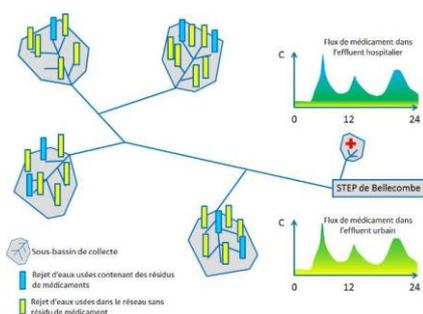


*Risques et leviers d'action relatifs
aux rejets de médicaments, détergents et biocides
dans les effluents hospitaliers et urbains*

RAPPORT D'AVANCEMENT N°3

Novembre 2016 -> Octobre 2017



Novembre 2017

Avec le soutien de :

**AGENCE FRANÇAISE
POUR LA BIODIVERSITÉ**
ÉTABLISSEMENT PUBLIC DE L'ÉTAT



Sommaire

A. INFORMATIONS GÉNÉRALES.....	3
Identification.....	3
Partenaires.....	3
Rappel du contexte et des objectifs du projet.....	4
Tâches et partenaires pilotes.....	4
B. DESCRIPTION DES TRAVAUX RÉALISÉS.....	5
Tâche 1.1 : Analyses des métabolites de médicaments - <i>ISA</i>	5
Tâche 1.2 : Analyses de détergents - <i>ISA</i>	6
Tâche 2.1 : Rejets et dégradation de résidus de médicaments - <i>INSA, SRB, GRAIE</i>	8
Tâche 3.1 : Évolution des effets biologiques en réseau – <i>Univ. Paris Sud, Univ. Limoges, ENTPE</i>	14
Tâche 4.1 : Changement des pratiques – <i>EHESP, EVS</i>	26
Tâche 4.2 : Pratiques hospitalières – <i>CHAL</i>	35
Tâche 5.1 : Coordination du projet – <i>GRAIE</i>	36
Tâche 5.2 : Valorisation du projet – <i>GRAIE</i>	37
C. BILAN DE L'AVANCEMENT DU PROJET ET CONFORMITE AUX PREVISIONS.....	38
Avancement des indicateurs de suivi et de résultats	38
Résultats obtenus pour la période concernée.....	39
Difficultés rencontrées et solutions de remplacement envisagées.....	40
Personnels non permanents recrutés sur la période.....	41
Etat d'avancement du planning du projet et des livrables associés (planning modifié suite à l'avenant n°2 de novembre 2017).....	42
D. LIVRABLES ET DOCUMENTS joints à ce rapport.....	43

A. INFORMATIONS GÉNÉRALES

Identification

Titre du projet:	SIPIBEL-RILACT - Risques et Leviers d'Actions relatifs aux rejets de médicaments, détergents et biocides dans les effluents hospitaliers et urbains - projet en appui sur le Site Pilote de Bellecombe (SIPIBEL)
Porteur de projet:	Élodie BRELOT – GRAIE (Groupe de Recherche Rhône-Alpes sur les Infrastructures et l'Eau)
Téléphone	04 72 43 83 68
Courriel	elodie.brelot@graie.org / geraud.bournet@graie.org
Date de rédaction	Novembre 2017
Période faisant l'objet du rapport d'activité	Novembre 2016 -> Octobre 2017

Partenaires

GRAIE - Élodie BRELOT -
- Géraud BOURNET -

elodie.brelot@graie.org
geraud.bournet@graie.org

Syndicat des eaux des Rocailles et de Bellecombe - Luc PATOIS -

lpatois@s-rb.fr

Centre Hospitalier Alpes Léman - Pascal DI MAJO -

pdimajo@ch-alpes-leman.fr

INSA Lyon, DEEP - Jean-Luc BERTRAND-KRAJEWSKI -

jean-luc.bertrand-krajewski@insa-lyon.fr

ENTPE, LEHNA-IPE - Yves PERRODIN -

yves.perrodin@entpe.fr

Université de Limoges, GRESE - Christophe DAGOT –

christophe.dagot@unilim.fr

ISA, équipe TRACES - Emmanuelle VULLIET -
Laure WIEST –

emmanuelle.vulliet@isa-lyon.fr
laure.wiest@isa-lyon.fr

Université Paris Sud, UMR 8079, CNRS AgroParis Tech - Yves LEVI -

yves.levi@u-psud.fr

EHESP - Cyrille HARPET -

Cyrille.Harpet@ehesp.fr

EVS, labex IMU - Jean-Yves TOUSSAINT -

Jean-Yves.toussaint@insa-lyon.fr

Le projet mobilise 7 équipes de recherche et 3 partenaires. Au global, la mobilisation d'environ 25 personnes et la création de l'équivalent de 4 ETP sur 4 ans.

Rappel du contexte et des objectifs du projet

La présence de résidus de médicaments et de produits de diagnostic dans les milieux aquatiques, et plus particulièrement dans les ressources servant à la production d'eau de consommation humaine, est une préoccupation internationale majeure en raison des enjeux environnementaux, sanitaires, stratégiques et financiers.

Le site pilote de Bellecombe –SIPIBEL– a été mis en place à partir de 2010 avec pour objectif l'étude de la caractérisation, de la traitabilité et des impacts des effluents hospitaliers en station d'épuration urbaine. Il est composé du Centre Hospitalier Alpes Léman mis en service en 2012, de la station d'épuration de Bellecombe, avec deux files de traitement distinctes permettant d'étudier en parallèle les effluents hospitaliers et les effluents urbains, et d'un rejet dans la rivière Arve. Un projet Interreg Franco-Suisse, intitulé IRMISE Arve Aval, s'est déroulé entre 2013 et juin 2015. Il a permis d'étendre le territoire d'étude de SIPIBEL à l'ensemble du bassin versant franco-suisse de l'Arve aval et à la nappe d'accompagnement (ressource en eau potable), et intègre un volet sociologique et stratégique important.

En appui sur le site pilote, le projet RILACT concerne, d'une part les rejets de résidus de médicaments dans les effluents hospitaliers et urbains et, d'autre part, les rejets de détergents et biocides utilisés notamment dans les établissements de soin. Il permet de compléter le dispositif déjà en place, afin de répondre aux trois grands objectifs suivants partagés par les scientifiques et les gestionnaires locaux :

1. Mieux connaître les sources de rejets et leurs processus de métabolisation et de dégradation dans les réseaux d'assainissement urbains et hospitaliers,
2. Contribuer à la caractérisation des risques sanitaires et environnementaux liés à ces effluents,
3. Identifier et expérimenter les leviers d'actions en impliquant toute la chaîne de responsabilité d'usage des médicaments, détergents et biocides.

