



Séminaire de travail des 25 et 26 mai 2009

Résidus de médicaments dans les milieux aquatiques Besoins et outils pour la surveillance, et évaluation des risques

SYNTHESE ET PROPOSITIONS PRELIMINAIRES au 6 juillet 2009

INTRODUCTION	2
LES CONSTATS DRESSES DURANT LE SEMINAIRE	2
RECOMMANDATIONS FORMULEES PAR L'ONEMA A L'ISSUE DU SEMINAIRE	5
A. ELEMENTS STRATEGIQUES : CONTRIBUTION AU FUTUR PLAN NATIONAL	5
B. AXES DE TRAVAIL	6
1. OBJECTIFS OPERATIONNELS (COURT TERME):	6
2. IDENTIFICATION DES ACTIONS R&D PERTINENTES	7
C. ASPECTS ORGANISATIONNELS	8
1. ACQUISITION DE CONNAISSANCES COMPLEMENTAIRES POUR LES COMPARTIMENTS AQUATIQUES	8
2. CONDUITE DE RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT	9
ANNEXE 1 : Programme du séminaire.	10
ANNEXE 2 : Liste des participants au séminaire des 25 et 26 mai 2009.	16
ANNEXE 3 : discussions suscitées par la présentation d'Y.Levi lors du CS ONEMA du 18 juin 2009.	21

INTRODUCTION

Ce séminaire de travail organisé par l'ONEMA sous la double égide des Ministères de la Santé (MSS) et de l'Ecologie (MEEDDAT) a rassemblé les 25 et 26 mai 2009 près de 80 experts sur trois demi-journées thématiques : des acteurs de la politique de l'eau (représentants des deux Ministères, des Agences de l'Eau), experts des Agences Sanitaires et Environnementales (Afssa, Afssaps, Afsset), des acteurs de la R&D dans les organismes publics (universités, EPIC, EPST...) et établissements privés, des représentants de l'industrie du médicament humain et vétérinaire.

L'objectif majeur du séminaire était la rencontre des expertises des domaines sanitaire et environnemental pour jeter les bases d'un programme d'actions concerté en matière **d'acquisition de connaissances sur la présence et les risques associés aux résidus de médicaments dans les eaux** ; cela notamment afin d'aider à élaborer les actions liées à la connaissance du futur plan interministériel MEEDDAT – MSS sur ce sujet. (Plan National Santé Environnement 2)

Les trois ateliers interactifs d'une demi-journée chacun se sont succédés sur les thèmes suivants :

ATELIER 1 : Cadrage national : état des lieux et besoins en matière de surveillance

ATELIER 2 : Moyens existants et optimisation de la surveillance exploratoire

ATELIER 3 : Prospective pour les outils de surveillance et la connaissance des risques

Le programme détaillé du séminaire et la liste des participants sont joints en annexes.

LES CONSTATS DRESSES DURANT LE SEMINAIRE

Au cours du séminaire, un état des lieux des connaissances a été dressé, notamment au cours de l'atelier#1, complété par des éléments de contexte rapportés durant les deux autres ateliers :

- Après une présentation, par les Ministères chargés de la santé et de l'environnement, du projet de Plan National sur les résidus de médicaments dans les eaux, une intervention a permis de resituer les enjeux d'actualité à **l'échelle européenne** en matière d'acquisition de connaissances : identification des molécules et des compartiments à investiguer afin de pouvoir élaborer des stratégies de surveillance exploratoires cohérentes ; nécessité d'approches multiparamétriques, de modélisation adéquate, de tests écotoxicologiques adaptés afin d'évaluer les risques liés à leur présence dans l'environnement. Les activités de veille environnementale sont engagées chez quelques partenaires européens, telles celles des agences nationales environnementales anglaise (exercices de priorisation sur 300 molécules les plus utilisées), allemande (campagnes extensives depuis 2003) ou suédoise avec une classification éco-toxicologique.

- Concernant **la présence observée à ce jour des résidus** de médicaments dans les milieux aquatiques français, les conclusions qui peuvent être dressées sont les suivantes :
 - ⇒ Des ordres de grandeur ont été évalués en termes de teneurs dans les divers compartiments aquatiques. Globalement, il est souvent constaté la présence de contamination dans les ressources étudiées à des concentrations de l'ordre du ng/L voire quelques dizaines de µg/L dans certains cas.
 - ⇒ Une contribution importante des rejets d'origine domestique et, pour certaines substances, le constat que la station d'épuration d'eaux usées (STEP) ne constitue pas une barrière significative.
 - ⇒ Les ressources en eau, même si elles présentent des contaminations faibles, nécessitent une analyse des risques environnementaux avec une démarche préalable à construire *via* une ou des campagnes de mesures sur des molécules et des milieux à déterminer. Pour ce qui concerne les eaux destinées à la consommation humaine, une démarche a déjà été initiée par le ministère de la santé et l'Afssa pour caractériser la contamination, en déduire les expositions et ainsi aider à l'évaluation du risque sanitaire.
 - ⇒ Le cadrage sur l'objectif informationnel à atteindre manque: quelle représentativité, quelle précision et quelle justesse des mesures sont attendues pour réaliser les évaluations des risques environnementaux et sanitaires ?
 - ⇒ Certaines familles de médicaments ne sont pas assez étudiées : 25% des études portent sur 10 molécules et peu d'analyses ou d'études sont menées sur les médicaments vétérinaires.
 - ⇒ Il manque d'études concernant les produits de dégradation
 - ⇒ Peu d'analyses ou d'études sont réalisées sur les matrices telles que les boues de STEP, les sols, les sédiments et sur les fractions associées : solubles et particulaires.
 - ⇒ La vulnérabilité est plus forte pour des petits hydro-systèmes, par défaut de traitement et du fait de la faible capacité de dilution des ressources.
- Concernant **les méthodes et outils disponibles** pour l'acquisition de connaissances sur la présence et les effets biologiques :
 - ⇒ Il existe des acquis en méthodologies analytiques physico-chimiques mais limités pour l'évaluation de l'exposition et de la toxicité aux faibles doses.
 - ⇒ L'interprétation de la présence/absence est très dépendante de la performance analytique dans des matrices parfois complexes. Un effort de standardisation est nécessaire en méthode spécifique ou multi-résidus.

