



AGENCE FRANÇAISE
DE SÉCURITÉ SANITAIRE
DES ALIMENTS

HIERARCHISATION DES RESIDUS DE MEDICAMENTS D'INTERET POUR L'ANALYSE DES RESSOURCES ET DES EAUX TRAITEES

DECEMBRE 2008

SOMMAIRE

Liste des acronymes et abréviations.....	4
Liste des tableaux.....	5
Liste des schémas.....	5
Liste des figures.....	5
1. CONTEXTE	6
2. HIERARCHISATION DES MEDICAMENTS A USAGE HUMAIN	8
2.1. Méthode de hiérarchisation des médicaments humains.....	8
2.1.1. Choix des paramètres.....	8
• Tonnage	8
• Affinité pour l'eau.....	9
• Activité.....	11
• Synthèse sur le choix et l'obtention des paramètres.....	11
2.1.2. Calcul de la criticité.....	12
2.1.3. Mode d'élaboration d'une liste de molécules prioritaires à rechercher dans les eaux.....	12
2.1.4. Liste pré-établie par l'Afssaps et le Leem.....	14
2.2. Molécules prioritaires à rechercher dans les eaux.....	15
2.2.1. Hormones.....	15
2.2.2. Anticancéreux.....	15
2.2.3. Antibiotiques.....	16
2.2.4. Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS).....	17
2.2.5. Neuroleptiques.....	18
2.2.6. Cardiovasculaires.....	19
2.2.7. Produits de contraste.....	20
2.2.8. Divers.....	20
2.2.9. Métabolites.....	20
3. HIERARCHISATION DES MEDICAMENTS A USAGE VETERINAIRE.....	21
3.1. Méthode de hiérarchisation des médicaments vétérinaires.....	21
3.1.1. Choix des paramètres.....	21
• Tonnage.....	21
• Affinité pour l'eau.....	21
• Activité.....	21
• Synthèse sur le choix et l'obtention des paramètres.....	22
3.1.2. Calcul de la criticité.....	22
3.1.3. Mode d'élaboration d'une liste de molécules prioritaires à rechercher dans les eaux	23
3.2. Molécules prioritaires à rechercher dans les eaux.....	24
3.2.1. Antibiotiques.....	24
3.2.2. Antiparasitaires.....	25
3.2.3. Anticoccidiens.....	25
3.2.4. Hormone.....	26
4. CONCLUSION.....	27

Références bibliographiques	28
<u>ANNEXE 1</u> : Principales étapes de l'élaboration de la démarche de hiérarchisation : compositions et réunions des 2 groupes de travail.....	29
<u>ANNEXE 2</u> : Liste des médicaments humains et de leurs métabolites actifs prioritaires à rechercher dans les eaux.....	30
<u>ANNEXE 3</u> : Liste des médicaments vétérinaires prioritaires à rechercher dans les eaux	31

LISTE DES ACRONYMES ET ABREVIATIONS

Afssaps : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

AJMT : Apport Journalier Maximum Théorique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANMV : Agence Nationale du Médicament Vétérinaire

ATC : Anticoccidien

ATB : Antibiotique

ATP : Antiparasitaire

Cemagref : Institut de recherche pour l'ingénierie de l'agriculture et de l'environnement

DCI : Dénomination Commune Internationale

DERNS : Direction de l'Évaluation des Risques Nutritionnels et Sanitaires

DGAL : Direction Générale de l'Alimentation

DGS : Direction Générale de la Santé

DJA : Dose Journalière Admissible

DSE : Dose Sans Effet

EFSA : Autorité européenne de sécurité des aliments

EMA : Agence européenne des médicaments

ICP/MS : Analyse par spectrométrie de masse couplée à un plasma inductif

JECFA : Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives

K_{ow} : Coefficient de partage octanol/eau

Leem : Syndicat des industries du médicament humain

LERH : Laboratoire d'Étude et de Recherche en Hydrologie

LERMVD : Laboratoire d'Étude et de Recherche sur les Médicaments Vétérinaires et les Désinfectants

LMR : Limite Maximale de Résidus

SIMV : Syndicat des Industries du Médicament Vétérinaire

UERE : Unité d'Évaluation des Risques liés à l'Eau

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Définition des classes de solubilité à partir de la littérature environnementale.....	9
Tableau II : Classes de solubilité définies par le groupe de travail « médicaments humains ».....	10
Tableau III : Définition des classes de solubilité par la Pharmacopée et des valeurs attribuées par le groupe de travail pour la hiérarchisation.....	10
Tableau IV : Sources des données de hiérarchisation des médicaments humains.....	11
Tableau V : Molécules mères et métabolites prioritaires selon l'approche Afssaps-Leem.....	14
Tableau VI : Sources des données de hiérarchisation des médicaments vétérinaires.....	22

LISTE DES SCHEMAS

Schéma 1 : Processus de hiérarchisation des médicaments humains.....	13
Schéma 2 : Processus de hiérarchisation des médicaments vétérinaires.....	23

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Indice de criticité des hormones à usage humain.....	15
Figure 2 : Indice de criticité des anticancéreux à usage humain.....	16
Figure 3 : Indice de criticité des antibiotiques à usage humain.....	17
Figure 4 : Indice de criticité des AINS à usage humain.....	17
Figure 5 : Indice de criticité des neuroleptiques à usage humain.....	18
Figure 6 : Indice de criticité des médicaments du système cardiovasculaire à usage humain.....	19
Figure 7 : Indice de criticité des antibiotiques à usage vétérinaire.....	24
Figure 8 : Indice de criticité des antiparasitaires à usage vétérinaire	25
Figure 9 : Indice de criticité des anticoccidiens à usage vétérinaire	26

1. CONTEXTE

Une première étude sur les médicaments dans les eaux a été réalisée à l'Afssa en 2005 en collaboration avec l'Afssaps (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé), dans le cadre d'un stage (Boulangier, 2005). Cette étude a permis d'évaluer la faisabilité de l'élaboration d'une base de données destinée à hiérarchiser les molécules d'intérêt à rechercher dans les eaux destinées à la consommation humaine. Une trentaine de paramètres avaient été considérés pertinents pour la hiérarchisation de ces molécules. Cette étude a montré qu'un tel nombre de critères ne peut pas être pris en compte, notamment en raison de la disponibilité et du temps d'obtention des données. En effet, les connaissances sont parcellaires pour certains paramètres tels que le devenir dans l'environnement (efficacité des traitements d'épuration, biodégradation, photolyse...). D'autres paramètres, disponibles dans les dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), nécessitent un temps d'extraction important.

Ce travail a montré, d'une part, la nécessité de sélectionner un nombre restreint de paramètres pertinents et facilement accessibles et d'autre part, l'intérêt d'une collaboration avec les industriels du médicament humain et vétérinaire pour colliger les données utiles à la hiérarchisation.

En janvier 2006 l'Afssa a été saisie par la Direction Générale de la Santé (DGS) d'une demande d'appui scientifique et technique pour, d'une part, identifier les substances médicamenteuses qu'il conviendrait de rechercher en priorité dans les eaux et d'autre part, élaborer un protocole d'étude analytique. A cet effet, une convention a été signée en novembre 2006 entre l'Afssa et la DGS. L'Afssaps a été saisie en janvier 2007 par la DGS pour appuyer l'Afssa dans ce travail.

Plusieurs phases ont été identifiées pour mener à bien ce travail :

- Une phase de hiérarchisation des substances pharmaceutiques (à usage humain et vétérinaire) d'intérêt au regard de leur probabilité de présence dans l'eau et de leurs effets sur l'Homme à très faibles doses. Une base de données de référence relative à ces substances sera constituée par la suite avec des modalités de mise à jour définies.
- Une phase de développement analytique avec le développement et la validation de méthodes de recherche de ces contaminants dans les eaux (eaux de surface, souterraines et traitées).
- Une phase de prélèvements et d'analyses, à partir du plan d'échantillonnage établi par les laboratoires. Ces campagnes d'analyses permettront d'obtenir une photographie des niveaux de contamination des ressources et des eaux mises en distribution en France.

Au sein de l'Afssa, ce travail multidisciplinaire (analytique, évaluation des risques) mobilise :

- Pour la phase de hiérarchisation des molécules :
 - La DERNS (Direction de l'Evaluation des Risques Nutritionnels et Sanitaires) –UERE (Unité d'Evaluation des Risques liés à l'Eau)
- Pour la phase analytique :
 - Le LERMVD (Laboratoire d'Etude et de Recherche sur les Médicaments Vétérinaires et les Désinfectants)
 - Le LERH (Laboratoire d'Etude et de Recherche en Hydrologie)
- Pour l'obtention de données :
 - L'ANMV (Agence Nationale du Médicament Vétérinaire)

Un groupe de travail constitué de membres de l'**Afssa** (DERNS, LERMVD, LERH et ANMV), de l'**Afssaps** et de représentants des syndicats professionnels de l'industrie pharmaceutique : le **Leem** (syndicat des industries du médicament humain) et le **SIMV** (Syndicat des Industries du Médicament Vétérinaire) a été créé.

Plusieurs réunions se sont tenues entre mars 2007 et août 2008, afin d'élaborer la stratégie de hiérarchisation à mettre en place (Annexe 1).

Sur la base des conclusions de l'étude Afssa de 2005 (Boulangier, 2005), le groupe de travail a sélectionné trois critères de hiérarchisation, pertinents et accessibles, communs aux médicaments vétérinaires et humains: **le tonnage, l'activité et l'affinité pour l'eau.**

Des paramètres correspondant à ces critères ont été renseignés pour 324 substances pharmaceutiques, à usage humain ou vétérinaire.

Par la suite, la hiérarchisation est affinée en prenant en compte, entre autres, le métabolisme, la dégradation dans l'environnement et la faisabilité analytique.

Le présent rapport présente de manière détaillée la démarche mise en œuvre pour hiérarchiser les médicaments humains et vétérinaires et définir une liste de molécules à rechercher dans les eaux (ressources et eaux traitées). Il reflète la première phase du travail engagé sur cette thématique.

2. HIERARCHISATION DES MEDICAMENTS A USAGE HUMAIN

Plus de 3000 médicaments à usage humain sont commercialisés en France. Pour sélectionner les molécules d'intérêt au regard de leur probabilité de présence dans l'eau et de leurs effets sur l'Homme à très faibles doses, 3 critères ont été retenus : le tonnage, l'activité et l'affinité pour l'eau. Pour chacun de ces critères, des paramètres ont été définis.

2.1. METHODE DE HIERARCHISATION DES MEDICAMENTS HUMAINS

2.1.1. CHOIX DES PARAMETRES

- **Tonnage**

Pour l'obtention des tonnages, deux pistes ont été étudiées.

IMS Health

IMS Health est une société qui publie des études de marché sur la base d'informations collectées auprès des professionnels de santé et d'autres acteurs du système de soins.

Un contact a été pris avec IMS Health pour l'obtention des données de consommation des médicaments humains en France. Cependant, il s'est avéré qu'IMS ne pouvait fournir que les données relatives aux médicaments vendus en officine, ce qui exclut de nombreuses substances majoritairement utilisées en hôpital. Cette piste a été abandonnée.

Base TAXE de l'Afssaps

L'Afssaps dispose d'une base de données (base de données TAXE) compilant de manière exhaustive tous les médicaments consommés sur une année au niveau national. Ces données de consommation intègrent à la fois les produits délivrés sur prescription médicale et ceux qui sont en vente libre. Le recours à cette base de données permet d'accéder à l'ensemble des molécules utilisées en France.