Tâches et partenaires pilotes

Volet	Tâche	Pilote	Autres partenaires
VOLET I	Développer des méthodes d'identification et quantification de médicaments, Détergents et biocides (DtB), métabolites et produits de dégradation		
	T1.1 : Analyses métabolites médicaments	ISA	
	T1.2 : Analyses détergents	ISA	
VOLET II	Caractériser finement les rejets de médicaments et leur dynamique dans les effluents hospitaliers et urbains		
	T2.1 : Rejets et dégradation des résidus de médicaments	INSA	SRB, GRAIE
VOLET III	Contribuer à l'évaluation des risques environnementaux par l'évaluation des effets biologiques		
	T3.1 : Évolution des effets biologiques en réseau	Univ. Paris Sud	Univ.Limoges, ENTPE
VOLET IV	Développer des recherches et une étude sociologiques		
	T4.1 : Changement des pratiques	EHESP	EVS
	T4.2 : Pratiques hospitalières	CHAL	ENTPE
VOLET V	Valoriser et transférer les résultats observés et les connaissances acquises		
	T5.1 : Coordination du projet	GRAIE	SRB
	T5.2 : Valorisation du projet	GRAIE	

B. DESCRIPTION DES TRAVAUX RÉALISÉS

Tâche 1.1 : Analyses des métabolites de médicaments - ISA

Objet : développer des méthodes d'analyses de métabolites et produits de dégradation de quelques médicaments ciblés.

État d'avancement :

La méthode d'identification et de quantification des métabolites et produits de dégradation, menée sur l'anti-inflammatoire diclofénac (DCF) et l'antibiotique sulfaméthoxazole (SMX), a été validée. Son application à des effluents hospitaliers et urbains révèle la présence de 5 métabolites majoritaires : concernant le diclofénac, ses deux métabolites issus de son hydroxylation (DCF-4OH et DCF-5OH) et l'oxindole (DCF impurity E) et pour le sulfaméthoxazole, son métabolite acétylé (SMX-impA) et son conjugué glucuronidé (SMX-gluc).

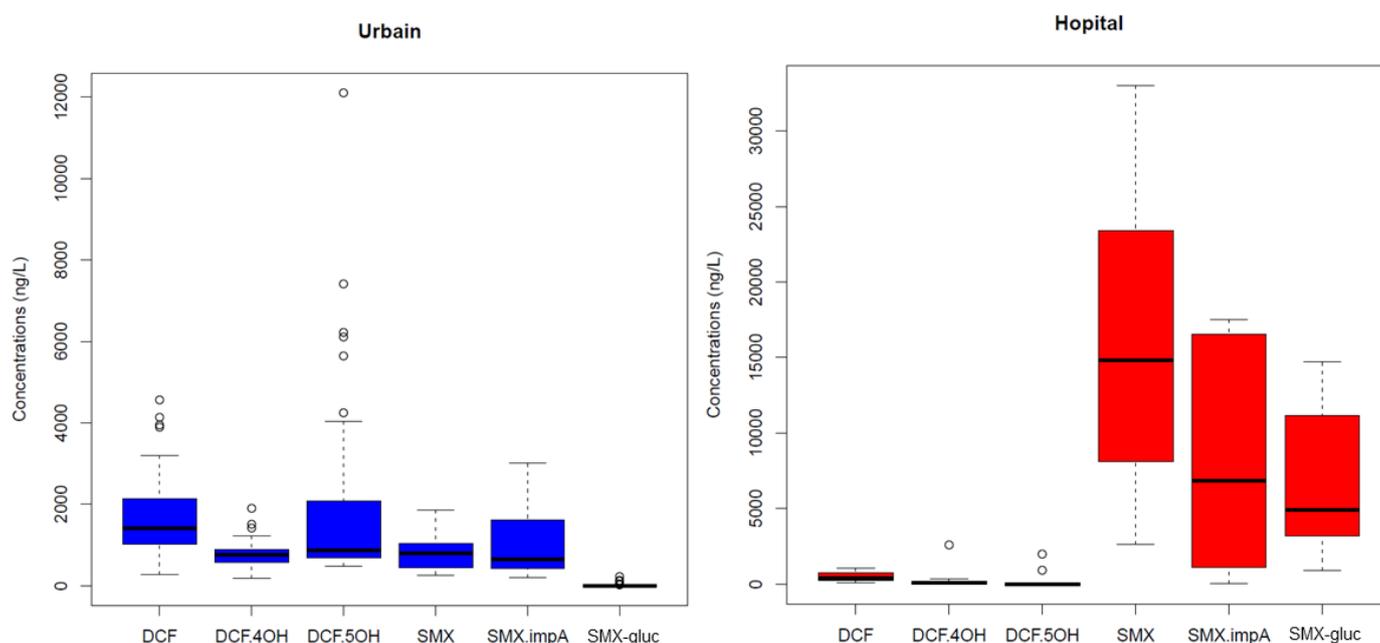


Figure 1: Concentrations en médicaments et métabolites en ng/L dans les effluents urbains (bleu) et hospitaliers (rouge)

Les concentrations en médicaments et métabolites dans les effluents urbains et hospitaliers sont représentées dans la Figure 1. La première observation est la différence de concentrations en DCF et SMX dans les effluents urbains et hospitaliers. En effet, si l'on fait la somme des concentrations [médicaments + métabolites], dans les effluents hospitaliers, les médianes se situent respectivement à 794 et 31428 ng/L pour le DCF et le SMX, et à 3910 et 1585 ng/L dans les effluents urbains, soit environ **20 fois plus de SMX dans les effluents hospitaliers et 5 fois plus de DCF dans les effluents urbains**. Ceci peut refléter la différence de consommation domestique/hospitalière de ces médicaments : en effet, les antibiotiques, tels que le SMX, sont plus consommés en milieu hospitalier et donc observés en concentrations supérieures dans ces effluents. A l'inverse, le DCF, comme d'autres anti-inflammatoires tels que l'ibuprofène et l'aspirine, font partie des 30 substances à usage domestique les plus vendues en France.

⇒ **Livrable phase 3 :** le rapport d'étude final (livrable L2) sur l'analyse des métabolites de médicaments, a été remis en octobre 2017.

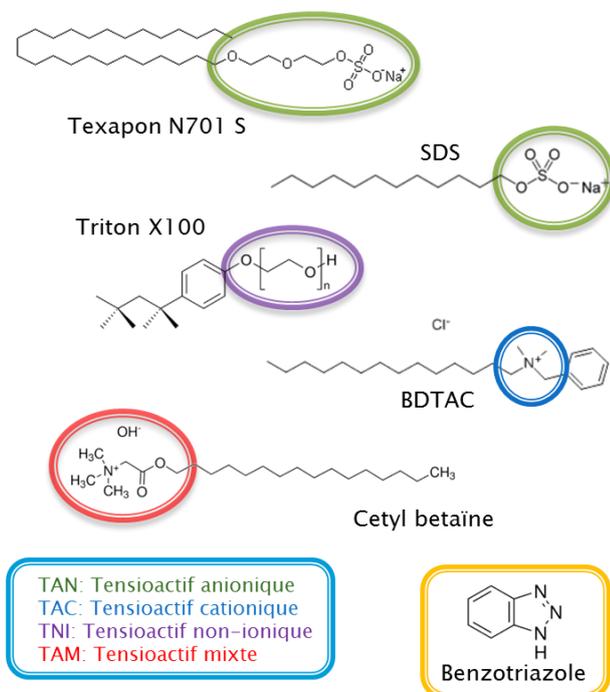
Perspectives :

La méthode continue d'être appliquée sur les échantillons de l'Observatoire SIPIBEL (entrées de STEP) et sur les échantillons de différentes campagnes de mesures du projet SIPIBEL-RILACT.

