

RESIDUS MEDICAMENTEUX : LES ANTIBIOTIQUES

Les médicaments sont des molécules fabriquées pour être biologiquement très actives. Lors de la prise d'un médicament par une personne ou lors de son administration à un animal, une partie n'est pas totalement utilisée ou bien dégradée dans l'organisme. Ces « résidus médicamenteux » peuvent ainsi se retrouver dans les milieux aquatiques et l'environnement en général.

Depuis plusieurs années, scientifiques et acteurs publics s'interrogent sur la présence dans l'eau, à l'état de traces, de résidus de médicaments et de leurs effets sur l'environnement et sur notre santé. A ce jour, il n'existe pas de valeurs de référence permettant d'estimer leur impact.

Un cadre réglementaire s'est mis progressivement en place à l'échelle nationale ces dernières années. Des plans d'actions nationaux existent également.

Ce zoom sur le territoire seine-et-marnais a pour objectif d'étudier la présence d'antibiotiques dans les cours d'eau.

A. Le contexte réglementaire.

A l'échelle européenne.

Au niveau européen, plusieurs textes réglementaires s'appliquent aux substances pharmaceutiques :

➤ Les directives 2001/82/CE et 2001/83/CE, instituent respectivement un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires et à usage humain ;

➤ Le règlement n°726/2004/CE établit des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et vétérinaire ;

➤ La directive 2009/53/CE modifie les directives 2001/82/CE et 2001/83/CE concernant les modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments (AMM) ;

➤ Le règlement 470/2009/CE établit des procédures communautaires pour la fixation des limites de résidus des substances pharmacologiquement actives dans les aliments d'origine animale ;

➤ Les décisions d'exécution (UE) 2015/495, puis 2018/840, puis 2020/1161 établissent et actualisent une liste de vigilance relative aux substances soumises à surveillance (incluant notamment des substances pharmaceutiques) à l'échelle de l'UE dans le domaine de la politique de l'eau, en vertu de la directive 2008/105/CE (cf. normes de qualité environnementale).

L'objectif étant une mise à jour de cette liste de vigilance (contenant environ 10 à 20 molécules) tous les 2 ans et une surveillance en continu d'une même molécule ne devant pas excéder 4 ans. Depuis la première liste établie en 2015 et jusqu'à sa dernière mise à jour en 2020, 7 antibiotiques au total ont été référencés : l'Erythromycine, la Clarithromycine, l'Azitromycine, la Ciprofloxacine, le Sulfaméthoxazole, le Métaflumizone et l'Amoxicilline.

A l'échelle nationale.

En France, le premier arrêté mentionnant le suivi des médicaments dans les cours d'eau date du 7 août 2015 et vient modifier l'arrêté ministériel du 25 janvier 2010 établissant le programme de surveillance de l'état des eaux. Il introduit la notion de principes actifs de médicaments comme « substances pertinentes » à surveiller dans les eaux de surface, en application de l'article R. 212-22 du code de l'environnement. **Contrairement aux paramètres de l'état chimique et de l'état écologique, ces « substances pertinentes » à surveiller ne sont pas utilisées lors de l'évaluation de l'état des eaux de surface ; elles sont recherchées afin de préciser les niveaux de présence et de risque associés, en vue d'une possible inclusion dans les listes de polluants spécifiques.**

A noter qu'en dehors de ces dispositions réglementaires et législatives, les ministères de l'Ecologie et de la Santé ont lancé, le 30/05/11, un plan national pour limiter les résidus médicamenteux dans l'eau (PNRM 2011-2015) visant à consolider les connaissances pour réduire les émissions de déchets médicamenteux. Les actions engagées dans le cadre de ce plan ont été poursuivies avec la création du plan « micropolluants 2 » (2016-2021) portant sur l'ensemble des polluants des milieux aquatiques.

B. Les données étudiées.

La présente analyse porte sur 5 des 7 antibiotiques issus des différentes listes de vigilances établies de 2015 à 2020 ; aucune donnée qualitative n'étant disponible pour l'Amoxicilline et le Métaflumizone.

Les premières données disponibles sur les médicaments dans les cours d'eau seine-et-marnais datant de 2016, la période temporelle étudiée s'étale donc de 2016 à

2019. Sur cette période, 2 autres antibiotiques ont été analysés et ont donc été ajoutés aux 5 antibiotiques de la liste de vigilance. Il s'agit de l'Ofloxacine et du Métronidazole.

