignent pour former un cours d'eau ou un lac.
Bioaccumulation	Capacité des organismes à absorber certaines substances chimiques dans tout ou partie de leur organisme, quelle que soit la voie de pénétration dans l'organisme, sans accroissement systématique de la concentration en contaminant lors du passage du biotope à l'organisme.
Bioamplification	Augmentation des concentrations de contaminant dans les organismes au fur et à mesure que l'on progresse le long de la chaîne trophique.
Bioconcentration	Processus par lequel une substance prélevée dans un biotope par un être vivant va se retrouver dans l'organisme de ce dernier à des concentrations supérieures à celles auxquelles elle se trouve dans le biotope.
Médicament <i>Article L.5111-1 du Code de la santé publique</i>	Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'Homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.
Métabolite <i>Académie nationale de Pharmacie</i>	Molécules issues du métabolisme des médicaments dans un organisme vivant (Homme, animal, bactéries...). Ici, ce terme sera utilisé pour définir les molécules issues du métabolisme humain ou animal au cours de l'usage thérapeutique.
Micropolluant <i>Plan national sur les micropolluants</i>	Substance indésirable détectable dans l'environnement à très faible concentration (microgramme par litre voire nano gramme par litre). Sa présence est, au moins en partie, due à l'activité humaine (procédés industriels, pratiques agricoles ou activités quotidiennes) et peut à ces très faibles concentrations engendrer des effets négatifs sur les organismes vivants en raison de sa toxicité, de sa persistance et de sa bioaccumulation.
Psychoanaleptiques	Substances psychotropes considérées comme des excitants psychiques, qui accélèrent l'activité du système nerveux et stimulent l'humeur. Les antidépresseurs, psychostimulants et médicaments contre la démence en font partie.

¹ <https://chavanon-en-action.fr>

Psycholeptiques	Substances psychotropes considérées comme des sédatifs psychiques, qui ralentissent l'activité du système nerveux et ont une action dépressive sur l'humeur. Les antipsychotiques, anxiolytiques, hypnotiques et sédatifs en font partie.
Principe actif <i>Académie nationale de Pharmacie</i>	Composant pharmacologiquement actif d'un médicament qui lui confère sa capacité et sa spécificité pour traiter ou prévenir une maladie.
Produit de transformation <i>Académie nationale de Pharmacie</i>	Espèce chimique issue de la transformation du médicament ou de ses métabolites par des réactions physico-chimiques non biologiques.
Résidu de médicament <i>Académie nationale de Pharmacie</i>	Ensemble des molécules (molécules parents, métabolites et produits de transformation) issues de la production, de l'usage thérapeutique ou de l'élimination des médicaments destinés à un usage thérapeutique humain ou animal.

Avant-propos

Dans ce document, nous nous intéresserons aussi bien aux médicaments à usage et qu'à ceux à usage vétérinaire, et à leurs potentiels impacts sur les écosystèmes des eaux de surfaces. Les risques liés aux résidus de médicaments dans l'environnement concernent d'une part la santé des écosystèmes et d'autre part la santé de l'Homme au travers de la consommation directe ou indirecte d'eau. Si les risques sanitaires humains seront mentionnés, notamment dans la partie bibliographie, ce travail se concentrera principalement sur les risques pour l'environnement.

Par ailleurs, seuls les médicaments chimiques, c'est-à-dire des produits issus de la synthèse chimique, seront étudiés et seront exclus les médicaments immunologiques (vaccins, toxines, allergènes), homéopathiques, à base de plantes...

Introduction

L'accès à ces médicaments, aux soins et à la sécurité sociale ont été à l'origine de la progression considérable du confort et de l'espérance de vie. La France est 8ème dans le classement mondial des pays en termes de consommation de médicaments par habitant (Commissariat général au développement durable, 2022). Concernant le marché vétérinaire, en 2010 la France arrivait en première position dans l'Union européenne et en 2ème position mondiale derrière les États-Unis (Bouvier et al., 2010).

En parallèle, depuis une trentaine d'années, les outils et les techniques de chimie analytique ont également progressé, permettant une détection et une quantification de composés présents à des niveaux d'ultra-trace dans l'environnement. C'est le cas des micropolluants, définis comme des substances détectables dans l'environnement à de très faibles concentrations et dont la présence est, au moins en partie, due à l'activité humaine et qui peut à ces très faibles concentrations engendrer des effets négatifs sur les organismes vivants (Académie nationale de Pharmacie, 2019). Parmi ces micropolluants se retrouvent les résidus de médicaments, terme qui désigne l'ensemble des molécules issues de la production, de l'usage thérapeutique ou de l'élimination des médicaments destinés à un usage thérapeutique humain ou animal (Académie nationale de Pharmacie, 2019). Ce sont des polluants aux sources anthropiques variées, consommés par tous, humains et animaux, introduits généralement non intentionnellement dans l'environnement. Après consommation, les molécules médicamenteuses sont excrétées et se retrouvent ainsi dans l'environnement dans lequel elles peuvent subir diverses transformations. Une récente étude internationale (Wilkinson et al., 2022) montre que l'intégralité des rivières étudiées (dans une centaine de pays différents) sont contaminées par les résidus de médicaments. A titre d'exemple, la carbamazépine, un antiépileptique, est retrouvée à une moyenne de 25,2 ng/L dans la Seine à Paris. Or, si les médicaments sont conçus pour avoir une action spécifique sur l'être humain, leurs impacts sur les autres organismes vivants non ciblés par ces substances sont encore peu connus. Plusieurs études font le lien entre la présence de principes actifs de médicaments et la perturbation des comportements observés chez certains de ces organismes.

Avec plus de 3000 principes actifs à usage humain et 300 à usage vétérinaire disponibles sur le marché français (Afssaps, 2010), il est impossible de quantifier le risque présenté par chacune d'entre elle. Par ailleurs, la consommation de médicaments très dépendante d'un territoire (âge de la population, habitudes de prescription...). Il serait donc pertinent d'établir une liste de molécules sur lesquelles mener une évaluation des risques prioritairement à l'échelle d'un territoire, en considérant les spécificités de ce dernier. Cette liste permettra de comprendre à quelles molécules sont exposés les organismes aquatiques et pourra servir également d'aide à la décision pour la mise en place des actions de réduction du risque environnemental.

Les gestionnaires du bassin versant du Chavanon, partagé entre la Creuse, la Corrèze et le Puy-de-Dôme, se sentent concernés par la question de la pollution par les résidus de médicaments suite à l'observation de perturbations morphologiques sur des poissons demeurées inexplicables. Quelle démarche mettre en place alors pour construire et prioriser cette liste de molécules médicamenteuses sur le bassin versant du Chavanon afin de comprendre quels sont les risques pour les organismes vivants présents dans les eaux de surface ?

Après une présentation du contexte scientifique et bibliographique dans lequel s'inscrit ce travail, nous expliquerons comment nous avons procédé pour obtenir des données de consommation de médicaments représentatives du bassin versant du Chavanon. La méthodologie de priorisation en deux étapes retenues sera ensuite présentée et enfin la liste hiérarchisée obtenue à l'aide de cette méthode sera discutée.

1 Contexte et objectifs de l'étude

1.1 Pourquoi s'intéresser aux résidus de médicaments ?

1.1.1 Présence dans l'environnement – les principales voies d'introduction

1.1.1.1 Voies d'introduction dans l'environnement

La présence des médicaments dans l'environnement est désormais avérée (Wilkinson et al., 2022). Les voies d'introduction dans l'environnement sont nombreuses, avec des contaminations qui peuvent être de nature diffuse ou ponctuelle. Certaines sont communes aux médicaments humains et vétérinaires. Ces différentes voies sont présentées ci-dessous :

- Production pharmaceutique et centres de soins

Pour les médicaments, quelle que soit leur utilisation, la contribution des unités de production en tant que source de pollution a tendance à être négligée alors que les rejets de médicaments peuvent être localement 10 à 100 fois plus concentrés que dans les effluents de STEU (Fick et al., 2009; Phillips et al., 2010).

Les centres de soins et hospitaliers peuvent également être des sources importantes de contamination des eaux usées par les molécules pharmaceutiques, en particulier des molécules utilisées dans les traitements administrés exclusivement à l'hôpital (Langford & Thomas, 2009).

- Consommation et assainissement

Les médicaments suivent classiquement les différentes étapes de la toxicocinétique. Une fois administrés et absorbés, les produits pharmaceutiques sont distribués dans les différents organes et tissus du corps (humain ou animal) et subissent un certain nombre de transformations à des degrés différents. Les médicaments sont biodégradés par des enzymes qui permettent de les transformer au cours de deux étapes en des formes plus polaires et solubles et donc plus faciles à excréter par les urines ou les fèces. Les métabolites et les médicaments qui ne sont pas complètement métabolisés sont excrétés de la sorte (Capdeville, 2011; Zind, 2021). D'après Lienert et al. (2007), pour les 212 principes actifs qu'ils ont étudiés, en moyenne 64% de chaque molécule active est excrété par les urines, dont 42% sous forme de métabolites, et 35% par les fèces. Il existe toutefois une grande variabilité à la fois entre classes thérapeutiques, au sein de chacune d'elle et parfois même entre plusieurs médicaments qui contiennent la même substance active.

Dans le cas d'une consommation humaine, ces résidus de médicaments (RdM) se retrouvent alors dans les eaux usées. Ces dernières peuvent être déversées directement dans le milieu naturel, notamment en cas d'absence de raccordement au réseau d'assainissement, ou dirigées vers des stations d'épuration des eaux usées (STEU) ou des réseaux d'assainissement individuels (ANC). Les STEU n'ayant initialement pas été conçues pour traiter de telles pollutions, les RdM ne sont que partiellement retenus ou abattus. Et lorsque les STEU peuvent abattre les substances médicamenteuses, c'est avec une variabilité élevée qui dépend de la molécule, de la technique d'assainissement (boues actives, phytoépuration...) et même des conditions météorologiques (Langford & Thomas, 2009). Les molécules pharmaceutiques non éliminées au cours de ces traitements se retrouvent alors dans les milieux aquatiques dans lesquels sont rejetées les eaux traitées faisant ainsi des STEU une voie majeure d'introduction des RdM dans le milieu naturel (Capdeville, 2011).

Le traitement des eaux usées dans les STEU génère des boues dans lesquelles les polluants peuvent être piégés selon leurs caractéristiques physico-chimiques. Ces boues peuvent servir à enrichir les sols agricoles par épandage. Les RdM peuvent alors se retrouver à la fois dans les compartiments terrestre (Capdeville, 2011).

En France, 15 à 20% de la population est concernée par l'ANC (*ecologie.gouv.fr*, 2021). Il s'agit de foyers isolés ou éloignés, non raccordés à un réseau public des eaux usées. Après un passage dans une fosse toutes eaux, et un traitement primaire par décantation des matières en suspension et rétention des éléments flottants, les eaux usées sont traitées biologiquement et parfois mécaniquement par des microstations d'épuration ou des filtres. Elles sont par la suite infiltrées dans le sol, si la perméabilité de ce dernier le permet. La contribution de l'ANC à la contamination des compartiments environnementaux par les RdM reste peu étudiée pour le moment. Certaines études soulignent cependant que l'infiltration dans le sols des résidus de médicaments non dégradés pourrait impacter la qualité des eaux souterraines et ainsi les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH) (Idder, 2012).

Dans le cas d'une consommation vétérinaire, les RdM contenus dans les excréments sont directement en contact avec le sol en cas de pâturage, ou peuvent se retrouver dans les déchets d'élevage (lisier, fumier) qui sont stockés avant l'amendement des sols (Capdeville, 2011; Kemper, 2008). A l'instar des boues de STEU, les produits pharmaceutiques qu'ils contiennent sont alors dispersés dans l'environnement.

Dans le cas particulier de la pisciculture, les médicaments utilisés (généralement des antibiotiques) sont introduits directement dans le milieu aquatique, et souvent à titre préventif (Haguenoer, 2010). Les poissons n'ingèrent qu'une partie des médicaments qui leur sont administrés via l'alimentation, le reste des principes actifs reste dans l'eau ou sont adsorbés dans les sédiments (Idder, 2012).

- Stockage et élimination

Le retour en pharmacie des médicaments non utilisés (MNU) est préconisé pour une prise en charge par l'éco-organisme Cyclamed® dans le cadre de la responsabilité élargie du producteur. Lorsqu'un consommateur ne suit pas ces recommandations et jette ses MNU dans un évier ou des toilettes, ces médicaments se retrouvent alors dans les eaux usées et suivent le même circuit que s'ils avaient été consommés. Un autre moyen de se débarrasser de MNU serait de le jeter avec les déchets ménagers. Les MNU se retrouvent alors soit incinérés, soit dans des décharges. Dans ces dernières les sols et les eaux de surface avoisinantes peuvent être contaminées par lixiviation (Capdeville, 2011). Il est cependant difficile de quantifier la part de la population qui se défait de ses médicaments non utilisés par de telles voies.

L'étude SIPIBEL-RILACT² fait l'état des lieux des publications concernant les pratiques individuelles de gestion des MNU : elles sont peu nombreuses (Toussaint & Harpet, 2016). Selon une étude de l'Institut BVA réalisée pour Cyclamed®, « 9 Français sur 10 déclarent déposer leurs [MNU] chez le pharmacien, dont 51% [...] systématiquement » mais rares sont les publications sur les pratiques individuelles de gestion des MNU (Wilmouth, 2021).

La Figure 1 reprend sous la forme d'un schéma simplifié les principales voies de contamination venant d'être présentées.

² Projet du site pilote de Bellecombe – Risques et leviers d'actions relatifs aux rejets de médicaments, détergents et biocides.

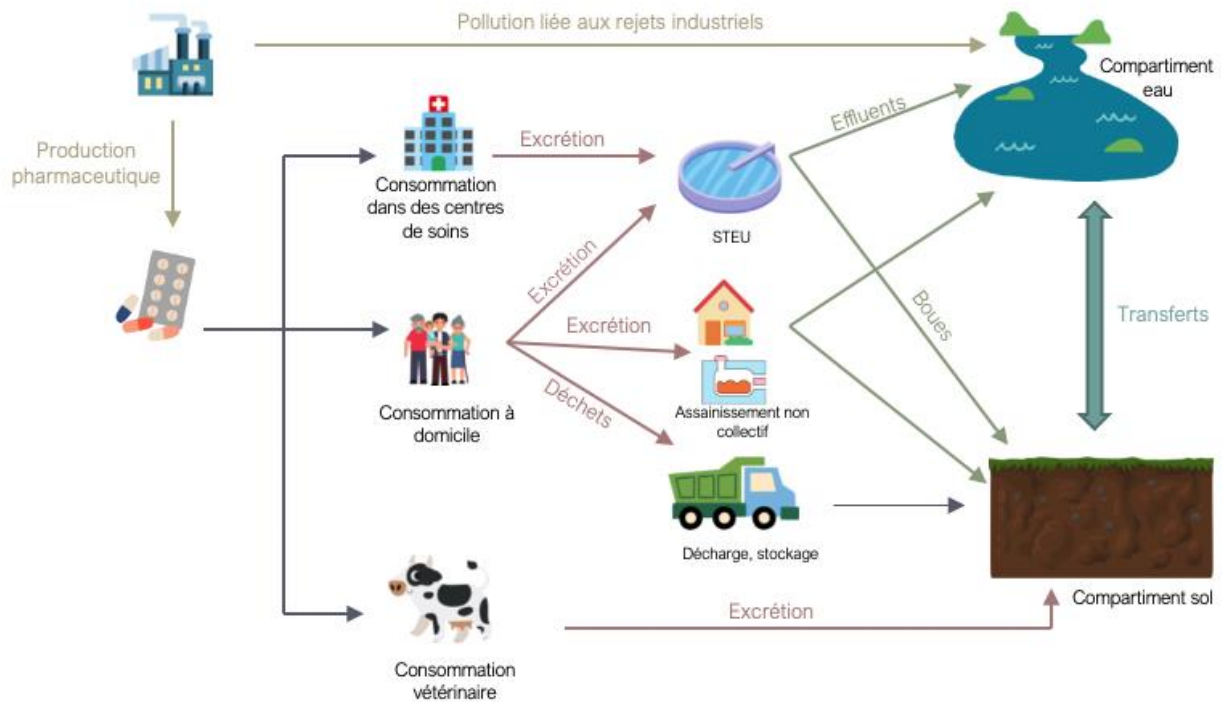


Figure 1 Schéma simplifié des principales voies de contamination des eaux et des sols par les médicaments à usages humain et vétérinaire

1.1.2 Dispersion et devenir dans l'environnement

1.1.2.1 Dispersion

La dispersion des résidus de médicaments vers les compartiments de l'environnement est conditionnée par leurs propriétés physico-chimiques, parmi lesquelles :

- Le pKa. En fonction de sa valeur et du pH du milieu étudié, la forme acide ou basique de la molécule prédominera, entraînant des interactions différentes dans le milieu.
- Le coefficient de partage octanol-eau K_{ow} : constante de partage à l'équilibre du soluté mis en présence d'un mélange non miscible d'eau et d'octanol. Une valeur élevée traduit le risque de bioaccumulation, par accumulation dans les graisses. La substance est dite liposoluble si $\log K_{ow} > 3$ (Tissier et al., 2005) et bioaccumulable si $\log K_{ow} > 4,5$ d'après le guide de l'EMA (European Medicines Agency) pour l'évaluation du risque (Committee for medicinal products for human use, 2006). La bioaccumulation pourra résulter en une bioamplification générant des doses pouvant devenir dangereuses dans les niveaux hauts de la chaîne trophique.
- Le coefficient de partage carbone organique-eau K_{oc} : constante de partage entre la fraction de carbone organique et l'eau dans le sol, les boues ou les sédiments. Il permet de prévoir la distribution d'un composé entre la phase liquide et la phase solide des sols, boues et sédiments. D'après (Tissier et al., 2005), une substance est dite significativement adsorbable si son $K_{oc} > 1\ 000$.
- La solubilité S d'une substance dans l'eau : concentration de saturation dans l'eau à une température donnée. Elle renseigne sur la polarité de la molécule et sa capacité à être extraite par un solvant aqueux. Une substance est considérée comme non soluble si $S < 1\ \text{mg/L}$ (Tissier et al., 2005).

Ces caractéristiques physico-chimiques permettent de prévoir le devenir des molécules. Par exemple, une molécule hydrophobe ($\log K_{ow} > 3$), adsorbable sur le carbone organique des boues ($K_{oc} > 3$) mais faiblement voire non soluble dans l'eau ($S < 1\ \text{mg/L}$) sera immobilisée dans les boues de STEU, la phase solide du sol et sera ainsi moins mobile dans l'eau.

1.1.2.2 Devenir

Après diffusion dans les différents compartiments de l'environnement, les résidus de médicaments subissent différentes transformations physico-chimiques et biologiques, dont certaines peuvent également être observées dans les STEU (Zind, 2021) :

- Le rayonnement solaire peut être à l'origine de réactions menant à la dégradation des résidus de médicaments. Cette **photodégradation** peut être initiée par le rayonnement ou par des radicaux chimiques oxydants (Espinosa, 2022; Zind, 2021). Dans les eaux soumises au rayonnement solaire, elle semble être une voie majeure de l'élimination des résidus de médicaments (Fatta-Kassinos et al., 2011; Packer et al., 2003) dont l'efficacité est conditionnée par de nombreux facteurs abiotiques et environnementaux (Fatta-Kassinos et al., 2011). Ce processus a également lieu dans les STEU mais dans une moindre mesure (Zind, 2021).
- L'**hydrolyse** intervient de façon importante dans l'atténuation de la pollution des milieux aquatiques par les résidus de médicaments et dépend également de nombreux facteurs environnementaux (Idder, 2012). Ces molécules possèdent généralement des groupements fonctionnels hydrolysables et sont en contact avec l'eau tout au long de leur cycle (Zind, 2021).
- Les microorganismes présents dans les eaux de surface peuvent contribuer à la **biodégradation** des résidus de médicaments, à condition que leur activité ne soit pas impactée par la toxicité de ces produits (Capdeville, 2011).
- Les médicaments partiellement métabolisés et leurs **métabolites** subissent alors des transformations biologiques et physico-chimiques lors de leur passage dans les réseaux d'assainissement puis lors de leur diffusion dans l'environnement. Il en résulte la formation de **produits de transformation** qui s'ajoutent aux métabolites, parfois en concentrations supérieures à la molécule mère (Zind, 2021 ; Académie nationale de Pharmacie, 2019) et dont les effets peuvent s'avérer plus toxiques, comme pour certains produits de transformation du naproxène (Fatta-Kassinos et al., 2011). Il est difficile d'identifier tous ces sous-produits et la majorité des méthodes analytiques publiées concentrent encore leur attention sur les molécules mères.

1.1.3 Les potentiels effets associés à la présence de résidus médicaments

1.1.3.1 Pour l'environnement

Les médicaments sont synthétisés dans le but d'avoir une action sur les fonctions biologiques des êtres humains ou des animaux, selon l'usage, et ce à de faibles concentrations. Lorsqu'ils se retrouvent dispersés dans l'environnement, des organismes non-cibles de ces médicaments se retrouvent alors exposés chroniquement à ces molécules. Cette exposition peut être à l'origine de perturbations ou d'effets néfastes :

- Effet perturbateur endocrinien (PE)

L'une des préoccupations relatives à la présence de résidus de médicaments dans le milieu aquatique est la capacité à interférer avec le système endocrinien des espèces présentes et produire des effets indésirables. Selon Ebele et al. (2017), les hormones sexuelles et de croissance et les glucocorticoïdes font partie des classes de médicaments susceptibles d'avoir un effet perturbateur endocrinien. Vandenberg et al. (2012) rappelle que pour les PE, les effets des faibles doses ne peuvent être prédits par les effets observés à des doses élevées et les mécanismes d'actions sont plus difficilement connus.

Kidd et al. (2007) ont mené une étude sur 7 années sur l'exposition chronique à de faibles concentrations d'éthinylestradiol (contenue dans la pilule contraception) du poisson sauvage *Pimephales promelas* au Canada qui a conclu que la concentration d'œstrogènes observées dans les eaux douces des lacs peuvent avoir un impact sur la durabilité des populations de de l'espèce considérée en entraînant sa quasi extinction.

- Perturbation du comportement

Les composés pharmaceutiques peuvent s'avérer non nuisibles directement pour la santé des espèces aquatiques exposées, mais peuvent altérer leurs comportements individuels, ce qui peut engendrer une modification dans la dynamique à l'échelle de la population. Ainsi, l'exposition de larves de poisson zèbre à la rispéridone, un antipsychotique, perturbe leur comportement : elles sont plus mobiles et par conséquent plus vulnérables aux prédateurs car plus exposées, ce qui entraîne une plus forte mortalité (Kalichak et al., 2017).

- Le cas des anticancéreux

Les médicaments anticancéreux méritent une attention particulière. Légalement reconnue depuis 1970, l'hospitalisation à domicile se généralise depuis (Magnier et al., 2020) et avec elle la consommation d'anticancéreux à domicile, facilité par l'essor des traitements anticancéreux par voie orale. En conséquence, les rejets sont beaucoup plus diffus, ne faisant plus forcément des hôpitaux la source principale d'émission (Besse et al., 2012; Guerreschi, 2019). Au vu l'intention de leur utilisation et de leur mode d'action, il semble légitime de s'interroger sur les potentiels effets cytotoxiques, génotoxiques, mutagènes, carcinogènes, tératogènes et même perturbateur endocrinien des anticancéreux. Si la présence de plusieurs dizaines d'anticancéreux dans les milieux aquatiques est désormais prouvée (Espinosa, 2022), le manque de données quantitatives ne permet pas encore de tirer de conclusions tranchées sur le risque que ces molécules représentent pour l'environnement (Besse et al., 2012).

1.1.3.2 Pour l'Homme

La France bénéficie de filières de potabilisation modernes et efficaces qui utilisent notamment de puissants oxydants comme le charbon actif ou l'ozone. Les risques sont généralement considérés comme faibles voire négligeables pour l'Homme au travers de la consommation d'eaux destinées à la consommation humaine (EDCH) selon plusieurs études internationales (Fick et al., 2009; Haguenoer, 2010). Les données sur la contamination indirecte, par l'alimentation par exemple, après bioaccumulation suite à l'épandage ou l'irrigation sont cependant peu nombreuses. Par ailleurs, certaines bactéries initialement sensibles aux traitements antibiotiques peuvent développer une résistance face à ces traitements (Académie nationale de Pharmacie, 2019; Anses, 2020; Idder, 2012). Ce phénomène d'antibiorésistance est une préoccupation majeure de santé publique car il peut engendrer une diminution de l'efficacité des traitements en cas d'infection.

1.1.3.3 Multi-exposition aux polluants

Les résidus de médicaments ne sont qu'une classe de micropolluants, et de polluants en général, parmi d'autres dans le milieu aquatique. Le risque présenté par ces mélanges complexes est très difficile à établir et encore peu étudié et pris en considération. Au vu de cette multi-exposition, on ne peut attribuer des effets néfastes à une seule molécule avec certitude. L'observation d'une perturbation endocrinienne pour la faune aquatique ne saurait par exemple être attribuée à la seule présence des hormones des médicaments de contraception. En effet, on retrouve dans le milieu aquatique de nombreux autres substances susceptibles de perturber le système endocrinien, comme les phtalates ou les retardateurs de flamme bromés (Espinosa, 2022; Idder, 2012).

1.1.4 La place de l'étude écotoxicologique dans les autorisations de mise sur le marché

Les médicaments sont évalués de façon rigoureuse avant leur commercialisation à l'aide de dossiers d'autorisation de mise sur le marché (AMM) qui visent à démontrer la qualité, la sûreté et l'efficacité du médicament. La régulation du médicament ne prend en compte la toxicité pour l'environnement que depuis 2006 avec l'article 8 de la Directive 2001/83/CE. L'article indique que doit être joint au dossier d'AMM « s'il y a lieu [...] [une] indication des risques potentiels que le médicament pourrait présenter pour l'environnement ». Un guide de l'EMA donne les lignes directrices pour une évaluation du risque environnemental (ERE) en deux étapes (Committee for medicinal products for human use, 2006). La première, appelée phase I, consiste à calculer une concentration prévisionnelle dans l'environnement (PEC) et si celle-ci est inférieure à 10 ng/L, l'ERE conclut à un risque négligeable pour l'environnement et s'arrête là. Sinon, l'ERE se poursuit avec la phase II qui correspond aux étapes classiques d'identification et caractérisation du danger. Avec cette méthode, pour de nombreux médicaments, la phase II n'est pas réalisée et l'impact environnemental non évalué (Bouvier et al., 2010). De plus, seules les AMM de médicaments nouveaux et les modifications majeures sont concernées par cette obligation d'ERE.