Ces données proviennent des officines de ville et des hôpitaux, elles sont exhaustives et permettent de couvrir la consommation des médicaments sur la France entière. Elles présentent cependant l'inconvénient d'être présentées sous le nom de spécialité d'un produit et non sous sa DCI (Dénomination Commune Internationale). La DCI correspond au nom de la molécule, alors que le nom de spécialité correspond à un nom de fantaisie attribué par le distributeur du médicament contenant la molécule. Ainsi une même molécule peut être vendue sous différents noms de spécialités. Par exemple, l'Amoxicilline est présent sous près de 200 spécialités différentes, entre les différents laboratoires qui la commercialisent sous de multiples formes dosages et conditionnements.

Un calcul long et fastidieux est nécessaire pour rendre ces données exploitables. Le Cemagref a réalisé ce calcul. Le tonnage calculé (à partir des données de consommation de 2004 issues de la base TAXE) pour environ 200 substances est disponible dans le rapport (Besse et Garric, 2007). Cette liste inclut les 100 produits les plus consommés en France auxquels ont été ajoutés les hormones et les produits anticancéreux (deux classes pharmaceutiques considérées comme sensibles, du fait de leur mécanisme d'action, et non par les quantités utilisées), les molécules déjà détectées dans l'environnement, celles présentant une écotoxicité importante et enfin celles connues pour présenter une rémanence importante dans l'environnement.

Des échanges ont eu lieu avec l'auteur de ce rapport afin de connaître exactement les modes de calculs utilisés. Il en résulte que les tonnages présentés dans ce rapport sont des tonnages totaux pour une molécule, tous sels (ou formes) confondus. En effet, l'hypothèse que les sels (valérate, phosphate...) sont dissociés dans l'organisme a été prise. De ce fait, le médicament est excrété sous la forme de la molécule mère libre ou de métabolites et non pas sous forme de sel.

Parmi les 208 substances étudiées par le Cemagref (Besse et Garric, 2007), le tonnage n'était pas renseigné pour 12 molécules (substances ayant été rajoutées *a posteriori* à la liste par le Cemagref). L'Afssaps a été sollicitée afin d'obtenir, pour ces 12 molécules, les données d'unités de ventes de la base taxe à partir desquelles les tonnages ont été calculés. Pour ces 12 molécules, les tonnages calculés sont basés sur les données de 2006.

Ainsi, les tonnages utilisés dans cette étude correspondent aux quantités consommées en 2004 (ou en 2006 pour 12 molécules) en France pour 208 principes actifs.

- **Affinité pour l'eau**

La solubilité a été retenue afin d'approcher l'affinité des molécules pour l'eau. Ce paramètre présente l'avantage d'être défini pour la plupart des molécules et d'être relativement facile d'accès.

Comme évoqué dans le paragraphe précédent, l'hypothèse de la dissociation totale des sels dans l'organisme est retenue. De ce fait, il est considéré que ce sont soit les métabolites, soit la molécule mère sous forme libre qui sont excrétés. En conséquence, les données de solubilités utilisées dans la hiérarchisation proposée sont celles des molécules libres et non pas des sels.

Dans la littérature, la solubilité (S) est donnée sous forme quantitative ou qualitative. Lorsque des valeurs chiffrées existent, elles sont très peu homogènes (température et/ou pH différents). Il est donc impossible d'utiliser la valeur chiffrée de S. Pour pallier à cette limite, le groupe de travail a fait le choix d'utiliser des classes de solubilité.

Dans un premier temps 4 classes de solubilité (faiblement, légèrement, modérément ou hautement solubles) avaient été envisagées suivant les limites du tableau I. Ces 4 classes sont définies dans la littérature environnementale.

Classes de solubilité	Solubilité (mg/ml)
Faiblement soluble	$\leq 0,1$
Légèrement Soluble	$0,1 < S \leq 10$
Modérément Soluble	$10 < S \leq 100$
Hautement Soluble	> 100

Tableau I : Définition des classes de solubilité à partir de la littérature environnementale (Jjemba, 2006)

Cette classification écrase le caractère discriminant de ce paramètre pour les solubilités les plus faibles. Aussi, le groupe de travail « médicaments humains » début 2008 a fait évoluer cette grille en introduisant une classe supplémentaire de solubilité (tableau II).

Classes de Solubilité	Solubilité (mg/ml)
Très faiblement soluble	≤ 0.1
Faiblement soluble	$0.1 < S \leq 1$
Légèrement soluble	$1 < S \leq 10$

Modérément soluble	$10 < S \leq 100$
Hautement soluble	> 100

Tableau II : Classes de solubilité définies par le groupe de travail « médicaments humains »

Il a par ailleurs été décidé de documenter, en priorité, ce paramètre par les solubilités issues des Pharmacopées Européenne ou Française. Or les classes de solubilités définies par la pharmacopée sont un peu différentes (tableau III) de celles définies par le groupe de travail. La classification de la Pharmacopée a été retenue pour la suite de l'étude.

En première intention, les solubilités des 208 molécules ont été recherchées dans les Pharmacopées Européenne et Française. Cependant toutes ces substances n'ont pas été retrouvées dans ces ouvrages. En outre, pour un certain nombre de molécules, la monographie concerne le sel commercialisé et non la forme libre.

Dans ces cas, les données de solubilité issues de la littérature : Merck, 2001 ; Chemfinder (<http://chemfinder.cambridgesoft.com>) ; Martindale (<https://www.medicinescomplete.com>) ont été prises en compte.

Le paramètre « solubilité » intervient par la suite dans le calcul d'un indice de criticité (détaillé au point 2.1.2) pour lequel la solubilité doit être chiffrée. Le groupe de travail « médicaments humains » a attribué pour chaque classe de solubilité une valeur « moyenne » (tableau III) afin de permettre le calcul de la criticité.

Classes de solubilité	Solubilité (mg/ml)	Valeurs « moyennes » de S (mg/ml)
Pratiquement insoluble	$\leq 0,1$	0,05
Très peu soluble	$0,1 < S \leq 1$	0,5
Peu soluble	$1 < S \leq 10$	5
Assez soluble	$10 < S \leq 33$	21,5
Soluble	$33 < S \leq 100$	66,5
Facilement soluble	$100 < S \leq 1000$	500
Très soluble	> 1000	5000

Tableau III : Définition des classes de solubilité par la Pharmacopée et des valeurs « moyennes » attribuées par le groupe de travail pour le calcul de la criticité

Pour quelques molécules la solubilité n'a pas pu être déterminée. Dans ce cas, une hypothèse pénalisante a été retenue au regard de la solubilité des autres molécules de la classe.

- **Activité**

Pour illustrer l'activité des molécules, l'utilisation des Doses Sans Effet (DSE) a été envisagée dans un premier temps. Ce paramètre est disponible ponctuellement dans la littérature pour les molécules les plus anciennes et de manière constante dans les dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Cependant, le recueil de ces données est apparu difficile en raison de la confidentialité des dossiers d'AMM et du nombre de molécules (plus de 200) concernées.

La Dose Journalière Admissible (DJA) serait un critère pertinent puisqu'il s'agit de la dose de substance qu'une personne peut ingérer tous les jours de sa vie sans risque appréciable pour sa santé, c'est-à-dire sans effet secondaire. Celle-ci est déterminée en appliquant des facteurs de sécurité de 10 à 10000 à la DSE. Cependant, si cette donnée est facilement accessible pour les médicaments vétérinaires (dans le cadre de la définition des Limites Maximales de Résidus), elle ne fait pas partie des éléments requis pour l'AMM des médicaments humains.

En 2007, Mullot *et al.* ont démontrés que les doses thérapeutiques sont fortement corrélées aux DJA (Mullot, Karolak *et al.*, 2007). De manière pragmatique, le choix a été fait par le groupe de travail « médicaments humains », d'utiliser les posologies issues du Vidal (dictionnaire des médicaments). Il s'agit en effet d'une approche qui prend en compte les effets pharmacologiques observables chez l'homme et qui intègre les fortes doses y compris celles ciblées sur une indication thérapeutique.

Trois paramètres ont été proposés :

- la posologie maximale,
- la posologie minimale
- le ratio posologie maximale/posologie minimale.

Des simulations de hiérarchisation ont été faites avec ces 3 paramètres. Le critère finalement retenu par le groupe de travail « médicaments humains » est la posologie minimale.

Les posologies minimales ont été recherchées dans le Vidal (Vidal, 2006) avec les choix suivants :

- Seules les posologies adulte ont été considérées (les posologies enfant n'ont pas été prises en compte)
- Les populations particulières (insuffisants rénaux...) nécessitant une adaptation de posologie n'ont pas été prises en compte
- Si la posologie est exprimée en (FDA 2005):
 - o $\text{mg/m}^2/\text{j}$, on considère une surface corporelle de $1,62 \text{ m}^2$
 - o mg/kg/j , on considère un adulte de 60 Kg

- **Synthèse sur le choix et l'obtention des paramètres**

Pour chacun des trois critères (tonnage, activité et affinité pour l'eau), un paramètre a été sélectionné afin de hiérarchiser les médicaments humains. Ces paramètres sont:

- Tonnage : Quantité consommée en France par an
- Activité : Posologie minimale
- Affinité pour l'eau : Solubilité

Les sources de ces données sont résumées dans le tableau IV.

Paramètres	Tonnage	Posologie minimale	Solubilité
Sources de données	Base TAXE via le Cemagref ou directement auprès de l'Afssaps	Vidal	Pharmacopée Européenne et Française, En complément : Merck, Chemfinder, Martindale...

Tableau IV : Sources des données de hiérarchisation des médicaments humains

2.1.2. CALCUL DE LA CRITICITE

Un indice de « criticité », servant de base à la hiérarchisation, est calculé à partir des 3 paramètres sélectionnés.

La formule de calcul élaborée par le groupe de travail est la suivante (formule 1) :

$$\text{Criticité} = \frac{\text{Quantité consommée}}{\text{Posologie minimale}} \times \text{Solubilité} \quad (\text{Formule 1})$$

Ce calcul de criticité s'apparente au produit du nombre de prescriptions par la solubilité.

2.1.3. MODE D'ELABORATION D'UNE LISTE DE MOLECULES PRIORITAIRES A RECHERCHER DANS LES EAUX

Les molécules ont été hiérarchisées dans chaque grande classe thérapeutique. Les molécules ayant les tonnages les plus élevés dans chaque classe ont été considérées afin de ne pas éliminer certaines catégories de médicaments sensibles mais à usage restreint. Sept classes thérapeutiques et une classe « Divers » ont été retenues :

- Hormones
- Anticancéreux
- Antibiotiques
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- Neuroleptiques
- Médicaments du système cardiovasculaire
- Produits de contraste (PC)
- « Divers » regroupant les molécules d'autres classes thérapeutiques

La **criticité** a été calculée pour chacun des 208 médicaments humains étudiés. La sélection, par classe thérapeutique, des molécules ayant la criticité la plus élevée a permis d'établir une liste préliminaire de molécules prioritaires.