- ⇒ Sur le plan environnemental, les effets avérés en laboratoire à des concentrations observables dans certains compartiments aquatiques, doivent être validés sur le terrain. Le cas des hormones est considéré comme un cas particulier, des impacts environnementaux ayant pu être confirmés. La question de passer au stade de la gestion *via* la mise en œuvre d'options technologiques de réduction de ces substances par les STEP a été évoquée durant le séminaire.
 - ⇒ Des informations manquent sur les interactions et la potentialisation des effets de ces substances ou de leurs métabolites et pour les écosystèmes. Ceci résulte d'un manque d'outils pour caractériser les impacts (apport potentiel des biomarqueurs dans cette perspective).
 - ⇒ Il y a un besoin de s'adosser aux compétences en matière de modélisation des flux par bassins versants.
- Concernant **l'évaluation des risques** environnementaux et sanitaires :
 - ⇒ Un gain net de compétences mobilisables sur ces sujets s'est développé dans les temps récents.
 - ⇒ Des nouveaux médicaments font l'objet de dossiers toxicologique complets dans le cadre des dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Un souhait est nettement exprimé pour un accès à ces données (qui devront être précisées par ailleurs) par soucis d'économie de temps et d'argent.
 - ⇒ Absence de solution simple ou rapide envisageable pour caractériser ces risques.
 - ⇒ Des enjeux sont communs à l'environnement et à l'homme, mais ils diffèrent dans l'appréciation de l'exposition, par la complexité des mélanges, et par les processus d'évaluation du risque.
 - ⇒ Le risque écologique lié au rejet des résidus de médicaments dans l'eau est reconnu comme fortement plus significatif que le risque sanitaire.
 - ⇒ Tout en prenant en compte les spécificités propres à l'approche sanitaire et à l'approche environnementale, il est important de mener de front et de façon coordonnée entre santé et écologie les actions de connaissance sur la présence et sur les effets, c'est-à-dire promouvoir « l'éco-pharmaco-toxicologie ».
 - ⇒ Une incitation plus poussée à améliorer les connaissances sur ...
 - les mélanges à faible dose et la mesure d'effets indésirables à doses subthérapeutiques,
 - les produits de métabolisation ou de transformation,
 - les effets sur l'écosystème,
 - le travail inter-disciplinaire.

RECOMMANDATIONS FORMULEES PAR L'ONEMA A L'ISSUE DU SEMINAIRE

Les éléments de proposition donnés ci-après ont été présentés au Conseil Scientifique national animé par l'ONEMA, par le Professeur Yves Levi et Pierre-François Staub, le 18 juin 2009. Le CS a validé le processus proposé, et a émis des commentaires, qui sont reportés en annexe du présent document.

A. ELEMENTS STRATEGIQUES : CONTRIBUTION AU FUTUR PLAN NATIONAL

L'ONEMA préconise la production d'un **Document stratégique de synthèse**, notamment en vue de contribuer ainsi à la rédaction des actions du volet « Connaissances » du futur Plan National sur les résidus de médicament dans l'eau.

Ce document devrait promouvoir la rationalisation d'un **programme de suivi des résidus** de produits pharmaceutiques dans l'environnement aquatique, selon un schéma nécessairement interdisciplinaire, compte tenu de la diversité des molécules concernées, de la variété des mécanismes de toxicité impliqués, et de la diversité des espèces animales potentiellement impactées.

La **démarche devrait être partagée entre acteurs Ecologie et Santé**, le bon état écologique des masses d'eau contribuant au maintien de ressources en eau de qualité, et la dégradation de l'environnement fournissant une alerte pour l'exposition humaine. Il s'agirait de conduire une réelle anticipation et une rationalisation des efforts mis en œuvre, de la recherche fondamentale à la recherche appliquée en passant par l'acquisition de données, ce qui conférerait à cette démarche un caractère d'exemplarité vis-à-vis d'autres problématiques environnementales similaires.

Le document stratégique devrait dresser avec exhaustivité les attentes de la surveillance, que l'on peut d'ores et déjà formuler synthétiquement comme suit : **Prioriser et évaluer les risques** sanitaires et environnementaux, en tenant compte de l'ensemble des compartiments aquatiques, à savoir eaux continentales et marines, de surface et souterraines, depuis les rejets (y compris les parties solides des effluents) jusqu'à l'eau de consommation. Les actions à mettre en œuvre pour atteindre ces objectifs, tels la mise en place d'une surveillance segmentée dans le temps et dans l'espace, ont été discutées durant le séminaire, et sont restitués dans les sections ci-dessous : **objectifs opérationnels** (§B.1) et **axes de la R&D** (§B.2).

Enfin ce document devrait s'accompagner de propositions en termes **d'organisation** : un Comité Scientifique, un Groupe de travail opérationnel dont le mandat serait à définir. Ce dernier point a été discuté lors du séminaire et le présent document restitue ci-après des premières propositions.

L'ONEMA se donne pour objectif de produire une première version de ce document pour Septembre 2009.

B. AXES DE TRAVAIL

Le document stratégique mentionné ci-dessus permettra de dégager un certain nombre d'axes de travail pour le Comité Scientifique qui sera mis en place pour le suivi du Plan National.

Le séminaire aura été l'occasion de dégager un certain nombre de ces axes.