Si pour les médicaments vétérinaires le risque d'effets indésirables sur l'environnement est pris en compte dans le rapport bénéfice-risque, la décision de délivrance pour le médicament à usage humain s'appuie sur un rapport bénéfice-risque défini comme « l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament au regard du risque, ce risque étant compris comme tout risque pour la santé du patient ou la santé publique lié à la qualité, à la sécurité ou à l'efficacité du médicament » (Bouvier et al., 2010). En conclusion, l'AMM d'un médicament à usage humain ne saurait être refusée pour motif de potentielle atteinte à l'environnement.

1.2 Les résidus de médicaments dans la politique publique de l'eau

1.2.1 Échelon européen : l'Europe et la DCE

La politique publique de l'eau s'inscrit dans un cadre européen depuis la Directive cadre sur l'eau (DCE) 2000/60 du 23/10/2000. Elle définit un cadre européen pour la gestion et la protection des eaux par grand bassin hydrographique, dans le but de rendre cohérentes les différentes politiques dans le domaine de l'eau.

Le « bon état d'une eau de surface » est défini comme « l'état atteint par une masse d'eau de surface lorsque son état écologique et son état chimique sont au moins "bons" ». L'état écologique est l'expression de la qualité de la structure et du fonctionnement des écosystèmes aquatiques associés aux eaux de surface par rapport à des conditions de référence représentatives d'une eau de surface pas ou très peu influencée par l'activité humaine. Quant à l'état chimique, il est défini comme « bon » ou « pas bon » au regard du respect des normes de qualité environnementales (NQE). Les substances contrôlées sont les « substances dangereuses prioritaires » et « substances prioritaires » listées aux annexes IX et X. Aucun principe actif de médicament n'est inclus dans ces listes initiales de substances surveillées. Dans la dernière révision (Directive 2013/39/CE) apparaît cependant pour la première fois une liste de vigilance qui doit permettre de faciliter la surveillance des milieux aquatiques. Elle comporte 6 principes actifs de médicaments, surtout des antibiotiques.

Concernant les EDCH, la Directive 98/83/CE qui s'applique ne fait pas mention des résidus de médicaments, son projet de refonte non plus (Académie nationale de Pharmacie, 2019).

1.2.2 Application à une échelle plus locale

Au niveau national, pour se conformer à la DCE, les États-membres mettent en vigueur des dispositions législatives, réglementaires et administratives. En France, la transposition des obligations de cette directive européenne dans le droit se traduit par la loi n°2004-338 du 21/04/2004 qui vient modifier et compléter certains articles du code de l'environnement mais sans mention des médicaments ou de leurs résidus.

Le problème de la contamination des eaux par les résidus médicamenteux émerge à partir du Grenelle de l'environnement de 2007 au cours duquel est évoquée la question de la maîtrise de ces risques émergents. Cependant, pour retrouver des molécules médicamenteuses dans les lignes du droit français, il faut attendre l'arrêté du 25 janvier 2010 établissant le programme de surveillance de l'état des eaux, modifié par l'arrêté du 7 août 2015 qui définit les « substances pertinentes à rechercher dans l'eau » (SPAS). Une dizaine de molécules médicamenteuses et résidus y figurent. Comme pour la liste de vigilance de la DCE, cette liste n'est pas un support pour l'évaluation de la qualité des eaux de surface mais permet, entre autres, de « préciser les niveaux de présence et de risque associés à ces substances, en vue d'une possible inclusion dans les listes de polluants spécifiques ».

Le gouvernement a commencé à s'intéresser à la problématique des résidus de médicaments, et plus largement à celle des micropolluants, par la mise en place de plusieurs plans nationaux qui intègrent plus ou moins cette problématique. Le Plan national santé-environnement (PNSE) chapeaute plusieurs plans nationaux relatifs à la pollution chimique. Le PNSE4 a pris la suite du PNSE3 pour la période 2020-2024. Ce plan interministériel se fonde sur le concept « One Health, une seule santé », c'est-à-dire qu'il favorise une approche systémique des liens entre santé et environnement. Plusieurs autres plans découlent de ces PNSE successifs. A la suite de la publication du PNSE3 et de la stratégie nationale sur les PE (Ministère de l'environnement, de l'énergie et de la mer et al., 2020), le plan micropolluants 2016-2021 est né de la fusion du plan micropolluants 2010-2013 avec d'anciens plans et vise à répondre aux objectifs de bon état des eaux fixés par la DCE.

On peut souligner également l'existence du Plan national sur les résidus de médicaments dans les eaux (2011-2015). Celui-ci a précédé le Plan micropolluants. L'un des grands objectifs de ce plan était de définir une méthode de hiérarchisation des molécules et métabolites afin de dresser une liste de polluants pour lesquels les travaux devaient être engagés en priorité. Cette action est restée inachevée, principalement à cause de la faible disponibilité de certaines données sur les médicaments mais le PNSE insistait sur l'importance de « travailler sur la disponibilité et le partage de données permettant de connaître le danger et l'exposition pour les résidus de médicaments humains et vétérinaires dans les eaux » (Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes et al., 2015).

1.2.3 Échelon hydrographique

La DCE prévoit que chaque État-membre prépare, pour chaque district hydrographique, un plan de gestion des ressources en eau et des milieux aquatiques. Les schémas directeurs d'aménagement et de gestion des eaux (SDAGE) sont la traduction de ces plans à l'échelle des bassins hydrographiques. Ils fixent pour 6 ans les orientations fondamentales d'une « gestion équilibrée » et « durable » de la ressource en eau et des objectifs de qualité et de quantité des eaux afin d'atteindre les objectifs attendus par la DCE. C'est le SDAGE Adour-

Garonne qui fait office de document de référence sur le territoire étudié, le bassin du Chavanon faisant partie de ce grand bassin hydrographique.

Le SDAGE se décline en schéma d'aménagement et de gestion des eaux (SAGE), à l'échelle d'un périmètre hydrographique cohérent. Cet outil de gestion de l'eau prend en compte les spécificités du bassin pour concilier à la fois la préservation des ressources en eau et des milieux aquatiques, le développement local et l'aménagement du territoire. C'est ici le SAGE Dordogne-amont qui s'applique. Il est en cours d'élaboration par l'établissement public territorial du bassin de la Dordogne (EPIDOR).

Les résidus de médicaments ne sont que rarement l'objet de l'attention directe de tous ces plans, schémas et programmes. Ils restent cependant concernés par ces textes car inclus dans la famille des micropolluants. Les actions proposées, inscrites dans des objectifs de réduction des émissions de micropolluants pertinents dans les milieux aquatiques, de consolidation et de partage des connaissances, de surveillance de l'exposition ainsi que d'information et de sensibilisation des usagers et prescripteurs, sont donc applicables.

1.3 Émergence d'une problématique : contexte du stage

1.3.1 Le cas particulier du bassin versant du Chavanon et des résidus de médicaments

Le bassin versant du Chavanon est une zone dite de tête de bassin versant qui alimente la Dordogne, autrement dit une zone de sources dont la qualité des eaux est présumée supérieure. Il existe donc une certaine responsabilité de ces territoires vis-à-vis de la qualité des eaux à l'aval. Cependant les activités humaines (agriculture, sylviculture, étangs...) peuvent dégrader l'état écologique de ces cours d'eau. La Figure 2 situe le bassin versant du Chavanon par rapport à celui de la Dordogne et par rapport au périmètre du Parc naturel régional de Millevaches.

Ce territoire de sources considérées encore préservées est rural et peu dense. 9 625 habitants de 29 communes sont répartis sur un territoire de 400 km², soit une densité de 24 hab/km² contre 105,5 au niveau national (d'après les données de l'Insee visualisée avec la cartographie interactive de l'Observatoire du territoire³). La problématique des résidus médicamenteux n'est donc, à première vue, pas une priorité.

Cependant, la part de la population âgée est élevée : 28,5% de plus de 70 ans contre 13,9% au niveau national. C'est une population susceptible de consommer plus de médicaments que la population générale. Autre spécificité : c'est un territoire sur lequel l'activité agricole est présente, et notamment l'élevage, surtout bovin. Cela pourrait être une source d'introduction de médicaments vétérinaires dans l'environnement. Enfin, s'il n'y a pas de production pharmaceutique sur le territoire, un centre hospitalier, celui du Pays d'Eygurande (CHPE) est implanté sur le bassin, ainsi que plusieurs établissements hospitaliers pour personnes âgées dépendantes (EHPAD). Ces centres de soins concentrent la consommation de médicaments.

³ <https://www.observatoire-des-territoires.gouv.fr/outils/cartographie-interactive/#c=zonage>

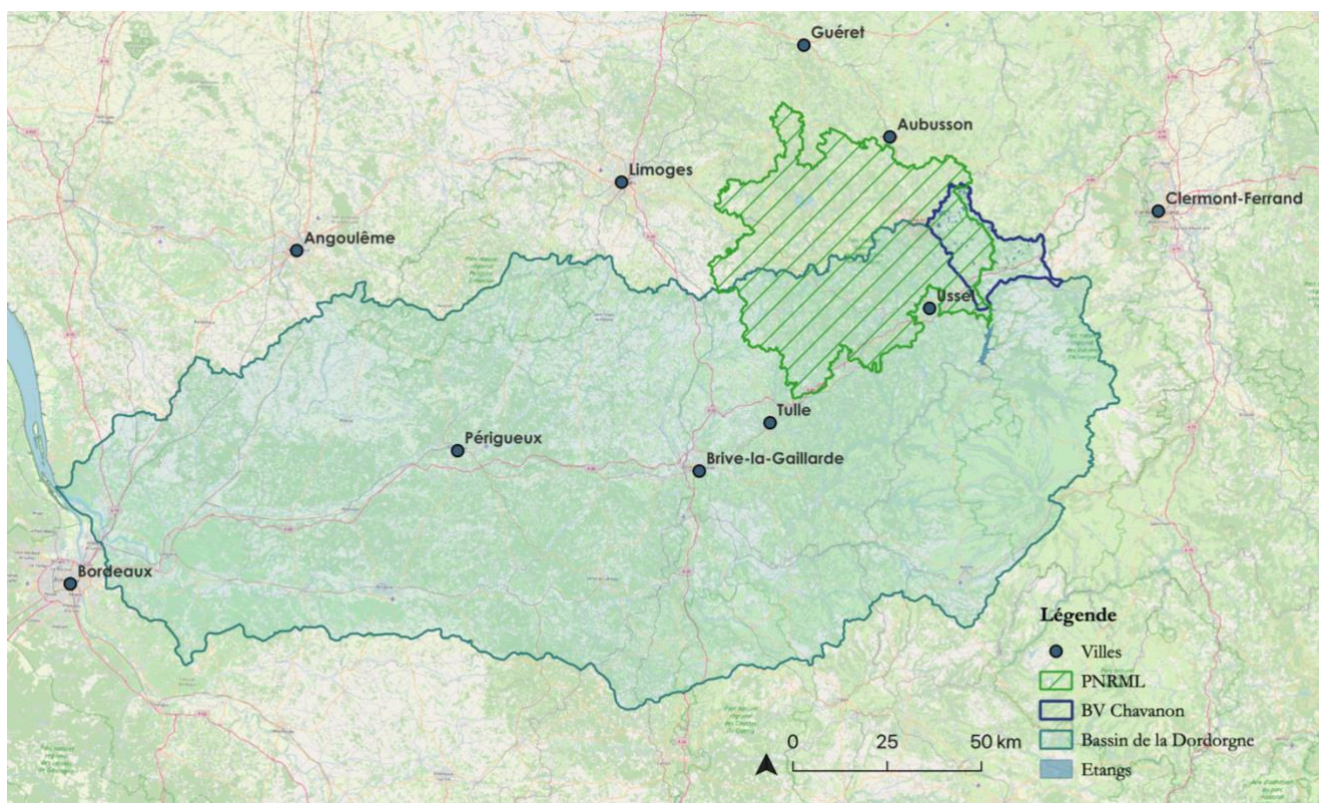


Figure 2 Localisation du bassin versant du Chavanon par rapport au PNR de Millevaches et au bassin de la Dordogne (Source : OpenStreetMap, PNRML)

1.3.2 Un constat

Parmi les missions des Parcs naturels régionaux (PNR) définies dans l'article R.333-1 du Code de l'environnement figure celle de « réaliser des actions expérimentales ou exemplaires [...] et contribuer à des programmes de recherches ». De plus, l'une des mesures phare de la charte du PNR de Millevaches a pour objectif d'« améliorer la connaissance et suivre la qualité des eaux et des milieux ». Le PNR de Millevaches a ainsi pris l'initiative de porter un projet de contrat territorial, « Chavanon en action »⁴, aux côtés d'une vingtaine de partenaires. Ce programme est un outil de l'Agence de l'eau Adour-Garonne destiné à préserver et restaurer les milieux aquatiques et les zones humides à l'échelle d'un bassin versant. Le but de ce programme est d'impulser une dynamique collective basée sur le volontariat et de mutualiser les connaissances, les compétences et les moyens pour une gestion équilibrée des milieux aquatiques.

Un premier contrat a été signé pour la période 2015-2020. Le principal objectif de ce contrat était d'atteindre le bon état des eaux fixé par la DCE. Afin d'évaluer et de suivre l'état des masses d'eau, un réseau de stations de mesures a été mis en place, permettant de faire des suivis physico-chimiques, thermiques, biologiques ou encore piscicoles. Les pêches électriques d'inventaire et de suivi ont révélé un affaiblissement des populations piscicoles et la présence de poissons présentant des déformations sur une station de suivi de la rivière Chavanon (station Chavanon La Cellette).

⁴ Site internet du contrat : <https://chavanon-en-action.fr/>

Lors de la reprogrammation du contrat territorial pour la période 2021-2025, les partenaires se sont réunis pour discuter de cette problématique. Les suivis effectués ne permettant pas d'expliquer ces perturbations morphologiques, les micropolluants sont apparus comme une explication possible. La présence du centre hospitalier du Pays d'Eygurande (CHPE) en amont de la station de suivi a poussé à s'intéresser plus spécifiquement aux résidus de médicament. Le CHPE est en effet un établissement de référence en soins psychiatriques dont la capacité peut atteindre 100 lits. L'hypothèse selon laquelle ces perturbations piscicoles pourraient être liées à des rejets de molécules médicamenteuses dans les milieux aquatiques a alors été émise et une étude a été initiée, afin la vérifier.

L'université de Limoges a réalisé un premier diagnostic sur les résidus de médicaments du bassin versant du Chavanon en 2021 en réalisant notamment une campagne de mesures pendant l'été 2021 avec des échantillonneurs passifs (POCIS). Ce diagnostic préliminaire a permis de conclure de l'importance de chercher des molécules spécifiques à la consommation de médicaments du territoire étudié (hôpital mais également autres contributeurs) afin d'établir un lien entre la présence de substances pharmaceutiques dans le cours d'eau et les constats observés sur la faune piscicole du Chavanon.

1.3.3 Formation d'un groupe de travail et définition des objectifs du stage

Le PNR de Millevaches, en partenariat avec l'Établissement Public Territorial de la Dordogne (EPIDOR) et l'Université de Limoges, en concertation avec l'ensemble des partenaires et au vu des conclusions de ce diagnostic, a décidé de poursuivre cette étude sur ce bassin versant pilote. Pour le Parc, cette étude s'inscrit dans le cadre du volet « amélioration des connaissances » du second contrat de progrès territorial et répond aux attentes de la région Nouvelle-Aquitaine et de sa feuille de route Néo Terra⁵ dédiée à la transition énergétique et écologique et son ambition de « préserver et protéger la ressource en eau ». Ce document servira de support pour l'écriture du nouveau contrat Parc qui devra se faire avec une approche « One Health, une seule santé ».

L'objectif de cette étude est de réaliser un état des lieux des résidus médicamenteux pouvant être présents dans les milieux aquatiques du bassin versant du Chavanon au travers de l'établissement d'une liste ciblée de molécules. Afin de prendre en considération les difficultés soulignées lors de l'étude préliminaire et en raison du très grand nombre de molécules disponibles sur le marché, des entretiens réalisés auprès des divers acteurs du secteur médical et paramédical ainsi qu'auprès des vétérinaires permettront de prendre en compte les spécificités du territoire. Cette liste a ensuite été hiérarchisée avec des critères pertinents. Cette liste devra permettre d'organiser de futures campagnes d'échantillonnage afin de déterminer quelles molécules sont présentes et en quelles quantités sur le bassin versant du Chavanon puis établir un plan d'action pour réduire la pollution liée à la présence de résidus médicamenteux dans les eaux.

⁵ <https://www.neo-terra.fr/feuille-de-route/>

2 Démarche mise en œuvre et méthodes utilisées

2.1 Identification des acteurs et contact

Après un travail bibliographique qui a permis d'établir une liste préliminaire de molécules médicamenteuses en croisant plusieurs listes issues d'études française, l'objectif était d'obtenir une liste de principes actifs de médicaments qui serait propre au territoire du bassin versant du Chavanon, à l'aide d'entretiens semi-directifs réalisés auprès des professionnels de la santé humaine et vétérinaire. Dans un premier, les personnes à contacter ont été identifiées grâce à GoogleMaps, Doctolib et les annuaires des ordres des médecins et des pharmaciens. A cette liste de professionnels de la santé ont été ajoutés les différents centres de soins installés sur le territoire : les EHPAD et le centre hospitalier du Pays d'Eygurande (CHPE).

Il a été choisi de contacter les vétérinaires susceptibles d'intervenir sur le territoire plutôt que les éleveurs car ils ont une meilleure connaissance des molécules et leurs réponses seront plus représentatives du fait qu'ils suivent plusieurs éleveurs et troupeaux. Si nous voulions au départ considérer seulement les vétérinaires « ruraux », les cabinets identifiés avaient tous une activité mixte et nous avons finalement décidé de considérer les médicaments utilisés pour ces deux usages.

Au vu des données recherchées, il nous a semblé cohérent de rencontrer d'abord les personnes délivrant les médicaments, c'est-à-dire les pharmaciens et les vétérinaires, car ce sont les plus à même de fournir des listes quantitatives de médicaments vendus, pour un périmètre donné. Afin d'introduire l'étude et pour que les acteurs soient informés de notre volonté de les rencontrer, nous avons d'abord contacté les ordres départementaux ou régionaux des pharmaciens et des vétérinaires pour leur demander de diffuser un document de présentation du projet (Annexe 1 : Documents diffusés pour la présentation du projet) auprès des pharmaciens et vétérinaires concernés. Ces derniers ont ensuite été contactés directement par téléphone ou mail. Les structures qui ont été contactées sont repérées sur la carte de la Figure 3.

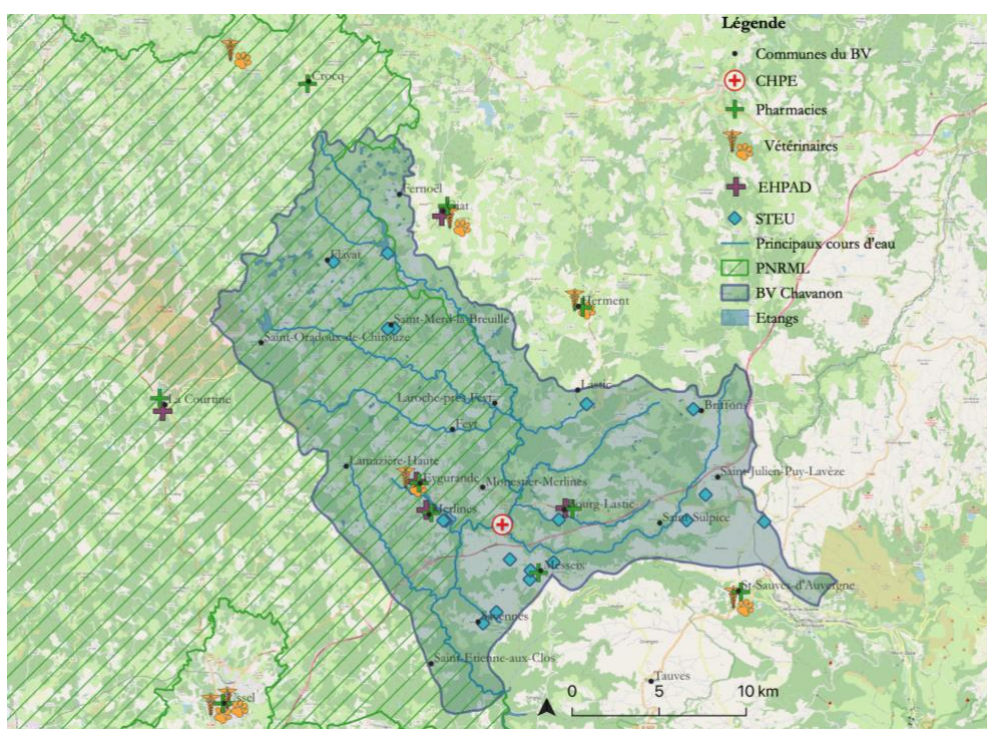


Figure 3 Localisation des points d'intérêt sur le bassin versant du Chavanon (Source : OpenStreetMap, PNRML)

2.2 Obtention de données sur la consommation de médicaments – établissement d’une liste de départ de substances à considérer

2.2.1 Entretiens – données de consommation de médicaments

Les entretiens menés auprès des pharmaciens (officines et hôpital) et des vétérinaires avaient pour objectif principal d’obtenir des données sur la vente ou la prescription de médicaments de cette dernière année : quels médicaments, et en quelles quantités. Les temps d’échanges prévus étant de 30-45 minutes, cette enquête quantitative a été complétée par des questions d’ordre plus qualitatif, dans le but de venir enrichir et préciser les données recueillies. Les guides d’entretiens utilisés sont disponibles en Annexe 2 : Guides utilisés pour les entretiens.

Pour les vétérinaires, suite à des retours d’expérience de projets similaires, il a également été prévu une liste qu’ils pourraient remplir de manière qualitative, dans le cas où il ne leur serait pas possible de fournir une liste quantitative. Il leur était demandé d’estimer le niveau de prescription de chaque molécule médicamenteuse inscrite dans le tableau avec un indicateur allant de « 0 » (non prescrite) à « +++ » (très fréquemment prescrite). Le niveau correspond aux nombres de boîtes de médicaments contenant le principe actif vendues et pas directement à la quantité de ce principe actif.

2.2.2 Analyse des données de consommation

- Outils pour l’analyse des données

Les données de ventes de médicaments obtenues associent la quantité de boîtes vendues (dans certains cas, le nombre d’unités de médicaments vendus) à chaque médicament. Pour obtenir la quantité vendue pour chaque principe actif, nous avons utilisé la base de données publiques des médicaments⁶ et le Vidal⁷ pour accéder à la composition de chaque médicament en substances actives.

Nous avons fait le choix d’utiliser le système de classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC) pour identifier les médicaments. Il se découpe en plusieurs niveaux de classement dont les deux premiers niveaux de la classification sont disponibles en Annexe 3 : Niveaux 1 et 2 de la classification ATC. Lors du traitement des données, chaque médicament s’est vu attribuer son code ATC2 afin de comprendre le rôle du médicament, sans entrer trop dans des détails biologiques ou anatomiques. Il existe plusieurs systèmes de classification mais notre choix s’est arrêté sur la classification ATC car elle est facilement accessible et largement utilisée au niveau international. Les premiers niveaux permettent d’avoir une compréhension pour tous et facilitent la communication dans le cadre des projets interdisciplinaires comme le contrat Chavanon. Par ailleurs, elle s’utilise également pour les médicaments vétérinaires, avec le simple ajout de la lettre « Q » au début du code, et l’ajout de certaines catégories propres à l’usage vétérinaire comme « QJ51 : antibactériens pour une utilisation intra-mammaire ».

- Traitement des données

Un tableau de données de ventes obtenues sur une année complète comporte plusieurs milliers d’entrées et le temps imparti ne permet pas de traiter chacune d’entre elle. La démarche suivie pour l’analyse de ces données de consommation est la suivante :

⁶ <https://base-donnees-publique.Medicaments.gouv.fr>

⁷ <https://www.vidal.fr/>

- Traitement des données par nombre de boîtes vendu décroissant, jusqu'à environ 100 boîtes vendues par an : recherche de la composition en substances actives, code ATC2.
- Utilisation de la base de données publique des médicaments pour rechercher tous les médicaments associés aux principes actifs (PA) identifiés, afin d'obtenir une quantité exacte de principe actif vendue dans la pharmacie.
- Traitement des données des médicaments associés aux PA qui ressortent dans le plus grand nombre de listes bibliographiques.
- Parcours rapide du reste de la liste pour voir si l'ajout d'autres médicaments serait pertinent. Les listes suivantes ont été traitées de manière similaire, à la différence près que le traitement a été plus rapide car s'appuyant sur les données déjà traitées.

Un principe actif peut être sous forme pure ou sous forme de sel, et il arrive qu'il ne soit pas sous la même forme chimique d'une formulation à l'autre. Or, dans un sel, c'est la partie principe actif qui possède une action pharmacologique d'intérêt. Par la suite, on considérera le principe actif seul, on ne retiendra qu'une forme par principe actif, ce qui nécessitera parfois d'effectuer quelques conversions.

Par ailleurs, il a été décidé de retirer de la liste des principes actifs un certain nombre de molécules qui peuvent se retrouver naturellement dans la composition des eaux (suppléments minéraux, sels de potassium ou de sodium...), qui peuvent être excrétés par des organismes vivants (vitamines, fructose...), qui ne sont pas des médicaments à proprement parler et qui n'ont pas d'effet pharmacologique propre (vaseline, paraffine) ... La liste de ces molécules écartées est disponible en Annexe 4 : Molécules retirées de la liste de départ.

2.3 Méthodologie pour la hiérarchisation de la liste de départ

2.3.1 État de l'art des méthodes de priorisation existantes

Ces dernières années, plusieurs études présentant des méthodes de priorisation de micropolluants dans les milieux aquatiques ont été publiées. Elles ne poursuivent pas toutes exactement le même objectif, étudient des compartiments de l'environnement différents et font le choix de paramètres et de critères différents.

Il a été décidé de s'appuyer largement sur la méthodologie utilisée dans le cadre du projet REGARD (Botta et al., 2019) qui s'inspire elle-même de la méthodologie de l'INERIS et de l'ONEMA (désormais OFB) (Dulio & Andres, 2012). Cette méthodologie avait été développée pour répondre à la première action du Plan micropolluants 2010-2013 dont l'objectif était de « définir un cadre commun pour l'identification et la mise à jour des listes de substances chimiques pour lesquelles des actions de réduction, de surveillance ou d'acquisition de données scientifiques ou techniques doivent être mises en œuvre prioritairement », et dans le but de guider l'ensemble des exercices de priorisation des micropolluants aquatiques en France.