Tâche 1.2 : Analyses de détergents - ISA

Objet : développer des méthodes d'analyses dans les effluents des principaux détergents et biocides utilisés dans les établissements de soin et les appliquer sur des échantillons issus de l'Observatoire SIPIBEL et de campagnes spécifiques au projet RILACT.

État d'avancement :



Désignation	Description	Type
BDDAC	Ammonium quaternaire	Cationique
BDTAC	Ammonium quaternaire	Cationique
Stepanquat GA 90	Ammonium quaternaire	Cationique
Lauryl pyridinium	Ammonium quaternaire	Cationique
Incromine SB	Stearamidopropyl diméthylamine	Cationique
Texapon N701 S	Sodium laureth sulfate	Anionique
LAS C ₁₀	Linear alkylbenzene sulfonate	Anionique
LAS C ₁₁		
LAS C ₁₂		
LAS C ₁₃		
Sodium 2-ethylhexyl sulfate	Sodium lauryl sulfate	Anionique
SDS	Sodium lauryl sulfate	Anionique
Cetyl betain	bétaïne	Zwitterionique
Comperlan 100	Coconut fatty acid monoethanolamide	Non-ionique
Triton X100	Alkylphénol éthoxylé	Non-ionique
Benzotriazole	-	Agent dispersif

Tableau I : Détergents ciblés dans la tâche 1.2

La méthode d'analyse des 16 détergents et biocides a été appliquée dans les échantillons issus des campagnes de prélèvement de l'Observatoire SIPIBEL sur les sites de prélèvements suivants :

- Les deux sites de prélèvements « Entrée STEP Hôpital » et « Entrée STEP Urbaine »
- Un site de prélèvements d'une « filière mixte 1/3 effluent hospitalier 2/3 effluent urbain »
- Les deux sites de prélèvements « Sortie STEP Urbaine » et « Sortie STEP Hôpital »
- Les deux sites de prélèvements « Entrée galerie Chouilly » et « Sortie galerie Chouilly »
- Les deux sites de prélèvements « Pôle santé Arcachon amont » et « Pôle santé Arcachon aval »

Les concentrations totales (dissous + particulaire) en µg/L des détergents quantifiés dans 100% des effluents de la galerie de Chouilly sont représentées dans la Figure 2. Ces campagnes sont intéressantes puisqu'elles permettent, d'une part, de comparer les concentrations en détergents de l'effluent urbain de la STEP de Bellecombe (26600 EH) avec celles de la galerie de Chouilly (60000 EH). Ce nouveau site confirme la **prédominance des LAS** dans l'effluent urbain, avec des concentrations retrouvées toujours supérieures ou égales au **mg/L**. Bien qu'ils soient bien éliminés en traitement secondaire par boues activées, les concentrations résiduelles restent de l'ordre de 100 µg/L. Sachant que leur PNEC s'élève à 21 µg/L, ils représentent un risque pour le milieu récepteur en cas de faible dilution. Les ordres de grandeur des concentrations des autres substances sont très similaires entre les deux sites, avec seulement trois composés dont les concentrations sont significativement différentes : le BDDAC, le sodium 2-ethyl-hexyl sulfate et le

Texapon (sodium laureth sulfate), dont les concentrations sont inférieures sur le site de Chouilly, par rapport au site de Bellecombe.

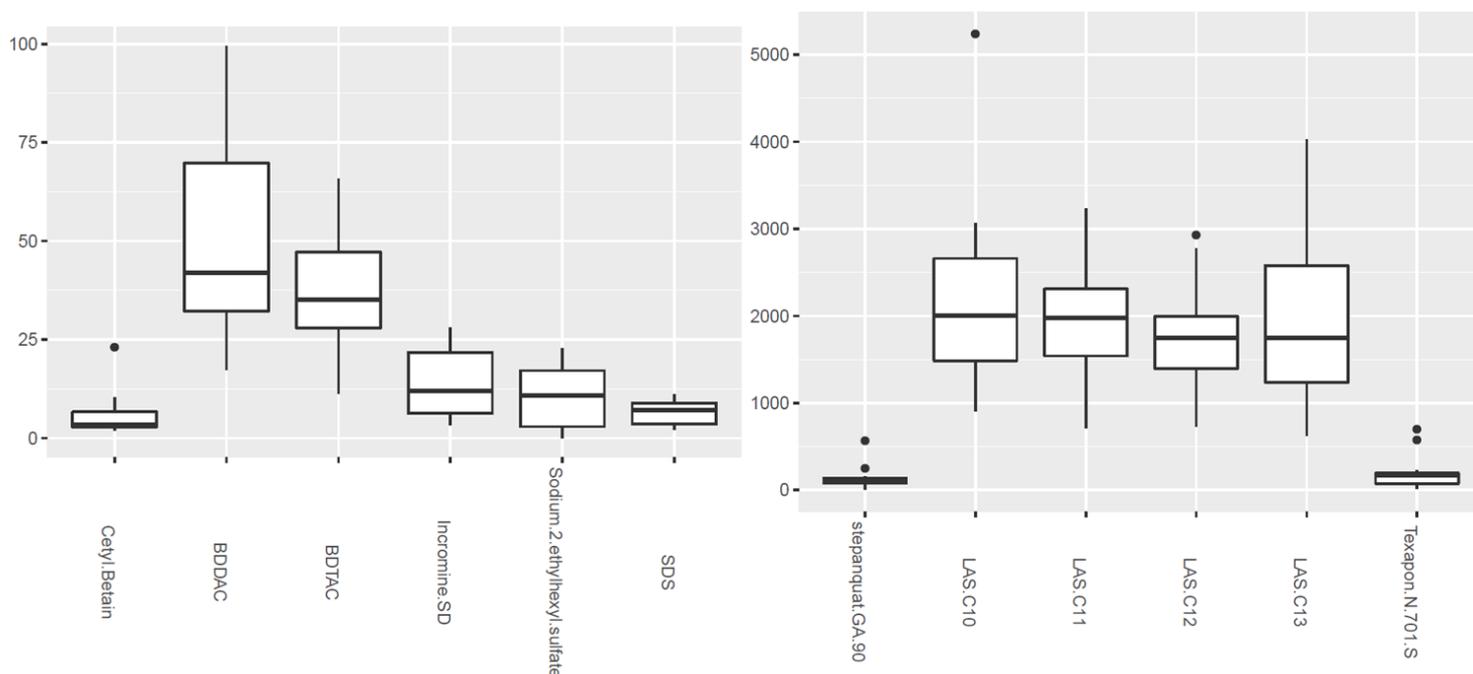


Figure 2: Concentrations en µg/L en détergents dans l'effluent urbain de Chouilly; à gauche les substances dont la concentration médiane est inférieure à 100 µg/L et à droite, supérieure à 100 µg/L

D'autre part, le site de la galerie de Chouilly permet d'étudier l'effet du temps de séjour (45 minutes) dans le réseau sur les concentrations en détergents. Aucune différence significative n'a été observée entre l'entrée et la sortie (voir Tâche 2.1).

⇒ **Livrable phase 3** : le rapport final (livrable L2) sur le développement de la méthode d'analyse et les résultats des analyses menées sur les échantillons d'eau de l'Observatoire SIPIBEL a été remis en octobre 2017.