LISTE DES 7 ANTIBIOTIQUES ETUDIÉS	
	INFECTIONS TRAITÉES
AZITHROMYCINE	ORL, stomatologique, urétrite, certaines infections en cas d'immunodépression (cf. VIH)
CIPROFLOXACINE	Urinaire, génitale, intestinale, cutanée, osseuse et articulaire, ORL. Prévention des méningites à méningocoques
CLARITHROMYCINE	ORL, cutanée, buccale
ÉRYTHROMYCINE	ORL, cutanées diverses, génitale, stomatologique, rhumatisme articulaire aigu, chimioprophylaxie des rechutes
MÉTRONIDAZOLE	Acnée, amibiase, giardiase, trichomonase urogénitale, vaginite. Antiseptique à usage dentaire
OFLOXACINE	Urinaire, génitale, prostate, osseuse et articulaire, ORL
SULFAMÉTHOXAZOLE	Cystite, fièvre typhoïde, infections digestives et respiratoires, ORL, pneumocystose, prostatite, pyélonéphrite ➤ Traitement en synergie avec le Triméthoprime

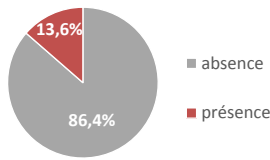
L'intégralité des stations des réseaux RCS (12 stations) et RCO phyto (9 stations) ont été étudiées ainsi que 12 stations du RCB sur 13 et 8 stations du RCO sur 10, soit 41 stations au total (cf. absences de données sur les autres stations). A noter que les antibiotiques, et plus largement la quasi-totalité des molécules issues des différentes listes de vigilance, ne sont pas analysés sur les réseaux locaux RID et ACQ.

C. L'analyse.

Présence et concentrations des antibiotiques dans les cours d'eau seine-et-marnais.

La fréquence de quantification d'une molécule est représentée par le pourcentage de concentrations mesurées au-dessus de la limite de quantification (LQ) fournie par les laboratoires par rapport au nombre de mesures faites au total. On parlera également de présence de la molécule.

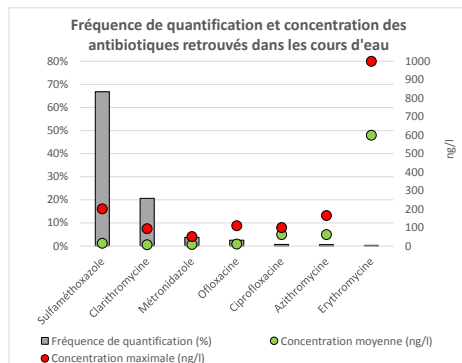
Fréquence de quantification des antibiotiques dans les cours d'eau seine-et-marnais



Sur les **41 stations étudiées** couvrant l'ensemble du territoire seine-et-marnais, la **fréquence de quantification des 7 antibiotiques analysés représente 13,6%**.

Le tableau et le graphique suivants illustrent ces fréquences de quantification par molécule, ainsi que les concentrations moyennes et maximales calculées.

	Somme de concentrations > LQ	Nombre de résultats analysés
Sulfaméthoxazole	696	1042
Clarithromycine	215	1043
Métronidazole	39	1043
Ofloxacine	26	1042
Ciprofloxacine	7	1039
Azithromycine	6	1041
Erythromycine	3	1044



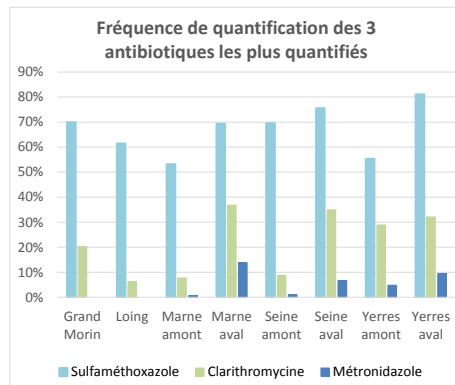
Les deux substances les plus quantifiées sont le Sulfaméthoxazole et la Clarithromycine. A noter que le Triméthoprime, agissant en synergie avec le Sulfaméthoxazole, serait probablement fréquemment retrouvé s'il était recherché.