Nous avons choisi cette méthodologie qui fonctionne avec des scores comme base car elle prend en compte de nombreux paramètres et de manière pondérée. Une molécule se voit donc attribuer un score même si toutes les données ne sont pas disponibles. Cette méthode a été adaptée au contexte local et aux données disponibles, en supprimant certains critères et en ajoutant certains autres.

La méthodologie de hiérarchisation proposée Besse et Garric (Besse & Garric, 2008) et inspirée du guide de l'EMA (Committee for medicinal products for human use, 2006) pour l'évaluation du risque environnemental pour les dossiers d'AMM nous a également semblé intéressante. Elle propose en effet une étape de catégorisation préliminaire à la hiérarchisation, réalisée à partir des données d'exposition et de métabolisme. Toutes les molécules appartiennent à une des catégories, même si la quantité de données est insuffisantes. Les

données d'exposition étant extrapolées ici, cette méthodologie nous semblait difficilement applicable avec les données actuelles. Nous avons toutefois gardé l'idée de la catégorisation, mais avec des critères plus adaptés.

2.3.2 Liste de départ

Le point de départ de cette méthodologie consiste à réaliser une liste plutôt large de molécules qui constituent les substances à considérer pour la hiérarchisation. Dans notre cas, la liste de départ doit refléter la consommation en médicaments du bassin versant du Chavanon, elle correspond donc aux molécules identifiées par les enquêtes, qui correspondent globalement aux molécules les plus consommées sur le territoire. Nous avons recherché, dans la mesure du possible, les paramètres physico-chimiques et écotoxicologiques présentés dans le Tableau 1 pour chacune des molécules, en nous appuyant largement sur des articles ayant déjà réalisé le travail de revue de la littérature ainsi que sur des moteurs de recherches de molécules chimiques, qui regroupent un nombre important d'informations. Pour plus de lisibilité, un tableau regroupant toutes ces valeurs est disponible en tant que données supplémentaires.

Tableau 1 Paramètres recherchés pour établir la liste de départ

Paramètre recherché	Source	Commentaire
N°CAS	PubChem ⁸	Sert à l'identification de la molécule et de paramètre d'entrée pour la recherche des caractéristiques suivantes.
Formule chimique	PubChem	
Masse molaire	PubChem	
Fraction excrétée sous forme inchangée	Littérature, PubChem	Données fournies pour le métabolisme humain. Valeur par défaut : 1.
log K _{ow}	Littérature, PubChem, Portail INERIS ⁹	Une grande partie des valeurs est estimée, à l'aide de modèles QSAR (quantitative structure–activity relationship models).
K _{oc}	Revue de la littérature, PubChem	La majorité des valeurs est estimée.
PNEC	Littérature	On garde la valeur de PNEC la plus faible.
Taux d'abattement par les STEU	Littérature	Il existe une grande variabilité dans les valeurs et la technique utilisée est peu souvent précisée. On utilise une valeur moyenne lorsque plusieurs données sont disponibles. La valeur par défaut arbitraire est de 0,2 (d'après Daouk et al., 2015).
BIOWIN2, 3 et 6	Logiciel EPI Suite (via ChemSpider)	
Solubilité dans l'eau	ChemSpider ¹⁰	Pour les médicaments vétérinaires seulement
Pression de vapeur saturante	ChemSpider	Pour les médicaments vétérinaires seulement

2.3.3 Phase I : Catégorisation des molécules – Médicaments à usage humain

Pour la catégorisation des molécules, nous n'avons pas utilisé les données d'exposition comme Besse et Garric (Besse & Garric, 2008) mais plutôt quantité d'informations disponibles, ce qui donne la catégorisation suivante :

⁸ <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

⁹ <https://substances.ineris.fr/fr/>

¹⁰ <https://www.chemspider.com>

Tableau 2 Description des catégories utilisées lors de la phase I

Catégorie	Description
1 Niveau d'information élevé	L'ensemble des données recherchées sont disponibles
2 Niveau d'information moyen	Entre 3 et 4 (médicaments humains) ou 5 (vétérinaires) données sont disponibles
3 Niveau d'information faible	Seule 0 à 1 (médicaments humains) ou 2 (vétérinaires) données sont disponibles

2.3.4 Phase II : Hiérarchisation – Médicaments à usage humain

Pour la phase II de hiérarchisation à proprement parler, lorsque la donnée n'est pas disponible, le projet REGARD (Botta et al., 2019) attribue arbitrairement le score de 0,1. Plusieurs données n'étant pas accessibles pour un certain nombre de molécules de la liste de départ, nous avons décidé d'élever cette valeur à 0,2. La priorisation se base sur le calcul d'un score qui comprend différents sous-scores, évalués par des seuils, disponibles en Annexe 5 : Seuils utilisés dans le calcul des sous-scores.

- Un sous-score **danger** grâce à l'indicateur de persistance-bioaccumulation-toxicité (PBT) où :
 - La persistance P reflète le risque d'une exposition des organismes à long terme.
La demi-vie dans l'eau n'est pas un indicateur assez fiable car il est obtenu de façon très variable d'une étude à l'autre. Sa valeur dépendra alors de la saison, des conditions, des phénomènes de dégradation pris en compte... Pour plus d'homogénéité entre les données, nous fait le choix d'utiliser les modèles QSAR de biodégradation BOWIN du programme EPI Suite développé par l'US EPA, dont la pertinence a été validée par plusieurs études (Li et al., 2020; Posthumus et al., 2005).
Comme (Li et al., 2020), nous utiliserons 3 des 7 modèles BOWIN. BOWIN2 et 6 donnent une indication générale par le calcul de la probabilité d'une biodégradation rapide dans le milieu aquatique. Si BOWIN2 ou 6 > 0,5, le composé est susceptible de se biodégrader rapidement. Quant à BOWIN3, il permet d'estimer la durée nécessaire pour que le composé soit totalement biodégradé (en H₂O, CO₂ et composés minéraux). Selon la valeur de BOWIN3, cette durée est de quelques heures (BOWIN3 ≥ 5) à quelques mois (BOWIN3 ≤ 1).
 - La bioaccumulation B est estimée par le log K_{ow}, indicateur d'une affinité pour les lipides.
 - La toxicité T est estimée par la concentration sans effet pour l'environnement (PNEC). Contrairement à la méthodologie, on décide de ne pas prendre en compte pour l'instant les effets sur la santé humaine évalués par les indicateurs CMR (cancérigène-mutagène-reprotoxique) car on se concentre sur la santé des écosystèmes. .
- Un sous-score **exposition** évalué par la concentration environnementale prédite ou PEC (predicted concentration in the environment). La PEC est calculée de la manière suivante pour les médicaments à usage humain (Besse & Garric, 2008) :

$$PEC_h = \frac{M \times F_{excr} \times (1-A)}{V \times N_{hab} \times F_{dilution} \times 365} \text{ en } \mu\text{g/L}$$

Équation 1 Calcul de la PEC pour les médicaments à usage humain

Où :

M	Quantité de principe actif vendue en une année sur le BV du Chavanon. N'ayant eu accès qu'aux données partielles de 5 pharmacies sur les 10 identifiées, on choisit de doubler les quantités de ces 5 pharmacies, et d'additionner les données du CHPE, inchangées.	en µg/an
F_{excr}	Fraction excrétée sous la forme de molécule mère lorsque cette donnée est disponible. Elle est prise égale à 1 (le principe actif est intégralement rejeté sous la forme de la molécule mère) sinon.	-
V	Volume d'eaux usées par habitant et par jour. Détail du calcul disponible en Annexe 6 : Démarche pour l'estimation du volume des eaux usées (valeur par défaut de 200 L/hab/j dans le guide).	125 L/hab/j
N_{hab}	Nombre d'habitants sur le territoire considéré, déterminé grâce données de l'INSEE visualisées avec la cartographie de l'Observatoire des territoires.	9 624 hab
F_{dilution}	Facteur de dilution, nous prenons la même valeur que dans le guide de l'EMA et dans l'article de Besse et Garric.	10
R	Fraction abattue par les STEU lorsque la donnée est disponible. Elle est prise égale à 0,2 sinon.	-

- Un sous-score **risque** évalué par la valeur du quotient de risque RQ :

$$RQ = \frac{PEC}{PNEC}$$

Équation 2 Calcul du quotient de risque

- Un sous-score **mobilité** évalué par le coefficient K_{oc} . Ce score n'existe pas dans les différentes méthodologies utilisées comme support, mais il nous a paru important de prendre en compte ce paramètre dans un territoire où l'assainissement non collectif occupe une place importante et où les animaux sont élevés en pâturage une grande partie de l'année.

Le score de hiérarchisation est obtenu en sommant tous les sous-scores obtenus :

$$score_{final} = score_{danger} + score_{exposition} + score_{risque} + score_{mobilité}$$

Équation 3 Calcul du score final de hiérarchisation

2.3.5 Phase II : le cas particulier des médicaments vétérinaires

S'il avait été prévu d'utiliser une méthodologie commune aux médicaments humains et vétérinaires, la tâche s'est avérée plus délicate en pratique. La formule de PEC utilisée ci-dessus a peu de sens appliquée aux médicaments vétérinaires puisque les excréments des animaux, qu'ils soient domestiques ou d'élevage, ne passent pas par des stations d'épuration.

Le guide de l'EMA (pour l'évaluation des risques concernant les médicaments vétérinaires (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP), 2009) a servi à la formulation de plusieurs PECs plus adaptées à la situation : d'abord une PEC dans le sol destinée aux animaux en pâturage, puis une PEC dans l'eau, déterminée à l'aide de la précédente.

Dans un souci de simplification, nous considérerons par la suite que les médicaments à usage vétérinaire identifiés sont consommés exclusivement par les bovins puisqu'ils représentent la grande majorité du cheptel du bassin versant d'après les entretiens et les données Agreste de 2020¹¹.

Nous faisons de plus l'hypothèse que la répartition des résidus de médicaments est homogène sur toute la surface de pâturage, ce qui nous amène à utiliser la formule suivante, adaptée du guide de l'EMA :

¹¹ Visualisées avec <https://stats.agriculture.gouv.fr/cartostat/>

$$PEC_{v,sol} = \frac{D \times N_{bov} \times F_{excr}}{d_{sol} \times p \times S} \text{ en } \mu\text{g /kg}$$

Équation 4 Calcul de la PEC dans le sol pour les médicaments vétérinaires

Où :

D	Dose de principe actif par bovin (calcul en Annexe 7 : Détails des calculs effectués pour la hiérarchisation des médicaments à usage thérapeutique vétérinaire)	en $\mu\text{g}/\text{bovin}$
N_{bov}	Nombre de bovins sur le bassin versant du Chavanon	33 900
d_{sol}	Densité du sol (prise conformément au guide)	1 500 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}$
p	Profondeur de pénétration dans le sol (prise conformément au guide)	0,05 m
F_{excr}	Fraction excrétée sous forme inchangée.	-
S	Surface de pâturage (calcul en Annexe 7 : Détails des calculs effectués pour la hiérarchisation des médicaments à usage thérapeutique vétérinaire)	215.10 ⁶ m ²

En découle la formule de la PEC dans les eaux de surface, en suivant le guide de l'EMA :

$$PEC_{v,eau} = \frac{PEC_{v,sol} \times d_{sol,meuble}}{4 \times 3 \times K_{sol-eau} \times 100} \text{ en } \mu\text{g/L}$$

Équation 5 Calcul de la PEC dans l'eau pour les médicaments vétérinaires

Où :

d_{sol,meuble}	Densité du sol	1 700 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}$
K_{sol-eau}	Coefficient de partage des phases solides et aqueuses dans le sol	en $\text{m}^3\cdot\text{m}^{-3}$
4 et 3	Facteurs d'ajustement	-

$$\text{Et } K_{sol-eau} = f_{air,sol} \times \frac{P_{vap} \times MM}{sol \times R \times T} + f_{aq,sol} + f_{sol,sol} \times \frac{f_{CO,sol} \times K_{oc}}{100} \times d_{sol,sol}$$

Équation 6 Calcul du coefficient de partage des phases solides et aqueuses dans le sol

Où :

f_{air,sol}	Fraction d'air dans le sol	0,2 $\text{m}^3\cdot\text{m}^{-3}$
f_{aq,sol}	Fraction aqueuse dans le sol	0,2 $\text{m}^3\cdot\text{m}^{-3}$
f_{sol,sol}	Fraction solide du sol	0,6 $\text{m}^3\cdot\text{m}^{-3}$
f_{CO,sol}	Fraction de carbone organique du sol	0,02 $\text{kg}\cdot\text{kg}^{-1}$
P_{vap}	Pression de vapeur saturante	en Pa
MM	Masse molaire	en $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Sol	Solubilité dans l'eau	en $\text{mg}\cdot\text{l}^{-1}$
R	Constante des gaz parfaits	8,314 $\text{Pa}\cdot\text{m}^3\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$
T	Température à l'interface air-eau	285 K
d_{sol,sol}	Densité du sol	2 500 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}$

Le reste de la méthodologie s'applique de la même manière, en utilisant cette dernière PEC pour calculer les différents sous-scores puis le score final.

3 Description des résultats obtenus

3.1 Liste initiale bibliographique

La liste obtenue après une revue de la littérature contient 196 résidus de médicaments humains et vétérinaires (molécules mères et métabolites) issue de 7 études françaises différentes. Comme illustré dans la Figure 4, aucune molécule n'apparaissait dans les 7 listes et 126 n'apparaissaient que dans une seule liste.

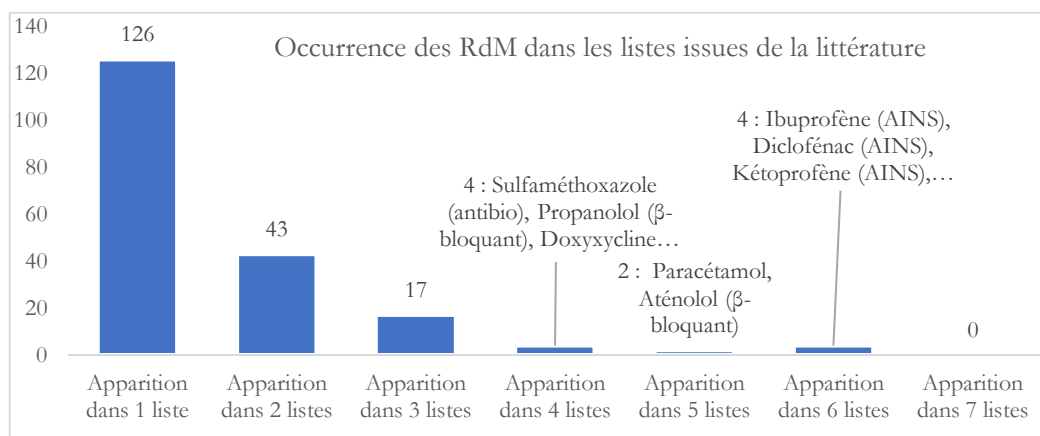


Figure 4 Occurrence des résidus de médicaments dans les listes issues de la littérature

Ces premiers résultats illustrent la difficulté d'établir une liste unique de résidus de médicaments prioritaires. La consommation semble être très dépendante du périmètre étudié, et la liste obtenue dépendante des critères de priorisation choisis. Cela confirme la nécessité d'établir une liste ciblée au niveau du bassin versant, et de choisir une méthodologie de priorisation pertinente.

3.2 Retour sur les entretiens effectués

Tableau 3 Bilan des prises de contact pour des entretiens

		Contactés	Entretien et obtention de données	Obtention de données sans entretien	Laissé sans réponse	Refus clairement formulé
Pharmacies	Officines	10	3	2	4	1
	Hôpital (CHPE)	1	1	-	-	-
Vétérinaires		7	2	1	-	-
EHPAD		4	-	-	3	-

Le Tableau 3 récapitule les prises de contact : un total de 6 entretiens a été réalisé auprès de pharmaciens et de vétérinaires, ainsi que du personnel du CHPE. Certaines des personnes contactées n'avaient pas de temps pour échanger mais nous ont quand même envoyé des tableaux de ventes. Nous avons ainsi obtenu des données de consommation pour 50% des pharmacies et 43% des vétérinaires contactés.

Des questions d'ordres plus général ont été posées lors de la partie qualitative de l'entretien. Ces informations n'ont pas été directement utilisées dans l'élaboration de la liste de molécules médicamenteuses mais pourront servir pour la suite de l'étude aux questionnaires des milieux aquatiques. Ces informations complémentaires sont consultables en Annexe 8 : Synthèse des éléments notables relevés lors des entretiens.

3.3 Résultats de l'analyse des données de consommation

Les entretiens et l'analyse des données de consommation ont abouti en une première liste qui comprend 336 molécules : 21 sont destinées à un usage mixte, 197 à usage humain, 210 à usage vétérinaire.

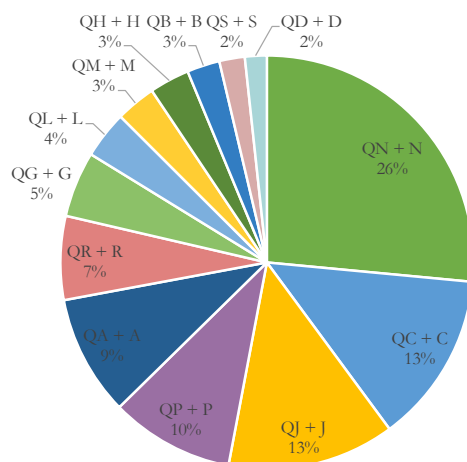


Figure 5 Représentation des classes ATC1 dans la liste de départ

Dans cette liste de départ, 64 classes ATC2 et 13 classes ATC1 distinctes sont représentées. Les médicaments du système nerveux (N) sont les plus représentés, suivis par les médicaments du système cardio-vasculaire (C) et des anti-infectieux dont font partie les antibiotiques. Ce résultat est cohérent avec les propos recueillis lors des entretiens : les pathologies cardiaques sont fréquentes chez les personnes âgées et une telle part de médicaments du système nerveux peut s'expliquer par la présence du CHPE et par une prescription à la hausse de médicaments psychiatriques (inclus dans cette classe) dans certaines officines ainsi qu'une prescription importante d'analgésiques.

Avec la classification ATC2, ce sont les antibactériens à usage systématique (J01 et QJ01) qui sont le plus représentés (10%), suivis de près par les psycholeptiques (N05) (9%). Les médicaments du système nerveux, et en particulier ceux utilisés en psychiatrie, les médicaments de cardiologie et les antibiotiques sont les plus représentés et semblent confirmer que la consommation de médicaments est propre à un territoire. Ces résultats montrent également qu'il existe une grande variabilité dans les médicaments susceptibles d'être retrouvés dans l'environnement.

3.4 Résultats de la hiérarchisation

3.4.1 Médicaments humains

Sur les 210 molécules ont été hiérarchisées (voir [Médicaments humains](#)), 76 appartiennent à la catégorie 1 (en vert), 54 à la catégorie 2 (en jaune), et les 80 restantes à la catégorie 3 (en orange).

Le Tableau 4 regroupe les 23 premiers RdM de cette liste : 6 des analgésiques (N02), 5 sont des neuroleptiques (N05 et N06) et 4 des antibactériens à usage systémique (J01). Le plus haut score (2,75) a été obtenu par l'amoxicilline, un antibiotique. La caféine obtient le second plus au score. Cette molécule est utilisée en tant que stimulant du système nerveux central et du métabolisme. Ce résultat est plutôt inattendu mais s'explique par une PNEC très faible (0,05 ng/L) et une forte mobilité (K_{oc} faible). Seule la quantité de caféine contenue dans les médicaments est considérée ici. Une prise en compte de la consommation complète de caféine sur le territoire entraînerait des score exposition et risque plus significatifs et donc un score final plus élevé encore.

Tableau 4 Détail du score de hiérarchisation des 23 premières molécules de la liste de principes actifs à usage humain hiérarchisée

	SA	Classe	DANGER	EXPO	RISQUE	MOBILITE	score
1	amoxicilline	J01 - antibactériens à usage systémique analgésiques	1,00	0,25	1,00	0,50	2,75
2	caféine	N02b - autres analgésiques et antipyrétiques	1,00	0,10	0,25	1,00	2,35
2	diclofenac	N02b - autres analgésiques et antipyrétiques	1,00	0,10	0,25	1,00	2,35
2	propranolol	C07 - bêtabloquants	1,00	0,10	0,25	1,00	2,35
2	sulfaméthoxazole	J01 - antibactériens à usage systémique analgésiques	1,00	0,10	0,25	1,00	2,35
3	metformine	A10 - médicaments du diabète	0,28	0,75	0,25	1,00	2,28
4	atorvastatine	C10 - hypolipémiants	1,00	0,10	0,10	1,00	2,20
5	doxycycline	J01 - antibactériens à usage systémique analgésiques	1,00	0,10	0,10	1,00	2,20
5	paroxétine	N06 - psychoanaleptiques	1,00	0,10	0,10	1,00	2,20
5	tramadol	N02a - opioïdes	1,00	0,10	0,10	1,00	2,20
6	buprenorphine	N07 - autres médicaments du système nerveux	1,00	0,20	0,20	0,75	2,15
6	halopéridol	N05 - psycholeptiques	1,00	0,20	0,20	0,75	2,15
6	levomepromazine	N05 - psycholeptiques	1,00	0,20	0,20	0,75	2,15
6	oméprazole	A02 - médicaments des troubles de l'acidité	1,00	0,20	0,20	0,75	2,15
6	oxycodone	N02a - opioïdes	1,00	0,20	0,20	0,75	2,15
7	codéine	N02a - opioïdes	1,00	0,10	0,25	0,75	2,10
7	sertraline	N06 - psychoanaleptiques	1,00	0,10	0,25	0,75	2,10
7	triméthoprime	J01 - antibactériens à usage systémique analgésiques	1,00	0,10	0,25	0,75	2,10
8	ibuprofène	N02b - autres analgésiques et antipyrétiques	0,67	0,10	0,25	1,00	2,02
9	furosemide	C03 - diurétiques	0,37	0,10	0,75	0,75	1,97
10	domperidone	A03 - médicaments des troubles fonctionnels gastro-intestinaux	1,00	0,10	0,10	0,75	1,95
10	hydrochlorothiazide	C09 - médicaments agissant sur le système renine-angiotensine	1,00	0,10	0,10	0,75	1,95
10	zopiclone	N05 - psycholeptiques	1,00	0,10	0,10	0,75	1,95

Les molécules de cette liste restreinte appartiennent majoritairement à la catégorie 1 (niveau d'information élevé). Ainsi, si la méthodologie appliquée a permis de ne mettre aucune molécule de côté, les molécules sur lesquelles nous avons peu d'informations ne se retrouvent pas en tête de cette hiérarchisation.

Il existe 16 molécules spécifiques au CHPE (15 médicaments du système nerveux et un médicament (N05, N06 et N03) et 1 du système respiratoire (R06)). Aucune de celles-ci se retrouvent dans le Tableau 4. Les premières à apparaître dans la liste sont l'aripiprazole (N05), le clobétasol (D07) et le nalméfène (N07) en 11^{ème} position avec un score de 1,90. Cela confirme l'intérêt d'avoir élargi l'étude au-delà du CHPE.

Détail des scores de hiérarchisation des 23 premières molécules pharmaceutiques de la liste hiérarchisée

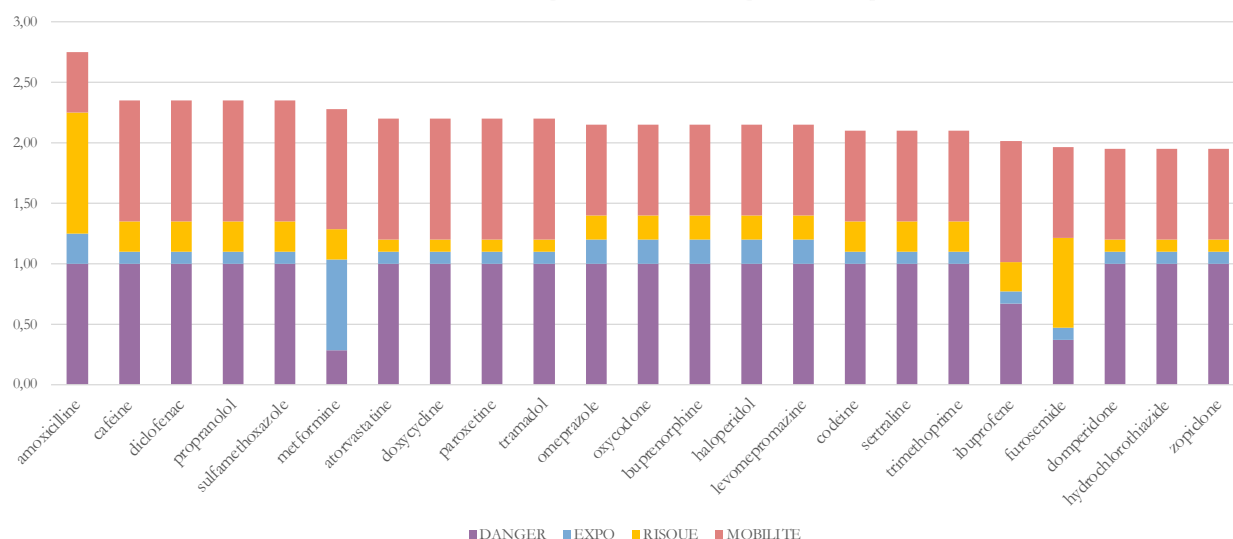


Figure 6 Contribution des sous-scores au score final de hiérarchisation les 25 premières molécules à usage humain

La Figure 6 nous permet de voir qu'à l'exception de la metformine et du furosémide, toutes les molécules ont le score de danger maximal, et sont donc susceptibles de présenter des caractères de persistance, bioaccumulation et/ou toxicité. Le score d'exposition est celui qui contribue le moins au score final, sauf pour la metformine. Le score risque contribue peu au score final, sauf pour l'amoxicilline et le furosémide. Ces résultats permettront d'initier des campagnes d'échantillonnages. Les concentrations alors relevées dans l'environnement pourront remplacer les PEC et la liste sera affinée par une actualisation du score.