1. OBJECTIFS OPERATIONNELS (COURT TERME)

- ⇒ Dégager et faire évoluer, selon les finalités des études engagées qui auront été définies dans le document stratégique, les **critères de priorisation** des substances à suivre pour aboutir rapidement à des listes prioritaires selon les critères environnementaux et/ou sanitaires¹.
- ⇒ **Sélectionner un échantillon représentatif de sites d'étude.** Il est important d'exploiter les connaissances déjà capitalisées (en examinant les complémentarités avec des expériences similaires étrangères) : expérience pesticides par exemple les réseaux phyto régionaux, ou la modélisation telle celle en usage pour les homologations, concentration des efforts sur sites tests dont l'hydrodynamique (favoriser des temps de transfert court si des nappes sont étudiées) et les caractéristiques anthropiques sont déjà bien caractérisées, dans l'objectif de la maîtrise de la source des contaminations. Il serait aussi important de considérer l'objectif de faire progresser les outils de simulation du transfert des produits pharmaceutiques, en gardant à l'esprit les apports que l'on peut attendre de la modélisation pour espérer une évaluation des risques qui soit et extrapolable et qui puisse être validée à grande échelle.
- ⇒ Un point d'appui naturel pour la collaboration entre les secteurs sanitaire et environnemental est **l'intérêt commun pour connaître et maîtriser la contamination des ressources en eaux utilisées pour la production d'eau potable.** De façon générale, la connaissance du cheminement dans l'environnement des produits pharmaceutiques et celle de leur présence dans ces ressources se complètent clairement aux bénéfices respectifs des études à visées sanitaire (par exemple en vue d'une éventuelle gestion amont) ou écologique (les données eaux brutes sont précieuses pour compléter la compréhension du cycle des produits pharmaceutiques dans les milieux aquatiques). **De plus, et en particulier, les activités d'intercalibration de méthodes analytiques par matrice** devront être favorisées pour les substances correspondant à des enjeux partagés.
- ⇒ Par ailleurs il est important de **documenter les eaux souterraines nationales** en perspective de la révision des substances de la Directive Cadre sur l'Eau relatives à ce compartiment. En tout état de cause les compartiments sondés devraient

¹ un questionnaire préparé par J.U.Mullot de la Faculté de Pharmacie de Châtenay Malabry (Paris Sud XI) à l'intention des participants du séminaire servira de point d'entrée à ces réflexions.

idéalement être sélectionnés pour apporter des informations dans les domaines sanitaire et écologique.

- ⇒ Il s'agirait enfin d'examiner la valorisation des techniques innovantes tels les **échantillonneurs intégratifs**, à la fois pour éprouver leur intérêt technico-économique vis-à-vis du suivi, mais aussi pour explorer les opportunités qu'ils offrent pour un screening des substances dont l'analyse classique souffre trop des effets de matrices.

2. IDENTIFICATION DES ACTIONS DE R&D PERTINENTES

Concernant les axes de R&D à favoriser en vue de l'amélioration de l'évaluation des risques, le séminaire a permis de dégager une série de thématiques

- ⇒ Optimisation et intercalibration des **techniques analytiques**, production et mise à disposition d'étalons, selon des cibles analytiques à mieux définir (substances, teneurs, matrices).
- ⇒ Mise au point de **tests d'effets chroniques** plus représentatifs du mode d'action des composés pharmaceutiques (impact sur les algues cyanophycées par exemple) et des milieux récepteurs (par exemple *via* l'usage de mésocosmes), avec prise en compte des effets de mélange de substances à de faibles concentrations, de la bioaccumulation (par exemple pour les hormones), de la potentialisation des effets liée à l'exposition chronique, et des impacts sur les écosystèmes : notamment à l'échelle du comportement des populations.
- ⇒ Développement **d'indicateurs biologiques** permettant de diagnostiquer la présence dans l'environnement de ces résidus pharmaceutiques et d'évaluer leurs effets, tels les biomarqueurs ; il s'agira néanmoins préalablement de discerner la valeur ajoutée de ce type d'outil dans le cadre de substances pour lesquelles les risques environnementaux ne sont pas complètement établis.
- ⇒ Définition de **seuils toxicologiques** et innovation concernant la problématique majeure de l'étude des effets toxiques des mélanges à faibles doses.
- ⇒ Développement **d'outils bio-analytiques**, et utilisation de ces outils dans le cadre d'une approche EDA (« effect directed analysis »), en considérant des effets écotoxiques, dans une approche intégrée du niveau laboratoire au mésocosme et en site réel.
- ⇒ Relation entre résidus d'antibiotiques et **antibiorésistance**, impact sur l'écologie microbienne et la bioremédiation.
- ⇒ Etudes en sciences humaines avec orientation vers **l'acceptabilité des risques en particulier, mais aussi d'autres aspects socio-économiques**.

Les thématiques suivantes ont également été identifiées lors du séminaire comme importantes à prendre en compte, **autant pour l'élaboration de campagnes exploratoires à proche échéance que dans le cadre des projets R&D à favoriser. Il s'agit de :**

- ⇒ La présence et l'impact des résidus de produits pharmaceutiques sur **le milieu marin**.
- ⇒ **Les antibiotiques, les nanomédicaments, les anticancéreux, les progestatifs.**
- ⇒ L'impact des **boues d'épandage, et fumiers/lisiers** sur les eaux, notamment souterraines.
- ⇒ La prise en compte des **sédiments**, et des **eaux souterraines**, notamment dans des perspectives **de suivi à long terme**.

Enfin, mais au-delà du sujet des résidus de médicaments, certains contaminants ont été plusieurs fois mentionnés comme dignes d'attention :

- ⇒ **Les cosmétiques**
- ⇒ Les **biocides** (établissements de soins, agro-alimentaire...) et autres produits émergents (développement des méthodes)
- ⇒ Les **désinfectants**

C. ASPECTS ORGANISATIONNELS

1. ACQUISITION DE CONNAISSANCES COMPLEMENTAIRES POUR LES COMPARTIMENTS AQUATIQUES

Concernant la définition et la mise en place des opérations d'acquisition de connaissances mentionnées ci-dessus (§B1), l'importance a été reconnue durant le séminaire d'exprimer les finalités des études à mener de façon lisible et partagée entre acteurs Ecologie et Santé, à travers **un groupe de travail pérenne**, dont la composition est à définir.

Les mandats et missions de ce groupe devront avoir été explicités par le document stratégique mentionné ci-dessus, puis validés par le Comité de Pilotage du Plan National d'actions (mise en place de ce Comité en automne 2009), ce qui permettrait en outre de contribuer à la constitution du Comité Scientifique du Plan.