Perspectives :

La méthode continue d'être appliquée sur les échantillons des campagnes réseau du projet SIPIBEL-RILACT, ainsi que sur les échantillons d'eaux et de boues issus de l'observatoire SIPIBEL.

Objet : détecter et quantifier les phénomènes de dégradation ou de transformation des résidus de médicaments et de DtB lors de leurs transferts dans les réseaux et caractériser finement les rejets de médicaments dans les eaux usées, au moyen de :

- campagnes sur les affluents de la STEP de Bellecombe, avec 24 échantillons horaires
- campagnes en réseau d'assainissement : « galerie de Chouilly » et « pôle de santé Arcachon »
- tests de dégradation des composés sur pilotes de laboratoire
- analyses des métabolites et produits de dégradation de quelques médicaments ciblés
- calages de modèles stochastiques en cours de développement (suite thèse de Tanguy Pouzol).

Remarque préliminaire importante :

Sur la période novembre 2016 – octobre 2017 de ce rapport d'avancement, cette tâche a rencontré de nombreux reports et retards imprévus. En effet, Christel Sébastian, recrutée comme post-doctorante en CDD sur RILACT, a démissionné avant la fin de son contrat en novembre 2016 car elle avait trouvé un poste en CDI démarrant en décembre 2016. Nous avons alors embauché Céline Becouze-Lareure, également comme post-doctorante en CDD, à partir du 1er mars 2017. Céline Becouze-Lareure a également démissionné prématurément de son CDD au bout d'un mois, ayant également trouvé un autre poste en CDI. Nous n'avons pas pu recruter une nouvelle personne avant mai 2017. Pour des raisons de disponibilité et opérationnelles, Inès Boughariou, embauchée comme ingénieure d'étude en CDD, n'est arrivée à l'INSA que début septembre 2017. Sur une période totale de reporting de 12 mois, nous n'avons donc eu du personnel de recherche sur cette tâche 2.1 que pendant 4 mois, dont au mieux 2 mois utiles compte tenu des périodes de fin et de démarrage de contrat.

Jean-Luc Bertrand-Krajewski, directeur du laboratoire DEEP de l'INSA Lyon, seul chercheur permanent sur cette tâche, n'a donc pas pu se substituer au personnel manquant sur cette période. Il a effectué les campagnes expérimentales à Arcachon en juin 2017 et a procédé à une première lecture et analyse des données acquises, et s'est investi plus particulièrement dans la prise de poste d'Inès Boughariou. Mais il n'a pas été en mesure de produire seul les rapports et livrables prévus, faute de temps disponible suffisant.

La tâche 2.1 a donc pris un retard important, de même que les livrables et les résultats attendus, avec des reports prévus entre le printemps et l'automne 2018 (voir détails en page 42).

Le texte qui suit donne donc un simple aperçu de l'avancement partiel de cette tâche, jusqu'en novembre 2017. Les résultats finaux présentés intégralement et discutés ne sont donc pas disponibles dans ce rapport.

État d'avancement :

a) Mesurer à l'échelle horaire les flux de résidus de médicaments en entrées de la STEP de Bellecombe

Au total, 7 campagnes de prélèvement ont été réalisées entre septembre 2015 et mars 2016 : 4 sur les eaux brutes hospitalières et 3 sur les eaux brutes urbaines sur un prévisionnel de 10 (5 EB H + 5 EB STEP). Une seule campagne effectuée en novembre est commune aux deux files. Ces campagnes ont été suspendues car elles présentaient des difficultés d'interprétation compte tenu de la très variabilité observée sur l'effluent hospitalier. En revanche, des concentrations horaires reproductibles ont pu être observées sur l'effluent urbain (cf. livrable L1 remis en novembre 2016). Elles ont en partie été utilisées pour caler le modèle stochastique de flux de médicaments de la thèse de Tanguy Pouzol, dont la soutenance est prévue entre fin janvier et février 2018.

⇒ **Livrable phase 3 :** le rapport intermédiaire (livrable L1) « Résidus de médicaments, métabolites et produits de dégradation : synthèse des résultats des campagnes de mesure au pas de temps horaire en entrée de station d'épuration » a été remis en novembre 2016. Une version révisée et complétée sera fournie en 2018.

b) Détecter et quantifier les phénomènes de dégradation ou de transformation des résidus de médicaments et de DtB lors de leurs transferts dans les réseaux jusqu'à la STEP

Pour observer des phénomènes de dégradation éventuelle de manière claire et interprétable, il est nécessaire de disposer d'un tronçon de réseau d'assainissement la plus long possible sans apports d'eaux usées sur son trajet. Le réseau urbain en amont de la STEP de Bellecombe ne satisfaisant pas ces critères, un tronçon spécifique pour ces campagnes expérimentales a dû être recherché.

Le tronçon de réseau choisi est celui de la galerie transfrontalière de Chouilly. Il a été sélectionné suite à la sollicitation des différents partenaires de SIPIBEL auxquels une liste de critères de sélection a été diffusée. La sortie de la galerie est située en Suisse et est gérée par les Services Industriels de Genève (SIG) alors que l'entrée du réseau est exploitée par Suez, pour la Communauté de Communes du Pays de Gex. Une visite de site et un prélèvement ponctuel d'effluent du réseau le 2 février 2016 ont validé le choix de ce réseau. Il s'agit d'un ouvrage enterré séparatif eaux usées, sans apports, de 2.3 km de long, gravitaire, en conditions aérobies, facilement accessible en entrée et instrumenté avec un débitmètre. Le point aval du tronçon d'étude est situé environ 400 m après la sortie de la galerie, ce qui permet d'augmenter la longueur totale du tronçon à 2.7 km et d'avoir un accès plus aisé pour les prélèvements. L'objectif visait à détecter et, le cas échéant, à quantifier les écarts de concentrations et les cinétiques de dégradation des résidus de médicaments entre l'amont et l'aval de la galerie sur ce parcours.

La première étape de l'étude en réseau a été de vérifier les débits fournis par le débitmètre en entrée et d'estimer le temps de parcours de l'effluent. Deux campagnes de traçage à la rhodamine ont été menées le 21 juin 2016 et le 23 septembre 2016 pour estimer les temps de parcours de l'effluent dans la galerie en complément des données transmises par un débitmètre récemment installé en sortie du tronçon par l'Etat de Genève.