3.4.2 Médicaments vétérinaires

Sur les 147 molécules hiérarchisées (voir [Médicaments vétérinaires](#)), 47 appartiennent à la catégorie 1 (en vert), 6 à la catégorie 2 (en jaune), et les 96 restantes (soit 65%) à la catégorie 3 (en orange). Nous pouvons considérer que cette classification n'est que partielle dans la mesure où plusieurs valeurs ont été attribuées par défaut pour une grande partie des molécules et qu'il faudrait réaliser un travail de bibliographie plus poussé pour trouver les valeurs manquantes, lorsqu'elles existent.

Tableau 5 Détail du score de hiérarchisation pour les 25 premières molécules de la liste des médicaments à usage vétérinaire

SA	Classe	CAS	DANGER	EXPO	RISQUE	MOBILITE	score	
1	gentamicine	QJ01 - antibactériens à usage systémique	1403-66-3	1,00	0,25	1,00	1,00	3,25
2	doxycycline	QJ01 - antibactériens à usage systémique	564-25-0	1,00	0,10	0,75	1,00	2,85
2	tétracycline	QJ01 - antibactériens à usage systémique	60-54-8	1,00	0,10	0,75	1,00	2,85
3	benzylpenicilline	QJ01 - antibactériens à usage systémique	61-33-6	1,00	0,10	0,75	0,75	2,60
3	clindamycine	QJ01 - antibactériens à usage systémique	18323-44-9	1,00	0,10	0,75	0,75	2,60
3	oxytétracycline	QD06 - antibiotiques et chimiothérapie à usage dermatologique	79-57-2	1,00	0,10	0,75	0,75	2,60
3	triméthoprime	QJ01 - antibactériens à usage systémique	738-70-5	1,00	0,10	0,75	0,75	2,60
4	ampicilline	QJ01 - antibactériens à usage systémique	69-53-4	1,00	0,10	0,75	0,50	2,35
4	lidocaïne	QN01 - anesthésiques	137-58-6	1,00	0,10	0,75	0,50	2,35
5	acepromazine	QN05 - psycholeptiques	3598-37-6	1,00	0,10	0,20	1,00	2,30
6	metoclopramide	QA03 - médicaments pour les troubles fonctionnels gastro-intestinaux	364-62-5	1,00	0,10	0,10	1,00	2,20
6	tramadol	QN02 - analgésiques	123154-38-1	1,00	0,10	0,10	1,00	2,20
7	buprenorphine	QN02 - analgésiques	52485-79-7	1,00	0,10	0,20	0,75	2,05
8	chloramphenicol	QS01 - médicaments ophtalmologiques	56-75-7	1,00	0,10	0,10	0,75	1,95
8	chlortétracycline	QG51 - anti-infectieux et antiseptiques à usage intra-utérin	57-62-5	1,00	0,10	0,10	0,75	1,95

8	florfenicol	QJ01 - antibiotiques à usage systémique	73231-34-2	1,00	0,10	0,10	0,75	1,95
8	hydrochlorothiazide	QC03 - diurétiques	58-93-5	1,00	0,10	0,10	0,75	1,95
9	amoxicilline	QJ01 - antibiotiques à usage systémique	26787-78-0	1,00	0,20	0,20	0,50	1,90
9	spironolactone	QC09 - médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine	52-01-7	1,00	0,20	0,20	0,50	1,90
9	nystatine	QS02 - médicaments otologiques	1400-61-9	1,00	0,20	0,20	0,50	1,90
10	prednisolone	QH02 - corticoïdes à usage systémique	50-24-8	1,00	0,10	0,20	0,50	1,80
10	vincamine	QC04 - vasodilatateurs périphériques	1617-90-9	1,00	0,10	0,20	0,50	1,80

Parmi les 22 premiers médicaments de cette liste qui figurent dans le Tableau 5, les antibiotiques (QJ01, QJ51) sont largement représentés puisqu'il y en a 9 (35%), dont 7 arrivent en tête de la liste. Les autres classes ne sont représentées que par une seule molécule, 2 pour les analgésiques (QN02). Pour les médicaments vétérinaires, les antibiotiques semblent donc être la classe thérapeutique la plus préoccupante.

Contribution des différents sous-scores au score final pour les 22 premières molécules vétérinaires de la liste hiérarchisée

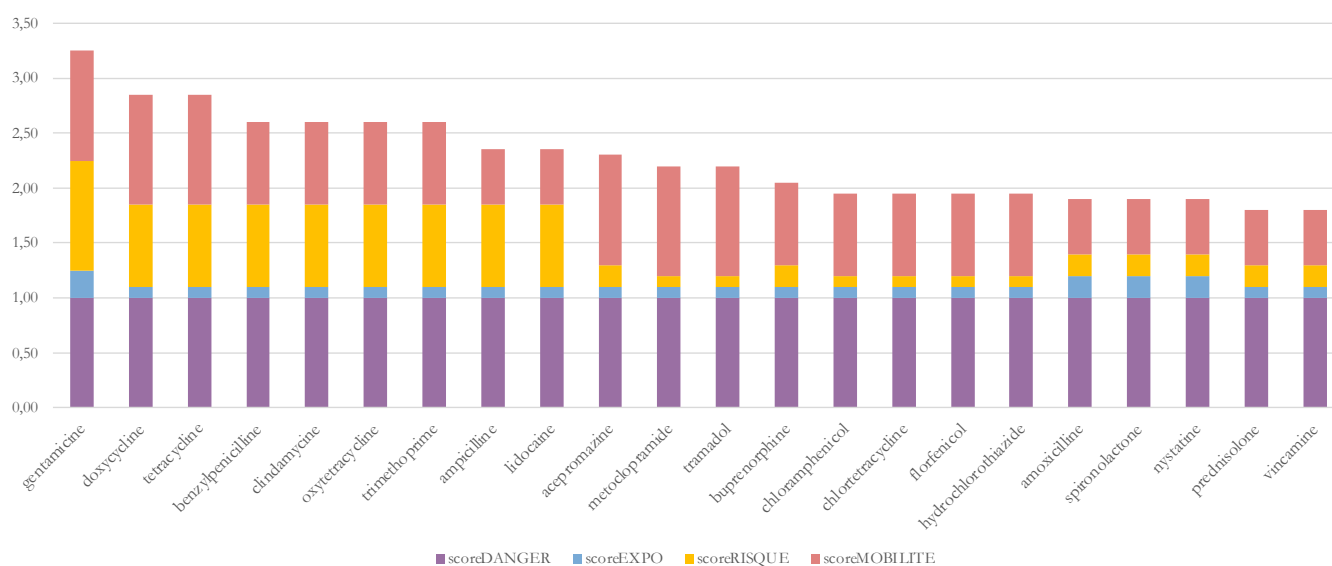


Figure 7 Contribution des sous-scores au score final de hiérarchisation les 25 premières molécules à usage vétérinaire

La Figure 7 permet de se rendre compte que le score danger contribue le plus fortement au score final de hiérarchisation car il est maximal pour les 22 molécules, et le score exposition y contribue le moins. Pour les premières molécules, le score risque contribue également significativement au score final, et beaucoup moins pour les molécules suivantes.

4 Discussion et analyse

4.1 Discussion des résultats obtenus

À ce stade, les résultats ne permettent pas d'affirmer avec certitude quelles sont les molécules qui présentent un risque pour l'environnement. Ce travail n'est que la première étape d'une large étude menée sur la durée de réalisation du contrat Chavanon. Il permet dans un premier temps de préparer des campagnes d'échantillonnage. L'une des difficultés rencontrées est liée au fait qu'il n'existe pas de données sur les concentrations dans l'environnement sur le territoire. Les campagnes permettront de pallier cette difficulté. Ainsi, dans la méthodologie de priorisation utilisée, les PEC pourront être remplacées par la concentration maximale relevée dans l'environnement. De la même manière, une revue approfondie de la littérature permettra d'acquérir les données manquantes, si elles existent. La liste hiérarchisée pourra donc être révisée au fur et à mesure que des données de meilleure qualité seront disponibles. L'un des intérêts que présente cette méthodologie est donc son côté itératif.

Un autre moyen de pallier le manque de données serait d'affiner la méthodologie par la prise en compte d'aspects biologiques et pharmacologiques, comme l'ont fait (Besse and Garric, 2008). Ces données propres aux médicaments sont normalement accessibles dans les fiches de présentation des médicaments.

De plus, cette méthodologie pourrait permettre d'étendre la réflexion au territoire du SAGE Dordogne amont (territoire d'intervention d'EPIDOR), voire à un autre territoire. Elle est tout à fait répliquable, sous réserve d'obtenir des données de consommation locales et sur les spécificités du territoire étudié.

4.2 Limites du travail

4.2.1 Disponibilité des données

Ce travail présente cependant plusieurs limites, à commencer par la disponibilité des données.

Le **niveau d'informations collectées** n'était pas le même pour chaque structure. Seule une pharmacie et une clinique vétérinaire nous ont fourni des fichiers complets des ventes. Pour les autres, il s'agissait des 50 ou 100 médicaments les plus vendus. Pour un des vétérinaires, les informations étaient seulement qualitatives. Les données obtenues quant à la quantité vendue de principes actifs sur le territoire du bassin versant du Chavanon sont donc minorées par rapport aux ventes réelles, à la fois parce que nous n'avons pas obtenu les données de tout le monde et parce que les données obtenues étaient souvent partielles. Nous avons extrapolé ces données dans le but de s'approcher des quantités réelles distribuées, mais cela suppose que les pharmacies ont des ventes similaires et le même nombre de clients, et cela introduit des incertitudes.

Les EHPAD contactés ne disposaient pas de pharmacie à usage intérieur et dépendent de la commune dans laquelle ils sont implantés. La consommation de médicaments de ces établissements se retrouvent donc dans la consommation des officines auxquelles elles sont rattachées. L'impact spécifique de ces établissements sur le milieu est donc difficile à estimer.

Les **objectifs des entretiens** n'ont pas toujours été atteints. Ces échanges n'ont par exemple pas permis d'identifier des molécules qui auraient été interdites pour des raisons environnementales (ou même de savoir s'il en existe), s'il existe une saisonnalité dans la prescription de certaines molécules. Les explications suivantes peuvent être avancées : le questionnaire n'était peut-être pas toujours adapté, avec des questions pas assez ciblées, et une difficulté à rebondir pendant l'entretien. Par ailleurs, par manque de temps et contrairement à ce qui était prévu, nous n'avons pas pu réaliser des entretiens auprès d'autres acteurs que les pharmaciens ou les vétérinaires qui auraient pu apporter des réponses à ces questions.

Concernant les différentes **caractéristiques physico-chimiques**, écotoxicologiques, elles sont parfois difficiles à trouver surtout dans le temps imparti et il n'existe aucune base de données qui regroupent de façon exhaustive toutes ces données. Une difficulté supplémentaire réside dans le fait que certaines de ces données, souvent écotoxicologiques, n'existent pas. Un nombre restreint de molécules est étudié dans plusieurs études et à l'inverse un grand nombre de molécules présentes dans la liste de départ semblent ne jamais avoir été retenues ni étudiées. On ne peut pas pour autant conclure qu'elles ne présentent aucun risque pour l'environnement.

Il convient également de s'interroger sur la **qualité des données** utilisées. En effet, nous sommes partis du principe que les hypothèses retenues dans les divers articles de la littérature étaient valides et pouvaient être appliquées dans notre étude. De manière similaire, pour des raisons techniques et temporelles, la validité des modèles BOWIN pour les molécules étudiées n'a pas pu être vérifiée. Cependant, le guide de l'EMA propose d'utiliser ce modèle et il a servi à la priorisation de RdM de Li et al. (2020), on peut donc imaginer qu'il est valide dans notre cas également.

4.2.2 Limites de la méthodologie de catégorisation et de hiérarchisation

La méthodologie adoptée pour la catégorisation et la priorisation de la liste de départ présente à son tour certaines limites. Tout d'abord, les masses de principe actif utilisées ont été largement **extrapolées**, les PEC ne représentent donc peut-être pas tout à fait l'exposition réelle dans l'environnement. De plus, le calcul des différentes PEC fait appel à des formules parfois complexes (dans le cas des médicaments vétérinaires surtout) avec de nombreuses valeurs prises par défaut, et d'autres estimées avec les informations disponibles.

Concernant la hiérarchisation des médicaments vétérinaires, les valeurs pour la fraction excrétée utilisée étaient généralement données pour le métabolisme humain. Il conviendrait de rechercher cette valeur pour le métabolisme animal considéré. Par ailleurs, nous avons des données qui ne permettaient pas de distinguer les différents usages (rural, domestique ou mixte). Les entretiens auprès de vétérinaires ayant révélé que la plupart des molécules identifiées sont à usage rural ou mixte, elles ont été gardées telles quelles, même si la PEC dans le sol a été construite pour des bovins en pâturage.

La toxicité dans le score danger a été estimée par la **PNEC**. Par sa construction, les valeurs de PNEC dépendent de l'auteur de l'étude car le choix du facteur de sécurité est arbitraire. L'utilisation de ce paramètre est parfois critiquée car elle peut s'appuyer sur des données d'écotoxicité aiguë (qui sont souvent les seules données disponibles), et qu'elle est définie pour une seule substance et ne prend donc pas en compte la complexité des milieux et les mélanges de molécules susceptibles d'interagir entre elles. De plus, certaines substances sont sans valeur de seuil : elles n'ont pas une relation dose-effet linéaire et l'impact peut être plus important à de faibles concentrations. C'est le cas des perturbateurs endocriniens ou des substances cancérogènes.

Les **métabolites** des différentes molécules médicamenteuses n'ont pas pu être étudiés or certains métabolites présentent un risque plus élevé que la molécule mère.

4.2.3 Méthodologie moyennement adaptée à l'ANC

La part de la population de la population ayant recours à l'ANC sur le territoire est estimée à 50% (détail du calcul disponible en Annexe 10 : Estimation de la part d'ANC sur le bassin versant du Chavanon), avec en plus un taux de conformité très bas. Pour cette part de la population, les eaux usées ne suivant pas le parcours classique et la formule utilisée pour le calcul de la PEC mériterait d'être ajustée, en s'inspirant de la PEC_{sol} pour les RdM vétérinaires. En effet, les résidus de médicaments sont davantage susceptibles de migrer et de se retrouver dans les sols.

4.3 Intégration de la problématique des résidus de médicaments dans une vision globale

L'accélération des crises successives (pandémie Covid-19, inondations, incendies...) donne lieu à une réelle prise de conscience de la nécessité d'adopter une approche moins cloisonnée et plus systémique du monde vivant.

4.3.1 Vision environnementale : un enjeu environnemental majeur

La première partie du sixième rapport du groupe d'experts intergouvernemental sur l'évolution du climat (GIEC) traite de la compréhension physique du système climatique et du changement climatique. Les différents scénarios présentés annoncent une augmentation possible d'environ 1,5 °C des températures moyennes du globe par rapport aux niveaux préindustriels (1850-1900) entre 2021 et 2040 si le niveau d'émissions actuel est maintenu (Working Group I, 2021). Le changement climatique d'origine humaine affecte déjà de nombreux phénomènes météorologiques dans toutes les régions du monde et continuera à entraîner des augmentations perceptibles de l'intensité et de la fréquence de certains événements extrêmes, notamment des vagues de chaleur, des fortes précipitations ou des sécheresses dans certaines régions.

Au niveau du bassin versant du Chavanon, il a été observé que si globalement la quantité moyenne de précipitation chaque année n'évolue pas significativement, il y a un changement de répartition de ces pluies au cours de l'année avec notamment une diminution de la quantité d'eau en été. Ces modifications du régime de précipitations impactent les débits d'étiage (diminution du débit moyen estival et allongement de la période d'étiage) qui s'approche voire dépasse chaque année le QMNA5 (débit statistique mensuel ayant la probabilité de ne pas être dépassé une année sur 5).

Une augmentation de la fréquence d'épisodes pluvieux extrêmes pourrait entraîner une plus forte dilution des contaminants et donc l'atténuation de la pollution, mais aussi un ruissellement plus important déplaçant les RdM sur de longues distances. Par ailleurs, l'augmentation du flux d'eau à traiter diminue considérablement l'efficacité du traitement effectué au sein de la STEU (Haguenoer, 2010). Avec un raisonnement similaire, lors de périodes de sécheresse et d'ensoleillement prolongées, les niveaux des cours d'eau seraient au plus bas, concentrant les polluants à des doses susceptibles d'être létales pour les organismes des milieux aquatiques. En même temps, un ensoleillement significatif et des vagues de chaleur permettraient également une meilleure dégradation des résidus de médicaments dans l'eau.

L'état actuel des connaissances sur les résidus de médicaments dans l'environnement ne permet pas de prédire l'évolution de la pollution avec le changement climatique et de ses conséquences pour les milieux aquatiques alors même que l'adaptation au changement climatique est au cœur des débats.

4.3.2 Une vision « OneHealth » encore trop anthropocentrée

Le concept de OneHealth a pris une place importante dans les discours et les politiques publiques ces dernières années. Seulement, cette vision globale ne semble encore pas tout à fait correctement intégrée, dans la mesure où elle reste anthropocentrée. A titre d'exemple, même si plusieurs campagnes d'informations ont circulé pour les antibiotiques à usage humain, le plan Ecoantibio 2 qui fait de la lutte contre l'antibiorésistance « un défi à relever sous une approche "One Health, une seule santé" » se concentre sur les antibiotiques à usage vétérinaire. Or, pour ces médicaments, l'impact sur l'environnement est pris en compte lors de la décision de l'AMM, contrairement aux médicaments humains. Si le risque environnemental était considéré, cela ne signifierait pas qu'un médicament qui présente un risque environnemental ne devrait pas être autorisé. Seulement, il pourrait voir la délivrance de son AMM conditionnée par un encadrement de sa distribution. Cette dernière pourrait soumise à quelques recommandations visant à prévenir son action polluante, ou le patient serait simplement informé du risque pour l'environnement. En revanche, un médicament qui présenterait en même temps peu de bénéfices pour la santé humaine et qui serait polluant, ou bien qui bénéficierait d'un équivalent thérapeutique moins polluant, pourrait alors ne pas voir son AMM délivrée.

Cette vision anthropocentrée s'est également fait remarquer lorsque le projet a été présenté aux délégations départementales des Agences régionales de la santé (ARS) concernées. Nous n'avons eu qu'une réponse, de la part d'une ARS qui s'est désintéressée de l'étude avec la réponse la suivante : « A priori les captages du [département] [...] ne sont pas impactés par les médicaments humains, étant à l'amont des rejets d'eaux usées, mais pourraient être concernés par les molécules vétérinaires (pâturage à l'amont des captages). ». Cette réponse nous a paru surprenante et décalée, dans la mesure où l'ARS est un acteur majeur de la santé et est par ailleurs l'un des pilotes des plans régionaux santé-environnement (PRSE), déclinaison régionale du PNSE. Ainsi, pour l'ARS et plus généralement, la vision OneHealth semble encore se résumer à la prévention et la gestion des risques sanitaires liés à l'environnement, mais pas des risques environnementaux liés aux activités humaines.

4.3.3 Vision sociétale

Les pays les plus industrialisés, avec les niveaux de vie les plus élevés sont les plus grands consommateurs de médicaments. Ainsi, en 2010, l'Europe, l'Amérique du Nord et le Japon se partageaient 80% de cette consommation (Haguenoer, 2010). Mais la production de principes actifs de médicaments pour ces mêmes pays est largement délocalisée (Inde, Chine) : 80 % de ceux présents dans les médicaments consommés en Europe proviennent principalement d'Asie, où la main-d'œuvre est moins chère et les contraintes environnementales plus souples (Aeberhardt & Hecketsweiler, 2021; Deleu & Le Saint, 2022). Les infrastructures d'assainissement sont aussi souvent moins performantes. A l'instar des émissions de gaz à effet de serre, des déchets ou de la production de produits phytosanitaires, l'industrie pharmaceutique délocalise sa pollution.

Ce déséquilibre pourrait se réduire dans les années à venir face à la volonté du gouvernement français de relocaliser partiellement l'industrie pharmaceutique. En attendant, les inégalités face à la pollution entre pays industrialisés et pays en voie de développement existent toujours, et les résidus de médicaments ne font pas exception. De la même manière qu'il existe une responsabilité amont/aval au niveau du bassin versant du Chavanon, soigner les Français ne devrait pas se faire au détriment de la santé des écosystèmes et des habitants de pays moins développés.

5 Conclusion et perspectives

5.1 Conclusion

La pollution par les résidus de médicaments est qualifiée de contamination émergente dans le sens où l'intérêt pour ces composés est encore récent. Il s'agit en réalité d'une problématique déjà généralisée à l'échelle nationale comme internationale et qui intéresse les gestionnaires du bassin versant du Chavanon.

S'il n'est à ce stade pas encore de quantifier le risque pour les écosystèmes aquatiques de ce territoire, le travail réalisé, qui n'est que la première étape d'une étude globale sur les micropolluants, a permis de mettre en avant certains résidus de médicaments potentiellement présents dans les milieux aquatiques par l'attribution d'un score qui prend en compte le danger, le risque, l'exposition et la mobilité. Maintenant que cette première étape est achevée, il conviendra de continuer à compléter les données disponibles sur les caractéristiques des molécules, notamment vétérinaires, mais il est déjà possible de réfléchir à un plan d'échantillonnage pour les molécules dont le score est élevé.

A l'interface entre santé et environnement, la contamination des eaux par les résidus de médicaments est interdisciplinaire à tous les niveaux. L'acquisition de connaissances sur la contamination des eaux et de ses conséquences, le développement de méthodes analytiques, l'établissement d'un réseau de surveillance feront appel à la chimie, aux sciences humaines et sociales, à la technologie... La décision politique pour la mise en œuvre de mesures pour la réduction de la pollution ne peut d'ailleurs être pertinente que si elle prend en considération les avis scientifiques.

Si la déconcentration et la décentralisation ont favorisé la mise en œuvre des politiques territoriales de l'eau, les plans nationaux sont parfois très peu opérationnels. Les collectivités territoriales, comme les PNR, restent cependant un maillon essentiel de la lutte contre les micropolluants. La proximité leur confère une réalité pratique qui leur permet de mettre en place des actions concrètes, comme l'illustre le contrat territorial « Chavanon en action » et cette étude qui confirme la pertinence de travailler à un échelon local, à l'échelle d'un bassin hydrographique, plus cohérente qu'un périmètre administratif.

5.2 Perspectives

Cette étude a été réalisée à l'échelle du bassin versant du Chavanon considéré comme une unité. En réalité, les surfaces agricoles sont situées plutôt en amont du bassin et le centre hospitalier en aval. Il serait donc pertinent de **cartographier l'empreinte**, c'est-à-dire de sectoriser de façon stratégique l'ensemble du bassin versant afin d'identifier au mieux les éventuels contributeurs des différents résidus pharmaceutiques pour agir au bon endroit et de façon efficiente.

Cette résolution pourra se faire par la mise en place à **différentes échelles** et sous **différents angles** : réduction à la source des résidus de médicaments, amélioration de l'efficacité des rejets, sensibilisation et éducation, réglementation... Certains leviers d'action sont brièvement présentés en Annexe 11 : Présentation de quelques leviers d'action.

Enfin, pour une estimation exhaustive de l'état de la pollution des masses d'eau, l'utilisation de méthodes d'**analyses non ciblées** de type « screening » devra être envisagée. Ces techniques nécessitent un investissement économique et technologique important mais permettrait de repérer les métabolites, les produits de transformations et éventuellement d'identifier d'autres sources de polluants qui pourraient expliquer des perturbations observées : biocides, pesticides...

Annexe 1 : Documents diffusés pour la présentation du projet	30
Annexe 2 : Guides utilisés pour les entretiens	32
Questionnaire – Officine.....	32
Questionnaire – Vétérinaire	34
Questionnaire – CHPE	36
Annexe 3 : Niveaux 1 et 2 de la classification ATC	38
Annexe 4 : Molécules retirées de la liste de départ	40
Annexe 5 : Seuils utilisés dans le calcul des sous-scores.....	41
Annexe 6 : Démarche pour l'estimation du volume des eaux usées.....	43
Annexe 7 : Détails des calculs effectués pour la hiérarchisation des médicaments à usage thérapeutique vétérinaire	44
Annexe 8 : Synthèse des éléments notables relevés lors des entretiens.....	45
Annexe 9 : Résultats de la hiérarchisation	47
Médicaments humains	47
Médicaments vétérinaires	53
Annexe 10 : Estimation de la part d'ANC sur le bassin versant du Chavanon	59
Annexe 11 : Présentation de quelques leviers d'action	60

Annexe 1 : Documents diffusés pour la présentation du projet

Etude sur les résidus de médicaments sur le bassin versant du Chavanon



Le contexte

Le PNR de Millevaches est coordonnateur d'un **contrat de progrès territorial sur le bassin versant du Chavanon** (à cheval sur la Corrèze, la Creuse et le Puy-de-Dôme).

Ce contrat est un outil de l'agence de l'eau Adour Garonne multithématique et multipartenarial pour préserver et reconquérir la qualité des milieux aquatiques et de la ressource en eau. Dans ce contexte, un réseau de suivis (physico-chimiques, piscicoles, biologiques...) a été mis en place. L'analyse des données recueillies a permis de mettre en lumière certaines **perturbations sur la population piscicole** du bassin versant. Les résultats des différents suivis physico-chimiques ne permettent pas de comprendre ces dérèglements.

Une hypothèse

L'une des hypothèses émises est que cette perturbation piscicole est liée à la présence de **résidus de médicaments** dans l'eau.

En effet, ce bassin versant à dominante rurale possède une **part de sa population âgée importante** qui consomme *a priori* plus de médicaments ainsi que plusieurs **établissements hospitaliers et de soins**. Par ailleurs, le territoire est agricole, avec de l'élevage majoritairement bovin : on s'intéresse donc également aux **médicaments vétérinaires**.

Un groupe de travail constitué notamment du **PNR de Millevaches**, d'**EPIDOR** et de l'**Université de Limoges** a été mis en place dans le cadre du volet amélioration des connaissances du contrat afin de mieux comprendre l'interaction des substances médicamenteuses dans les milieux aquatiques.

Pourquoi est-ce que ça peut poser problème ?

Les médicaments étant conçus pour être biologiquement actifs, ils peuvent, même à de très faibles concentrations, avoir des effets sur les organismes aquatiques non-cibles. Des effets écotoxiques significatifs sont mesurés ou estimés pour certaines molécules, à des concentrations environnementales. Par exemple, des poissons¹ ou des moules² peuvent **bioaccumuler** des molécules ; ou bien l'exposition de certains organismes aquatiques à certaines molécules perturbe leur comportement, les rendant **plus vulnérables**³.