Le groupe devrait axer ses activités sur le gain d'efficacité attendu par la mutualisation des compétences Santé et Ecologie au sein d'un **cadre méthodologique commun** pour optimiser la qualité et la valorisation des données. Cela pourrait être réalisé en empruntant aux procédures déployées lors de la campagne nationale AFSSA et aux dispositions présentées par le Laboratoire d'Etudes et de Recherche en Hydrologie de Nancy (LERH) lors du séminaire,

et en s'appuyant lorsqu'opportun sur l'expérience acquise pour la surveillance réglementaire (AQUAREF, LERH). Il est ainsi précisé qu'**Aquaref** a pour rôle la mise en place des **méthodes de référence analytique pour le suivi du milieu aquatique**.

La constitution de ce groupe doit aussi permettre de favoriser **les échanges entre acteurs publics et privés et via les dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché**. Le groupe pourrait notamment se positionner comme source de recommandation privilégiée pour l'AFSSAPS ou l'ANMV afin que ces agences puissent au mieux jouer leurs rôles de relais vers l'Europe afin de faire évoluer les guidelines.

Dans la mesure où les produits pharmaceutiques font partie des substances émergentes, au sujet desquelles l'association NORMAN est un partenaire reconnu, et que l'INERIS s'est donné en 2009 pour objectif de constituer un groupe national « miroir » de NORMAN sur les substances émergentes, une coordination devra être opérée pour mettre en cohérence ces initiatives, et par là-même tirer au maximum profit des travaux menés au niveau européen. Une mise en cohérence avec les activités de l'AFSSET concernant les « préoccupations émergentes liées au cycle de l'eau » pourrait aussi être opérée.

2. CONDUITE DE RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT

L'ensemble des travaux impliquant la R&D doivent être structurés. Au-delà de la validation des orientations par le Comité Scientifique du Plan, un accompagnement pourrait se faire **via la mise en place d'une expertise scientifique collective**.

Pour finir, une articulation solide devrait être établie entre les activités opérationnelles du groupe de travail mentionné plus haut et la coordination de la R&D. En particulier les listes de molécules prioritaires par ce groupe, et la connaissance de leurs mécanismes d'actions contribueront aussi à **identifier les tests correspondants d'impact biologique** à développer en priorité ; elles aideront aussi à sélectionner les familles de substances pour lesquelles établir prioritairement des **valeurs toxicologiques de référence**.

Notons que le séminaire a été l'occasion d'une implication significative du Conseil Scientifique animé par l'ONEMA qui s'est notamment saisi de la question des produits pharmaceutiques et, au-delà, des substances polluantes. L'ONEMA pourra ainsi relayer les recommandations de R&D au niveau des agences de programmation nationale (notamment l'Agence Nationale de la Recherche et le Commissariat Général au Développement Durable du MEEDDAT) et européenne *via* l'interface « science policy interface » dans le cadre de la *Common Implementation Strategy* de la DCE, interface européenne animée par l'ONEMA. L'ONEMA pourra financer quelques projets de R&D à finalité plus opérationnelle.

Le séminaire a aussi été l'occasion de rappeler l'appel du 7^{ième} Programme Cadre de Recherche et de Développement (PCRD 7) qui va mobiliser la communauté scientifique sur le thème "*ENV.2010.1.2.2.2. Human health effects of exposure to pharmaceuticals released into the environment*". Un accompagnement d'une mobilisation nationale pour une implication dans ce cadre est souhaitable.

ANNEXE 1 : Programme du séminaire.

PROGRAMME DE TRAVAIL

Lundi 25 mai 2009 - Après-midi

12h00 **Accueil et cocktail déjeunatoire**

14h00 **Bienvenue et attendus du séminaire, par Patrick Lavarde, DG de l'ONEMA**

14h15 **Présentation de l'organisation des travaux et de la répartition des thèmes par ateliers, et éléments de langage pour se comprendre, P.-F. Staub (ONEMA).**

14h30 **ATELIER 1 Cadrage National ; Etat des lieux et besoins en matière de surveillance.**

Cadrage de l'atelier par le président de séance : René Lalement (ONEMA-DCIE)

14h45 **Présentation du Projet de plan interministériel sur les résidus de médicaments dans les milieux aquatiques.**

Edwige Duclay (MEEDDAT, Direction de l'Eau et de la Biodiversité) et Laëtitia Guillotin (MSJS, Direction Générale de la Santé).

Rappel du contexte et des enjeux, de la méthode d'élaboration envisagée. Présentation des objectifs et des principaux axes de travail envisagés pour :

- ⇒ renforcer la connaissance de l'état des milieux et la surveillance,
- ⇒ Améliorer les connaissances sur l'exposition aux résidus de médicaments et les effets sur l'environnement et la santé,
- ⇒ Réduire les émissions dans l'environnement
- ⇒ Former et informer
- ⇒ Renforcer et structurer les actions de recherche
- ⇒ Suivre les progrès accomplis

Attentes des Ministères pour ce séminaire : alimentation du volet « Connaissances » du plan d'action national.

15h15 **Traitement de la problématique « produits pharmaceutiques et environnement » à l'échelle Européenne.**

Benoît Roig (Ecole des Mines d'Alès)

- ⇒ Bilan général des connaissances
- ⇒ Besoins de connaissances identifiés et recommandations de recherche
- ⇒ Questions se posant sur les risques écotoxicologiques et sanitaires
- ⇒ Point sur la réglementation européenne

15h45 Synthèse préliminaire des campagnes exploratoires menées ces récentes années en France.

Pierre-François Staub (ONEMA-DAST)

Recensement des divers projets exploratoires menés au niveau national.

- ⇒ Quels enseignements principaux retirer de ces travaux?
- ⇒ Quel profils majoritaires identifiés pour les sources et rejets ?
- ⇒ Quel degré observé de pénétration des résidus de médicaments dans les divers compartiments aquatiques ?
- ⇒ Quelle représentativité des diverses campagnes réalisées ?

16h15 *Pause*

16h45 Besoins pour une surveillance exploratoire optimisée. René Lalement (ONEMA-DCIE)

17h15 Apports possibles de la modélisation pour prioriser les besoins de surveillance.

Jean-Marie Mouchel (Université Paris 6, PIREN-Seine).