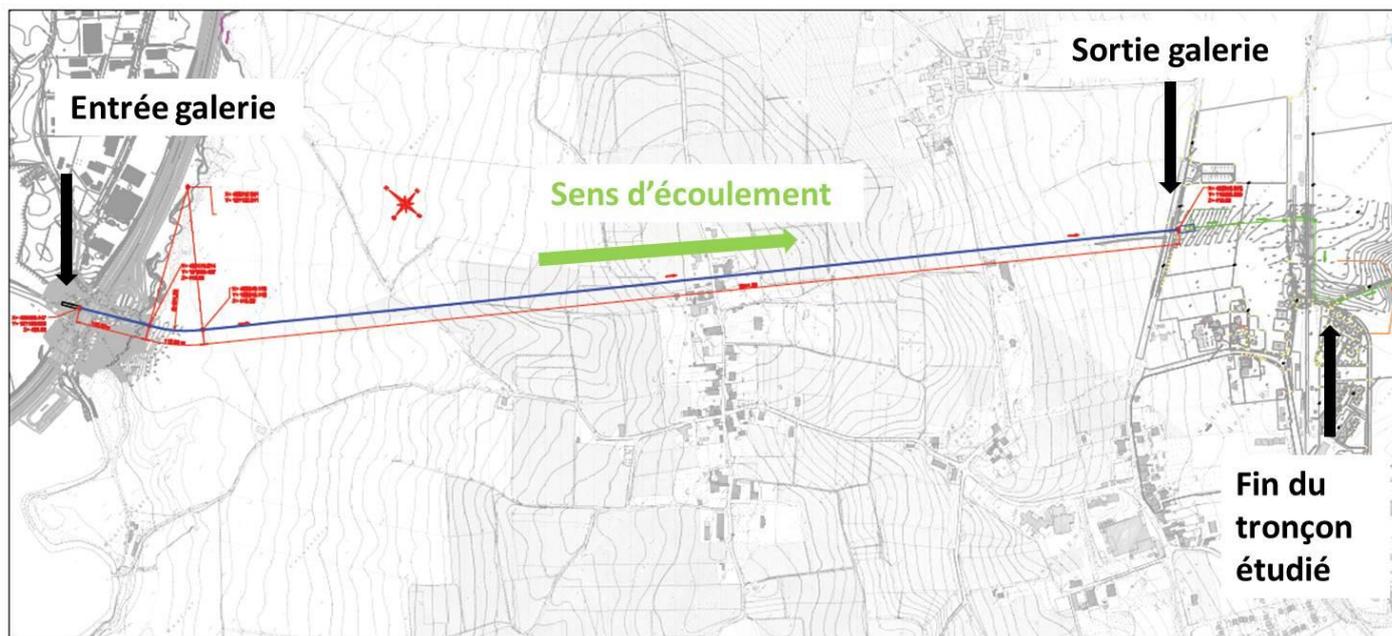


Figure 3 : Plan du tronçon de réseau étudié galerie de Chouilly

Deux séries de campagnes ont été répétées dans la galerie de Chouilly :

- La première série, dite ponctuelle, a consisté à prélever ponctuellement un échantillon d'eau à l'amont et un à aval, décalés entre eux d'une durée égale au temps de trajet des eaux usées dans la galerie. Ce protocole a été appliqué au total neuf fois, réparties sur trois journées : le 6 juillet, le 15 novembre et le 8 décembre 2016.
- La deuxième série, dite intégratrice, a consisté à prélever des échantillons aux points amont et aval de la galerie sur une période totale de trois heures, toujours décalés du temps de trajet de l'effluent à l'aval, en asservissant les prélèvements au débit écoulé. Ce protocole a été répété quatre fois, réparties sur deux journées : le 15 mars et le 5 avril 2017.

Une autre campagne, dite avec dopage, a également été réalisée en mai 2017 : dans ce cas, les concentrations à l'amont en paracétamol et sulfaméthoxazole ont été multipliées par un facteur 10 par rapport aux valeurs observées précédemment. Cette expérimentation avait pour but de voir si l'absence de dégradation significative observée sur toutes les campagnes précédentes pouvait être liée aux niveaux de concentrations.

Sur l'ensemble des campagnes, et sous réserve d'une analyse plus fine en cours, les différences de concentrations entre l'amont et l'aval ne sont pas significatives (voir le Compte rendu du Comité Technique du 22 mai 2017). Cette absence de dégradation significative des molécules étudiées en conditions aérobies le long de la galerie peut être expliquée principalement par le court temps de transit des effluents dans la galerie : selon les débits, il varie entre 35 et 45 minutes. Ce court temps de transit est dû à une pente forte de la galerie, qui entraîne des vitesses d'écoulement élevées de l'ordre du m/s et plus. Cette absence de différence significative entre amont et aval est également observée pour les analyses d'écotoxicité (voir Tâche 3.1).

En conclusion, si des processus de dégradation en conditions aérobies ont lieu dans la galerie, ils sont d'une ampleur trop faible pour être mis en évidence. Dans ces conditions, et au vu de la répétabilité de ces résultats, il a été décidé de ne pas poursuivre plus avant les expérimentations sur ce tronçon de réseau.

Dans le cadre de la collaboration entre les projets RILACT et REMPLAR à Arcachon, il a été décidé de conduire une campagne commune sur la conduite de refoulement du Pôle de Santé d'Arcachon (PSA), d'une longueur de 2,5 km. L'intérêt était double : comparer les effluents hospitaliers du CHAL et du PSA, et voir si, dans cette conduite de refoulement fonctionnant en charge et en conditions anaérobies, des processus de dégradation pouvaient être mis en évidence.

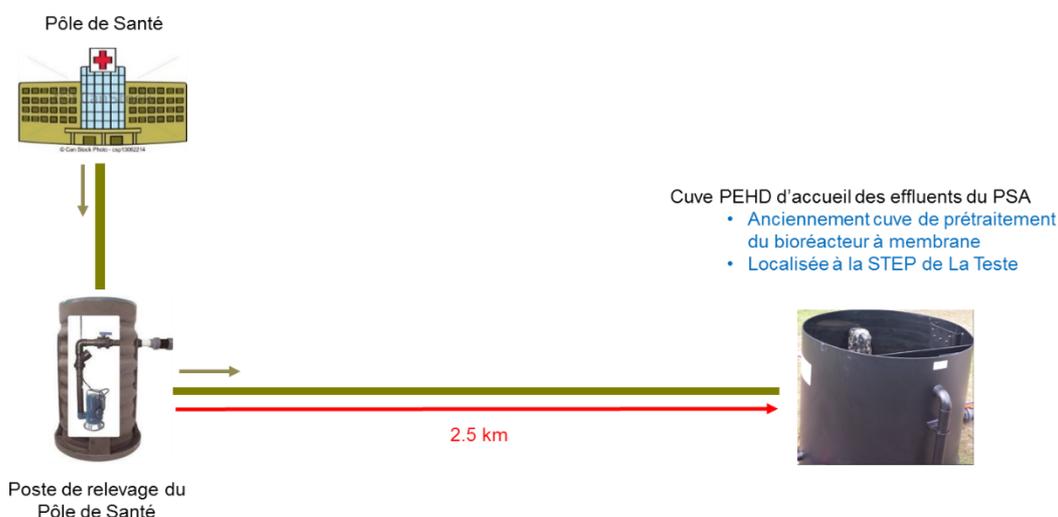


Figure 4 : Schéma du tronçon de réseau du Pôle de Santé d'Arcachon

La campagne a été effectuée sur 3 jours pendant la semaine du 26 juin 2017, entre un point amont situé dans la bache de pompage juste à la sortie du PSA et un point aval d'arrivée à la station d'épuration de La Teste-de-Buch. Le protocole de prélèvement a consisté à prélever sur plusieurs heures, avec asservissement au débit par le biais du déclenchement des pompes de relevage, des échantillons amont et aval intégrés sur plusieurs heures : environ 3-4 h pour les échantillons diurnes, et environ 10 h pour les échantillons nocturnes. Ces durées de prélèvement correspondent approximativement aux temps de séjour des effluents dans la conduite en périodes diurne et nocturne. Les résultats sont en cours d'interprétation détaillée, avec notamment une estimation des temps de séjour qui reste à affiner car des problèmes techniques d'estimation des débits pompés ont été rencontrés.