Cette liste préliminaire a ensuite été ajustée par la prise en compte de 3 types d'informations complémentaires :

- **L'appartenance ou non à la liste des molécules propriétaires.** Concrètement, les molécules sous brevet (molécules propriétaires) sont exclues de la liste des molécules prioritaires car leurs standards ne sont, généralement, pas disponibles. Néanmoins, les molécules propriétaires ayant déjà été recherchées dans l'environnement (revue de la littérature) et dont le standard est disponible ne sont pas exclues de l'étude.
- **Le métabolisme chez l'Homme.** Ce critère a permis de sélectionner un certain nombre de métabolites d'intérêt et éventuellement d'exclure des molécules mères fortement métabolisées (ex : Clorzébate – Oxazépam).
- **Les grandes familles de médicaments.** Au sein d'une classe thérapeutique, si une famille de médicaments importante n'est pas représentée dans la liste préliminaire, un représentant de cette famille a pu être ajouté (ex : inhibiteurs calciques). Au contraire, dans certains cas, si une famille de médicaments est sur-représentée, une seule molécule a été choisie (ex : β -bloquants).

La démarche globale de hiérarchisation est résumée dans le schéma 1.

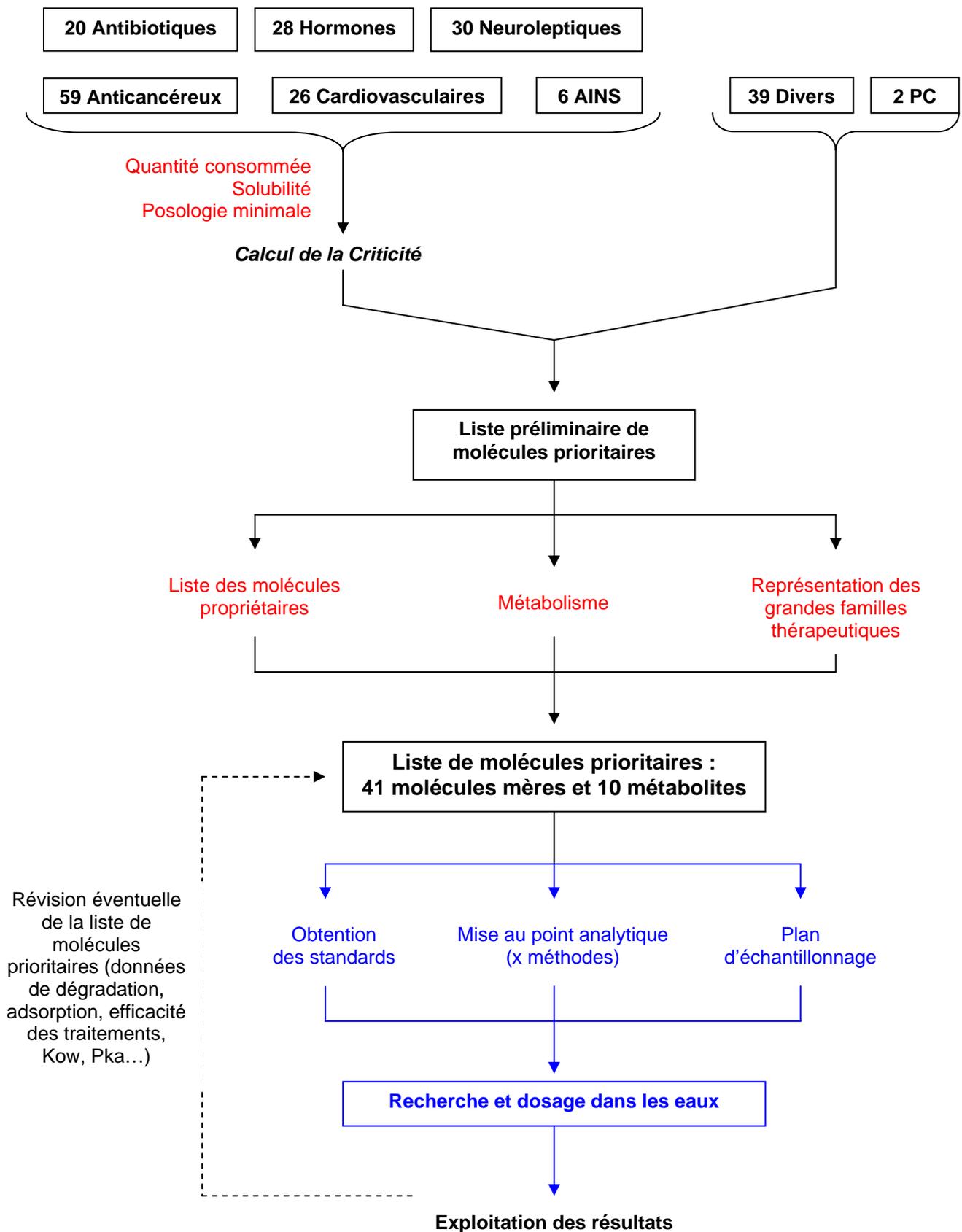


Schéma 1 : Processus de hiérarchisation des médicaments humains

Légende : En noir : travaux menés par la DERNs

En bleu : travaux menés par les laboratoires (LERH et LERMVD) : en cours

En rouge : éléments permettant l'élaboration de la liste des molécules prioritaires

2.1.4. LISTE PRE-ETABLIE PAR L'AFSSAPS ET LE LEEM

Dans le cadre de la saisine de l'Afssaps par la DGS et avant la mise en place de la démarche commune de hiérarchisation, l'Afssaps, en collaboration avec le Leem, avait défini une pré-liste de 12 molécules prioritaires (8 molécules mères et 4 métabolites), sélectionnées sur la base de 3 critères pris en compte séparément : la rémanence, la toxicité et la consommation. Le tableau V détaille ces molécules et les caractéristiques ayant déterminé leur sélection.

Il a été décidé d'inclure ces 12 molécules dans la liste finale de molécules prioritaires. Cependant, le Chlorambucil étant propriétaire et aucune étude n'ayant été publiée, cette molécule et son métabolite ont été exclus par la suite. D'autres molécules de cette liste, l'acide acétylsalicylique et l'ibuprofène par exemple, auraient de toute façon été sélectionnées par l'application de la démarche de hiérarchisation.

Molécules	Classes thérapeutiques	Critères de sélection	Métabolites actifs
Acide acétylsalicylique	AINS	Consommation	Acide salicylique
Carbamazépine	Neuroleptiques	Rémanence	10,11, époxyde carbamazépine
Chlorambucil *	Anticancéreux	Toxicité	Moutarde phénylacétique*
Hydrochlorothiazide	Divers	Consommation	-
Iobitridol	Produit de contraste	Rémanence	-
Ibuprofène	Anti-inflammatoire	Consommation	-
Oxazépam	Anxiolytique	Rémanence	-
Paracétamol	Analgésique	Consommation	4 aminophénol

Tableau V : Molécules mères et métabolites prioritaires selon l'approche Afssaps – Leem

*molécules propriétaires exclues de la liste des molécules prioritaires (aucune étude publiée)

2.2. MOLECULES PRIORITAIRES A RECHERCHER DANS LES EAUX

Pour chacune des six premières classes de médicaments (hormones, anticancéreux, antibiotiques, AINS, neuroleptiques et cardiovasculaire), 3 à 10 molécules ont été retenues. Le nombre de molécules retenues par classe varie en fonction de l'importance de la classe (toxicité, représentativité...).

Les molécules exclues car propriétaires sont les molécules propriétaires n'ayant, selon la littérature disponible, jamais été recherchées dans l'environnement.

2.2.1. HORMONES

La criticité est calculée pour 28 hormones à usage humain. La figure 1 donne le classement des 15 premières hormones en fonction de l'indice de criticité calculé.

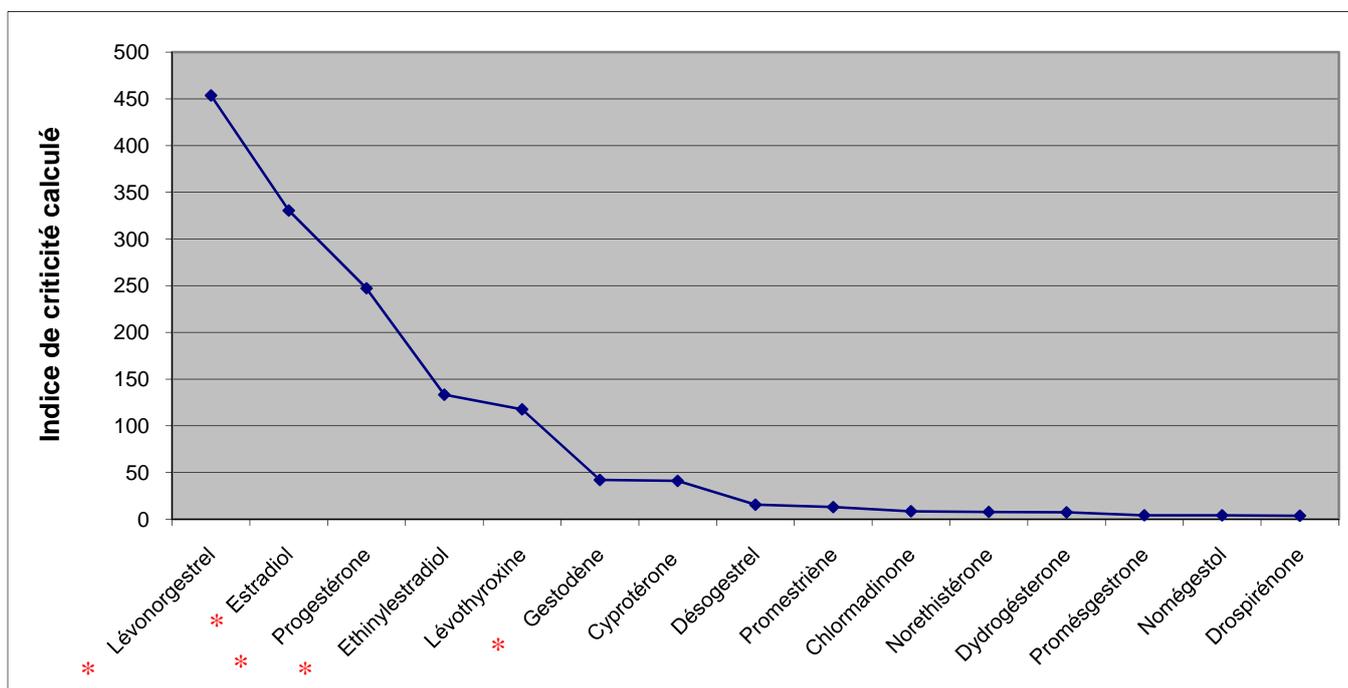


Figure 1 : Indice de criticité des hormones à usage humain
(* : molécules retenues par la hiérarchisation)

5 hormones sont sélectionnées :

- Lévonorgestrel
- Estradiol
- Progestérone
- Ethinylestradiol
- Gestodène

La Lévothyroxine est peu susceptible d'être retrouvée dans les eaux, en effet, les protéines (excepté certaines protéines complexes) se dégradent facilement dans l'environnement. Ainsi, pour l'autorisation de mise sur le marché de ces molécules, l'EMA (EMA, 2006) n'exige pas une évaluation du risque environnemental. La Lévothyroxine est donc exclue de la liste.