Les actions de façonner un modèle de transfert des substances vers l'environnement ou d'élaborer une stratégie d'échantillonnage et de surveillance partagent des concepts communs. Il y a donc un bénéfice à attendre de la mutualisation de ces activités.

- ⇒ Aperçu de l'état de l'art pour la prédiction du transfert des résidus de médicaments dans l'eau.
- ⇒ Expérience avec les pesticides : quelle part de cette expérience est-elle transposable aux médicaments ?

17h45 Débat ouvert sur les thèmes de l'atelier n°1

18h30 *Clôture de l'atelier n°1*

A partir de 19h30 Dîner

8h30 ATELIER 2 : Moyens existants et optimisation de la surveillance exploratoire

Cadrage de l'atelier par le président de séance : Hélène Budzinski (ETPC Bordeaux, CNRS)

8h45 Revue des critères de sélection des substances médicamenteuses en vue de les inclure dans un programme de surveillance.

Jean-Ulrich Mullot (Université Paris Sud 11 / SSA).

- ⇒ Questionnements sur ces critères selon la finalité de la surveillance engagée.
- ⇒ Présentation rapide sur les diverses méthodes de priorisation existantes.

9h15 Valorisation des données existantes au service de la priorisation des résidus de médicaments à rechercher dans les eaux.

Anne Morin et Marina Coquery (AQUAREF)

Perspectives de remise à jour de la priorisation des substances à surveiller. Limites de la hiérarchisation basée sur des données de surveillance.

- ⇒ Quelle marge de progrès est envisageable pour la prise en compte des données exploratoires (le plus souvent insuffisante en nombre et en qualité) ?
- ⇒ Quelle marge de progrès est possible dans la capitalisation des données françaises disponibles sur les résidus de médicaments dans l'eau ? Comment obtenir des données actualisées de la consommation des médicaments en France ? Comment peut-on obtenir des données sur les métabolites ?

Quelles voies pour tirer au mieux parti des travaux européens sur les substances émergentes ?

- ⇒ Quels rapprochements suggérés entre approches française et européenne ?
- ⇒ Quelles opportunités sont offertes par les échanges avec le réseau européen sur les substances émergentes NORMAN ?
- ⇒ Comment favoriser à l'échelle européenne une surveillance exploratoire qui permettrait d'acquérir de la donnée représentative ?

Convergences possibles entre surveillances écologique et sanitaire.

- ⇒ L'approche environnementale basée sur le ratio de risque PEC/PNEC pourrait-elle inclure le risque eaux de boisson ?
- ⇒ Peut-on envisager d'utiliser les données des programmes de surveillance sanitaire dans les eaux de surface en France afin de valider, et au besoin de faire évoluer, les modèles de priorisation pour l'évaluation des risques environnementaux ?

9h45 L'écotoxicité est-elle prise en compte dans les dossiers d'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain?

Paul Houeto (AFSSAPS)

- ⇒ Quels sont les critères de jugement appliqués à l'évaluation du risque environnemental pour les médicaments à usage humain ?
- ⇒ Les données relatives à l'évaluation du risque environnemental sont-elles disponibles ?
- ⇒ Les métabolites humains sont-ils pris en compte dans l'évaluation du risque environnemental ?
- ⇒ Quels sont les enjeux pour une surveillance sanitaire et/ou environnementale ?

10h00 Débat ouvert sur les trois exposés précédents

10h30 Pause

11h00 Eléments méthodologiques pour la sélection des sites à surveiller et leur échantillonnage.

Jean Duchemin (Agence de l'Eau Seine Normandie).

Prise en compte des objectifs d'étude, des pressions, des rejets, du comportement physico-chimiques des résidus recherchés, des cibles vulnérables,...

11h15 Outils analytiques et qualité des données.

Jean-François Munoz (LERH-AFSSA Nancy).

Retour d'expérience sur les campagnes exploratoires menées par le DRASS. Articulation entre finalités des études et stratégie analytique mise en œuvre.

- ⇒ Quel référentiel méthodologique proposer pour l'analyse des substances émergentes en général, et les résidus de médicaments en général ? Quel type de structure adosser à ce référentiel et quelle reconnaissance officielle envisager?
- ⇒ Quels rapprochements, complémentarités et spécificités entre domaines écologique et sanitaire ?

11h30 Eléments à prendre en compte pour l'interprétation des résultats analytiques.

Hélène Budzinski (ETPC Bordeaux, CNRS).

Problèmes de la variabilité et de la petitesse des concentrations détectées : apports variables associés à la dégradation, nécessité de re-concentration. Hétérogénéités temporelle et spatiale associées à ces substances.

Innovations à mettre en œuvre pour la surveillance.

- ⇒ Discussions sur la pertinence des capteurs passifs
- ⇒ Comment sortir du cercle « on ne voit que ce que l'on cherche » ? Ouverture vers l'atelier 3, avec l'approche « Effect Directed Analysis ».

11h45 Débat ouvert sur les trois exposés précédents.

12h30 Déjeuner

Mardi 26 mai 2009 – Après-midi.

13h45 **ATELIER 3 : Prospective pour les outils de surveillance et la connaissance des risques**

Cadrage de l'atelier par le président de séance : Yves Levi (Faculté de Pharmacie- Université Paris Sud 11)

14h00 **Limites des approches écotoxicologiques actuelles pour l'évaluation de la dangerosité des résidus de médicaments.**

Jeanne Garric (Cemagref, Lyon)

Tour d'horizon des approches écotoxicologiques pour l'évaluation du risque des substances pharmaceutiques.

- ⇒ Les tests standardisés d'écotoxicité sont-ils adaptés/spécifiques pour cette problématique et comment pallier leurs insuffisances ?
- ⇒ Quelle spécificité et quel besoin pour le suivi de l'impact environnemental ?
- ⇒ Quelles sont les substances qui nécessiteraient une évaluation prioritaire?

14h15 **Bilan de l'écotoxicité des produits pharmaceutiques (Fleuve Saint-Laurent, Canada) et besoins futurs de recherche.**

Christian Blaise (Environnement Canada)

Le Canada, tout comme les autres pays développés, n'échappe pas à l'émission de divers produits pharmaceutiques émis à l'environnement aquatique, principalement imputables aux effluents de STEP. A partir d'études récentes réalisées sur l'effluent de la STEP de la ville de Montréal, qu'avons-nous appris au sujet de son écotoxicité ? Auprès de quels groupes taxonomiques ses eaux usées présentent-elles des risques ?