1 Gabiova, Katerina et al. « Bioaccumulation of Psychoactive Pharmaceuticals in Fish in an Effluent Dominated Stream ». *Water Research* 124 (novembre 2017): 654-62.
2 Silva, Liliana J.G., et al. « SSRs Antidepressants in Marine Mussels from Atlantic Coastal Areas and Human Risk Assessment ». *Science of The Total Environment* 603-604 (décembre 2017): 118-25.
3 Kéliczek, Fabiana, et al. « Psychotropic in the Environment: Risperidone Residues Affect the Behavior of Fish Larvae ». *Scientific Reports* 7, no. 1 (décembre 2017): 1121.

Une étude

Cette étude doit permettre de réaliser un **état des lieux des connaissances sur les molécules médicamenteuses sur le bassin versant du Chavanon**. Dans un premier temps, l'objectif est d'établir une **liste ciblée de molécules**, au travers d'entretiens réalisés auprès des divers acteurs des secteurs médical, paramédical et vétérinaire du territoire. Ces entretiens devraient permettre de déterminer **quelles molécules** sont présentes, relativement aux spécificités du territoire, et en **quelles quantités**. Couplée à d'autres critères, cette liste permettra de réaliser des premiers échantillonnages et d'établir un plan d'actions.

Pour toute question ou information supplémentaire

Etude portée par



Université de Limoges



et financée par



Delphine Notelet

d.notelet@pnr-millevaches.fr

05 55 96 97 38

Pour plus d'informations sur le contrat

<https://chavanon-en-action.fr>

Etude sur les résidus de médicaments sur le bassin versant du Chavanon



Le bassin versant de la Dordogne



Le bassin versant du Chavanon

Réalisation : PNR de Millevaches - 2022
Sources : IGN (SCAN 25® Touristique), PNR de Millevaches

Retour : Identification des acteurs et contact

Annexe 2 : Guides utilisés pour les entretiens

Questionnaire – Officine

Date :

Heure début :

Informations générales (pour nous)	
Officine	
Adresse	
Nom	
Mail	
Début de l'activité sur le secteur ?	

Spécificités du secteur
<i>Des réflexions préliminaires à l'étude, ainsi qu'un premier travail réalisé par l'Université de Limoges ont mis en lumière certaines spécificités du territoire, qui pourraient entraîner une consommation de médicaments différente de la consommation nationale. Les quelques questions suivantes permettent de voir si ces spécificités se retrouvent dans votre activité.</i>
★ Nous avons identifié certaines spécificités (part de population âgée importante et EHPAD, CH psychiatrique). Est-ce que vous en voyez d'autres ? Quelles sont, pour vous, les spécificités des patients que vous voyez par rapport au reste de la France ?
★ Pouvez-vous nous fournir la moyenne et la médiane d'âge des patients ? Proportion hommes/femmes ? (Avec le logiciel : pyramide des âges)
★ Quelles sont les pathologies les plus fréquemment rencontrées ?
★ Pouvez-vous estimer le périmètre de provenance de vos patients ?
Molécules utilisées et quantités
<i>Afin d'établir une liste ciblée de molécules à rechercher dans l'eau, il nous faut utiliser certains critères car il existe des freins analytiques et économiques à la recherche par analyse non ciblée. La manière la plus simple de restreindre la liste des molécules une première fois, en prenant en compte les spécificités du territoire, est d'utiliser le critère de la quantité utilisée et donc susceptible d'être retrouvée dans l'environnement. Pour nous, des chiffres de vente/prescription, même s'ils ne correspondent pas exactement aux quantités consommées (toute la boîte pas forcément consommée, ou alors stockage à la maison de médicaments sans ordonnance...) permettraient d'avoir une meilleure idée de la consommation sur le territoire, et éventuellement de faire des calculs d'exposition, de caractériser le risque...</i>
★ Pouvez-vous nous fournir une liste anonymisée des médicaments que vous avez vendus ces dernières années (sur la période mai 2021-mai 2022 et mai 2016-mai 2022 avec les quantités correspondantes (ventes mensuelles par exemple) ? Ou autre élément qui permettrait de s'en approcher, comme un état des stocks ?
★ Vendez-vous des médicaments vétérinaires ? Si oui, même question sur liste avec quantités correspondantes.

<p>★ Avez-vous pu observer pour certains médicaments une tendance de la consommation à la hausse ou à la baisse ces 5 dernières années ? Peut-être une consommation à la baisse pour les antibiotiques, à la hausse pour les anxiolytiques par exemple ? (Plutôt de tendances, ou si quelques noms de médicaments viennent en tête)</p>
<p>Pratiques</p>
<p><i>Quelques questions sur vos pratiques, afin de mieux comprendre comment fonctionne la distribution de médicaments sur le territoire.</i></p>
<p>Peu de médecins généralistes sont installés sur le territoire, et encore moins de spécialistes, il faut donc se rendre à Ussel, et plus souvent Brive, Tulle ou Clermont pour des consultations plus spécifiques. Pour ces pathologies plus spécifiques, êtes-vous en capacité de fournir les médicaments particuliers correspondants, ou est-ce que les patients doivent se rendre dans les pharmacies de plus grosses villes ? Si oui, quels médicaments/pathologies ? Renouvellements d'ordonnance de spécialité ?</p>
<p>Est-ce que vous pratiquez la dispensation de médicaments à l'unité (pratique pour antibiotiques notamment) ? Est-ce pour vous une pratique pertinente pour réduire la quantité de MNU ?</p>
<p>Auto-médication</p>
<p><i>Les médicaments non soumis à prescription peuvent être stockés, parfois longtemps. Ces données seront peut-être difficiles à prendre en compte, mais il serait intéressant d'avoir une idée de la part de l'automédication dans la consommation de médicaments.</i></p>
<p>Quelle est la part de médicaments non soumis à prescription dans les ventes ?</p>
<p>Quels sont les grandes familles de médicaments les plus vendus sans ordonnance ?</p>
<p>Variabilités</p>
<p><i>L'entretien a également pour objectif de permettre de mieux appréhender des variabilités qui pourraient permettre d'expliquer certains résultats d'analyse. Par exemple, l'effet saisonnier de la consommation de médicaments joue un rôle important sur la variabilité des apports de certaines classes de médicaments dans les stations d'épuration.</i></p>
<p>★ Observez-vous une saisonnalité des ventes ? Y a-t-il certaines familles de médicaments que vous ne distribuez qu'à certaines périodes de l'année ? (Tendances car une analyse pourra être réalisée avec le tableau de ventes)</p>
<p>★ Existe-t-il une période de l'année pendant laquelle, chaque année, vous enregistrez une forte vente de médicaments ?</p>
<p>★ Observez-vous une variabilité au niveau des ventes sur les quantités et les classes de médicaments vendus l'été qui pourrait avoir un lien avec le tourisme (ou les résidences secondaires) ?</p>
<p>★ Avez-vous remarqué des changements, de nouvelles pratiques de prescription ces dernières années (environ 5 ans) ? Apparition de nouvelles molécules, remplacement, interdiction ? Si oui, est-ce que vous savez pour quelles raisons ?</p>
<p>Gestion des déchets/médicaments non utilisés</p>
<p><i>Les stations d'épuration urbaines sont l'une des voies d'introduction principales de médicaments dans le milieu aquatique. Et l'importance de cette voie d'introduction dépend en partie de la gestion des médicaments non utilisés ou périmés.</i></p>

★ Comment s'organise la gestion des médicaments non utilisés (MNU), les médicaments périmés dans votre pharmacie ?
★ Depuis combien de temps travaillez-vous avec Cyclamed (ou autre selon réponse à la question précédente) ? Est-ce que vous savez comment ça fonctionne, où vont les MNU ? Comment s'organisait la gestion des médicaments avant la mise en place de ce système ?
★ Les patients ramènent-ils les MNU en officine ? Avez-vous remarqué un changement des habitudes, une meilleure sensibilisation à cette question de gestion des MNU ?
Ouverture
Vous faites partie des personnes les plus à même de suggérer des leviers d'action pertinents. Suggestions d'actions qu'il serait possible de mettre en place pour limiter l'impact des RM sur l'environnement aquatique ?

Questionnaire – Vétérinaire

Date :

Heure début :

Informations générales (pour nous)	
Cabinet	
Adresse	
Nom	
Mail	
Début de l'activité sur le secteur ?	
Types d'élevages	
Taille des élevages	

Interventions sur un élevage
<i>Quelques questions afin de mieux comprendre les interventions d'un vétérinaire sur un élevage.</i>
★ Quels sont les traitements/maladies récurrentes ? *
★ Quelle part de préventif et de curatif/prophylaxie ? Est-ce que certaines molécules sont utilisées spécifiquement pour l'un de ces usages ?
★ Les animaux sont-ils traités individuellement ou collectivement ?
★ Le troupeau entier est-il au moins traité une fois chaque année ? *
★ Y a-t-il une période plus sensible, pendant laquelle il y a davantage de traitements ? *
Molécules utilisées et quantités
<i>Afin d'établir une liste ciblée de molécules à rechercher dans l'eau, il nous faut utiliser certains critères car il existe des freins analytiques et économiques à la recherche par analyse non ciblée. La manière la plus simple de restreindre la liste des molécules une première fois, en prenant en compte les spécificités du territoire, est d'utiliser le critère de la quantité utilisée et donc susceptible d'être retrouvée dans l'environnement. Pour nous,</i>

<i>des chiffres de vente/prescription, même s'ils ne correspondent pas exactement aux quantités consommées permettraient de faire des calculs d'exposition, de caractériser le risque...</i>
★ Pouvez-vous nous fournir une liste anonymisée des médicaments que vous avez prescrits/vendus ces dernières années (au moins 1 année, idéalement 5 pour voir si des tendances se dessinent), avec les quantités correspondantes (ventes mensuelles par exemple) ? Ou autre élément qui permettrait de s'en approcher, comme un état des stocks ? Sinon → liste biblio
★ Interventions du vétérinaire sur les élevages (quelle part d'autonomie des éleveurs) ? *
★ Comment est-ce que les éleveurs se fournissent en médicaments ? Via véto, pharmacie, en ligne... ?
Évolution des pratiques
<i>Quelques questions sur l'évolution des pratiques, afin de mieux comprendre la distribution de médicaments sur le territoire.</i>
★ Avez-vous observé ces dernières années une dynamique vers une diminution de l'usage des médicaments (et antibiotiques en particulier) ? *
Avez-vous observé ces dernières années (5) une modification de la conduite des élevages ou des pratiques des éleveurs en général ? ...* + de pâturage, + d'épandage etc.
Variabilités
<i>L'entretien a également pour objectif de permettre de mieux appréhender des variabilités qui pourraient permettre d'expliquer certains résultats d'analyse. Par exemple, l'effet saisonnier de la consommation de médicaments joue un rôle important sur la variabilité des apports de certaines classes de médicaments dans les stations d'épuration.</i>
★ Y a-t-il certaines familles de médicaments vétérinaires que vous ne prescrivez/distribuez qu'à certaines périodes de l'année ?
★ Y a-t-il une période plus sensible, pendant laquelle il y a davantage de traitements ? *
★ Avez-vous modifié vos pratiques de prescription ces dernières années (environ 5 ans) ? Apparition de nouvelles molécules, remplacement, interdiction ? Si oui, est-ce que vous savez pour quelles raisons ?
Avez-vous remarqué une modification du cheptel ces 5 dernières années ? (+ d'ovins et de porcs ?)
Gestion des déchets/médicaments non utilisés
<i>Les stations d'épuration urbaines sont l'une des voies d'introduction principales de médicaments dans le milieu aquatique. Et l'importance de cette voie d'introduction dépend en partie de la gestion des médicaments non utilisés ou périmés.</i>
★ Selon la taille des élevages, le nombre d'animaux traités, le conditionnement, il doit rester fréquemment du produit ? Ou est-ce que la prescription est adaptée ?
★ Comment s'organise la gestion des MNU ou médicaments périmés pour vous ? Travail avec Cyclavet ou autres prestataires privés ? Depuis combien de temps ?
★ Et gestion des MNU par l'éleveur : médicaments rapportés en clinique ? Meilleure sensibilité à cette problématique ?
Ouverture
Vous faites partie des personnes les plus à même de suggérer des leviers d'action pertinents. Suggestions d'actions qu'il serait possible de mettre en place pour limiter l'impact des RM sur l'environnement aquatique ?

Pensez-vous que les éleveurs avec qui vous travaillez seraient prêts à s'investir ? Ou vu plutôt comme une contrainte s'ajoutant à toutes les contraintes déjà existantes ?

Questionnaire – CHPE

Date :

Heure début :

Informations générales (pour nous)	
Noms	
Fonctions	
Mails	

Questions générales sur l'hôpital
★ De quelles unités de soin/d'hospitalisation vous occupez-vous ?
★ Quelle est la capacité en lits de l'hôpital total et pour ces unités ? Et quelle est la qualification de ces lits (ambulatoire/hospitalisation...)?
★ Quel est le taux d'occupation de ces lits ? Combien de personnes hospitalisées ?
★ Quelle est la durée moyenne d'un patient au sein de ces structures ?
★ Combien personnes qui consultent en ambulatoire (par semaine/mois/année selon données disponibles) ? (viennent régulièrement et retournent chez eux, ou viennent une seule fois pour une consultation très ponctuelle ?)
Patients
<i>Quelques questions concernant les patients et leurs spécificités.</i>
★ Pouvez-vous nous fournir la moyenne et la médiane d'âge des patients ? Proportion hommes/femmes ?
★ Pouvez-vous estimer le périmètre de provenance de vos patients hospitalisés ?
★ Périmètre de provenance des patients qui effectuent des soins en ambulatoire ?
★ Quelles sont les pathologies les plus fréquemment rencontrées, selon les unités ?
Quelles sont les grandes familles de médicaments les plus prescrites ?
Consommation de médicaments
<i>Il existe des freins analytiques et économiques à la recherche par analyse non ciblée. L'idée est donc d'établir une liste qui reflète la consommation, à la fois humaine et vétérinaire, en médicaments du territoire. Cette liste sera ensuite affinée à l'aide de différents critères de priorisation (caractéristiques physico-chimiques, (éco)toxicité...). Pour nous, des chiffres de vente/prescription, même s'ils ne correspondent pas exactement aux quantités consommées permettraient d'avoir une meilleure idée de la consommation sur le territoire, et éventuellement de faire des calculs d'exposition, de caractériser le risque...</i>
★ Pouvez-vous nous fournir une liste anonymisée des médicaments que vous avez distribués ces dernières années (sur la période mai 2021-mai 2022 et mai 2016-mai 2022) avec les quantités correspondantes (distributions mensuelles par exemple) ? Ou autre élément qui permettrait de s'en approcher, comme un état des stocks ?

★ Distribuez-vous des médicaments qui ne sont consommés qu'au sein de l'hôpital ? Si oui, lesquels ? En quelles proportions, quelles classes de médicaments ?
Pour les patients qui bénéficient des soins en ambulatoire : où se fournissent-ils les médicaments ? A l'hôpital ou en officine de ville, en rentrant chez eux ?
Après hospitalisation : poursuite des traitements ? Les mêmes ou moins lourds ? Dans une autre unité ou retour à leur domicile ?
Variabilités
<i>L'entretien a également pour objectif de permettre de mieux appréhender des variabilités qui pourraient permettre d'expliquer certains résultats d'analyse. Par exemple, l'effet saisonnier de la consommation de médicaments joue un rôle important sur la variabilité des apports de certaines classes de médicaments dans les stations d'épuration.</i>
★ Observez-vous une saisonnalité des prescriptions ? Y a-t-il certaines familles de médicaments que vous ne distribuez qu'à certaines périodes de l'année ? (Tendances car une analyse pourra être réalisée avec le tableau de ventes)
★ Existe-t-il une période de l'année pendant laquelle, chaque année, vous enregistrez une forte prescription de médicaments ?
★ Avez-vous remarqué des changements, de nouvelles pratiques de prescription ces dernières années (environ 5 ans) ? Apparition de nouvelles molécules, remplacement, interdiction ? Si oui, est-ce que vous savez pour quelles raisons ?
Évolution de la part de patients qui consultent en ambulatoire ces dernières années ?
Évolution des pathologies traitées dans le centre ces dernières années ?
Gestion des déchets/médicaments non utilisés
<i>Les stations d'épuration urbaines sont l'une des voies d'introduction principales de médicaments dans le milieu aquatique. Et l'importance de cette voie d'introduction dépend en partie de la gestion des médicaments non utilisés ou périmés.</i>
★ Comment s'organise la distribution des médicaments aux patients ? Dispensés à l'unité lors des repas ?
★ Comment s'organise la gestion des médicaments non utilisés (MNU), les médicaments périmés dans votre établissement, s'il y en a ?
Depuis combien de temps travaillez-vous avec Cyclamed (ou autre selon réponse à la question précédente) ? Est-ce que vous savez comment ça fonctionne, où vont les MNU ? Comment s'organisait la gestion des médicaments avant la mise en place de ce système (si récent) ?
Station d'épuration propre à l'hôpital. Savez-vous comment elle fonctionne (type de filière boues activées, 1000EH) et qui en est le gestionnaire ? Contact ?
Ouverture
Vous faites partie des personnes les plus à même de suggérer des leviers d'action pertinents. Suggestions d'actions qu'il serait possible de mettre en place pour limiter l'impact des RM sur l'environnement aquatique ?

Annexe 3 : Niveaux 1 et 2 de la classification ATC

Le premier niveau ATC1 (première lettre) définit le groupe anatomique, le second ATC2 définit le sous-groupe pharmacologique ou thérapeutique principal et le cinquième et dernier niveau renseigne sur le ou les principes actifs contenus dans le médicament. Le code ATC5 n'a pas été utilisé pour identifier les substances actives car une même molécule peut intervenir dans des médicaments aux propriétés pharmacologiques ou aux voies d'administration différentes et donc une même substance active se voir attribuer plusieurs codes.

La tableau 6 détaille les deux niveaux ATC1 et ATC2 pour les médicaments humains. Pour les médicaments vétérinaires, il faut ajouter un Q au tout début du code.

Tableau 6 Niveaux 1 et 2 de la classification ATC

A - VOIES DIGESTIVES ET METABOLISMES

- A02 - Médicaments pour les troubles de l'acidité
- A03 - Médicaments pour les troubles fonctionnels gastro-intestinaux
- A04 - Antiémétiques et antinauséux
- A05 - Thérapeutique hépatique et biliaire
- A06 - Médicaments pour la constipation
- A07 - Antidiarrhéiques, anti-inflammatoires et anti-infectieux intestinaux
- A08 - Médicaments utilisés contre l'obésité, à l'exclusion des produits de régime
- A10 - Médicaments du diabète
- A11 - Vitamines
- A12 - Suppléments minéraux
- A16 - Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme

B - SANG ET ORGANES HEMATOPOIETIQUES

- B01 - Antithrombotiques
- B02 - Antihémorragiques
- B03 - Préparations antianémiques
- B05 - Substituts du sang et solution de perfusion
- B06 - Autres médicaments utilisés en hématologie

C - SYSTEME CARDIOVASCULAIRE

- C01 - Médicaments en cardiologie
- C02 - Antihypertenseurs
- C03 - Diurétiques
- C04 - Vasodilatateurs périphériques
- C07 - Béta-bloquants
- C08 - Inhibiteurs calciques cardiologie
- C09 - Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine
- C010 - Agents modifiant les lipides

D - MÉDICAMENTS DERMATOLOGIQUES

- D01 - Antifongiques à usage dermatologique
- D03 - Préparations pour le traitement des plaies et ulcères
- D05 - Médicaments contre le psoriasis
- D06 - Antibiotiques et chimiothérapie à usage dermatologique
- D07 - Corticoïdes, préparations dermatologiques
- D08 - Antiseptiques et désinfectants

D11 - Autres préparations dermatologiques

G - SYSTEME GENITO URINAIRE ET HORMONES SEXUELLES

G01 - Antiinfectieux et antiseptiques à usage gynécologique

G02 - Autres Médicaments gynécologiques

G03 - Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale

H - HORMONES SYSTEMIQUES, HORMONES SEXUELLES EXCLUES

H01 - Hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues

H02 - Corticoïdes a usage systémique

H03 - Médicaments de la thyroïde

H04 - Hormones pancréatiques

H05 - Médicaments de l'équilibre calcique

J - ANTI-INFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE

J01 - Antibactériens à usage systémique

J02 - Antimycosiques à usage systémique

J04 - Antimycobactériens

J05 - Antiviraux à usage systémique

J06 - Immunosérums et immunoglobulines

J07 - Vaccins

L - ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNODULATEURS

L01 - Antinéoplasiques

L02 - Thérapeutique endocrine

L03 - Immunostimulants

L04 - Immunosuppresseurs

M - MUSCLE ET SQUELETTE

M03 - Myorelaxants

M04 - Antigoutteux

M05 - Médicaments pour le traitement des désordres osseux

N - SYSTEME NERVEUX

N01 - Anesthésiques

N02 - Analgésiques

N02A Opioïdes

N02B Autres analgésiques et antipyrétiques

N03 - Anti-épileptiques

N04 - Antiparkinsoniens

N05 - Psycholeptiques

[Retour : Analyse des données de consommation](#)

Annexe 4 : Molécules retirées de la liste de départ

Les molécules suivantes ont été retirées de la liste de départ de substances à considérer :

- acide ascorbique
- acide folique
- acide folique anhydre
- aluminium (oxyde d') hydrate
- fer
- gomme guar
- glycerol
- hydroxyde de magnesium
- ispaghul (graines)
- lactulose
- magnesium
- paraffine liquide
- potassium (chlorure de)
- potassium (tartrate acide de)
- sodium (alginate de)
- sodium (bicarbonate de)
- sodium (chlorure de)
- sodium (cromoglicate de)
- simeticone
- phosphate d'aluminium
- carbonate de lithium
- uree
- hydroxyde d'aluminium
- lysine
- lysozyme
- thiamine
- vaseline

[Retour : Analyse des données de consommation](#)

Annexe 5 : Seuils utilisés dans le calcul des sous-scores

Les tableaux 7, 8, 9 et 10 présentés ci-dessous permettent d'attribuer un sous-score à chaque molécule et pour chacun des indicateurs. Le score final de hiérarchisation s'obtient en additionnant les différents sous-scores.

- Sous-score de **persistance**

Tableau 7 Critères pour le calcul du sous-score danger

Persistance D'après Li et al., 2020	Plusieurs mois : (BIOWIN2 < 0,5 ou BIOWIN6 < 0,5) et BIOWIN3 < 2,2	1
	Plusieurs semaines à quelques mois : $2,2 \leq \text{BIOWIN3} < 3$	0,75
	Plusieurs jours à quelques semaines : $3 \leq \text{BIOWIN3} < 3,5$	0,5
	Plusieurs heures à quelques jours : $3,5 \leq \text{BIOWIN3} < 5$	0,25
	Quelques heures et moins : BIOWIN3 > 5	0
	Pas de données	0,2
Bioaccumulation D'après Daouk et al., 2015	Très forte affinité pour les lipides : $\log K_{ow} \geq 4,5$	1
	Forte affinité pour les lipides : $4,5 > \log K_{ow} \geq 3$	0,75
	Affinité moyenne pour les lipides : $3 > \log K_{ow} \geq 2$	0,5
	Faible affinité pour les lipides : $2 > \log K_{ow} \geq 1$	0,25
	Très faible affinité pour les lipides : $\log K_{ow} < 1$	0,1
	Pas de données	0,2
Toxicité D'après Daouk et al., 2015	Toxique : $\text{PNEC} \leq 0,1 \mu\text{g/L}$	1
	Potentiellement toxique : $0,1 \mu\text{g/L} < \text{PNEC} \leq 1 \mu\text{g/L}$	0,75
	Présumée non toxique : $1 \mu\text{g/L} < \text{PNEC} \leq 10 \mu\text{g/L}$	0,1
	Non toxique : $\text{PNEC} > 10 \mu\text{g/L}$	0
	Pas de données	0,2
Sous-score danger (P+B+T)	Si P, B ou T = 1	1
	Sinon	$\frac{P + B + T}{3}$

- Sous-score d'**exposition**

Tableau 8 Critères pour le calcul du sous-score exposition

Exposition D'après Daouk et al., 2015	Exposition importante : $\text{PEC} > 100 \mu\text{g/L}$	1
	$10 < \text{PEC} \leq 100 \mu\text{g/L}$	0,75
	$1 < \text{PEC} \leq 10 \mu\text{g/L}$	0,5
	$\text{PEC} \leq 1 \mu\text{g/L}$	0,25

- Sous-score de **risque**

Tableau 9 Critères pour le calcul du sous-score risque

Risque D'après Daouk et al., 2015	Risque important : $\text{RQ} > 1$	1
	$0,6 \leq \text{RQ} < 1$	0,75
	$0,3 \leq \text{RQ} < 0,6$	0,5
	$0,1 \leq \text{RQ} < 0,3$	0,25
	Risque faible : $\text{RQ} < 0,1$	0,1

	Pas de données	0,2
--	----------------	-----

- Sous-score de **mobilité**

Tableau 10 Critères pour le calcul du sous-score mobilité

Mobilité D'après la FAO, repris par l'US EPA ¹²	Très mobile : $K_{oc} < 10$	1
	Mobile : $10 < K_{oc} \leq 100$	0,75
	Modérément mobile : $100 < K_{oc} \leq 1\ 000$	0,5
	Très peu mobile : $1\ 000 < K_{oc} \leq 10\ 000$	0,25
	Quasiment immobile : $10\ 000 < K_{oc} \leq 100\ 000$	0,1
	Immobile : $K_{oc} > 100\ 000$	0
	Pas de données	0,2

Retour : Phase II : Hiérarchisation – Médicaments à usage humain

¹² https://www.epa.gov/pesticide-science-and-assessing-pesticide-risks/guidance-reporting-environmental-fate-and-transport#II_C

Annexe 6 : Démarche pour l'estimation du volume des eaux usées

L'assainissement collectif est une compétence de la commune qui peut être transférée à un syndicat intercommunal. Pour estimer le volume des eaux usées par habitant et par jour, nous avons utilisé le volume facturé pour l'assainissement collectif, le nombre d'habitants reliés à ce réseau pour toutes les communes du bassin versant possédant une STEU. Ces données sont disponibles sur données disponibles sur SISPEA, le portail de l'observatoire des données sur les services publics d'eau et d'assainissement

Aucune donnée n'était disponible pour les communes de Savennes et de Lastic.