2.2.2. ANTICANCEREUX

La criticité est calculée pour 59 molécules anticancéreuses à usage humain. La figure 2 donne le classement des 15 premiers anticancéreux en fonction de l'indice de criticité calculé. L'hydroxycarbamide qui arrive en première dans le classement par criticité n'a pas été représentée sur

ce graphique car avec une criticité supérieure à 9500 (tonnage et solubilité élevés), elle « écrase » les autres molécules.

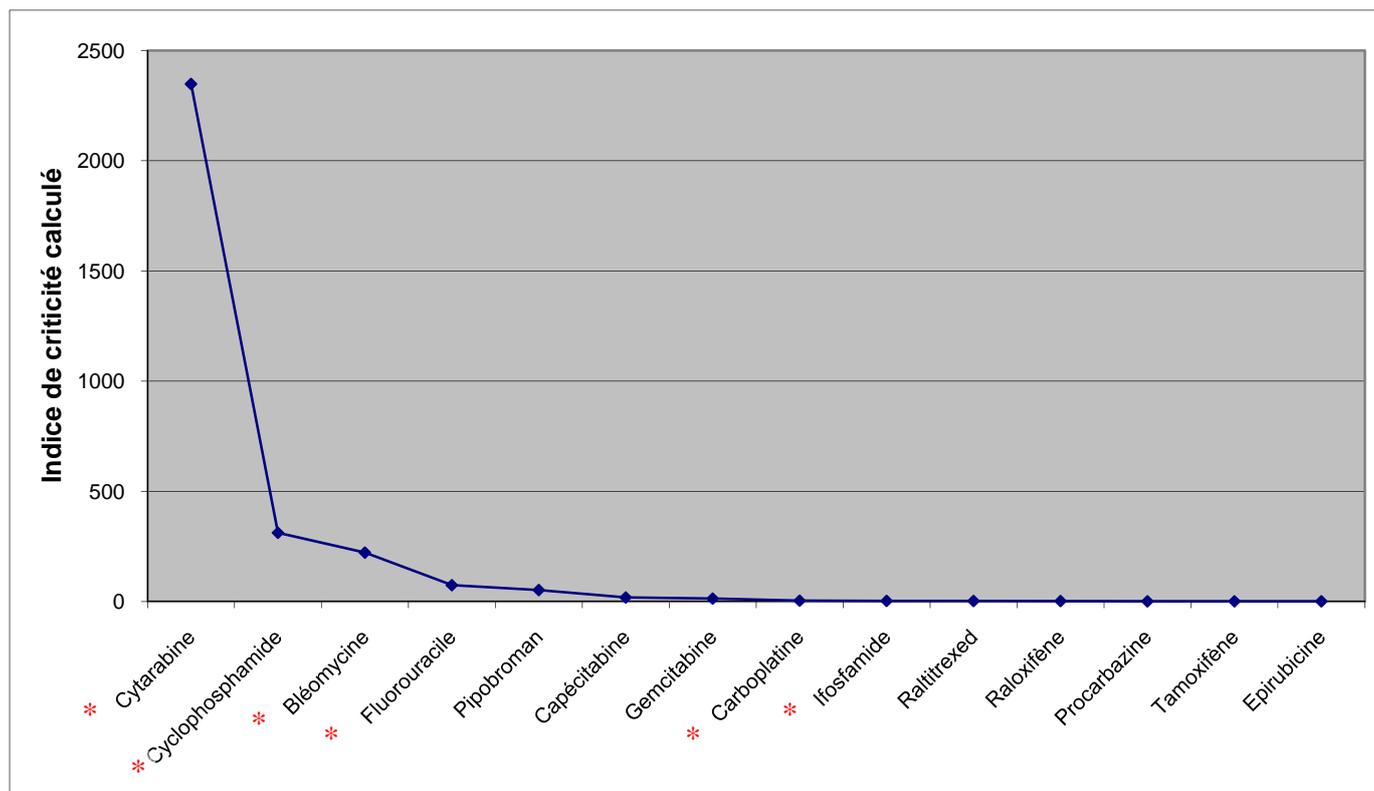


Figure 2 : Indice de criticité des anticancéreux à usage humain
 (* : molécules retenues par la hiérarchisation)

7 molécules sont retenues :

- Hydroxycarbamide
- Cytarabine
- Cyclophosphamide
- Bléomycine
- Fluorouracile
- Carboplatine
- Ifosfamide

Le Chlorambucil qui faisait partie des molécules prioritaires sélectionnées initialement par l'Afssaps et le Leem n'est pas retenu car il est propriétaire et aucune publication n'a été trouvée dans la littérature. Le Pipobroman, la Capécitabine et la Gemcitabine sont exclues pour les mêmes motifs.

2.2.3. ANTIBIOTIQUES

La criticité est calculée pour 20 antibiotiques à usage humain. La figure 3 donne le classement des 10 premiers antibiotiques en fonction de l'indice de criticité calculé.

5 antibiotiques ont été sélectionnés :

- Amoxicilline (β lactamine – Penicilline A)
- Fosfomycine (Acides Phosphoniques)
- Erythromycine (Macrolide)
- Ofloxacine (Fluoroquinolone)
- Doxycycline (Cycline)

Cette liste permet de couvrir différentes classes d'antibiotiques.

La Teicoplanine qui selon la criticité devrait être retenue est exclue de la liste car elle est propriétaire.

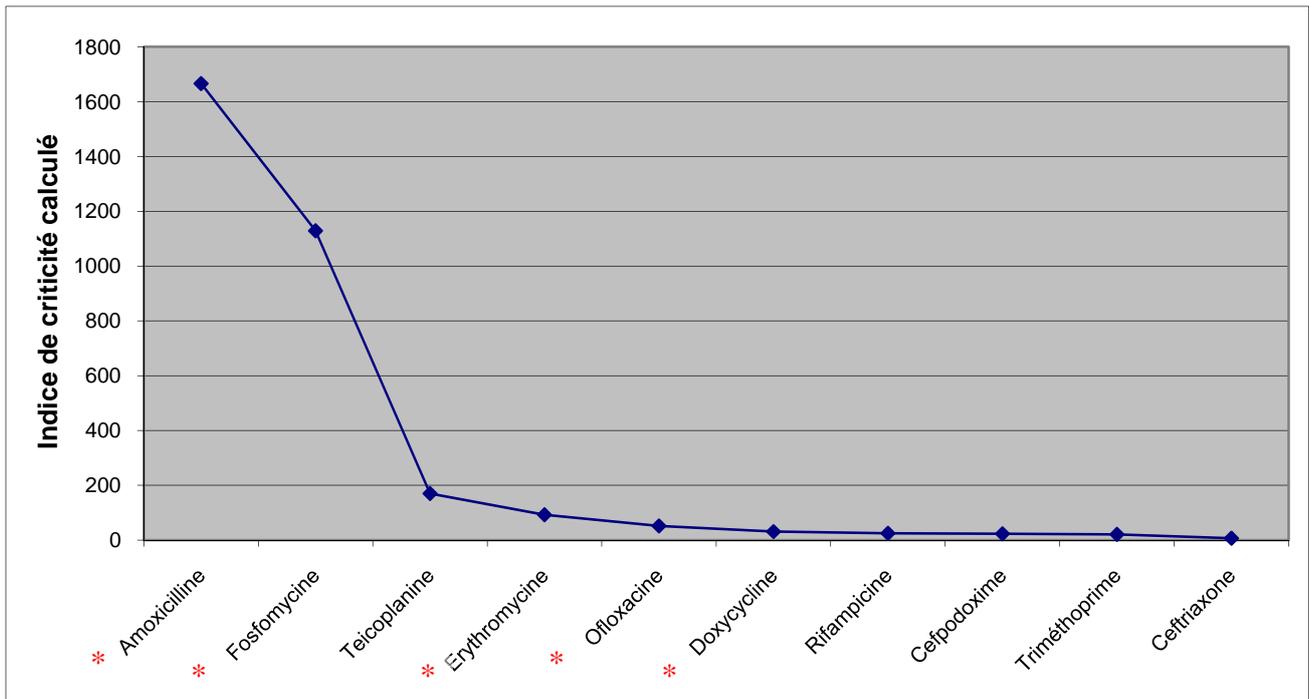


Figure 3 : Indice de criticité des antibiotiques à usage humain
 (* : molécules retenues par la hiérarchisation)

2.2.4. ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS (AINS)

La criticité est calculée pour 6 AINS à usage humain. La figure 4 donne le classement de ces molécules en fonction de l'indice de criticité calculé. L'acide acétylsalicylique qui arrive en premier dans le classement par criticité n'a pas été représenté sur ce graphique car avec une criticité supérieure à 39 000 (tonnage très élevé), sa représentation ne permettrait pas de discriminer les autres molécules.

3 molécules sont retenues:

- Acide acétylsalicylique
- Ibuprofène
- Kétoprofène

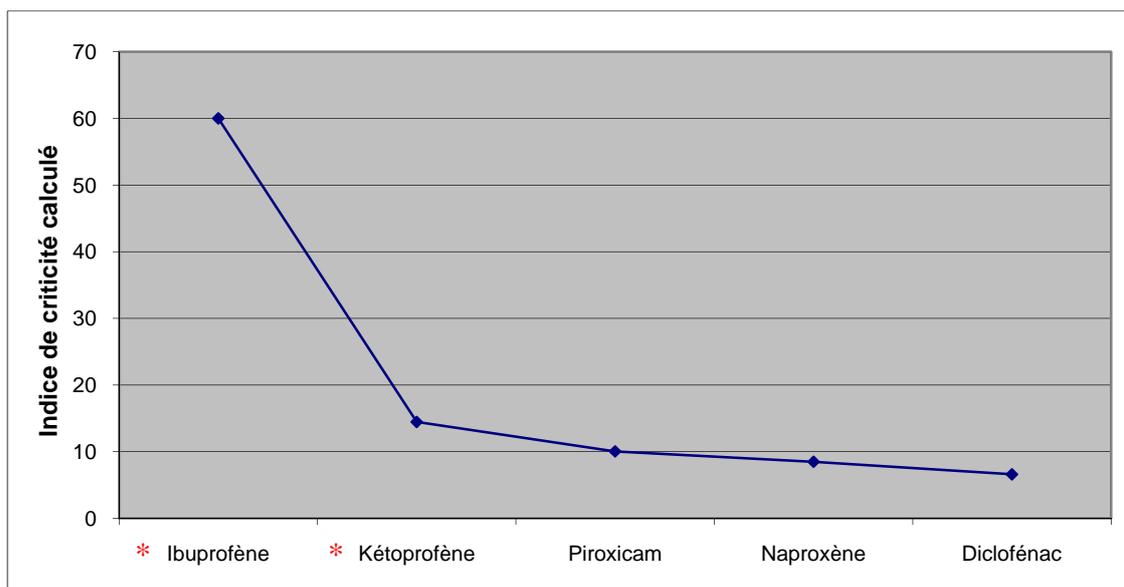


Figure 4 : Indice de criticité des AINS à usage humain
 (* : molécules retenues par la hiérarchisation)

2.2.5. NEUROLEPTIQUES

La criticité est calculée pour 30 neuroleptiques à usage humain. La figure 5 donne le classement des 14 premières molécules en fonction de l'indice de criticité calculé.

Les deux premières molécules de la hiérarchisation (tropratépine et tianéptine) sont exclues car elles sont propriétaires. Ces deux molécules ont des criticités très élevées, supérieures à 28 000, cependant celles-ci sont certainement surestimées, des hypothèses pénalisantes ayant été prises en raison de l'absence de données de solubilité. La tropratépine et la tianéptine n'apparaissent pas dans le graphique 5 pour ne pas « écraser » les autres criticités.