- ⇒ Les effets indésirables notés dans l'effluent de la STEP se manifestent-ils en milieu aquatique ?
- ⇒ Quels sont les besoins et recommandations de recherche sur les effets des produits pharmaceutiques à privilégier ?

14h30 **Débat ouvert sur les deux exposés précédents**

15h00 **Pause**

15h30 **Evaluation des risques appliquée aux résidus pharmaceutiques : l'exemple Suédois.**

Philippe Hartemann (Université de Nancy).

Après présentation des éléments clés pour la stratégie de surveillance, l'exposé abordera la stratégie mise en œuvre en Suède et les avancées de ce pays au regard de la prise en compte du devenir environnemental des résidus pharmaceutiques.

- ⇒ Comment harmoniser les critères et établir avec précision les valeurs de PEC et de PNEC ?
- ⇒ Quels outils/méthodes doivent être développés pour répondre avec précision aux critères de dangerosité des substances ?
- ⇒ Les modèles *in vivo* et *in vitro* peuvent-ils permettre une extrapolation aux risques sanitaires humains ?

⇒ Faut-il faire adopter au niveau européen les stratégies et critères mis en œuvre dans le modèle Suédois ?

15h45

Occurrence des bactéries allochtones antibiorésistantes (ex.: *Escherichia coli*) dans les hydro-systèmes de surface: déterminisme et impact ?

Fabienne Petit (CNRS, UMR M2C Universités Rouen/Caen).

Dans les eaux, il existe une corrélation positive entre la consommation d'antibiotiques et l'apparition de bactéries résistantes à ces mêmes antibiotiques, sans toutefois pouvoir toujours distinguer les origines humaine ou animale de ces apports. Présentation des résultats sur l'occurrence des *Escherichia coli* antibiorésistantes de l'estuaire de Seine (6 ans), et d'un hydrosystème karstique, des éléments sur le déterminisme de cette contamination.

⇒ Discussions autour de l'évaluation des impacts sanitaires et environnementaux des rejets de médicaments dans les eaux, à partir de l'exemple du programme multidisciplinaire FLASH (Seine-Aval/PIREN Seine) sur les rejets en antibiotiques et en souches antibiorésistantes dans les eaux.

16h00

Evaluation des Risques appliquée aux résidus pharmaceutiques : quels obstacles à franchir, quels leviers à activer ?

Yves Levi (Faculté de Pharmacie- Univ. Paris Sud 11).

Alors que les médicaments font l'objet de dossiers toxicologiques complets pour leur mise sur le marché, l'évaluation des risques pour la santé humaine liée à la contamination de l'environnement est particulièrement complexe.

⇒ Quels sont les éléments communs aux démarches à visée environnementale et à visée sanitaire? Comment exploiter ces rapprochements dans le cadre de stratégie de surveillance ?

⇒ Existe-t-il une spécificité des médicaments vis-à-vis de la prise en compte des effets de mélange ?

⇒ L'établissement de valeurs toxicologiques de référence basées sur des effets chroniques est-elle envisageable ?

⇒ Quelles données utilisées pendant la conception des médicaments pourraient être mises à profit pour l'évaluation des risques, et quelles démarches pourraient être établies en ce sens ? Comment partager les données ?

16h15

Débat ouvert sur les trois exposés précédents.

16h45

Conclusion du séminaire, Luc Abbadie (Conseil Scientifique animé par l'ONEMA).

17h15 : Clôture du séminaire.

ANNEXE 2 : Liste des participants au séminaire des 25 et 26 mai 2009.

CIVILITÉ	NOM	ORGANISME	Adresse @
Monsieur	ABBADIE LUC	CS ONEMA	abbadie@biologie.ens.fr
Madame	ALLONIER-FERNADES ANNE SOPHIE	AESN	allonier_fernandes.anne-sophie@aesn.fr
Madame	AMALRIC LAURENCE	BRGM MMA/ENV	l.amalric@brgm.fr
Madame	BARRE VERONIQUE	ONEMA	veronique.barre@onema.fr
Madame	BASTIEN VENTURA CATHERINE	CNRS	catherine.bastien-ventura@cnsr-dir.fr
Madame	BERAIL GERALDINE	LABORATOIRE DE L'ENVIRONNEMENT ET DE L'ALIMENTATION DE VENDEE	geraldine.berail@cg85.fr
Monsieur	BERREBI ROMUALD	ONEMA	romuald.berrebi@onema.fr
Monsieur	BLAISE CHRISTIAN	CENTRE SAINT-LAURENT, ENVIRONNEMENT CANADA	Christian.Blaise@ec.gc.ca
Madame	BLUM ARIANE	BRGM (SERVICE EAU)	a.blum@brgm.fr
Monsieur	BOCQUENE GILLES	IFREMER	gilles.bocquene@ifremer.fr
Monsieur	BOURRAIN XAVIER	AELB	xavier.bourrain@eau-loire-bretagne.fr
Madame	BOUYER ÉLISE	LYONNAISE DES EAUX	elise.bouyer@lyonnaise-des-eaux.fr
Monsieur	BUCHET REMI	MEEDDAT/DGALN/DEB	remi.buchet@developpement-durable.gouv.fr
Madame	BUDZINSKI HELENE	INSTITUT DES SCIENCES MOLECULAIRES – LABORATOIRE LPTC	h.budzinski@ism.u-bordeaux1.fr
Madame	CAAMANO DELPHINE	DRASS ÎLE DE FRANCE	delphine.caamano@sante.gouv.fr
Monsieur	CAQUET THIERRY	INRA	Thierry.Caquet@rennes.inra.fr
Monsieur	CASELLA CLAUDE	UNIVERSITE MONTPELLIER	casellas@univ-montp2.fr
Monsieur	CASTILLO LUIS	VEOLIA ENVIRONNEMENT RECHERCHE & INNOVATION	luis.castillo@veolia.com
Madame	CERVANTES PAULINA	AFSSET	paulina.cervantes@afsset.fr
Madame	CHAUMET FLEUR	ALCESE	Fleur.Chaumet@ehesp.fr