La **corrélation entre fréquence de quantification et concentration n'est pas possible**. Une molécule fréquemment retrouvée peut l'être à des niveaux de concentrations faibles (cf. cas du Sulfaméthoxazole), tout comme une molécule rarement quantifiée peut présenter des concentrations plus élevées (cf. cas de l'Erythromycine).

A l'échelle du bassin versant.

Malgré les disparités en termes de densité de population que présente le territoire seine-et-marnais, **l'analyse de la fréquence de quantification des 7 antibiotiques étudiés par bassin versant ne permet pas d'observer de tendance particulière. Certains antibiotiques peuvent être quantifiés sur certains bassins**

versants et pas sur d'autres, ou alors dans une moindre mesure.



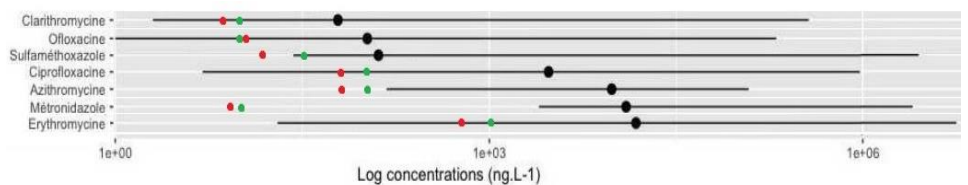
A titre d'exemple, alors que le Sulfaméthoxazole et la Clarithromycine sont quantifiés sur l'ensemble des bassins versants, le Métronidazole ne l'est pas sur le Grand Morin et le Loing.

Risque écotoxicologique des antibiotiques.

Les études de suivi des médicaments en France ont mis en évidence la présence ubiquitaire de ces composés dans l'environnement. Se pose la question de leur potentielle écotoxicité. Compte tenu du nombre de molécules concernées et la diversité d'organismes, **l'évaluation des risques environnementaux est encore incomplète** (cf. rapport de l'Académie nationale de pharmacie de 2019).

De plus, bien que le suivi de certaines catégories de substances chimiques soit aujourd'hui réglementé à l'échelle française et européenne, **il n'existe pas, concernant les substances médicamenteuses, de normes de qualité dans les écosystèmes aquatiques ou de valeurs guides comme pour l'eau potable.**

Une base de données réalisée dans le cadre d'une thèse (D. Destrieux, 2018) a regroupé 382 PNEC issues de la littérature scientifique pour 52 substances médicamenteuses.



Les **PNEC (predicted no effect concentrations) sont des concentrations en-dessous desquelles il ne devrait pas y avoir d'effet nocif pour l'environnement**. Elles sont calculées à partir de résultats de tests de toxicité aiguë ou chronique effectués en laboratoire. Les données utilisées doivent être obtenues sur un certain nombre d'espèces représentatives du milieu considéré (pour les milieux aquatiques : algues, invertébrés et poissons). La diversité des espèces étudiées et leurs sensibilités ainsi que les temps d'exposition à court ou long terme expliquent les différentes valeurs de PNEC calculées pour une même molécule (cf. valeurs minimales, médianes et maximales). Des variabilités intermoléculaires existent également, en lien avec les différences de mode d'action des principes actifs.

Le graphique ci-dessous positionne les concentrations moyennes (points rouges) et les percentiles 90 (points verts) des 7 antibiotiques étudiés sur un extrait du graphique des PNEC correspondantes issu de la thèse de D. Destrieux. Le début d'une barre noire représente la PNEC minimale, la fin la PNEC maximale et le point noir la PNEC médiane.

Pour chacun des antibiotiques étudiés, il est possible de constater que **concentrations moyennes et percentiles 90 sont inférieurs aux PNEC médianes**. Ce n'est pas le cas pour la totalité des molécules lorsqu'on se réfère à la PNEC minimale (valeurs permettant d'être le plus protecteur possible vis-à-vis de l'environnement concerné). La référence aux PNEC minimales permet de conclure que le **Métronidazole et l'Azithromycine présentent peu de risque environnemental dans le cadre des connaissances actuelles. Les autres molécules pourraient présenter un risque pour les organismes les plus sensibles.**

POINTS CLÉS

- 7 antibiotiques étudiés sur 41 stations de mesures
- 2 molécules majoritairement quantifiées (Sulfaméthoxazole et Clarithromycine)
- Molécules peu retrouvées dans les cours d'eau seine-et-marnais de 2016 à 2019 et à des concentrations faibles
- Un impact environnemental semblant peu significatif au vu des premières données disponibles