Gestion	Année données	Nb hab desservis	Ratio hab/ abonnés	Volume facturé V	V m ³ /hab	V L/hab/j
SIAEPA de la région de Crocq	2017	2438	3,38	50 789	20,83	57,04
<i>Basville</i>						
<i>Crocq</i>						
<i>Flayat</i>						
<i>Saint-Agnant-près-Crocq</i>						
<i>Saint-Maurice-près-Crocq</i>						
<i>Saint-Merd-la-Breuille</i>						
<i>Saint-Oradoux-de-Chirouze</i>						
Bourg-Lastic	2020	600	1,41	30 143	50,24	137,55
Syndicat de la Diège	2021	1500	2,38	176 832	117,89	322,76
<i>Aix</i>						
<i>Couffy-sur-Sarsonne</i>						
<i>Eygurande</i>						
<i>Feyt</i>						
<i>Lamazzière-Haute</i>						
<i>Laroche-près-Feyt</i>						
<i>Merlines</i>						
<i>Monestier-Merlines</i>						
Messeix	2019	1257	2,07*	33 400	26,57	72,75
Saint-Germain-près-Herment	2020	80	1,48	3 875	48,44	132,61
Verneugheol	2018	130	1,62	4 848	37,29	102,10
Savennes				aucune donnée		
Saint-Julien-Puy-Lavèze	2021	260	1,94	9 027	34,72	95,06
Saint-Sauves-d'Auvergne	722	722	2,31	20 435	28,30	77,49
Lastic				aucune donnée		
					moyenne	124,7 L/hab/j

* Le ratio habitants/abonnés n'étant pas disponible pour la commune de Messeix, nous l'avons remplacé par une moyenne des ratios disponibles.

Annexe 7 : Détails des calculs effectués pour la hiérarchisation des médicaments à usage thérapeutique vétérinaire

Données Agreste pour le bassin versant du Chavanon, visualisées avec la cartographie Agreste ¹³:

Nombre d'exploitations : 470

Surface agricole utile (SAU) : 34 900 ha

Données Agreste générales :

Pour un cheptel bovin : 117 têtes exploitations/troupeau (Ministère de l'agriculture et de l'alimentation, 2021)

Statistiques pour la Corrèze, la Creuse et le Puy-de-Dôme, visualisées avec Vizagreste ¹⁴:

En moyenne, 62% des exploitations sont spécialisées en élevage bovin (59% pour la Corrèze, 56% pour la Creuse et 70% pour le Puy-de-Dôme, avec un facteur 1 pour les exploitations « bovins » et 0,5 pour les exploitations « polyculture, polyélevage »).

Résultats :

Sur les 470 exploitations du bassin versant, 290 sont destinées à l'élevage bovin, ce qui conclue à la présence de 33 898 bovins.

Nous avons identifié 9 cabinets vétérinaires susceptibles d'intervenir sur le bassin versant. Une clinique vétérinaire s'occupe donc d'environ 32 exploitations soit environ 3 800 bovins.

La **dose de principe actif par bovin** est obtenue en divisant la quantité totale de principe actif par 7 600 (car nous avons les données de deux cliniques vétérinaires).

La SAU est de 34 900 ha soit **215*10⁶ m²**.

[Retour : Phase II : le cas particulier des médicaments vétérinaires](#)

¹³ <https://stats.agriculture.gouv.fr/cartostat/#c=report&chapter=p07&report=r01>

¹⁴ <https://vizagreste.agriculture.gouv.fr>

Annexe 8 : Synthèse des éléments notables relevés lors des entretiens

Le tableau 11 présente de manière synthétisée des éléments issus des différentes entretiens. Ces éléments d'ordre qualitatif n'ont pas servi à la hiérarchisation sont intéressants et pourraient guider la prise de décision des gestionnaires du bassin versant du Chavanon.

Tableau 11 Informations qualitatives relevées au cours des entretiens

Spécificités du territoire	La population âgée (moyenne >60 ans) et polymédicamentée, avec des pathologies cardiaques et pulmonaires, du diabète, de l'hypertension.
	Les patients proviennent d'un rayon d'environ 20km / 20min de voiture.
Prescriptions	Pour les antibiotiques : en baisse voire forte baisse
	Pour les antidouleurs : en augmentation conséquente. Cela se justifie notamment par une plus grande écoute du patient et une meilleure prise en charge de la douleur.
	Pour les anticancéreux : en forte augmentation depuis une dizaine d'années.
	Pour les médicaments psychiatriques : globalement stable ou en augmentation (selon les officines), et pour des patients de plus en plus jeunes.
	Les prescriptions sont globalement plus justes, notamment de la part des jeunes médecins.
	Au CHPE, les prescriptions dépendent beaucoup du prescripteur. Elles sont d'ordre psychiatrique (antipsychotiques, anxiolytiques, neuroleptiques...) et général (diabète, cardio-vasculaire...). Les événements dépressifs touchent de plus en plus les personnes âgées. Pour les états psychotiques, les traitements sont généralement à vie.
	Le CHPE a mis en place un « livret thérapeutique » : les prescripteurs choisissent les molécules parmi celles présentes dans ce livret.
Variabilités	En été : ventes d'antihistaminiques, de veinotoniques et de produits contre les piqûres.
	En hiver, les pathologies les plus rencontrées restent le rhume, la grippe et gastro-entérite.
	Pour le CHPE, on observe davantage d'états dépressifs épisodiques pendant la période de fêtes de fin d'année, mais il n'existe pas de variabilité pour les pathologies lourdes.
Gestion des déchets	Les patients sont de plus en plus sensibilisés à la gestion des MNU et ramènent de façon plus systématique dans les officines.
	Cependant, certains continuent à stocker de façon importante des médicaments chez eux (retour de grandes quantités de médicaments par les familles en cas de décès).
	A noter que sur le territoire, les ordures ménagères étant incinérées, un vétérinaire ne travaille pas avec Cyclavet et jette les MNU dans les ordures ménagères car même parcours.
	Le CHPE possède sa propre STEU à boues activées. Elle est surdimensionnée par rapport aux flux reçus, ce qui complique l'extraction des boues. Des travaux ont été réalisés récemment suite à une fissure et au niveau du chemin de roulement du clarificateur.
Perspectives d'action	Pour tous les pharmaciens interrogés, la dispensation à l'unité pour les antibiotiques n'est pas pertinente car les boîtes sont généralement bien dimensionnées pour les

	traitements. Pour certains, ce système serait peut-être plus utile pour d'autres classe de médicaments, comme les anti-inflammatoires.
	Il y a encore de la marge au niveau de la prescription, pour qu'elle soit plus juste. La prescription ne doit pas être influencée par le patient.
	Faire de la pédagogie : expliquer quels sont les impacts liés à la présence de résidus de médicaments dans les milieux aquatiques et sur quelles espèces.
	Pour les éleveurs : expliquer qu'ils peuvent y gagner personnellement à utiliser plus les médicaments avec plus de précautions : économies d'argent et de temps (car c'est chronophage de chercher les animaux à traiter parmi un troupeau, ou de vacciner un troupeau entier par exemple).
	Utiliser les antibiotiques en suivant les recommandations de la Haute autorité de santé (HAS), changer de molécule régulièrement, favoriser les formes orales on injectables pour un moindre rejet direct dans l'environnement.

[Retour](#) : Retour sur les entretiens effectués

Annexe 9 : Résultats de la hiérarchisation

Médicaments humains

SA	Classe	CAS	scoreP	scoreB	scoreT	DANGER	EXPO	RISQUE	MOBILITE	score	
1	amoxicilline	J01 - antibiotiques à usage systémique	26787-78-0	0,75	0,10	1,00	1,00	0,25	1,00	0,50	2,75
2	cafeine	N02b - autres analgésiques et antipyrétiques	58-08-2	0,20	0,10	1,00	1,00	0,10	0,25	1,00	2,35
2	diclofenac	N02b - autres analgésiques et antipyrétiques	15307-86-5	0,75	1,00	1,00	1,00	0,10	0,25	1,00	2,35
2	propranolol	C07 - bêtabloquants	525-66-6	0,75	0,75	1,00	1,00	0,10	0,25	1,00	2,35
2	sulfaméthoxazole	J01 - antibiotiques à usage systémique	144-82-1	0,75	0,10	1,00	1,00	0,10	0,25	1,00	2,35
3	metformine	A10 - médicaments du diabète	657-24-9	0,75	0,10	0,00	0,28	0,75	0,25	1,00	2,28
4	atorvastatine	C10 - hypolipémiants	134523-00-5	0,20	1,00	0,50	1,00	0,10	0,10	1,00	2,20
5	doxycycline	J01 - antibiotiques à usage systémique	564-25-0	1,00	0,10	0,50	1,00	0,10	0,10	1,00	2,20
5	paroxétine	N06 - psychoanaleptiques	61869-08-7	1,00	0,75	0,10	1,00	0,10	0,10	1,00	2,20
5	tramadol	N02a - opioïdes	123154-38-1	1,00	0,50	0,10	1,00	0,10	0,10	1,00	2,20
6	buprenorphine	N07 - autres médicaments du système nerveux	52485-79-7	1,00	1,00	0,20	1,00	0,20	0,20	0,75	2,15
6	halopéridol	N05 - psycholeptiques	52-86-8	1,00	0,75	0,20	1,00	0,20	0,20	0,75	2,15
6	levomépromazine	N05 - psycholeptiques	60-99-1	1,00	1,00	0,20	1,00	0,20	0,20	0,75	2,15
6	oméprazole	A02 - médicaments des troubles de l'acidité	73590-58-6	1,00	0,50	0,20	1,00	0,20	0,20	0,75	2,15
6	oxycodone	N02a - opioïdes	76-42-6	1,00	0,10	0,20	1,00	0,20	0,20	0,75	2,15
7	codéine	N02a - opioïdes	76-57-3	1,00	0,25	1,00	1,00	0,10	0,25	0,75	2,10
7	sertraline	N06 - psychoanaleptiques	79617-96-2	1,00	1,00	1,00	1,00	0,10	0,25	0,75	2,10
7	triméthoprime	J01 - antibiotiques à usage systémique	738-70-5	1,00	0,10	1,00	1,00	0,10	0,25	0,75	2,10
8	ibuprofène	N02b - autres analgésiques et antipyrétiques	15687-27-1	0,75	0,75	0,50	0,67	0,10	0,25	1,00	2,02
9	furosemide	C03 - diurétiques	54-31-9	0,75	0,25	0,10	0,37	0,10	0,75	0,75	1,97
10	domperidone	A03 - médicaments des troubles fonctionnels gastro-intestinaux	57808-66-9	1,00	1,00	0,00	1,00	0,10	0,10	0,75	1,95
10	hydrochlorothiazide	C09 - médicaments agissant sur le système renine-angiotensine	58-93-5	1,00	0,10	0,00	1,00	0,10	0,10	0,75	1,95
10	zopiclone	N05 - psycholeptiques	43200-80-2	1,00	0,10	0,10	1,00	0,10	0,10	0,75	1,95
11	pristinamycine	J01 - antibiotiques à usage systémique	11006-76-1	0,20	1,00	0,20	1,00	0,20	0,20	0,50	1,90
11	alfuzosine	G04 - médicaments urologiques	81403-80-7	1,00	0,25	0,20	1,00	0,20	0,20	0,50	1,90
11	amlodipine	C08 - inhibiteurs calciques cardiologie	88150-42-9	0,75	1,00	0,20	1,00	0,20	0,20	0,50	1,90
11	aripiprazole	N05 - psycholeptiques	129722-12-9	1,00	1,00	0,20	1,00	0,20	0,20	0,50	1,90
11	bromazepam	N05 - psycholeptiques	1812-30-2	1,00	0,50	0,20	1,00	0,20	0,20	0,50	1,90
11	clobetasol	D07 - corticoïdes, préparations dermatologiques	25122-41-2	1,00	0,50	0,20	1,00	0,20	0,20	0,50	1,90
11	clonazepam	N03 - anti-épileptiques	1622-61-3	1,00	0,50	0,20	1,00	0,20	0,20	0,50	1,90

11	colchicine	M04 - antigoutteux	64-86-8	1,00	0,25	0,20	1,00	0,20	0,20	0,50	1,90
11	desloratadine	R06 - antihistaminiques a usage systémique	100643-71-8	1,00	1,00	0,20	1,00	0,20	0,20	0,50	1,90
11	drosiprenone	G03 - hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale	67392-87-4	1,00	0,75	0,20	1,00	0,20	0,20	0,50	1,90
11	enzalutamide	L02 - thérapeutique endocrine	915087-33-1	1,00	0,75	0,20	1,00	0,20	0,20	0,50	1,90
11	escitalopram	N06 - psychoanaleptiques	128196-01-0	1,00	0,25	0,20	1,00	0,20	0,20	0,50	1,90
11	ezetimibe	C10 - hypolipidémiants	163222-33-1	1,00	0,75	0,20	1,00	0,20	0,20	0,50	1,90
11	fluticasone	H02 - corticoïdes à usage systemique	90566-53-3	1,00	0,25	0,20	1,00	0,20	0,20	0,50	1,90
11	hydrocortisone	N01 - anesthésiques	50-23-7	1,00	0,25	0,20	1,00	0,20	0,20	0,50	1,90
11	loperamide	A07 - anti diarrhéiques, anti-inflammatoires et anti-infectueux intestinaux	53179-11-6	1,00	1,00	0,20	1,00	0,20	0,20	0,50	1,90
11	montelukast	R03 - médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes	158966-92-8	0,20	1,00	0,20	1,00	0,20	0,20	0,50	1,90
11	nalmefene	N07 - autres médicaments du système nerveux	55096-26-9	1,00	0,50	0,20	1,00	0,20	0,20	0,50	1,90
11	olanzapine	N05 - psycholeptiques	132539-06-1	1,00	0,50	0,20	1,00	0,20	0,20	0,50	1,90
11	palbociclib	L01 - antinéoplasiques	571190-30-2	1,00	0,75	0,20	1,00	0,20	0,20	0,50	1,90
11	paliperidone	N05 - psycholeptiques	144598-75-4	1,00	0,50	0,20	1,00	0,20	0,20	0,50	1,90
11	pantoprazole	A02 - médicaments des troubles de l'acidité	102625-70-7	1,00	0,25	0,20	1,00	0,20	0,20	0,50	1,90
11	tamsulosine	G04 - médicaments urologiques	106133-20-4	1,00	0,50	0,20	1,00	0,20	0,20	0,50	1,90
11	esomeprazole	A02 - médicaments des troubles de l'acidité	119141-88-7	1,00	0,10	0,20	1,00	0,20	0,20	0,50	1,90
11	prednisolone	H02 - corticoïdes à usage systemique	50-24-8	1,00	0,25	0,20	1,00	0,20	0,20	0,50	1,90
11	prednisone	H02 - corticoïdes à usage systemique	53-03-2	1,00	0,25	0,20	1,00	0,20	0,20	0,50	1,90
11	spironolactone	C03 - diurétiques	52-01-7	1,00	0,50	0,20	1,00	0,20	0,20	0,50	1,90
12	alprazolam	N05 - psycholeptiques	28981-97-7	0,75	0,50	1,00	1,00	0,10	0,25	0,50	1,85
12	amiodarone	C01 - médicaments en cardiologie	1951-25-3	0,20	1,00	1,00	1,00	0,10	0,25	0,50	1,85
12	carbamazepine	N03 - anti-épileptiques	298-46-4	0,75	0,50	1,00	1,00	0,10	0,25	0,50	1,85
12	chlorpromazine	N05 - psycholeptiques	50-53-3	1,00	1,00	1,00	1,00	0,10	0,25	0,50	1,85
12	clopidogrel	B01 - antithrombotiques	113665-84-2	1,00	0,50	0,10	1,00	0,10	0,25	0,50	1,85
12	clozapine	N05 - psycholeptiques	5786-21-0	1,00	0,75	1,00	1,00	0,10	0,25	0,50	1,85
12	fluoxetina	N06 - psychoanaleptiques	54910-89-3	1,00	0,75	1,00	1,00	0,10	0,25	0,50	1,85
12	lidocaine	N01 - anesthésiques	137-58-6	0,75	0,50	1,00	1,00	0,10	0,25	0,50	1,85
12	oxazepam	N05 - psycholeptiques	604-75-1	0,75	0,50	1,00	1,00	0,10	0,25	0,50	1,85
12	risperidone	N05 - psycholeptiques	106266-06-2	1,00	0,75	1,00	1,00	0,10	0,25	0,50	1,85
13	atenolol	C07 - bêtabloquants	29122-68-7	0,75	0,10	0,50	0,45	0,10	0,25	1,00	1,80
13	paracetamol	N02b - autres analgésiques et antipyrétiques	103-90-2	0,75	0,10	0,50	0,45	0,10	0,50	0,75	1,80
14	fosfomycine	J01 - antibactériens à usage systémique analgésiques	23155-02-4	0,75	0,10	0,20	0,35	0,20	0,20	1,00	1,75
15	metoprolol	C07 - bêtabloquants	51384-51-1	0,75	0,25	0,50	0,50	0,10	0,10	1,00	1,70
15	duloxetine	N06 - psychoanaleptiques	136434-34-9	0,20	1,00	0,50	1,00	0,10	0,10	0,50	1,70

15	hydroxyzine	N05 - psycholeptiques	68-88-2	1,00	0,50	0,10	1,00	0,10	0,10	0,50	1,70
15	mianserine	N06 - psychoanaleptiques	24219-97-4	1,00	0,75	0,10	1,00	0,10	0,10	0,50	1,70
15	cetirizine	R06 - antihistaminiques a usage systémique	83881-51-0	1,00	0,50	0,00	1,00	0,10	0,10	0,50	1,70
15	diazepam	N05 - psycholeptiques	439-14-5	0,75	0,50	1,00	1,00	0,10	0,10	0,50	1,70
15	ethinylestradiol	G03 - hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale	57-63-6	1,00	0,75	1,00	1,00	0,10	0,10	0,50	1,70
15	fentanyl	N02 - analgésiques	437-38-7	1,00	0,75	0,50	1,00	0,10	0,10	0,50	1,70
15	gemfibrozil	C10 - hypolipidémiants	25812-30-0	0,75	1,00	0,50	1,00	0,10	0,10	0,50	1,70
15	irbesartan	C09 - médicaments agissant sur le système renine-angiotensine	138402-11-6	0,75	1,00	0,00	1,00	0,10	0,10	0,50	1,70
15	lamotrigine	N03 - anti-épileptiques	84057-84-1	1,00	0,50	0,10	1,00	0,10	0,10	0,50	1,70
15	levonorgestrel	G03 - hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale	797-63-7	1,00	0,75	1,00	1,00	0,10	0,10	0,50	1,70
15	morphine	N02a - opioïdes	57-27-2	1,00	0,10	1,00	1,00	0,10	0,10	0,50	1,70
15	pravastatine	C10 - hypolipidémiants	81093-37-0	0,50	0,25	1,00	1,00	0,10	0,10	0,50	1,70
15	sitagliptine	A10 - médicaments du diabète	486460-32-6	1,00	0,25	0,00	1,00	0,10	0,10	0,50	1,70
15	valsartan	C09 - médicaments agissant sur le système renine-angiotensine	137862-53-4	0,75	1,00	0,00	1,00	0,10	0,10	0,50	1,70
15	venlafaxine	N06 - psychoanaleptiques	93413-69-5	1,00	0,50	0,10	1,00	0,10	0,10	0,50	1,70
16	ketoprofene	N02b - autres analgésiques et antipyrétiques	22071-15-4	0,75	0,50	0,10	0,45	0,10	0,10	1,00	1,65
17	bisoprolol	C07 - bêtabloquants	66722-44-9	0,75	0,50	0,00	0,42	0,10	0,10	1,00	1,62
18	abiraterone	L02 - thérapeutique endocrine	154229-19-3	0,20	1,00	0,20	1,00	0,20	0,20	0,20	1,60
18	acide fusidique	J01 - antibactériens à usage systémique analgésiques	990-06-3	0,20	1,00	0,20	1,00	0,20	0,20	0,20	1,60
18	alimemazine	R06 - antihistaminiques a usage systémique	84-96-8	0,20	1,00	0,20	1,00	0,20	0,20	0,20	1,60
18	alverine	A03 - médicaments des désordres fonctionnels gastro-intestinaux	150-59-4	0,20	1,00	0,20	1,00	0,20	0,20	0,20	1,60
18	cabozantinib	L01 - antinéoplasiques	849217-68-1	0,20	1,00	0,20	1,00	0,20	0,20	0,20	1,60
18	cetylpyridinium	R02 - préparations pour la gorge	7773-52-6	0,20	1,00	0,20	1,00	0,20	0,20	0,20	1,60
18	desogestrel	G03 - hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale	54024-22-5	0,20	1,00	0,20	1,00	0,20	0,20	0,20	1,60
18	ebastine	R06 - antihistaminiques a usage systémique	90729-43-4	0,20	1,00	0,20	1,00	0,20	0,20	0,20	1,60
18	lercanidipine	C09 - médicaments agissant sur le système renine-angiotensine	100427-26-7	0,20	1,00	0,20	1,00	0,20	0,20	0,20	1,60
18	telmisartan	C09 - médicaments agissant sur le système renine-angiotensine	144701-48-4	0,20	1,00	0,20	1,00	0,20	0,20	0,20	1,60
18	tropatepine	N04 - antiparkinsoniens	27574-24-9	0,75	1,00	0,20	1,00	0,20	0,20	0,20	1,60
18	bifonazole	D01 - antifongiques a usage dermatologique	60628-96-8	0,75	1,00	0,20	1,00	0,20	0,20	0,20	1,60
19	acebutolol	C07 - bêtabloquants	37517-30-9	0,75	0,25	0,10	0,37	0,10	0,10	1,00	1,57
19	acide valproïque	N03 - anti-épileptiques	99-66-1	0,50	0,50	0,10	0,37	0,10	0,10	1,00	1,57

20	metronidazole	J01 - antibiotiques à usage systémique analgésiques	443-48-1	0,75	0,10	0,50	0,45	0,10	0,25	0,75	1,55
21	baclofene	N07 - autres médicaments du système nerveux	1134-47-0	0,75	0,25	0,00	0,33	0,10	0,10	1,00	1,53
21	enalapril	C09 - médicaments agissant sur le système renine-angiotensine	75847-73-3	0,75	0,25	0,00	0,33	0,10	0,10	1,00	1,53
21	osimertinib	L01 - antinéoplasiques	1421373-65-0	0,20	0,75	0,20	0,38	0,20	0,20	0,75	1,53
22	salbutamol	R03 - médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes	18559-94-9	0,75	0,10	0,10	0,32	0,10	0,10	1,00	1,52
23	methotrexate	L01 - antinéoplasiques	59-05-2	0,75	0,10	0,00	0,28	0,10	0,10	1,00	1,48
23	sotalol	C07 - bêtabloquants	3930-20-9	0,75	0,10	0,00	0,28	0,10	0,10	1,00	1,48
24	dulaglutide	A10 - médicaments du diabète	923950-08-7	0,75	0,75	0,20	0,57	0,20	0,20	0,50	1,47
25	acetylcysteine fumarate de diméthyle	R05 - médicaments du rhume et de la toux	616-91-1	0,50	0,10	0,20	0,27	0,20	0,20	0,75	1,42
25	pseudoephedrine	R05 - médicaments du rhume et de la toux	90-82-4	0,50	0,10	0,20	0,27	0,20	0,20	0,75	1,42
26	betamethasone	D07 - corticoïdes, préparations dermatologiques	378-44-9	1,00	0,25	0,10	1,00	0,10	0,10	0,20	1,40
26	lansoprazole	A02 - médicaments des troubles de l'acidité	103577-45-3	1,00	0,50	0,00	1,00	0,10	0,10	0,20	1,40
26	amisulpride	N05 - psycholeptiques	71675-85-9	1,00	0,25	0,10	1,00	0,10	0,10	0,20	1,40
26	felodipine	C07 - bêtabloquants	72509-76-3	1,00	0,75	1,00	1,00	0,10	0,10	0,20	1,40
26	mirtazapine	N06 - psychoanaleptiques	85650-52-8	1,00	0,50	0,10	1,00	0,10	0,10	0,20	1,40
27	nifedipine	C07 - bêtabloquants	21829-25-4	0,75	0,50	0,20	0,48	0,20	0,20	0,50	1,38
27	warfarine	B01 - antithrombotiques	81-81-2	0,75	0,50	0,20	0,48	0,20	0,20	0,50	1,38
28	olaparib	L01 - antinéoplasiques	763113-22-0	0,20	0,25	0,20	0,22	0,20	0,20	0,75	1,37
29	rosuvastatine	C10 - hypolipémiants	287714-41-4	0,20	0,10	0,20	0,17	0,20	0,20	0,75	1,32
30	ceftriaxone	J01 - antibiotiques à usage systémique analgésiques	73384-59-5	0,20	0,10	0,00	0,10	0,10	0,10	1,00	1,30
30	clobazam	N05 - psycholeptiques	22316-47-8	0,75	0,25	0,20	0,40	0,20	0,20	0,50	1,30
30	oxcarbazepine	N03 - anti-épileptiques	28721-07-5	0,75	0,25	0,20	0,40	0,20	0,20	0,50	1,30
30	phenobarbital	N03 - anti-épileptiques	50-06-6	0,75	0,25	0,20	0,40	0,20	0,20	0,50	1,30
31	levothyroxine	H03 - médicaments de la thyroïde	51-48-9	0,20	0,75	0,20	0,38	0,20	0,20	0,50	1,28
32	cefixime	J01 - antibiotiques à usage systémique analgésiques	79350-37-1	0,75	0,10	0,20	0,35	0,20	0,20	0,50	1,25
32	ipratropium	R03 - médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes	60205-81-4	0,75	0,10	0,20	0,35	0,20	0,20	0,50	1,25
32	glycopyrronium	R03 - médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes	13283-82-4	0,75	0,10	0,20	0,35	0,20	0,20	0,50	1,25
33	allopurinol	M04 - antigoutteux	315-30-0	0,75	0,10	0,00	0,28	0,10	0,10	0,75	1,23
34	ramipril	C09 - médicaments agissant sur le système renine-angiotensine	87333-19-5	0,75	0,75	0,00	0,50	0,10	0,10	0,50	1,20
35	lorazepam	N05 - psycholeptiques	846-49-1	0,75	0,50	0,10	0,45	0,10	0,10	0,50	1,15
35	quetiapine	N05 - psycholeptiques	111974-69-7	0,75	0,50	0,10	0,45	0,10	0,10	0,50	1,15