Le clorazépate est fortement métabolisé chez l'Homme (>95%) en oxazépam (Besse et Garric, 2007). L'oxazépam est une benzodiazépine utilisée en tant que tel mais c'est également le métabolite de nombreuses autres molécules de cette famille (diazépam, prazépam...). Ce n'est donc pas le clorazépate (molécule mère) qui a été retenue mais l'oxazépam, son métabolite.

5 molécules sont retenues :

- Lévodopa
 - Acide Valproïque
 - Fluvoxamine
 - Carbamazépine
 - Oxazépam
- } Molécules faisant partie de la liste prioritaire établie initialement par l'Afssaps et le Leem

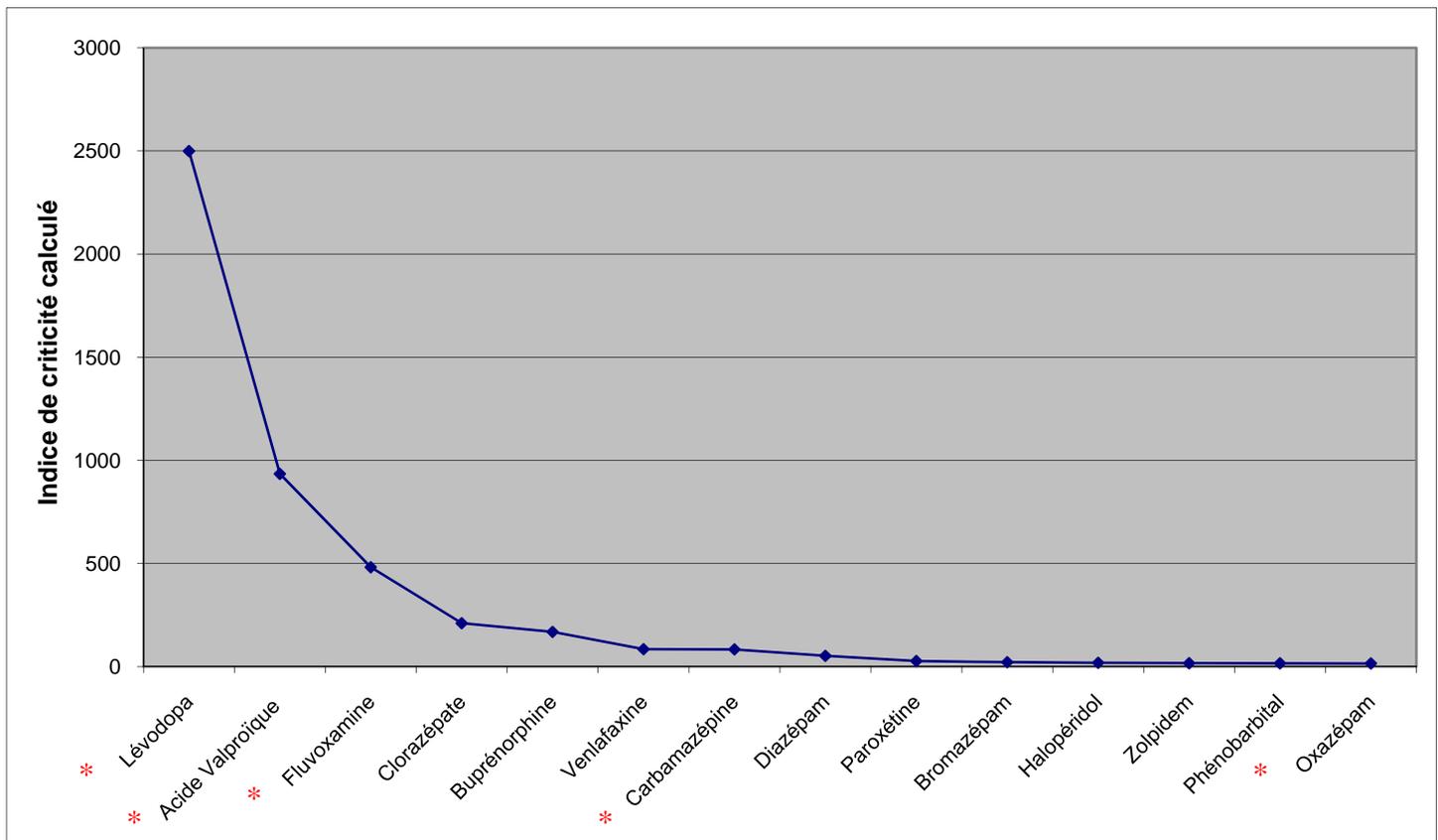


Figure 5 : Indice de criticité des neuroleptiques à usage humain
(* : molécules retenues par la hiérarchisation)

2.2.6. CARDIOVASCULAIRES

La criticité est calculée pour 26 médicaments du système cardiovasculaire à usage humain. La figure 6 donne le classement des 19 premières molécules en fonction de leur criticité.

La Fluindione est exclue car elle est propriétaire. La criticité élevée de cette molécule est certainement surestimée, une hypothèse pénalisante ayant été prise pour estimer la solubilité qui n'est pas disponible dans la littérature.

Trois β -bloquants présentent des criticités sensiblement égales : le Bisoprolol, le Métoprolol et l'Aténolol. Un seul représentant de cette classe est inclus dans la liste prioritaire. Le choix est guidé par la métabolisation de ces molécules. L'Aténolol présente une métabolisation très faible (voisine de 0) par rapport au Bisoprolol et au Métoprolol excrétés respectivement à 50% et 95% sous forme de métabolites inactifs dans les urines. A ce titre, l'aténolol est retenu.

Les « Sartans » présentent une criticité plus faible, néanmoins, cette famille étant suspectée de présenter des risques reprotoxiques (Vidal, 2006 ; Berkane, Carlier *et al.*, 2004), le losartan, molécule propriétaire pour laquelle il existe des publications (Larsson, de Pedro *et al.*, 2007), est intégré à la liste de molécules prioritaires.

L'Amlodipine est ajoutée à la liste des molécules prioritaires afin d'illustrer la famille des inhibiteurs calciques bien que sa criticité soit plus faible.

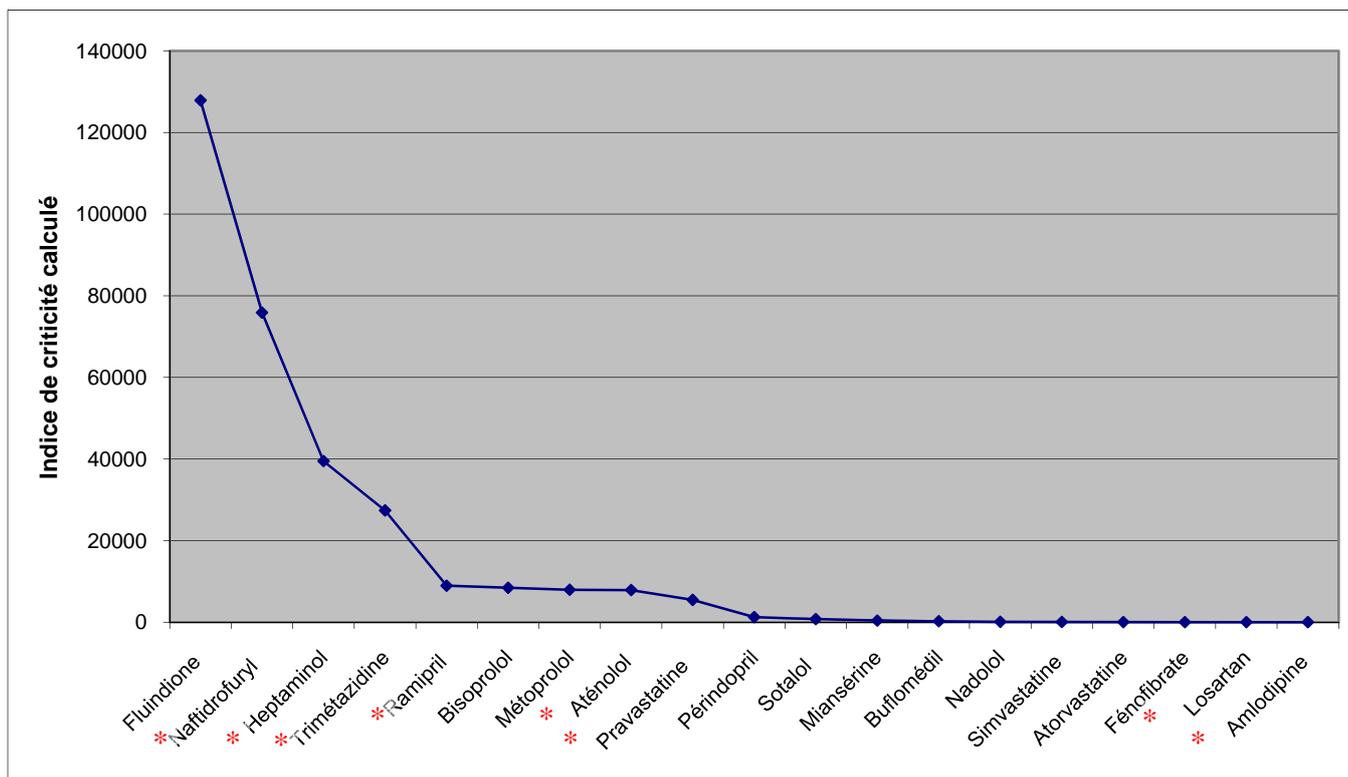


Figure 6 : Criticité des médicaments du système cardiovasculaire à usage humain (* : molécules retenues par la hiérarchisation)

8 molécules sont sélectionnées :

- Naftidrofuryl
- Heptaminol
- Trimétazidine
- Ramipril
- Aténolol
- Pravastatine
- Losartan
- Amlodipine

2.2.7. PRODUITS DE CONTRASTE

Pour les Produits de contraste, la sélection n'est pas basée sur le calcul de la criticité mais sur un choix pragmatique.

Le Iobitridol a été inclus puisqu'il s'agit du produit de contraste iodé le plus utilisé en France, il fait partie de la liste prioritaire établie initialement par l'Afssaps et le Leem.

Le Gadolinium a également été sélectionné. En effet, ce produit de contraste utilisé en IRM a déjà été quantifié dans des eaux de surface et serait un marqueur de pollution des rivières (Kummerer et Helmers, 2000; Elbaz-Poulichet, Seidel *et al.*, 2002). Ce composé nécessite le développement d'une méthode d'analyse spécifique par ICP/MS.

2.2.8. DIVERS

Les substances de la classe « divers » présentant des activités fort différentes, la hiérarchisation ne peut être établie sur la base de la criticité. Les molécules ont été sélectionnées sur proposition du groupe de travail « médicaments humains ».

Les molécules retenues sont :

- Paracétamol
- Metformine
- Ranitidine
- Furosémide
- Oméprazole
- Hydrochlorothiazide

La Caféine est ajoutée à la liste des molécules prioritaires afin d'être utilisée comme indicateur des activités humaines domestiques.

2.2.9. METABOLITES

L'étude de la pharmacocinétique des molécules de la liste prioritaire ainsi définie, a permis d'identifier 11 métabolites actifs. Il est convenu d'étudier l'ensemble de ces métabolites. L'étude sera néanmoins certainement limitée par les capacités d'obtention des standards et par la faisabilité analytique.