Les résultats montrent clairement des différences importantes entre amont et aval pour les molécules dégradables (par exemple paracétamol, Figure 5), contrairement à la galerie de Choully, et une stabilité globale pour les molécules non dégradables (par exemple carbamazépine, Figure 6).

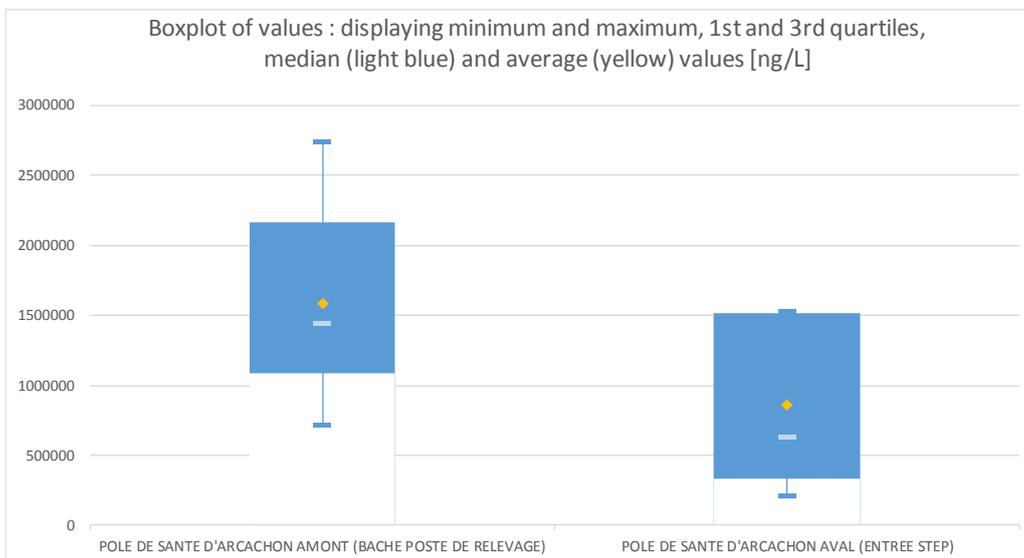


Figure 5 : Baisse des concentrations en paracétamol entre amont et aval de la conduite de refoulement du PSA

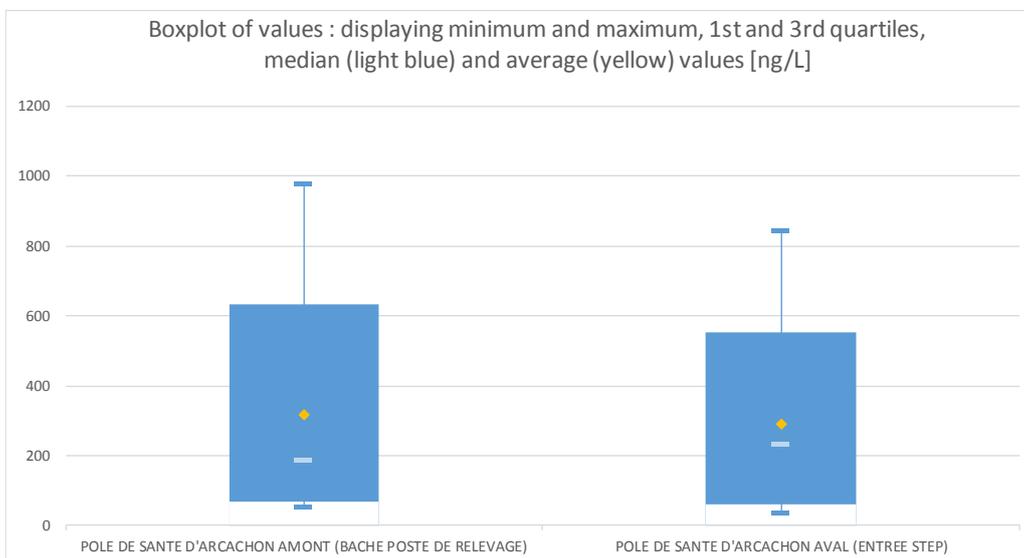


Figure 6 : Stabilité des concentrations en carbamazépine entre amont et aval de la conduite de refoulement du PSA

Cela s'explique par deux facteurs principaux : les temps de séjour beaucoup plus longs des effluents du PSA (de 3 à 10 h) par rapport à ceux de la galerie de Chouilly (de 35 à 45 min), et les conditions anaérobies dont la littérature indique qu'elles permettent souvent une dégradation plus rapide des molécules. Le suivi des métabolites semble indiquer qu'il existe, en plus de la dégradation proprement dite, des changements d'équilibres entre la molécule mère et ses métabolites, notamment dans le cas du sulfaméthoxazole (SMX) (les résultats sont plus complexes à interpréter pour le diclofénac). Pour le SMX, on observe une hausse des concentrations entre amont et aval, explicable en partie par une diminution associée du métabolite SMX-Impurity A, qui semble donc être au moins en partie reconverti en SMX dans la conduite (Figures 7 et 8).

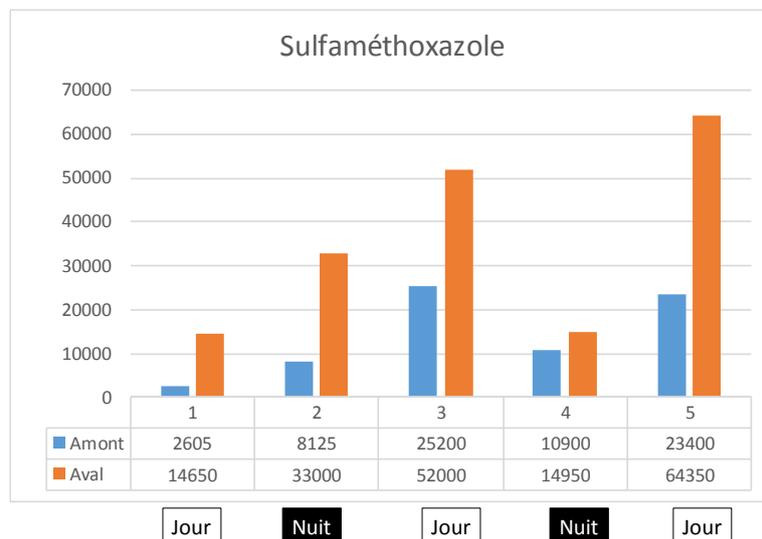


Figure 7 : Augmentation des concentrations en SMX (ng/L) entre amont et aval de la conduite de refoulement du PSA, selon les périodes diurnes et nocturnes de prélèvement