36	darolutamide	L02 - thérapeutique endocrine	1297538-32-9	0,20	0,25	0,20	0,22	0,20	0,20	0,50	1,12
37	methylphenidate	N06 - psychoanaleptiques	113-45-1	0,20	0,10	0,20	0,17	0,20	0,20	0,50	1,07
37	saxagliptine	A10 - médicaments du diabète	361442-04-8	0,20	0,10	0,20	0,17	0,20	0,20	0,50	1,07
37	nicotine	N07 - autres médicaments du système nerveux	54-11-5	0,75	0,25	0,10	0,37	0,10	0,10	0,50	1,07
37	zolpidem	N05 - psycholeptiques	82626-48-0	0,75	0,25	0,10	0,37	0,10	0,10	0,50	1,07
38	abemaciclib	L01 - antinéoplasiques	1231929-97-7	0,20	0,75	0,20	0,38	0,20	0,20	0,20	0,98
38	anetholtrithione	A16 - Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme	532-11-6	0,20	0,75	0,20	0,38	0,20	0,20	0,20	0,98
38	cyamemazine	N05 - psycholeptiques	3546-03-0	0,20	0,75	0,20	0,38	0,20	0,20	0,20	0,98
38	dabigatran etexilate	B01 - antithrombotiques	1610666-09-5	0,20	0,75	0,20	0,38	0,20	0,20	0,20	0,98
38	diflucortolone	D07 - corticoïdes, préparations dermatologiques	2607-06-9	0,20	0,75	0,20	0,38	0,20	0,20	0,20	0,98
38	etonogestrel	G03 - hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale	54048-10-1	0,20	0,75	0,20	0,38	0,20	0,20	0,20	0,98
38	febuxostat	M04 - antigoutteux	144060-53-7	0,20	0,75	0,20	0,38	0,20	0,20	0,20	0,98
38	flecainide	C01 - médicaments en cardiologie	54143-55-4	0,20	0,75	0,20	0,38	0,20	0,20	0,20	0,98
38	fluindione	B01 - antithrombotiques	957-56-2	0,20	0,75	0,20	0,38	0,20	0,20	0,20	0,98
38	ibrutinib	L01 - antinéoplasiques	936563-96-1	0,20	0,75	0,20	0,38	0,20	0,20	0,20	0,98
38	indacaterol	R03 - médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes	312753-06-3	0,20	0,75	0,20	0,38	0,20	0,20	0,20	0,98
38	latanoprost	S01 - médicaments ophtalmologiques	130209-82-4	0,20	0,75	0,20	0,38	0,20	0,20	0,20	0,98
38	loxapine	N05 - psycholeptiques	1977-10-2	0,20	0,75	0,20	0,38	0,20	0,20	0,20	0,98
38	metopimazine	A04 - antiémétiques et antinauséux	14008-44-7	0,20	0,75	0,20	0,38	0,20	0,20	0,20	0,98
38	nebivolol	C07 - bêtabloquants	99200-09-6	0,20	0,75	0,20	0,38	0,20	0,20	0,20	0,98
38	prazepam	N05 - psycholeptiques	2955-38-6	0,20	0,75	0,20	0,38	0,20	0,20	0,20	0,98
38	propericiazine	N05 - psycholeptiques	2622-26-6	0,20	0,75	0,20	0,38	0,20	0,20	0,20	0,98
38	racecadotril	A07 - anti diarrhéiques, anti-inflammatoires et anti-infectueux intestinaux	81110-73-8	0,20	0,75	0,20	0,38	0,20	0,20	0,20	0,98
38	sacubitril	C09 - médicaments agissant sur le système renine-angiotensine	149709-62-6	0,20	0,75	0,20	0,38	0,20	0,20	0,20	0,98
38	trihexyphenidyle	N04 - antiparkinsoniens	144-11-6	0,20	0,75	0,20	0,38	0,20	0,20	0,20	0,98
38	trimebutine	A03 - médicaments des désordres fonctionnels gastro-intestinaux	39133-31-8	0,20	0,75	0,20	0,38	0,20	0,20	0,20	0,98
38	zuclopenthixol	N05 - psycholeptiques	53772-83-1	0,20	0,75	0,20	0,38	0,20	0,20	0,20	0,98
38	chlorphenamine	R05 - médicaments du rhume et de la toux	132-22-9	0,20	0,75	0,20	0,38	0,20	0,20	0,20	0,98
39	ambroxol	C01 - médicaments en cardiologie	18683-91-5	0,20	0,50	0,20	0,30	0,20	0,20	0,20	0,90
39	apixaben	B01 - antithrombotiques	503612-47-3	0,20	0,50	0,20	0,30	0,20	0,20	0,20	0,90

39	bilastine	R06 - antihistaminiques a usage systémique	202189-78-4	0,20	0,50	0,20	0,30	0,20	0,20	0,20	0,90
39	chlorobutanol	A02 - médicaments des troubles de l'acidité	57-15-8	0,20	0,50	0,20	0,30	0,20	0,20	0,20	0,90
39	dapagliflozine	A10 - médicaments du diabète	461432-26-8	0,20	0,50	0,20	0,30	0,20	0,20	0,20	0,90
39	doxylamine	R06 - antihistaminiques a usage systémique	469-21-6	0,20	0,50	0,20	0,30	0,20	0,20	0,20	0,90
39	indapamide	C08 - inhibiteurs calciques cardiologie	26807-65-8	0,20	0,50	0,20	0,30	0,20	0,20	0,20	0,90
39	lormetazepam	N05 - psycholeptiques	848-75-9	0,20	0,50	0,20	0,30	0,20	0,20	0,20	0,90
39	nefopam	N02b - autres analgésiques et antipyrétiques	13669-70-0	0,20	0,50	0,20	0,30	0,20	0,20	0,20	0,90
39	nomegestrol	G03 - hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale	58691-88-6	0,20	0,50	0,20	0,30	0,20	0,20	0,20	0,90
39	pheniramine	R05 - médicaments du rhume et de la toux	86-21-5	0,20	0,50	0,20	0,30	0,20	0,20	0,20	0,90
39	pipamperone	N05 - psycholeptiques	1893-33-0	0,20	0,50	0,20	0,30	0,20	0,20	0,20	0,90
39	prilocaine	N01 - anesthésiques	721-50-6	0,20	0,50	0,20	0,30	0,20	0,20	0,20	0,90
39	rivaroxaban	B01 - antithrombotiques	366789-02-8	0,20	0,50	0,20	0,30	0,20	0,20	0,20	0,90
39	tiemonium	M04 - antigoutteux	6252-92-2	0,20	0,50	0,20	0,30	0,20	0,20	0,20	0,90
39	tuaminoheptane	R01 - préparations pour le nez	123-82-0	0,20	0,50	0,20	0,30	0,20	0,20	0,20	0,90
39	valpromide	N03 - anti-épileptiques	2430-27-5	0,20	0,50	0,20	0,30	0,20	0,20	0,20	0,90
39	gliclazide	A10 - médicaments du diabète	21187-98-4	0,20	0,50	0,20	0,30	0,20	0,20	0,20	0,90
40	spiramycine	J01 - antibactériens à usage systémique analgésiques	8025-81-8	0,20	0,25	0,10	0,18	0,10	0,10	0,50	0,88
41	nicorandil	C01 - médicaments en cardiologie	65141-46-0	0,75	0,10	0,50	0,45	0,10	0,10	0,20	0,85
42	levocetirizine	R06 - antihistaminiques a usage systémique	130018-77-8	0,20	0,25	0,20	0,22	0,20	0,20	0,20	0,82
42	urapidil	C02 - antihypertenseurs	34661-75-1	0,20	0,25	0,20	0,22	0,20	0,20	0,20	0,82
42	perindopril	C09 - médicaments agissant sur le système renine-angiotensine	82834-16-0	0,75	0,50	0,00	0,42	0,10	0,10	0,20	0,82
43	adalimumab	L04 - immunosuppresseurs	331731-18-1	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,80
43	aflibercept	S01 - médicaments ophtalmologiques	NA	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,80
43	chlorure de benzalkonium	R01 - préparations pour le nez	8001-54-5	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,80
43	chlorure de trospium	G04 - médicaments urologiques	10405-02-4	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,80
43	clorazepate dipotassique	N05 - psycholeptiques	57109-90-7	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,80
43	denosumab	M05 - médicaments pour le traitement des désordres osseux	NA	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,80
43	digluconate de chlorhexidine	A01 - préparations stomatologiques	18472-51-0	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,80
43	enoxaparine fraction flavonoïque purifiée micronisée	B01 - antithrombotiques	NA	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,80
43		C05 - vasculoprotecteurs	NA	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,80

43	helicidine	R02 - préparations pour la gorge	215369-37-2	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,80
43	insuline asparte	A10 - médicaments du diabète	NA	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,80
43	povidone iodée	D08 - antiseptiques et désinfectants	25655-41-8	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,80
43	ranibizumab	S01 - médicaments ophtalmologiques	NA	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,80
43	ustekinumab	L04 - immunosuppresseurs	NA	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,80
44	acétylleucine	N07 - autres médicaments du système nerveux	1188-21-2	0,20	0,10	0,20	0,17	0,20	0,20	0,20	0,77
44	acide clavulanique	J01 - antibactériens à usage systémique analgésiques	58001-44-8	0,20	0,10	0,20	0,17	0,20	0,20	0,20	0,77
44	altizide	C03 - diurétiques	5588-16-9	0,20	0,10	0,20	0,17	0,20	0,20	0,20	0,77
44	dexpanthenol	D03 - préparations pour le traitement des plaies et ulcères	81-13-0	0,20	0,10	0,20	0,17	0,20	0,20	0,20	0,77
44	insuline glargine	A10 - médicaments du diabète	160337-95-1	0,20	0,10	0,20	0,17	0,20	0,20	0,20	0,77
44	lacosamide	N03 - anti-épileptiques	175481-36-4	0,20	0,10	0,20	0,17	0,20	0,20	0,20	0,77
44	liothyronine	H03 - médicaments de la thyroïde	6893-02-3	0,20	0,10	0,20	0,17	0,20	0,20	0,20	0,77
44	liraglutide	A10 - médicaments du diabète	204656-20-2	0,20	0,10	0,20	0,17	0,20	0,20	0,20	0,77
44	opium	N02b - autres analgésiques et antipyrétiques	497-59-6	0,20	0,10	0,20	0,17	0,20	0,20	0,20	0,77
44	phloroglucinol	A03 - médicaments des désordres fonctionnels gastro-intestinaux	108-73-6	0,20	0,10	0,20	0,17	0,20	0,20	0,20	0,77
44	pyridoxine	A12 - suppléments minéraux	65-23-6	0,20	0,10	0,20	0,17	0,20	0,20	0,20	0,77
44	vildagliptine	A10 - médicaments du diabète	274901-16-5	0,20	0,10	0,20	0,17	0,20	0,20	0,20	0,77
44	macrogol	A06 - médicaments pour la constipation	15272-95-4	0,20	0,10	0,20	0,17	0,20	0,20	0,20	0,77
45	acide acétylsalicylique	B01 - antithrombotiques	50-78-2	0,50	0,25	0,10	0,28	0,10	0,10	0,20	0,68
46	levetiracetam	N03 - anti-épileptiques	102767-28-2	0,75	0,10	0,00	0,28	0,10	0,10	0,20	0,68
47	pregabaline	N03 - anti-épileptiques	148553-50-8	0,50	0,10	0,00	0,20	0,10	0,10	0,20	0,60
48	carbocisteine	R05 - médicaments du rhume et de la toux	638-23-3	0,25	0,10	0,00	0,12	0,10	0,10	0,20	0,52

Tableau 12 Résultat de la hiérarchisation pour les molécules à usage humain

Retour : Médicaments humains

Médicaments vétérinaires

	SA	Classe	CAS	scoreP	scoreB	scoreT	DANGER	EXPO	RISQUE	MOBILITE	score
1	gentamicine	QJ01 - antibactériens à usage systémique	1403-66-3	0,75	0,10	1,00	1,00	0,25	1,00	1,00	3,25
2	doxycycline	QJ01 - antibactériens à usage systémique	564-25-0	1,00	0,10	0,50	1,00	0,10	0,75	1,00	2,85

2	tetracycline	QJ01 - antibactériens à usage systémique	60-54-8	1,00	0,10	0,10	1,00	0,10	0,75	1,00	2,85
3	benzylpenicilline	QJ01 - antibactériens à usage systémique	61-33-6	0,75	0,25	1,00	1,00	0,10	0,75	0,75	2,60
3	clindamycine	QJ01 - antibactériens à usage systémique	18323-44-9	0,75	0,50	1,00	1,00	0,10	0,75	0,75	2,60
3	oxytetracycline	QD06 - antibiotiques et chimiothérapie à usage dermatologique	79-57-2	1,00	0,10	0,50	1,00	0,10	0,75	0,75	2,60
3	trimethoprime	QJ01 - antibactériens à usage systémique	738-70-5	1,00	0,10	1,00	1,00	0,10	0,75	0,75	2,60
4	ampicilline	QJ01 - antibactériens à usage systémique	69-53-4	0,75	0,25	1,00	1,00	0,10	0,75	0,50	2,35
4	lidocaïne	QN01 - anesthésiques	137-58-6	0,75	0,50	1,00	1,00	0,10	0,75	0,50	2,35
5	acepromazine	QN05 - psycholeptiques	3598-37-6	1,00	0,75	0,20	1,00	0,10	0,20	1,00	2,30
6	metoclopramide	QA03 - médicaments pour les troubles fonctionnels gastro-intestinaux	364-62-5	1,00	0,50	1,00	1,00	0,10	0,10	1,00	2,20
6	tramadol	QN02 - analgésiques	123154-38-1	1,00	0,50	0,10	1,00	0,10	0,10	1,00	2,20
7	buprenorphine	QN02 - analgésiques	52485-79-7	1,00	1,00	0,20	1,00	0,10	0,20	0,75	2,05
8	chloramphenicol	QS01 - médicaments ophtalmologiques	56-75-7	0,75	0,25	1,00	1,00	0,10	0,10	0,75	1,95
8	chlortetracycline	QG51 - antiinfectieux et antiseptiques à usage intra-utérin	57-62-5	1,00	0,10	0,50	1,00	0,10	0,10	0,75	1,95
8	florfenicol	QJ01 - antibactériens à usage systémique	73231-34-2	1,00	0,10	0,10	1,00	0,10	0,10	0,75	1,95
8	hydrochlorothiazide	QC03 - diurétiques	58-93-5	1,00	0,10	0,00	1,00	0,10	0,10	0,75	1,95
9	amoxicilline	QJ01 - antibactériens à usage systémique	26787-78-0	0,75	0,10	1,00	1,00	0,20	0,20	0,50	1,90
9	spironolactone	QC09 - médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine	52-01-7	1,00	0,50	0,20	1,00	0,20	0,20	0,50	1,90
9	nystatine	QS02 - médicaments otologiques	1400-61-9	0,20	1,00	0,20	1,00	0,20	0,20	0,50	1,90
10	prednisolone	QH02 - corticoïdes à usage systémique	50-24-8	1,00	0,25	0,20	1,00	0,10	0,20	0,50	1,80
10	vincamine	QC04 - vasodilatateurs périphériques	1617-90-9	1,00	0,75	0,20	1,00	0,10	0,20	0,50	1,80
11	cloxacilline	QJ51 - antibactériens à usage intramammaire	61-72-3	1,00	0,75	0,50	1,00	0,10	0,10	0,50	1,70
11	dexaméthasone	QJ01 - antibactériens à usage systémique	50-02-2	1,00	0,10	1,00	1,00	0,10	0,10	0,50	1,70
11	hydroxyzine	QR06 - antihistaminiques à usage systémique	68-88-2	1,00	0,50	0,10	1,00	0,10	0,10	0,50	1,70
11	méthylprednisolone	QH02 - corticoïdes à usage systémique	83-43-2	1,00	0,25	1,00	1,00	0,10	0,10	0,50	1,70
12	cefalexine	QJ01 - antibactériens à usage systémique	15686-71-2	0,75	0,10	0,20	0,35	0,10	0,20	1,00	1,65
12	ketoprofène	QM01 - produits anti-inflammatoires et antirhumatismaux	22071-15-4	0,75	0,50	0,10	0,45	0,10	0,10	1,00	1,65
12	lincomycine	QJ01 - antibactériens à usage systémique	154-21-2	0,75	0,10	0,50	0,45	0,10	0,10	1,00	1,65
12	sulfadiazine	QJ01 - antibactériens à usage systémique	68-35-9	0,75	0,10	0,50	0,45	0,10	0,10	1,00	1,65
12	amitraz	QP53 - insecticides et antiparasitaires externes	33089-61-1	0,20	1,00	0,20	1,00	0,20	0,20	0,25	1,65
12	methoprene	QP53 - insecticides et antiparasitaires externes	40596-69-8	0,20	1,00	0,20	1,00	0,20	0,20	0,25	1,65
13	fenbendazole	QP52 - anthelminthiques	43210-67-9	0,75	0,75	0,50	0,67	0,10	0,10	0,75	1,62
14	betaméthasone	QS02 - médicaments otologiques	378-44-9	1,00	0,25	0,10	1,00	0,20	0,20	0,20	1,60
14	acide tolfénamique	QM01 - produits anti-inflammatoires et antirhumatismaux	13710-19-5	0,20	1,00	0,20	1,00	0,20	0,20	0,20	1,60

14	afoxolaner	QP54 - endectocides	1093861-60-9	0,20	1,00	0,20	1,00	0,20	0,20	0,20	1,60
14	fluralaner	QP53 - insecticides et antiparasitaires externes	864731-61-3	0,20	1,00	0,20	1,00	0,20	0,20	0,20	1,60
14	hydroxocobalamine	QA16 - autres médicaments des voies digestives et du métabolisme	13422-51-0	0,20	1,00	0,00	1,00	0,20	0,20	0,20	1,60
14	lotilaner	QP53 - insecticides et antiparasitaires externes	1369852-71-0	0,20	1,00	0,20	1,00	0,20	0,20	0,20	1,60
14	moxidectine	QP54 - endectocides	113507-06-5	0,20	1,00	0,20	1,00	0,20	0,20	0,20	1,60
14	oxyclozanide	QP52 - anthelminthiques	2277-92-1	0,20	1,00	0,20	1,00	0,20	0,20	0,20	1,60
14	selamectine	QP54 - endectocides	220119-17-5	0,20	1,00	0,20	1,00	0,20	0,20	0,20	1,60
14	terbinafine	QS02 - médicaments otologiques	91161-71-6	0,20	1,00	0,20	1,00	0,20	0,20	0,20	1,60
15	levamisole	QP52 - anthelminthiques	14769-73-4	1,00	0,25	0,20	1,00	0,10	0,20	0,25	1,55
16	cabergoline	QG02 - autres médicaments gynécologiques	81409-90-7	0,75	0,50	0,20	0,48	0,10	0,20	0,75	1,53
16	enalapril	QC09 - médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine	75847-73-3	0,75	0,25	0,00	0,33	0,10	0,10	1,00	1,53
17	deltaméthrine	QP53 - insecticides et antiparasitaires externes	52918-63-5	0,20	1,00	0,20	1,00	0,20	0,20	0,10	1,50
17	ketoconazole	QJ02 - antimycosiques à usage systémique	65277-42-1	0,20	0,75	1,00	1,00	0,20	0,20	0,10	1,50
17	perméthrine	QP53 - insecticides et antiparasitaires externes	52645-53-1	0,20	1,00	0,20	1,00	0,20	0,20	0,10	1,50
18	acide acétylsalicylique	QN02 - analgésiques	50-78-2	0,50	0,25	0,10	0,28	0,10	0,10	1,00	1,48
19	phenylbutazone	QM01 - produits anti-inflammatoires et antirhumatismaux	50-33-9	0,75	0,75	1,00	1,00	0,10	0,10	0,25	1,45
19	sulfadiméthoxine	QJ01 - antibactériens à usage systémique	122-11-2	0,75	0,25	0,50	0,50	0,10	0,10	0,75	1,45
20	kanamycine	QJ51 - antibactériens à usage intramammaire	59-01-8	0,75	0,10	0,20	0,35	0,10	0,20	0,75	1,40
20	metronidazole	QJ01 - antibactériens à usage systémique	443-48-1	0,75	0,10	0,50	0,45	0,10	0,10	0,75	1,40
20	fluméthrine	QP53 - insecticides et antiparasitaires externes	69770-45-2	0,20	1,00	0,20	1,00	0,20	0,20	0,00	1,40
20	pyriproxifène	QP53 - insecticides et antiparasitaires externes	95737-68-1	0,20	1,00	0,20	1,00	0,20	0,20	0,00	1,40
21	ketamine	QN01 - anesthésiques	6740-88-1	0,75	0,75	0,50	0,67	0,10	0,10	0,50	1,37
22	furosemide	QC03 - diurétiques	54-31-9	0,75	0,25	0,10	0,37	0,10	0,10	0,75	1,32
22	dihydrostreptomycine	QJ01 - antibactériens à usage systémique	128-46-1	0,20	0,10	0,20	0,17	0,20	0,20	0,75	1,32
22	framycétine	QA07 - antidiarrhéiques, anti-inflammatoires et anti-infectieux intestinaux	119-04-0	0,20	0,10	0,20	0,17	0,20	0,20	0,75	1,32
22	neomycine	QJ51 - antibactériens à usage intramammaire	1404-04-2	0,20	0,10	0,20	0,17	0,20	0,20	0,75	1,32
22	phenylpropanolamine	QG04 - médicaments urologiques	37577-28-9	0,20	0,10	0,20	0,17	0,20	0,20	0,75	1,32
23	miconazole	QS02 - médicaments otologiques	22916-47-8	1,00	1,00	0,50	1,00	0,10	0,10	0,10	1,30
23	phenobarbital	QN05 - psycholéptiques	50-06-6	0,75	0,25	0,20	0,40	0,20	0,20	0,50	1,30
24	sulfadimidine	QJ01 - antibactériens à usage systémique	57-68-1	0,75	0,20	0,20	0,38	0,20	0,20	0,50	1,28
24	fipronil	QP53 - insecticides et antiparasitaires externes	120068-37-3	0,20	0,75	0,20	0,38	0,20	0,20	0,50	1,28
24	niclosamide	QP52 - anthelminthiques	50-65-7	0,20	0,75	0,20	0,38	0,20	0,20	0,50	1,28

25	clotrimazole	QN02 - analgésiques	23593-75-1	1,00	1,00	1,00	1,00	0,10	0,10	0,00	1,20
26	cefapirine	QG51 - antiinfectieux et antiseptiques à usage intra-utérin	21593-23-7	0,75	0,10	0,20	0,35	0,10	0,20	0,50	1,15
27	spiramycine	QJ01 - antibactériens à usage systémique	8025-81-8	0,20	0,25	0,10	0,18	0,20	0,20	0,50	1,08
27	tylosine	QJ01 - antibactériens à usage systémique	1401-69-0	0,20	0,25	0,10	0,18	0,20	0,20	0,50	1,08
28	imidaclopride	QP53 - insecticides et antiparasitaires externes	138261-41-3	0,20	0,10	0,20	0,17	0,20	0,20	0,50	1,07
29	enilconazole	QD01 - antifongiques à usage dermatologique	35554-44-0	0,50	0,75	0,20	0,48	0,10	0,20	0,25	1,03
29	ivermectine	QP54 - endectocides	70288-86-7	0,20	0,75	0,20	0,38	0,20	0,20	0,25	1,03
29	levothyroxine	QH03 - médicaments de la thyroïde	51-48-9	0,20	0,75	0,20	0,38	0,20	0,20	0,25	1,03
29	meloxicam	QM01 - produits anti-inflammatoires et antirhumatismaux	71125-38-7	0,20	0,75	0,20	0,38	0,20	0,20	0,25	1,03
30	sulfaguanidine	QA07 - antidiarrhéiques, anti-inflammatoires et antiinfectieux intestinaux	57-67-0	0,75	0,10	0,10	0,32	0,10	0,10	0,50	1,02
30	sulfamethoxypyridazine	QJ01 - antibactériens à usage systémique	80-35-3	0,75	0,10	0,10	0,32	0,10	0,10	0,50	1,02
31	aglepristone	QG03 - hormone sexuelles et modulateurs de la fonction génitale	124478-60-0	0,20	0,75	0,20	0,38	0,20	0,20	0,20	0,98
31	benazepril	QC09 - médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine	86541-75-5	0,20	0,75	0,20	0,38	0,20	0,20	0,20	0,98
31	carprofene	QM01 - produits anti-inflammatoires et antirhumatismaux	53716-49-7	0,20	0,75	0,20	0,38	0,20	0,20	0,20	0,98
31	chlorphenamine	QJ01 - antibactériens à usage systémique	132-22-9	0,20	0,75	0,20	0,38	0,20	0,20	0,20	0,98
31	dinoprost	QG02 - autres médicaments gynécologiques	551-11-1	0,20	0,75	0,20	0,38	0,20	0,20	0,20	0,98
31	doxapram	QR07 - autres médicaments de l'appareil respiratoire	302-29-5	0,20	0,75	0,20	0,38	0,20	0,20	0,20	0,98
31	eprinomectine	QP54 - endectocides	123997-26-2	0,20	0,75	0,20	0,38	0,20	0,20	0,20	0,98
31	febantel	QP52 - anthelminthiques	58306-30-2	0,20	0,75	0,20	0,38	0,20	0,20	0,20	0,98
31	flunixin	QJ01 - antibactériens à usage systémique	38677-85-9	0,20	0,75	0,20	0,38	0,20	0,20	0,20	0,98
31	mebezonium	QN51 - produits pour l'euthanasie des animaux	7681-78-9	0,20	0,75	0,20	0,38	0,20	0,20	0,20	0,98
31	pergolide	QN04 - antiparkinsoniens	66104-22-1	0,20	0,75	0,20	0,38	0,20	0,20	0,20	0,98
31	policresulene	QD07 - corticoïdes, préparations dermatologiques	101418-00-2	0,20	0,75	0,20	0,38	0,20	0,20	0,20	0,98
31	sarolaner	QP53 - insecticides et antiparasitaires externes	1398609-39-6	0,20	0,75	0,20	0,38	0,20	0,20	0,20	0,98
31	tartrate de butorphanol	QN02 - analgésiques	42408-82-2	0,20	0,75	0,20	0,38	0,20	0,20	0,20	0,98
31	tetracaine	QN51 - produits pour l'euthanasie des animaux	94-24-6	0,20	0,75	0,20	0,38	0,20	0,20	0,20	0,98
31	toltrazuril	QP51 - antiprotozoaires	69004-03-1	0,20	0,75	0,20	0,38	0,20	0,20	0,20	0,98
32	penethamate	QJ01 - antibactériens à usage systémique	3689-73-4	0,20	0,50	0,20	0,30	0,20	0,20	0,25	0,95
33	oxfendazole	QP52 - anthelminthiques	53716-50-0	0,75	0,50	0,10	0,45	0,10	0,10	0,25	0,90