Les métabolites sélectionnés sont les suivants (les molécules mères sont entre parenthèses) :

- Estrone (Estradiol)
- Acide salicylique (Aspirine)
- 10,11 époxy-carbamazépine (Carbamazépine)
- 4 aminophénol (Paracétamol)
- Moutarde isophosphoramide (Ifosfamide)
- Acroléine (Ifosfamide et Cyclophosphamide)
- Moutarde phosphoramide (Cyclophosphamide)
- Hydroxy Ibuprofène (Ibuprofène)
- Carboxy Ibuprofène (Ibuprofène)
- Dopamine (Lévodopa)
- Ramiprilate (Ramipril)

La moutarde phénylacétique qui faisait partie des molécules prioritaires sélectionnées initialement par l'Afssaps et le Leem n'est pas retenue car le Chlorambucil, sa molécule mère, est propriétaire.

A l'issue de la hiérarchisation, 42 médicaments humains et 11 métabolites ont été intégrés à la liste des molécules prioritaires (annexe 2).

3. HIERARCHISATION DES MEDICAMENTS A USAGE VETERINAIRE

Plus de 300 médicaments à usage vétérinaire sont commercialisés en France. Trois classes de médicaments vétérinaires sont incluses dans cette étude : les antibiotiques, les antiparasitaires et les anticoccidiens. Ces 3 classes constituent la grande majorité des médicaments utilisés en médecine vétérinaire.

De même que pour les médicaments à usage humain les 3 critères retenus pour hiérarchiser ces molécules sont : le tonnage, l'activité et l'affinité pour l'eau.

3.1. METHODE DE HIERARCHISATION DES MEDICAMENTS VETERINAIRES

3.1.1. CHOIX DES PARAMETRES

- **Tonnage**

L'ANMV collecte depuis 1999 les données de consommation française d'antibiotiques (ATB) utilisés en élevage. Les quantités consommées en élevage, en 2005, en France sont disponibles pour 66 antibiotiques.

Un système de recueil similaire a été mis en place pour la première fois en 2007 pour les antiparasitaires (ATP). Ainsi, depuis Avril 2008, l'ANMV dispose des tonnages 2006 de 40 ATP destinés aux animaux de rente en France.

Il n'existe pas en France de recensement global des anticoccidiens (ATC) consommés. Cependant des données partielles existent. La combinaison des données issues de différentes sources est utilisée:

- Données DGAL (ministère chargé de l'agriculture) qui recueille les quantités de coccidiostatique en substances actives utilisées comme additif alimentaire en 2005 en France. Certains ATC sont également utilisés comme additif antibiotique. Dans ce cas, les tonnages de ces molécules utilisées comme ATC et ATB ont été sommés (Afssa-ANMV, 2005).
- Dans la liste des antiparasitaires transmise par l'ANMV, les tonnages de 4 anticoccidiens utilisés comme antiparasitaires sont mentionnés. Ceux-ci seront ajoutés aux tonnages précédents

Les tonnages sont obtenus pour 12 ATC.

L'étude des médicaments vétérinaires part donc d'une liste de 118 molécules (66 ATB, 40 ATP et 12 ATC)

- **Affinité pour l'eau**

La démarche pour l'obtention et l'utilisation des données de solubilité est identique à celle des médicaments humains (voir paragraphe 2.1.1).

- **Activité**

Le critère d'activité retenu est la Dose Journalière Admissible (DJA). Il s'agit de la dose de substance qu'une personne peut ingérer tous les jours de sa vie sans risque appréciable pour sa santé, c'est-à-dire sans effet secondaire. Celle-ci est déterminée en appliquant des facteurs de sécurité de 10 à 10000 à la NOEL (Dose sans effet observable).

Le calcul de la DJA est requis pour les médicaments vétérinaires dans le cadre de l'étude de l'exposition des consommateurs aux résidus de médicaments lors de la consommation des denrées issues d'animaux traités.

Les DJA sont issues principalement des sites de l'EMEA (<http://www.emea.europa.eu/>) de l'EFSA (www.efsa.europa.eu) et du JECFA (<http://www.inchem.org/pages/jecfa.html>).

Pour certains antibiotiques, les DJA ne sont pas définies. Pour ces cas particuliers, l'Apport Journalier Maximum Théorique (AJMT), c'est-à-dire la quantité maximum de résidus qu'un individu est susceptible d'ingérer quotidiennement dans son alimentation, a été utilisé.

Celui-ci est calculé à partir :

- Des Limites Maximales de Résidus (LMR en µg/kg) définies pour 5 matrices : les muscles, le foie, les reins, la graisse et le lait,
- De la part de la denrée considérée dans la ration alimentaire journalière (en kg/personne/jour) définie par la directive 2001/79/CE.

L'AJMT (µg/personne/jour) est ensuite converti en µg/kg de poids corporel/jour (en considérant un individu de poids moyen de 60 kg) pour être comparé à la DJA.

L'AJMT (µg/Kg pc/j) est défini par le calcul suivant :

$$AJMT(\mu g/Kg \text{ pc/j}) = \frac{0.3 \times LMR_{\text{muscle}} + 0.1 \times LMR_{\text{foie}} + 0.05 \times LMR_{\text{rein}} + 0.05 \times LMR_{\text{graisse}} + 1.5 \times LMR_{\text{lait}}}{60}$$

Cette approche est basée sur des hypothèses maximalistes qui conduisent, dans la majorité des cas, à un AJMT plus pénalisant que la DJA.

• Synthèse sur le choix et l'obtention des paramètres

Pour chacun des trois critères (tonnage, activité et affinité pour l'eau), un paramètre a été sélectionné afin de hiérarchiser les médicaments vétérinaires. Ces paramètres sont:

- Tonnage : Quantité consommée en France par an
- Activité : Dose Journalière Admissible (DJA)
- Affinité pour l'eau : Solubilité

Les sources de ces données sont détaillées dans le tableau VI.

	Quantité consommée	DJA	Solubilité
Antibiotiques	ANMV	EMEA, JECFA, EFSA	Pharmacopée Européenne et Française, En complément : Merck, Chemfinder, Martindale...
Antiparasitaires			
Anticoccidiens	DGAL et ANMV		

Tableau VI : Sources des données de hiérarchisation des médicaments vétérinaires

3.1.2. CALCUL DE LA CRITICITE

Comme pour les médicaments humains, un indice de « criticité », servant de base à la hiérarchisation, est calculé à partir des 3 paramètres sélectionnés.

La formule de calcul élaborée par le groupe de travail est la suivante (formule 2) :

$$\text{Criticité} = \frac{\text{Quantité consommée}}{\text{DJA}} \times \text{Solubilité} \quad (\text{Formule 2})$$

3.1.3. MODE D'ELABORATION D'UNE LISTE DE MOLECULES PRIORITAIRES A RECHERCHER DANS LES EAUX

La **criticité** a été calculée pour chacun des 118 médicaments vétérinaires étudiés.

Pour les antiparasitaires et les anticoccidiens, la sélection des molécules ayant la criticité la plus élevée a permis d'établir une liste de molécules prioritaires à rechercher dans les eaux.

Pour les antibiotiques, la liste établie à partir du calcul de la criticité a été ajustée en prenant en compte un type d'information complémentaire : la **famille d'antibiotique**. En effet, il a été décidé d'inclure un représentant de chaque famille d'antibiotique. Le représentant sélectionné est celui qui a la criticité la plus élevée de sa famille.

Les hormones ont un usage limité chez les animaux de rente, néanmoins, le groupe de travail a jugé pertinent d'inclure une molécule de cette famille considérée comme sensible.

La démarche de hiérarchisation globale est résumée dans le schéma 2.

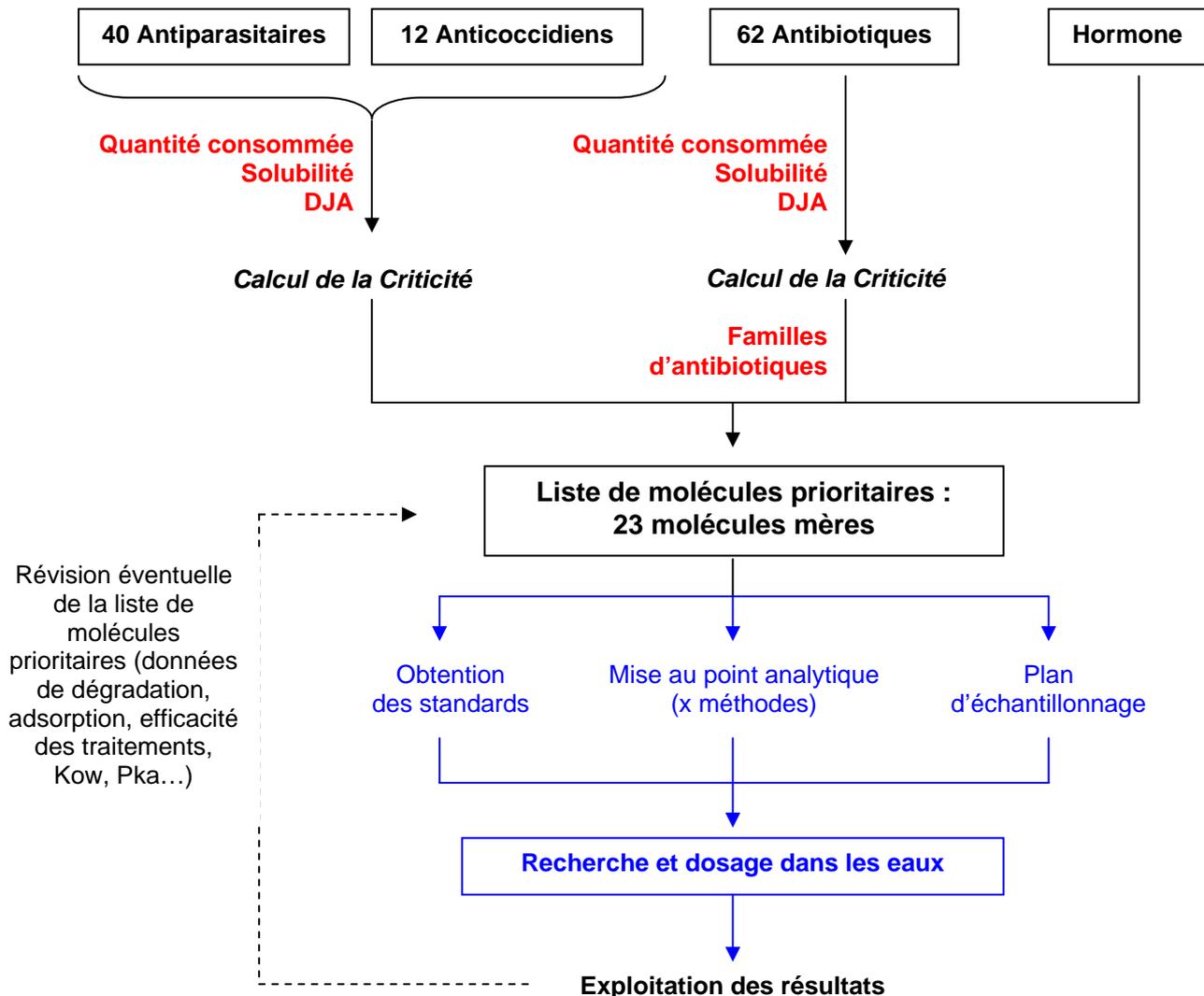


Schéma 1 : Processus de hiérarchisation des médicaments vétérinaires

Légende : En noir : travaux menés par la DERNs

En bleu : travaux menés par les laboratoires (LERH et LERMVD) : en cours

En rouge : éléments permettant l'élaboration de la liste des molécules prioritaires

3.2. MOLECULES PRIORITAIRES A RECHERCHER DANS LES EAUX

3.2.1. ANTIBIOTIQUES

La criticité est calculée pour les 62 antibiotiques vétérinaires. La figure 7 donne le classement des 26 premières molécules en fonction de l'indice de criticité calculé.