Monsieur	CHIRON SERGE	UNIVERSITE DE PROVENCE	Serge.Chiron@univ-provence.fr
Madame	CIANFARANI SANDRINA	ONEMA	sandrina.cianfarani@onema.fr
Madame	COQUERY MARINA	CEMAGREF	marina.coquery@cemagref.fr
Monsieur	COUTEAU JEROME	TOXEM	jerome.couteau@toxem.com
Madame	DECHESNE MAGALI	VEOLIA ENVIRONNEMENT RECHERCHE & INNOVATION	magali.dechesne@veolia.com
Monsieur	DEMBSKI SAMUEL	ONEMA	samuel.dembski@onema.fr
Monsieur	DU VIGNAUD PIERRE	LEEM	csibenaler@leem.org
Monsieur	DUCHEMIN JEAN	AESN	DUCHEMIN.Jean@aesn.fr
Madame	DUCLAY EDWIGE	MEEDDAT	edwige.duclay@developpement-durable.gouv.fr
Monsieur	FAUCON JEAN CHRISTOPHE	ANMV	jc.faucon@anmv.afssa.fr
Madame	FENET HELENE	UMR HYDROSCIENCES MONTPELLIER	hfenet@univ-montp1.fr
Monsieur	FISSON CÉDRIC	GIP SEINE-AVAL	cfisson@seine-aval.fr
Monsieur	FLAMMARION PATRICK	ONEMA	patrick.flammarion@onema.fr
Monsieur	FORGET-LERAY JOËLLE	LEMA –UNIVERSITE DU HAVRE	Joelle.leray@univ-lehavre.fr
Monsieur	GARNAUD STÉPHANE	ONEMA	stephane.garnaud@onema.fr
Madame	GARRIC JEANNE	CEMAGREF	jeanne.garric@cemagref.fr
Madame	GATIGNOL CHANTAL	MINISTERE DE LA SANTE - DGS	chantal.gatignol@sante.gouv.fr
Madame	GOUPIL CÉLINE	ONEMA	celine.goupil@onema.fr
Madame	GRANDGUILLOT GERALDINE	Direction générale de la santé – Bureau « Qualité des eaux »	geraldine.grandguillot@sante.gouv.fr
Monsieur	GUERBET MICHEL	Université de Rouen – UFR Médecine Pharmacie	michel.guerbet@univ-rouen.fr
Monsieur	HAGUENOER JEAN-MARIE, PROFESSEUR	Académie nationale de pharmacie	jean-marie.haguenoer@wanadoo.fr
Monsieur	HARTEMANN PHILIPPE	DESP SERES FACULTÉ DE MÉDECINE	philippe.hartemann@medecine.uhp-nancy.fr
Madame	HEBERT ARMELLE	VEOLIA ENVIRONNEMENT RECHERCHE & INNOVATION	armelle.hebert@veolia.com
Monsieur	HEDUIT ALAIN	CEMAGREF	alain.heduit@cemagref.fr

Madame	HEDUIT MICHELE	LEEM	csibenaler@leem.org
Monsieur	HOUETO PAUL	AFSSAPS	Paul.HOUETO@afssaps.sante.fr
Monsieur	MUNOZ JEAN FRANÇOIS	AFSSA	jf.munoz@afssa.fr
Monsieur	JEAN MICHEL MOUCHEL	JUSSIEU	jean-marie.mouchel@upmc.fr
Madame	JEANDENAND SABINE	SIBA	s.jeandenand@siba-bassin-arcachon.fr
Madame	JEDOR BÉATRICE	DIRECTION GENERALE DE LA SANTE – BUREAU « QUALITE DES EAUX »	beatrice.jedor@sante.gouv.fr
Monsieur	JOURDAN CHRISTIAN	ONEMA	christian.jourdan@onema.fr
Monsieur	JOURNAL ROMAIN	LEEM	csibenaler@leem.org
Monsieur	JOYEUX MICHEL	EAU DE PARIS DIRECTION QUALITE ET ENVIRONNEMENT	joyeux@eaudeparis.fr
Madame	KOCH ISABELLE	AFSSAPS	isabelle.koch@afssaps.sante.fr
Monsieur	LACHENAL JACQUES	LNE	Jacques.Lachenal@lne.fr
Madame	LACOUTURE LAURENCE	CGDD - MEEDDAT	laurence.lacouture@developpement-durable.gouv.fr
Madame	LAETITIA GUILLOTIN	MINISTERE DE LA SANTE - DGS	Laetitia.GUILLOTIN@sante.gouv.fr
Monsieur	LALEMENT RENE	ONEMA	rene.lalement@onema.fr
Madame	LARDY-FONTAN SOPHIE	LNE	sophie.lardy-fontan@lne.fr
Madame	LAROCHE EMILIE	CNRS UMR	Fabienne.Petit@univ-rouen.fr
Monsieur	LAVARDE PATRICK	ONEMA	patrick.lavarde@onema.fr
Madame	LE BOT BARBARA	LERES/EHESP	barbara.lebot@ehesp.fr
Madame	LEDUNOIS BERENGERE	DIRECTION GENERALE DE LA SANTE – BUREAU « QUALITE DES EAUX »	berengere.ledunois@sante.gouv.fr
Monsieur	LESNE JEAN	AFSSET	jean.lesne@afsset.fr
Monsieur	LEVI YVES	CS ONEMA	yves.levi@u-psud.fr
Madame	LOULERGUE MARIE-HELENE	AFSSA	mh.loulergue@afssa.fr
Madame	MATHIEU AURELIE	AFSSET	aurelie.mathieu@afsset.fr
Madame	MORIN ANNE	INERIS	anne.morin@ineris.fr