33	clanobutine	QA16 - autres médicaments des voies digestives et du métabolisme	30544-61-7	0,20	0,50	0,20	0,30	0,20	0,20	0,20	0,90
33	cloprostenol	QG02 - autres médicaments gynécologiques	54276-21-0	0,20	0,50	0,20	0,30	0,20	0,20	0,20	0,90
33	embutramide	QN51 - produits pour l'euthanasie des animaux	15687-14-6	0,20	0,50	0,20	0,30	0,20	0,20	0,20	0,90
33	firocoxib	QM01 - produits anti-inflammatoires et antirhumatismaux	189954-96-9	0,20	0,50	0,20	0,30	0,20	0,20	0,20	0,90
33	griseofulvine	QD01 - antifongiques à usage dermatologique	126-07-8	0,20	0,50	0,20	0,30	0,20	0,20	0,20	0,90
33	menbutone	THERAPEUTIQUES HEPATO-DIGESTIVES	3562-99-0	0,20	0,50	0,20	0,30	0,20	0,20	0,20	0,90
33	oxibendazole	QP52 - anthelminthiques	20559-55-1	0,20	0,50	0,20	0,30	0,20	0,20	0,20	0,90
33	pimobendane	QC01 - médicaments en cardiologie	74150-27-9	0,20	0,50	0,20	0,30	0,20	0,20	0,20	0,90
33	praziquantel	QP54 - endectocides	55268-74-1	0,20	0,50	0,20	0,30	0,20	0,20	0,20	0,90
33	rifaximine	QJ51 - antibactériens à usage intramammaire	80621-81-4	0,20	0,50	0,20	0,30	0,20	0,20	0,20	0,90
33	torasemide	QC03 - diurétiques	56211-40-6	0,20	0,50	0,20	0,30	0,20	0,20	0,20	0,90
33	xylazine	QN05 - psycholeptiques	7361-61-7	0,20	0,50	0,20	0,30	0,20	0,20	0,20	0,90
34	papaverine	QC04 - vasodilatateurs périphériques	58-74-2	0,75	0,50	0,50	0,58	0,10	0,10	0,10	0,88
35	ceftiofur	QJ01 - antibactériens à usage systémique	80370-57-6	0,20	0,25	0,20	0,22	0,20	0,20	0,25	0,87
36	acetate de megestrol	QG03 - hormone sexuelles et modulateurs de la fonction génitale	3562-63-8	0,20	0,25	0,20	0,22	0,20	0,20	0,20	0,82
36	clorsulone	QP54 - endectocides	60200-06-8	0,20	0,25	0,20	0,22	0,20	0,20	0,20	0,82
36	oclacitinib	QD11 - autres préparations dermatologiques	1208319-26-9	0,20	0,25	0,20	0,22	0,20	0,20	0,20	0,82
36	procaine	QN01 - anesthésiques	59-46-1	0,20	0,25	0,20	0,22	0,20	0,20	0,20	0,82
36	pyrantel	QP52 - anthelminthiques	15686-83-6	0,20	0,25	0,20	0,22	0,20	0,20	0,20	0,82
36	romifidine	QN05 - psycholeptiques	65896-16-4	0,20	0,25	0,20	0,22	0,20	0,20	0,20	0,82
36	triamcinolone	QS02 - médicaments otologiques	124-94-7	0,20	0,25	0,20	0,22	0,20	0,20	0,20	0,82
37	acefylline heptaminol	QC01 - médicaments en cardiologie	10075-18-0	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,80
37	albendazole	QP52 - anthelminthiques	54965-21-8	0,20	0,50	0,20	0,30	0,20	0,20	0,10	0,80
37	amprolium	QP51 - antiprotozoaires	121-25-5	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,80
37	dimenhydrinate	AUTRES MEDICAMENTS CHIMIOETHERAPIE	523-87-3	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,80
37	etamsylate	QB02 - antihémorragiques	2624-44-4	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,80
37	lokivetmab	QD11 - autres préparations dermatologiques	1533403-95-0	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,80
37	milbemycine oxime	QP54 - endectocides	129496-10-2	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,80
37	polymyxine B	QS02 - médicaments otologiques	1404-26-8	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,80
38	acetylmethionine	QA16 - autres médicaments des voies digestives et du métabolisme	65-82-7	0,20	0,10	0,20	0,17	0,20	0,20	0,20	0,77
38	acide clavulanique	QJ01 - antibactériens à usage systémique	58001-44-8	0,20	0,10	0,20	0,17	0,20	0,20	0,20	0,77
38	aminophylline	QG02 - autres médicaments gynécologiques	317-34-0	0,20	0,10	0,20	0,17	0,20	0,20	0,20	0,77

38	bacitracine	QJ51 - antibactériens à usage intramammaire	1405-87-4	0,20	0,10	0,20	0,17	0,20	0,20	0,20	0,77
38	busereline	QH01 - hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues	57982-77-1	0,20	0,10	0,20	0,17	0,20	0,20	0,20	0,77
38	carbetocine	QH01 - hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues	37025-55-1	0,20	0,10	0,20	0,17	0,20	0,20	0,20	0,77
38	cefalonium	QJ51 - antibactériens à usage intramammaire	5575-21-3	0,20	0,10	0,20	0,17	0,20	0,20	0,20	0,77
38	choline	AUTRES MEDICAMENTS CHIMIOOTHERAPIE	67-48-1	0,20	0,10	0,20	0,17	0,20	0,20	0,20	0,77
38	colistine	QJ01 - antibactériens à usage systémique	1066-17-7	0,20	0,10	0,20	0,17	0,20	0,20	0,20	0,77
38	dimetridazole	QP51 - antiprotozoaires	551-92-8	0,20	0,10	0,20	0,17	0,20	0,20	0,20	0,77
38	dinotefurane	QP53 - insecticides et antiparasitaires externes	165252-70-0	0,20	0,10	0,20	0,17	0,20	0,20	0,20	0,77
38	diprophylline	QC01 - médicaments en cardiologie	479-18-5	0,20	0,10	0,20	0,17	0,20	0,20	0,20	0,77
38	gonadotropine chorionique	QG03 - hormone sexuelles et modulateurs de la fonction génitale	165174-59-4	0,20	0,10	0,20	0,17	0,20	0,20	0,20	0,77
38	heptaminol	QC01 - médicaments en cardiologie	372-66-7	0,20	0,10	0,20	0,17	0,20	0,20	0,20	0,77
38	imidocarbe	QP51 - antiprotozoaires	27885-92-3	0,20	0,10	0,20	0,17	0,20	0,20	0,20	0,77
38	inosine	QC01 - médicaments en cardiologie	58-63-9	0,20	0,10	0,20	0,17	0,20	0,20	0,20	0,77
38	marbofloxacine	QN02 - analgésiques	115550-35-1	0,20	0,10	0,20	0,17	0,20	0,20	0,20	0,77
38	metamizole	QN02 - analgésiques	50567-35-6	0,20	0,10	0,20	0,17	0,20	0,20	0,20	0,77
38	ocytocine	QH01 - hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues	50-56-6	0,20	0,10	0,20	0,17	0,20	0,20	0,20	0,77
38	paromomycine	QA07 - antidiarrhéiques, anti-inflammatoires et antiinfectieux intestinaux	1263-89-4	0,20	0,10	0,20	0,17	0,20	0,20	0,20	0,77
38	spectinomycine	QJ01 - antibactériens à usage systémique	1695-77-8	0,20	0,10	0,20	0,17	0,20	0,20	0,20	0,77
39	diclazuril	QP51 - antiprotozoaires	101831-37-2	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,10	0,70

Tableau 13 Résultat de la hiérarchisation pour les molécules à usage vétérinaire

[Retour : Médicaments vétérinaires](#)

Annexe 10 : Estimation de la part d'ANC sur le bassin versant du Chavanon

La part d'ANC sur le territoire a été estimée avec les données disponibles sur SISPEA. La gestion de l'ANC se fait au niveau des communautés de communes (CC). Les moyennes ont été pondérées par la proportion occupée par la CC dans le bassin versant du Chavanon en termes de surface (avec QGIS).

Communauté de communes	%BV	Année données	Nb habitants territoire	Taux couverture ANC	Taux de conformité des dispositifs d'ANC
CC Chavanon et Combrailles Volcans	38%	2020	13500	33%	12,7%
<i>Bourg-Lastic</i>					
<i>Briffons</i>					
<i>Fernoël</i>					
<i>Giat</i>					
<i>Herment</i>					
<i>Lastic</i>					
<i>Messeix</i>					
<i>Saint-Germain-près-Herment</i>					
<i>Saint-Sulpice</i>					
<i>Savennes</i>					
<i>Verneugheol</i>					
CC Haute Corrèze Communauté	42,5%	2018	32000	53,16%	2,4%
<i>Aix</i>					
<i>Confolent-Port-Dieu</i>					
<i>Couffy-sur-Sarsonne</i>					
<i>Eygurande</i>					
<i>Feyt</i>					
<i>Lamazzière-Haute</i>					
<i>Laroche-près-Feyt</i>					
<i>Magnat-l'Étrange</i>					
<i>Malleret</i>					
<i>Merlines</i>					
<i>Monestier-Merlines</i>					
<i>Saint-Étienne-aux-Clos</i>					
<i>Saint-Martial-le-Vieux</i>					
<i>Saint-Merd-la-Breuille</i>					
<i>Saint-Oradoux-de-Chirouze</i>					
CC Dômes Sancy Artense	7,7%	2021	4640	75,04%	49,3%
<i>Saint-Julien-Puy-Lavèze</i>					
<i>Saint-Sauves-d'Auvergne</i>					
<i>Tauves</i>					
SIEPA de Crocq pour CC Marche Combraille en Aquitaine	11%	2017	5316	0,8166	54,1%
<i>Crocq</i>					
<i>Flayat</i>					
<i>Saint-Agnant-près-Crocq</i>					
<i>Saint-Merd-la-Breuille</i>					
				Moyennes pondérées	
				Taux d'ANC	Taux de conformité
				50,12%	15,63%

Retour : Méthodologie moyennement adaptée à l'ANC

Annexe 11 : Présentation de quelques leviers d'action

Le Tableau 14 présente de manière synthétique un certain nombre de leviers d'action classés par objectifs qui pourraient être mis en place pour réduire de la pollution liée aux résidus de médicaments, parfois illustrées d'un exemple concret de mise en place. Ces actions sont une compilation des entretiens, d'une revue de la bibliographie ainsi que d'une réflexion personnelle.

Tableau 14 Présentation de leviers d'action pour limiter la pollution par les résidus de médicaments

Acteur principal	Levier d'action
Réduction des résidus de médicaments à la source	
Prescripteur	Prescription adaptée et suivant les recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS), et en particulier pour les antibiotiques
Prescripteur, Ministères	Mise en place de l'écoprescription : utilisation d'un indice de classement des principes actifs en fonction de leur impact sur l'environnement qui permet au prescripteur de choisir, à action thérapeutique identique, une molécule qui aurait un impact moindre sur l'environnement. <u>Exemple</u> : Cela a été réalisé en Suède. L'intérêt d'un tel dispositif en France a été confirmé par un groupe d'expertise collective (Académie nationale de Pharmacie, 2019)
Scientifiques	Développement de médicaments « éco-conçus », c'est-à-dire prenant en considération le devenir et l'impact environnemental dès le développement des molécules pharmaceutiques <u>Exemple</u> : Thèse sur l'éco-conception d'un anti-cancéreux (Espinosa, 2022)
Évaluateurs des dossiers d'AMM	Prise en compte le risque sur l'environnement dans la balance bénéfices/risques pour les médicaments humains
Hôpital, gestionnaires de l'eau	Récupération des excréments pour établissements de soins, personnes qui suivent des traitements chroniques
Prescripteur	Dispensation à l'unité, mais pas seulement pour les antibiotiques
Ministères, Europe, industrie pharmaceutique	Encourager la création de bases de données en libre accès européennes collaboratives regroupant des informations sur les propriétés (éco)toxiques et les consommations des médicaments à usages humain et vétérinaire
Industrie pharmaceutique, Autorité environnementale	Meilleure gestion des effluents industriels pharmaceutiques avec des seuils de concentration à respecter

Scientifiques, collectivités	Poursuivre la démarche de priorisation des risques associés à la présence de RdM dans l'environnement afin de faire évoluer les programmes de surveillance réglementaires
Réduction de l'impact sur l'environnement	
Gestionnaires de l'assainissement	Améliorer l'efficacité des STEU pour traiter les micropolluants dans les effluents <u>Exemple :</u> La Suisse a instauré un financement national pour l'équipement de certaines STEU avec une étape supplémentaire de traitement (ozonation et charbon actif). Dans le canton de Vaud, l'abattement atteint désormais 90% pour tous les micropolluants ¹⁵ .
Sensibilisation et information	
Professionnels de la santé	Renforcer les actions engagées de sensibilisation au bon usage des médicaments à usage humain et vétérinaire et à leur gestion, notamment pour le cas particulier des soins à domicile
Personnes chargées d'établir les programmes universitaires	Intégrer les questions de santé-environnement à la formation des professionnels de la santé

[Retour](#) : Perspectives

¹⁵ Présentation de la stratégie micropolluants en France par Benoît Ferrari au Colloque micropolluants, organisé par l'Agence de l'eau Adour-Garonne le 11 juillet 2022.

Références bibliographiques

- Académie nationale de Pharmacie. (2019). *Médicaments et environnement* (p. 59).
- Aeberhardt, C., & Hecketsweiler, C. (2021, juin 3). La difficile relocalisation de l'industrie pharmaceutique. *Le Monde*. https://www.lemonde.fr/economie/article/2020/06/03/la-difficile-relocalisation-de-l-industrie-pharmaceutique_6041564_3234.html
- Afssaps. (2010). *Résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine : Volet « Méthodologie générale d'évaluation de l'exposition de l'Homme aux résidus de médicaments via l'eau destinée à la consommation humaine »* (Saisine N° 2009-SA-0210).
- Anses. (2020). *Antibiorésistance et environnement—État et causes possibles de la contamination des milieux en France* (Avis de l'Anses-Rapport d'expertise collective ANSES/FGE/0037; p. 298). Anses.
- Assainissement*. (2021, novembre 22). Ministère de la Transition écologique et de la Cohésion des territoires - Ministère de la Transition énergétique. <https://www.ecologie.gouv.fr/assainissement>
- Besse, J.-P., & Garric, J. (2008). Human pharmaceuticals in surface waters Implementation of a prioritization methodology and application to the French situation. *Toxicology Letters*, 176, 104-123. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2007.10.012>
- Besse, J.-P., Latour, J.-F., & Garric, J. (2012). Anticancer drugs in surface waters. *Environment International*, 39(1), 73-86. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2011.10.002>
- Botta, F., Gréaud, L., & Capdeville, M.-J. (2019). *Hiérarchisation des risques, priorisation des substances et sélection des substances sentinelles à suivre dans les différents compartiments* (Livrable N° 211, 212, 213; p. 67).
- Bouvier, M., Durand, F., & Guillet, R. (2010). *Médicament et environnement : La régulation du médicament vis-à-vis du risque environnemental* (Rapport N° 007058-01; p. 118). Ministère de l'Écologie, du Développement durable, des Transports et du Logement.
- Capdeville, M.-J. (2011). *Études des cycles biogéochimiques des contaminants organiques dits « émergents » dans les systèmes aquatiques*. Université Bordeaux 1 - Ecole doctorale des sciences chimiques.
- Commissariat général au développement durable. (2022, juillet 28). *Se soigner en respectant l'environnement*. Le portail de tous les citoyens pour s'informer sur les enjeux de l'environnement et du développement durable et trouver les services utiles. <https://www.notre-environnement.gouv.fr/actualites/breves/article/se-soigner-en-respectant-l-environnement>
- Committee for medicinal products for human use. (2006). *Guideline EMA: environmental risk assessment of medicinal products for human use* (Guideline EMEA/CHMP/SWP/4447/00; p. 12). EMA.
- Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP). (2009). *Guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products* (Guideline EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1-Corr.; p. 77).
- Daouk, S., Chèvre, N., Vernaz, N., Bonnabry, P., Dayer, P., Daali, Y., & Fleury-Souverain, S. (2015). Prioritization methodology for the monitoring of active pharmaceutical ingredients in hospital effluents. *Journal of Environmental Management*, 1-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jenvman.2015.06.037>
- Deleu, X., & Le Saint, R. (Réalisateurs). (2022). Médicaments, les profits de la pénurie. In *Arte France*. <https://www.arte.tv/fr/videos/097606-000-A/medicaments-les-profits-de-la-penurie/>
- Dulio, V., & Andres, S. (2012). *Référentiel méthodologique pour la priorisation des micropolluants des milieux aquatiques* (p. 58). Aquaref, INERIS.
- Ebele, A. J., Abou-Elwafa Abdallah, M., & Harrad, S. (2017). Pharmaceuticals and personal care products

- (PPCPs) in the freshwater aquatic environment. *Emerging Contaminants*, 3(1), 1-16. <https://doi.org/10.1016/j.emcon.2016.12.004>
- Espinosa, A. (2022). *Vers le développement de composés pharmaceutiques durables : Caractérisation de la dégradation et évaluation écotoxicologique d'un analogue d'anticancéreux eco-conçu* [AgroParisTech - École doctorale n°581 Agriculture, alimentation, biologie, environnement et santé (ABIES)]. <https://pastel.archives-ouvertes.fr/tel-03710362>
- Fatta-Kassinos, D., Vasquez, M. I., & Kümmerer, K. (2011). Transformation products of pharmaceuticals in surface waters and wastewater formed during photolysis and advanced oxidation processes – Degradation, elucidation of byproducts and assessment of their biological potency. *Chemosphere*, 85(5), 693-709. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2011.06.082>
- Fick, J., Söderström, H., Lindberg, R. H., Phan, C., Tysklind, M., & Larsson, D. G. J. (2009). Contamination of surface, ground, and drinking water from pharmaceutical production. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 28(12), 2522. <https://doi.org/10.1897/09-073.1>
- Guerreschi, C. (2019). *Le virage ambulatoire des anticancéreux : Les enjeux, les expérimentations en cours et les difficultés de la coordination ville/hôpital/ville dans la prise en charge des patients* [Thèse de doctorat pour obtenir le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie]. Université de Lorraine - Faculté de Pharmacie.
- Haguenoer, J.-M. (2010). Les résidus de médicaments présentent-ils un risque pour la santé publique ? : *Santé Publique*, Vol. 22(3), 325-342. <https://doi.org/10.3917/spub.103.0325>
- Idder, S. (2012). *État de la contamination des eaux du département de la Dordogne par les résidus de médicaments*. Université Bordeaux 1 - Ecole doctorale des sciences chimiques.
- Kalichak, F., Idalencio, R., da Rosa, J. G. S., Barcellos, H. H. de A., Fagundes, M., Piato, A., & Barcellos, L. J. G. (2017). Psychotropic in the environment : Risperidone residues affect the behavior of fish larvae. *Scientific Reports*, 7(1), 14121. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14575-7>
- Kemper, N. (2008). Veterinary antibiotics in the aquatic and terrestrial environment. *Ecological Indicators*, 8(1), 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.ecolind.2007.06.002>
- Kidd, K. A., Blanchfield, P. J., Mills, K. H., Palace, V. P., Evans, R. E., Lazorchak, J. M., & Flick, R. W. (2007). Collapse of a fish population after exposure to a synthetic estrogen. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(21), 8897-8901. <https://doi.org/10.1073/pnas.0609568104>
- Langford, K. H., & Thomas, K. V. (2009). Determination of pharmaceutical compounds in hospital effluents and their contribution to wastewater treatment works. *Environment International*, 35(5), 766-770. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2009.02.007>
- Li, Y., Zhang, L., Ding, J., & Liu, X. (2020). Prioritization of pharmaceuticals in water environment in China based on environmental criteria and risk analysis of top-priority pharmaceuticals. *Journal of Environmental Management*, 253, 109732. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2019.109732>
- Lienert, J., Bürki, T., & Escher, B. I. (2007). Reducing micropollutants with source control : Substance flow analysis of 212 pharmaceuticals in faeces and urine. *Water Science and Technology*, 56(5), 87-96. <https://doi.org/10.2166/wst.2007.560>
- Magnier, A., Guyon, G., & Claudot, F. (2020). Hospitalisation à domicile : Faut-il adapter le Code de la santé publique à la prise en charge à domicile ? : *Revue française des affaires sociales*, 1, 195-214. <https://doi.org/10.3917/rfas.201.0195>
- Ministère de l'environnement, de l'énergie et de la mer, Ministère de l'agriculture, de l'agroalimentaire et de la forêt, & Ministère des affaires sociales et de la santé. (2020). *Plan micropolluants 2016-2021 pour préserver*

la qualité des eaux et la biodiversité.pdf (p. 80).

- Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, & Ministère de l'écologie, du développement durable et de l'énergie. (2015). *Bilan du plan national sur les résidus de médicaments dans les eaux—2011-2015*.
- Packer, J. L., Werner, J. J., Latch, D. E., McNeill, K., & Arnold, W. A. (2003). Photochemical fate of pharmaceuticals in the environment: Naproxen, diclofenac, clofibric acid, and ibuprofen. *Aquatic Sciences - Research Across Boundaries*, 65(4), 342-351. <https://doi.org/10.1007/s00027-003-0671-8>
- Phillips, P. J., Smith, S. G., Kolpin, D. W., Zaugg, S. D., Buxton, H. T., Furlong, E. T., Esposito, K., & Stinson, B. (2010). Pharmaceutical Formulation Facilities as Sources of Opioids and Other Pharmaceuticals to Wastewater Treatment Plant Effluents. *Environmental Science & Technology*, 44(13), 4910-4916. <https://doi.org/10.1021/es100356f>
- Tissier, C., Morvan, C., Bocquené, G., James, A., Grossel, H., & Marchand, M. (2005). *Les substance prioritaires de la Directive cadre sur l'eau (DCE)* (p. 92) [Fiche de synthèse]. Ifremer.
- Toussaint, J.-Y., & Harpet, C. (2016). *SIPIBEL-RILACT - Revue de la littérature scientifique sur les résidus de médicaments dans l'eau*. (Livraison 4.1 Changement des pratiques). Centre de documentation de l'EHESP.
- Vandenberg, L. N., Colborn, T., Hayes, T. B., Heindel, J. J., Jacobs, D. R., Lee, D.-H., Shioda, T., Soto, A. M., vom Saal, F. S., Welshons, W. V., Zoeller, R. T., & Myers, J. P. (2012). Hormones and Endocrine-Disrupting Chemicals: Low-Dose Effects and Nonmonotonic Dose Responses. *Endocrine Reviews*, 33(3), 378-455. <https://doi.org/10.1210/er.2011-1050>
- Wilkinson, J. L., Boxall, A. B. A., Kolpin, D. W., Leung, K. M. Y., Lai, R. W. S., Galbán-Malagón, C., Adell, A. D., Mondon, J., Metian, M., Marchant, R. A., Bouzas-Monroy, A., Cuni-Sanchez, A., Coors, A., Carriquiriborde, P., Rojo, M., Gordon, C., Cara, M., Moermond, M., Luarte, T., ... Teta, C. (2022). Pharmaceutical pollution of the world's rivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 119(8), e2113947119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2113947119>
- Wilmouth, L. (2021). *Etude BVA 2021 : Les Français et le tri des Médicaments Non Utilisés (MNU)*. <https://www.cyclamed.org/etude-les-francais-et-le-tri-des-medicaments-non-utilises-mnu-10124/>
- Working Group I. (2021). *Climate Change 2021—The Physical Science Basis* [Summary for Policymakers]. Intergovernmental Panel on Climate Change. www.ipcc.ch
- Zind, H. (2021). *État d'imprégnation de différents compartiments du milieu aquatique par des résidus de médicaments et leurs produits de dégradation* [Université de Poitiers - Ecole Doctorale : Chimie Ecologie Géosciences Agrosociences « Théodore Monod »]. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-03219631>

Résumé

Avec le progrès des techniques analytiques, la présence de résidus pharmaceutiques a été démontrée dans de nombreux milieux aquatiques et par la suite, l'incidence biologique de ces substances sur la faune piscicole a pu être documentée. Ces résidus possèdent plusieurs origines, telles que les rejets domestiques traités ou non, les élevages agricoles ou encore les sites de production de médicaments.

Les gestionnaires du bassin versant Chavanon s'intéressent de près à cette question et souhaitent réaliser un état des lieux des connaissances sur les potentiels rejets de résidus de médicaments dans les milieux aquatiques du bassin. Dans cette optique, l'objectif de cette étude est d'établir une liste hiérarchisée de molécules. La démarche sera de s'inspirer des méthodologies existantes mais en prenant en compte les spécificités du territoire, notamment à l'aide d'entretiens auprès de professionnels de la santé, à la fois humaine et vétérinaire.

La hiérarchisation s'est effectuée en deux étapes : la première est une étape de catégorisation basée sur la quantité d'informations disponibles. S'ensuit l'étape hiérarchisation qui s'effectue par le calcul d'un score qui prend en compte le danger intrinsèque aux molécules, l'exposition, le risque et la mobilité. La liste obtenue permettra de cibler les molécules sur lesquelles mener une analyse de risque en priorité et à plus long terme de mener des actions pour la réduction de la pollution. La méthodologie employée pourrait permettre d'étendre par la suite cette étude à l'ensemble du bassin versant de la Dordogne.

Mots-clés : résidus de médicaments, médicaments, micropolluants, hiérarchisation

Abstract

With the progress of analytical techniques, the presence of pharmaceutical residues has been established in many aquatic environments and the biological impact of these substances on aquatic ecosystems has been documented. These residues have several origins, such as treated or untreated domestic wastes, agricultural holdings and pharmaceutical production plants.

The managers of the Chavanon watershed are concerned by this issue and wish to carry out state of knowledge on the potential discharge of pharmaceutical residues into the aquatic environments of the catchment area. In this context, the aim of this study is to establish a ranked list of molecules. The approach will be based on existing methodologies but will take into account the specificities of the territory, in particular through interviews with health professionals, both human and veterinary.

The prioritisation was carried out in two steps: the first is a categorisation step based on the amount of information available. Then follows the prioritisation step, which is carried out by calculating a score that takes into account the danger inherent to the molecules, the exposure, the risk and the mobility. The list that results will make it possible to target compounds on which to carry out a risk assessment as a priority and, in the longer term, to take action in order to reduce the pollution. The methodology used could make it possible to extend this study to the entire Dordogne watershed.

Keywords : pharmaceutical residues, pharmaceuticals, micropollutants, ranking