La Colistine qui arrive en première dans le classement par criticité n'a pas été représentée sur ce graphique car avec une criticité supérieure à 6 400, sa représentation ne permettrait pas de discriminer les autres molécules..

Un représentant de chaque famille d'antibiotique a été sélectionné sur la base de la criticité. Ainsi, la Néomycine, la Gentamicine et l'Apramycine ne sont pas retenues bien qu'ayant des criticités élevées car la famille des aminosides est déjà représentée par la Dihydrostreptomycine.

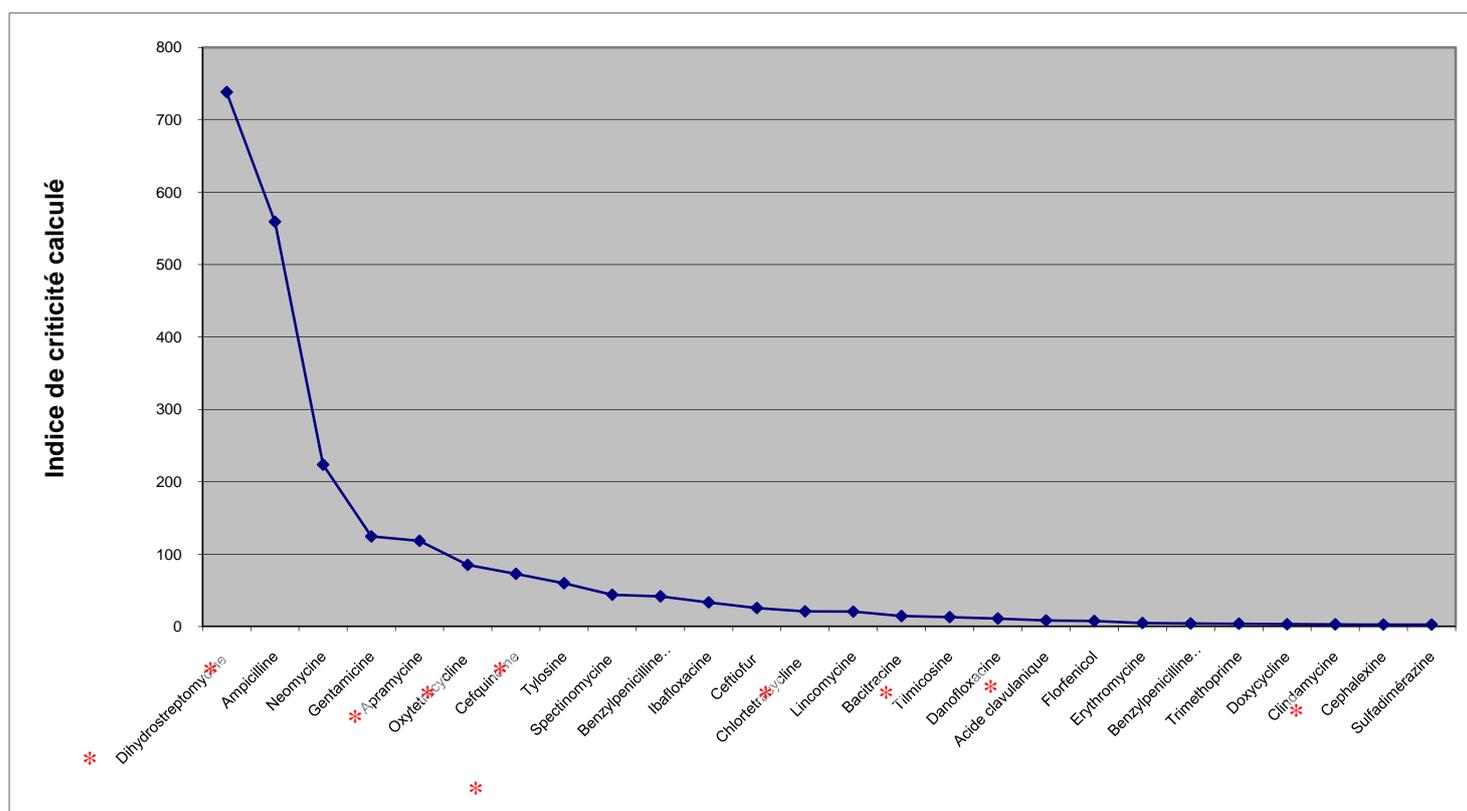


Figure 7 : Indice de criticité des antibiotiques à usage vétérinaire (* : molécules retenues par la hiérarchisation)

11 molécules sont retenues :

- Colistine (Polypeptide)
- Dihydrostreptomycine sulfate (Aminoside)
- Ampicilline (β Lactamine)
- Oxytétracycline (Tetracycline)
- Cefquinome sulfate (Cephalosporine)
- Tylosine (Macrolide)
- Benzylpénicilline procaine (β Lactamine)
- Lincomycine (Divers)
- Danofloxacine (Quinolone)
- Florfenicol (Phénicolé)
- Sulfadimérazine (sulfamide)

3.2.2. ANTIPARASITAIRES

La criticité est calculée pour les 40 antiparasitaires vétérinaires. La figure 8 donne le classement des 15 premières molécules en fonction de l'indice de criticité calculé.

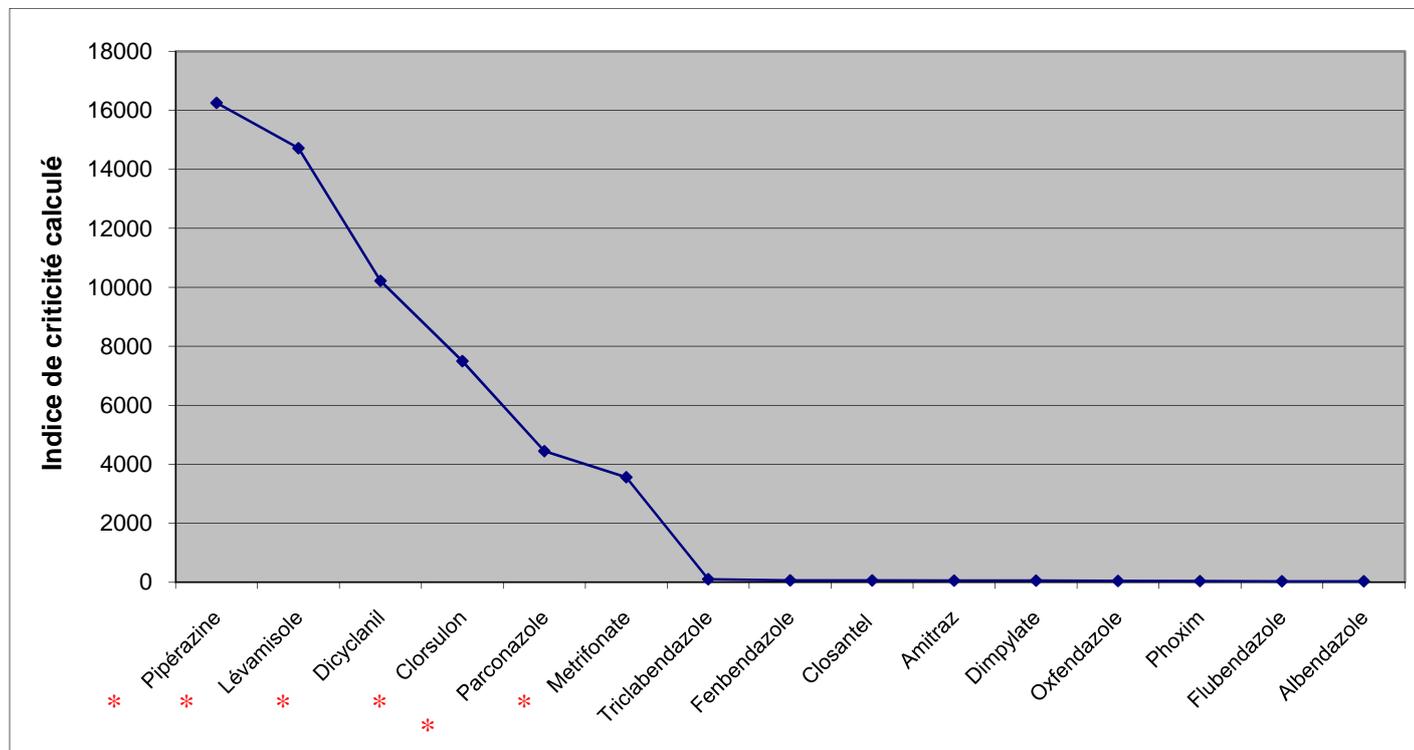


Figure 8 : Indice de criticité des antiparasitaires à usage vétérinaire (* : molécules retenues par la hiérarchisation)

Cela permet de mettre en évidence 6 molécules prioritaires :

- Pipérazine
- Lévamisole
- Dicyclanil
- Clorsulon
- Parconazole
- Métrifonate

3.2.3. ANTICOCCIDIENS

La criticité est calculée pour les 12 anticoccidiens vétérinaires. La figure 9 donne le classement des 11 premières molécules en fonction de l'indice de criticité calculé.