Monsieur	MULLOT JEAN-ULRICH	UNIVERSITE PARIS SUD	jumullot@aol.com
Madame	PANETIER PASCALE	AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE DES ALIMENTS	p.panetier@afssa.fr
Monsieur	PELTE THOMAS	AGENCE DE L'EAU RHONE MEDITERRANEE & CORSE	thomas.pelte@eurmc.fr
Monsieur	PERCEVAL OLIVIER	ONEMA	olivier.perceval@onema.fr
Madame	PETIT FABIENNE	CNRS UMR	Fabienne.Petit@univ-rouen.fr
Madame	PION ISABELLE	MEEDDAT - DGPR	isabelle.pion@developpement-durable.gouv.fr
Monsieur	PORCHER JEAN MARC	INERIS - DRC/ECOT	jean-marc.porcher@ineris.fr
Monsieur	PRYGIEL JEAN	AGENCE DE L'EAU ARTOIS PICARDIE	j.prygiel@eau-artois-picardie.fr
Monsieur	PY JEAN SEBASTIEN	AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE DES ALIMENTS	js.py@afssa.fr
Monsieur	RAMPNOUX NICOLAS	VEOLIA ENVIRONNEMENT RECHERCHE & INNOVATION	nicolas.rampnoux@veolia.com
Madame	RAUZY SYLVIE	ONEMA	sylvie.rauzy@wanadoo.fr
Monsieur	REBILLARD JEAN-PIERRE	AGENCE DE L'EAU ADOUR-GARONNE	jean-pierre.rebillard@eau-adour-garonne.fr
Monsieur	REY-GROBELLET XAVIER, PHD	PRECLINICAL AND CLINICAL UNIT LABORATOIRES VIRBAC S.A.	xavier.rey-grobellet@virbac.com
Madame	RIOU CLAIRE	AGENCE DE L'EAU RHIN MEUSE	claire.riou@eau-rhin-meuse.fr
Monsieur	ROIG BENOIT	École des Mines d'Ales	Benoit.Roig@ema.fr
Monsieur	ROMANA LOUIS ALEXANDRE	IFREMER	Axel.Romana@ifremer.fr
Madame	ROUSSEL CLAIRE	ONEMA	claire.rousseau@onema.fr
Monsieur	SACHON GERARD	ONEMA	gerard.sachon@onema.fr
Madame	SAUBESTY MYLENE	DRASS AQUITAINE	mylene.saubesty@sante.gouv.fr
Madame	SELVE MICHELLE	ALSAE	mselfe@cg19.fr
Madame	SIBENALER CLAIRE	LEEM	csibenaler@leem.org
Monsieur	STAUB PIERRE FRANÇOIS	ONEMA	pierre-francois.staub@onema.fr
Madame	TCHILIAN NATHALIE	MEEDDAT – DIRECTION EAU ET BIODIVERSITE	nathalie.tchilian@developpement-durable.gouv.fr

Monsieur	THEVENOT DANIEL	CEREVE - UNIVERSITE PARIS-EST	thevenot@cereve.enpc.fr
Madame	THIBERT SYLVIE	SEDIF	s.thibert@sedif.com
Monsieur	TRACOL RAPHAEL	DRASS BASSE NORMANDIE	raphael.tracol@sante.gouv.fr
Monsieur	VAISS PIERRE	MEEDDAT CGDD DIRECTION DE LA RECHERCHE ET DE L'INNOVATION	pierre.vaiss@developpement-durable.gouv.fr
Madame	VASLIN-REIMANN SOPHIE	LNE	sophie.vaslin-reimann@lne.fr
Madame	VASSEUR PAULE	UNIV METZ CNRS UMR 7146	vasseur@univ-metz.fr
Monsieur	VERDON ÉRIC	AFSSA-LERMVD	verdon@afssa.fr e.verdon@fougeres.afssa.fr
Madame	VIEILLEFOSSE AURELIE	MEEDDAT/DGPR	aurelie.vieillefosse@developpement-durable.gouv.fr
Monsieur	VILLESSOT DANIEL	LYONNAISE DES EAUX	daniel.villessot@lyonnaise-des-eaux.fr
Madame	VULLIERME MARTINE	VEOLIA EAU	'Martine.VULLIERME@veoliaeau.fr'
Madame	ZINI SYLVIE	AFSSET	sylvie.zini@afsset.fr

ANNEXE 3 : discussions suscitées par la présentation lors du Conseil Scientifique animé par l'ONEMA, 18 juin 2009.

Le Conseil Scientifique animé par l'ONEMA a validé le processus proposé et est prêt à examiner cet automne un document stratégique qui contribuera à l'élaboration du volet Connaissance du Plan national Résidus de médicaments. Parmi les points abordés lors de la discussion, on peut noter :

- **Notion d'acceptabilité sociale.** A l'heure actuelle, avec les technologies en place, on pourrait enlever pratiquement toutes traces de résidus de médicaments dans l'eau de consommation (mais à quel coût ?). Les efforts, en termes de recherche, sont à concentrer autour des rejets de STEP. Dans cette perspective est évoqué le processus engagé sur la thématique des médicaments par le GWRC au niveau international, avec notamment la rédaction d'un « position paper » par le consortium, et des propositions de pistes de recherche et de coordination de financement (y compris privé) dans ce domaine.
- Mention des résultats d'une étude récente menée à l'échelle européenne sur la **mesure de polluants émergents dans une centaine de rivières à travers l'Europe** (Loos *et al.*, Environ. Pollut.). Le Joint Research Center d'Ispra va compléter cet inventaire, par des études sur les eaux souterraines, les boues de STEP et les eaux côtières, qui nécessiteront une implication structurée d'opérateurs français en chimie.
- Nécessité de développer des **bio-tests globaux** permettant d'évaluer la toxicité des mélanges de substances, en tenant compte de leur mode d'action. Cependant, ces approches doivent être envisagées en complément d'analyses chimiques plus fines, permettant de caractériser une-à-une, les substances chimiques présentes dans le mélange.
- L'utilisation de l'approche bio-analytique présuppose une bonne connaissance du **mode d'action** des molécules pharmaceutiques.
- Nécessité d'élaborer des **modèles** (à partir des données de consommation par bassin versant p. ex.) permettant de prédire l'occurrence de hot-spots environnementaux.
- Souhait, en complément du document de synthèse devant être produit par l'Onema début septembre, de la publication d'une **note synthétique simplifiée** destinée à une diffusion plus large.