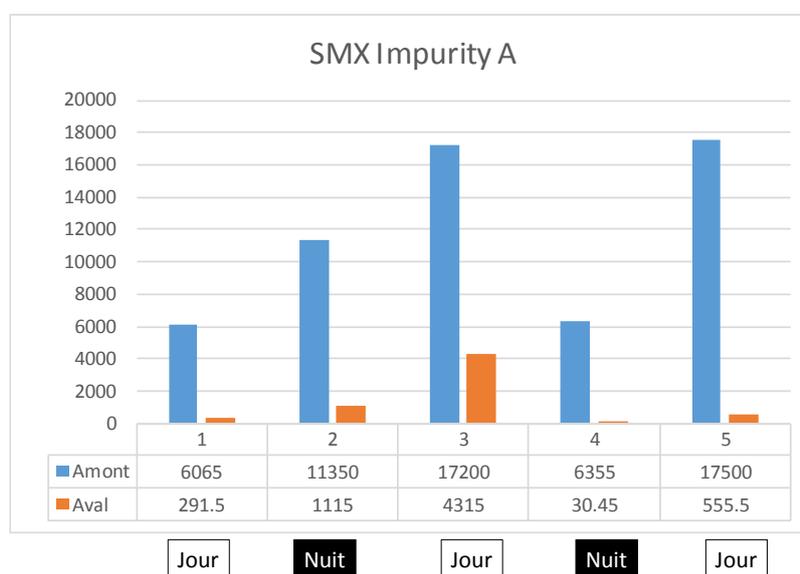


Figure 8 : Baisse des concentrations en métabolite SMX-Impurity A (ng/L) entre amont et aval de la conduite de refoulement du PSA, selon les périodes diurnes et nocturnes de prélèvement

Néanmoins, les conditions anaérobies de la conduite de refoulement du PSA ne sont pas celles que nous souhaitons étudier dans RILACT. Il a donc été décidé de ne pas poursuivre les expérimentations sur la conduite du PSA et de chercher sur le site de SIIBEL ou à proximité un nouveau tronçon susceptible de remplacer la galerie de Chouilly (voir paragraphe Perspectives ci-dessous).

⇒ **Livrable phase 3** : Toutes les données des campagnes de la galerie de Chouilly et du PSA ainsi que et leur analyse approfondie seront fournies dans les prochains livrables de la tâche 2.1 reportés à 2018.

c) Mener une étude sur pilote des cinétiques de dégradation

Le pilote expérimental a pour but d'étudier les cinétiques de dégradation des médicaments en conditions contrôlées (contrairement à la galerie de Chouilly ou à la conduite de refoulement du PSA) par des analyses d'échantillons prélevés à différents pas de temps entre 0 et 24 h (à adapter en fonction des résultats obtenus). La première partie de l'étude a été consacrée à la conception du pilote, au choix du matériel et aux commandes. Le pilote est installé dans le hall d'essais IRSTEA de la STEP de la Feyssine à Villeurbanne. Il est constitué de 2 fûts en polyéthylène faiblement agités et alimentés par l'eau d'entrée de STEP après dégrillage et dessablage. L'un des fûts est prévu pour développer une couche de biofilm sur ses parois afin d'étudier son influence sur l'évolution des concentrations en médicaments par rapport au fût de référence sans biofilm. Une première phase de tests concluante sur la croissance de ce biofilm a été menée en 2016 mais avec une croissance très lente du biofilm, ce qui augmente la durée des expérimentations. Les paramètres suivants sont suivis en continue sur les deux fûts : pH, potentiel redox, température, oxygène dissous par des capteurs préalablement étalonnés.



Figure 9 : Pilote INSA, hall d'expérimentation IRSTEA de la STEP de la Feyssine, Lyon

Lors de la première mise en eau des réacteurs, des fuites sont apparues et des ajustements ont été effectués. Fin 2016, une première expérimentation a été conduite mais les résultats ne sont pas satisfaisants car il n'a pas été possible de maintenir dans les fûts des conditions aérobies en raison d'une aération insuffisante.

Etat d'avancement à fin novembre 2017 et perspectives

Fin novembre 2017, les éléments suivants peuvent être fournis :

- Recrutement d'Inès Boughariou depuis septembre 2017, pour effectuer en priorité les expérimentations sur pilotes à la Feyssine.
- Les deux pilotes de la Feyssine ont été remis en fonction, tous les capteurs ont été ré-étalonnés et vérifiés. Les bulleurs ont été modifiés et des premiers tests avec eaux usées ont montré qu'il était possible désormais de maintenir des niveaux d'oxygène dissous dans les pilotes du même ordre de grandeur que ceux observés en réseaux d'assainissement aérobies (de l'ordre de 0.5 à 1 mg/L).
- Dans ces conditions, et pour effectuer une première campagne de validation sans attendre le développement d'un biofilm, deux campagnes simplifiées et dupliquées (mesure uniquement des médicaments et des paramètres classiques) ont été planifiées début décembre 2017. L'objectif est de suivre la dégradation des médicaments dans les deux fûts sans biofilm, l'un avec 0.5 mg/L d'oxygène dissous, l'autre avec 1 mg/L. Les résultats d'analyse seront disponibles courant janvier 2018 et permettront de planifier la suite des expérimentations.
- En lien avec le SRB, une visite de terrain a permis de visiter un collecteur nouvellement mis en service par le Syndicat, comme évoqué lors de la réunion du comité de pilotage RILACT d'octobre 2017. Ce collecteur comprend un premier tronçon de refoulement en charge sur environ 700 m, suivi d'un collecteur gravitaire d'environ 3 km de long. Les données des débits et de fonctionnement des pompes sur novembre 2017, ainsi que les plans, ont été fournis par le SRB et sont actuellement en cours d'étude par l'INSA pour voir si les conditions de fonctionnement de ce collecteur pourraient permettre d'y conduire des campagnes de mesure en remplacement de la galerie de Chouilly.
- Compte tenu des aléas des mouvements de personnel sur la Tâche 2.1, les prochains livrables ont été reportés comme suit :
 - L2 pour octobre 2018
 - L3 pour juillet 2018
 - L4 pour novembre 2018
 - L5 « Modélisation stochastique des flux de résidus de médicaments arrivant en station d'épuration » pour mars 2018. Il s'agit de la thèse de T. Pouzol dont la soutenance est envisagée entre fin janvier et février 2018.

Objet : évaluation de la dynamique de la toxicité, de l'écotoxicité et de l'antibiorésistance des effluents au cours du transport dans les réseaux d'assainissement :

- mesure des effets toxiques et des intégrons de résistance dans les effluents au cours de leur transport dans les réseaux d'assainissement (campagnes de prélèvement : cf Tâche 2.1)
- essais biologiques appliqués sur ces échantillons (sélectionnés en fonction des résultats les plus significatifs de SIIBEL) : essais d'écotoxicité, mesure des effets perturbateurs endocriniens et mesure des intégrons de résistance...
- la mesure des effets biologiques a été réalisée sur la phase dissoute et sur la phase particulaire
- les mesures des effets perturbateurs endocriniens et de la génotoxicité ont été couplées avec des fractionnements par chromatographie liquide afin d'identifier les fractions les plus réactives et d'envisager une identification des molécules (ou mélanges) responsables des effets (méthode EDA)
- la mesure des intégrons de résistance a été couplée à une caractérisation des cassettes de gènes sur certains échantillons.