5 anticoccidiens sont retenus :

- Amprolium
- Sempduramicine
- Narasin
- Maduramicine
- Monensin

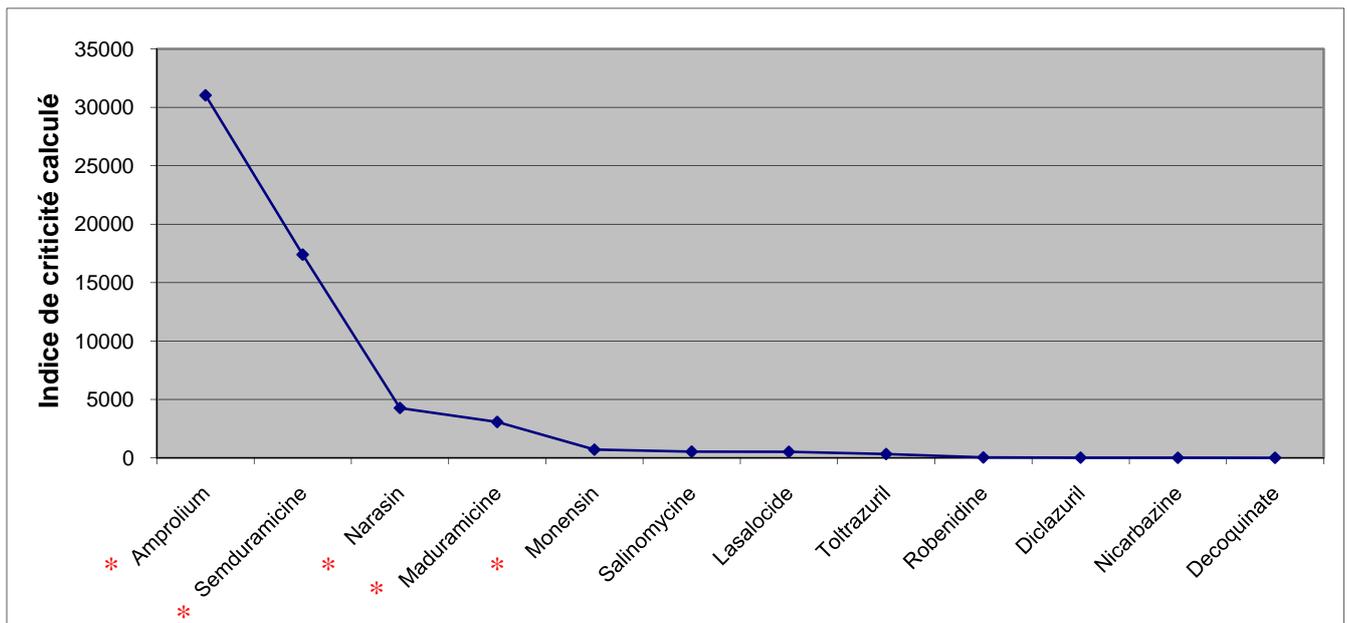


Figure 9 : Indice de criticité des anticoccidiens à usage vétérinaire
 (* : molécules retenues par la hiérarchisation)

3.2.4. HORMONE

L'Altrénogest a été ajoutée à la liste des médicaments vétérinaires prioritaires à la demande de l'Afssaps. L'inclusion de cette molécule, une des rares hormones utilisées en médecine vétérinaire, permet d'illustrer cette famille.

A l'issue de la hiérarchisation, 23 médicaments vétérinaires ont été intégrés à la liste des molécules prioritaires (annexe 3).

4. CONCLUSION

La stratégie de hiérarchisation des molécules médicamenteuses d'intérêt à rechercher dans les eaux a été mise au point par un groupe de travail constitué de représentants de l'Afssa (DERNS, LERMVD, LERH, ANMV), de l'Afssaps et des industries pharmaceutiques (Leem et SIMV). Le principal critère permettant de sélectionner les molécules prioritaires, dans les grandes classes thérapeutiques, est le calcul d'un indice de criticité à partir du tonnage, de la solubilité et de l'activité des molécules.

La phase de hiérarchisation des substances pharmaceutiques (à usage humain et vétérinaire) d'intérêt est achevée. Elle a permis de sélectionner 76 substances (23 médicaments vétérinaires, 42 médicaments humains et 11 métabolites) à rechercher dans la ressource et l'eau de consommation.

Le développement analytique mis en œuvre par les laboratoires de l'Afssa va permettre de mettre au point des méthodes d'analyses multirésidus pour la plupart des molécules de la liste prioritaire. Certaines molécules, ne pouvant être intégrées à une analyse multirésidus, nécessitent le développement d'une méthode spécifique.

Le plan d'échantillonnage, en cours d'élaboration, prévoit des prélèvements sur l'ensemble de la France métropolitaine. Deux campagnes d'analyses seront menées afin de tenir compte de la saisonnalité.

Les campagnes d'analyses permettront d'obtenir une photographie du niveau de contamination des ressources et des eaux traitées en France.

Les données de contamination ainsi obtenues devront être analysées avec attention. En effet, l'imputation d'un résidu à un médicament donné peut être faussée par :

- des métabolisations en cascade : l'oxazépam par exemple est utilisé en tant que tel mais est également le métabolite de nombreuses autres benzodiazépines (clorazépate, diazépam...).
- un usage à la fois en médecine vétérinaire et humaine pour certaines molécules (notamment antibiotiques).
- l'existence de sources naturelles, notamment pour les hormones stéroïdiennes (estradiol, progestérone...) mais aussi pour d'autres molécules telles que la dopamine ou l'acide salicylique.

Suite à ces premières campagnes d'analyses, la liste de molécules prioritaires est susceptible d'être modifiée. Les réflexions conduites sur les résultats de ces analyses pourront en effet entraîner la révision du rationnel de hiérarchisation mis en œuvre.

De plus, une actualisation régulière de cette liste est prévue en prenant en compte les évolutions de la consommation et du marché.

Cette liste est donc évolutive, elle représente une première sélection permettant la mise en œuvre de campagnes d'analyses.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Afssa-ANMV (2005) Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2005. <http://www.anmv.afssa.fr/>, consulté en octobre 2008.

Berkane N., Carlier P., Verstraete L., Mathieu E., Heim N., Uzan S. (2004). Fetal toxicity of valsartan and possible reversible adverse side effects. Birth Defects Research Part A - Clinical and Molecular Teratology **70**(8): 547-549.

Besse J.P., Garric J. (2007). Médicaments à usage humain : risque d'exposition et effets sur les milieux récepteurs. Proposition d'une liste de médicaments à usage humain à surveiller dans les eaux de surface continentales. Agence de l'Eau R.M.C., Lyon, 241 p.

Boulangier G. (2005). Elaboration d'une base de données destinée à sélectionner les résidus de médicaments d'intérêt pour la sécurité sanitaire des eaux de boisson. Thèse présentée à l'université de formation et de recherche "Faculté de pharmacie de Chatenay Malabry" de l'université de Paris XI pour l'obtention du Diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie

Elbaz-Poulichet F., Seidel J.-L., Othoniel C. (2002). Occurrence of an anthropogenic gadolinium anomaly in river and coastal waters of Southern France. Water Research **36**(4): 1102-1105.

EMA (2006). Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Committee for medicinal products for human use, London, UK. Doc. Ref. EMA/CHMP/SWP/4447/00. <http://www.emea.europa.eu/>, consulté en octobre 2008.

FDA (2005). Guidance for Industry Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). <http://www.fda.gov/>, consulté en octobre 2008.

Jjemba P. K. (2006). Excretion and ecotoxicity of pharmaceutical and personal care products in the environment. Ecotoxicology and Environmental Safety **63**(1): 113-130.

Kummerer K. et Helmers E. (2000). Hospital effluents as a source of Gadolinium in the aquatic environment. Environmental Science & Technology **34**(4): 573-577.

Larsson D., de Pedro C., Paxeus N. (2007). Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals. Journal of Hazardous Materials **148**(3): 751-755.

Merck (2001). The Merck Index, An encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. Thirteenth edition. Merck and Co INC ed.

Mulot J., Karolak S., Lévi Y. (2007). A comparison of seven different endpoints for toxicity scoring in ranking methodologies applied to pharmaceuticals. ERA Pharm "International Conference on Pharmaceuticals in the Environment", York.

Pharmacopée Européenne (2008). 6^e édition. Conseil de l'Europe, Strasbourg.

Pharmacopée Française (2008). Xe édition. Imprimerie Maisonneuve, Sainte-Ruffine.

Vidal (2006). Vidal, le dictionnaire. 82^{ème} édition.

ANNEXE 1

Principales étapes de l'élaboration de la démarche de hiérarchisation : compositions et réunions des 2 groupes de travail.

Le groupes de travail (GT) s'est réuni en formation plénière avec l'ensemble des parties intéressées (médicaments humains et vétérinaires) et en formation restreinte aux médicaments humains pour résoudre certaines difficultés spécifiques rencontrées.

Le GT plénier est constitué de représentants de :

- L'Afssa (DERNS, ANMV, LERMVD, LERH)
- L'Afssaps
- Leem (syndicat des industries du médicament humain)
- SIMV (Syndicat des Industries du Médicament Vétérinaire)

Le GT «médicaments humains» comporte uniquement des représentants de :

- L'Afssa (DERNS, LERMVD, LERH)
- L'Afssaps
- Leem (syndicat des industries du médicament humain)

Le tableau ci-après donne les principales étapes et réunions.

Date	Groupe de travail	Conclusions / Avancement
30 mars 2007	GT plénier	- Accord du Leem et du SIMV pour une coopération sur le projet, sensibilisation de leurs adhérents
6 juillet 2007	GT plénier	- Bases de la méthode de priorisation : choix des critères de hiérarchisation - Transmission par l'Afssaps et le Leem de leur liste initiale de 12 molécules prioritaires
15 Juillet 2007		- Obtention des tonnages d'antibiotiques vétérinaires
Octobre 2007		- Obtention des tonnages calculés par le Cemagref pour les médicaments humains
18 décembre 2007	GT « médicaments humains »	- Choix du paramètre d'activité pour les médicaments humains: posologie minimale
15 février 2008	GT « médicaments humains »	- Définition des classes de solubilité - Mise au point des formules de calcul de la criticité - Exclusion des molécules propriétaires - Choix des médicaments humains prioritaires des classes « divers » et « produits de contraste »
Avril 2008		- Obtention des tonnages d'antiparasitaires vétérinaires
16 Mai 2008	GT « médicaments humains »	- Finalisation de la liste des médicaments humains prioritaires
29 Août 2008	GT plénier	- Présentation des listes de médicaments humains et vétérinaires prioritaires - discussions autour du plan d'échantillonnage

ANNEXE 2

Liste des médicaments humains et de leurs métabolites actifs prioritaires à rechercher dans les eaux

	Molécules	Métabolites		Molécules	Métabolites
HORMONES	Lévonorgestrel		NEUROLEPTIQUES	Levodopa	Dopamine
	Estradiol	Estrone		Oxazépam	
	Progestérone			Fluvoxamine	
	Ethinylestradiol			Acide Valproïque	
	Gestodène			Carbamazépine	10,11 Epoxy-Carbamazépine
ANTICANCEREUX	Hydroxycarbamide		CARDIOVASCULAIRE	Naftodrofuryl	
	Cytarabine			Heptaminol	
	Cyclophosphamide	Moutarde Phosphoramide Acroléine		Trimétazidine	
	Bléomycine			Aténolol	
	Fluorouracile			Pravastatine	
	Carboplatine			Ramipril	Ramiprilate
	Ifosfamide	Moutarde Isophosphoramide Acroléine		Losartan	
ANTIBIOTIQUES	Amoxicilline		PC	Amlodipine	
	Fosfomycine			Iobitridol	
	Erythromycine		DIVERS	Gadolinium	
	Ofloxacin			Metformine	
	Doxycycline			Paracétamol	4-Aminophénol
Acide Acétylsalicylique	Acide Salicylique	Ranitidine			
Kétoprofène		Furosémide			
AINS	Ibuprofène	Carboxy Ib./Hydroxy Ib.		Hydrochlorothiazide	
				Oméprazole	
				Caféine	

ANNEXE 3

Liste des médicaments vétérinaires prioritaires à rechercher dans les eaux

Classes thérapeutiques	Molécules	Classes thérapeutiques	Molécules
ANTIBIOTIQUES	Colistine	ANTICOCCIDIENS	Amprolium
	Dihydrostréptomycine Sulfate		Semduramicine
	Ampicilline		Narasin
	Oxytétracycline		Maduramicine
	Céfquinome Sulfate		Monensin
	Tylosine	ANTIPARASITAIRES	Pipérazine
	Benzylpénicilline procaine (Pénicilline G)		Lévamisole
	Lincomycine		Dicyclanil
	Danofloxacin		Clorsulon
	Florfénicol		Parconazole
	Sulfadimérazine		Métrifonate
		HORMONE	Altrénogest