État d'avancement :

a) Campagnes de mesures en réseau (Université Paris Sud, Université Limoges, ENTPE) :

Comme précisé dans l'état d'avancement de la tâche 2.1, la première campagne de mesures a eu lieu en juillet 2016 sur la galerie de Chouilly et la dernière campagne a été menée au niveau du Centre Hospitalier d'Arcachon en juin 2017 (soit un total de 7 campagnes, dont une campagne de dopage).

En complément des paramètres physico-chimiques suivis, la batterie suivante d'indicateurs biologiques a été appliquée sur les échantillons d'eau prélevés :

- Bioessais sur organismes (ENTPE) : les essais d'inhibition de la reproduction du rotifère *Brachionus calyciflorus*, initialement prévus dans le projet, ont été complétés par des essais d'inhibition de la mobilité de *Daphnia magna*, et des essais d'inhibition de la croissance de l'algue *Pseudokirchneriella subcapitata*, pour disposer d'une batterie d'essais complémentaires.
- Mesure de la toxicité cellulaire effectuée sur les lignées de cellules de mammifère servant aux essais de perturbation endocrinienne.
- Mesure de la toxicité sur la bactérie *E. coli* utilisée pour le SOS chromotest.
- Détection d'effets perturbateurs endocriniens (Université Paris Sud) : perturbation de la transcription des récepteurs aux œstrogènes sur lignée cellulaire MELN et perturbation de la transcription des récepteurs aux androgènes sur lignée cellulaire AIZ-AR (extrait SPE sur colonne Oasis HLB issu d'échantillon filtré d'une part et sur les matières en suspension après extraction du contenu des filtres par ASE d'autre part).
- Essai de génotoxicité (Université Paris Sud) : SOS Chromotest (extrait SPE sur colonne Oasis HLB issu d'échantillons filtrés d'une part et sur les matières en suspension après extraction du contenu des filtres par ASE d'autre part).
- Intégrons de multirésistance (Université de Limoges)

Les campagnes de prélèvement dans la galerie de Chouilly ont été menées selon deux protocoles comme décrit au paragraphe 2.1. Page suivante, les tableaux II à III synthétisent les caractéristiques de ces campagnes.

Campagne	Date	Heure
1	06/07/2016	9:22
2	06/07/2016	10:23
3	06/07/2016	10:45
4	15/11/2016	8:35
5	15/11/2016	9:32
6	15/11/2016	10:30
7	08/12/2016	8:40
8	08/12/2016	9:30
9	08/12/2016	10:30

Tableau II : Campagnes de prélèvements ponctuels dans la galerie de Chouilly

Campagne	Date	Durée d'échantillonnage
1	15/03/2017	9:00–12:00
2	15/03/2017	12:00–15:00
3	05/04/2017	9:00–12:00
4	05/04/2017	12:00–15:00

Tableau III : Campagnes de prélèvements en continu dans la galerie de Chouilly

Le tableau IV synthétise les caractéristiques de la campagne menée sur le réseau hospitalier d'Arcachon.

Echantillon	Date	Durée d'échantillonnage
1 (amont)	27/06/2017	11:20-14:20
2 (aval)	27/06/2017	14:50-19:00
3 (amont)	27-28/06/2017	16:30-05:26
4 (aval)	28/06/2017	06:25-09:30
5 (amont)	28/06/2017	06:00-09:30
6 (aval)	28/06/2017	09:45-12:15
7 (amont)	28-29/06/2017	16:28-06:00
8 (aval)	29/06/2017	06:00-09:30
9 (amont)	29/06/2017	06:00-09:45
10 (aval)	29/06/2017	09:30-12:45

Tableau IV : Campagne de prélèvements dans le réseau hospitalier d'Arcachon

Compte tenu des problèmes rencontrés sur les mesures de débits, les temps de séjour ne sont pas à ce jour disponibles.

■ **Synthèse des bioessais réalisés sur organismes (LEHNA, ENTPE) :**

Une synthèse des bioessais réalisés sur organismes est présentée dans le tableau ci-dessous :

Type d'effluent	Type de protocole	Nombre d'échantillons	Batterie réalisée sur chaque échantillon
Urbain (Chouilly)	Prélèvements ponctuels	18	<i>Daphnia magna</i> , mobilité
Urbain (Chouilly)	Prélèvements continus	8	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> , croissance
Hospitalier (Arcachon)	Prélèvements continus	10	<i>Brachionus calyciflorus</i> , reproduction
			Soit au total : 108 bioessais

Tableau V: Synthèse des bioessais réalisés sur organismes

Les résultats de la batterie de bioessais réalisée sur les échantillons aqueux ont permis de dégager les tendances suivantes :

- Les effluents hospitaliers du PSA sont plus écotoxiques que les effluents urbains testés, ce qui est cohérent avec les résultats de la littérature scientifique, et avec les données de l'Observatoire SIPIBEL. Les échantillons présentent des valeurs d'écotoxicité comparables à celle d'effluents urbains et hospitaliers suivis dans le cadre de l'Observatoire SIPIBEL. Cette différence d'écotoxicité entre « effluents hospitaliers » et « effluents urbains » est illustrée dans les figures ci-dessous par les résultats du test daphnies obtenus sur les effluents urbains de Chouilly et sur les effluents hospitaliers d'Arcachon.

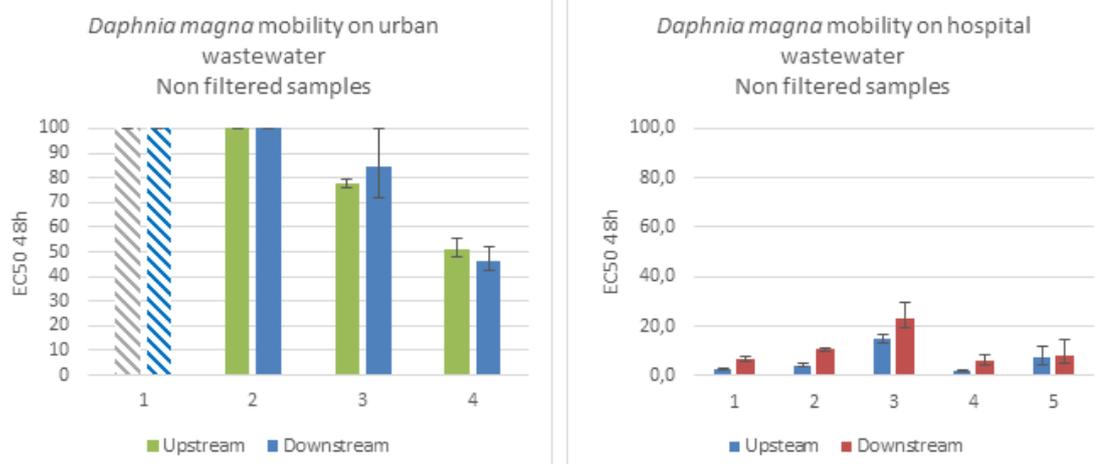


Figure 10 : Test daphnies sur des effluents urbains et hospitalier en continu. Les barres hachurées correspondent à un résultat non toxique.

- Concernant la comparaison entre l'amont et l'aval, on observe globalement peu de différences dans l'écotoxicité des échantillons. Par exemple, les résultats obtenus avec le test « micro-algues », réalisé sur les effluents urbains ponctuels ou continus (voir figures ci-dessous), ne montrent pas de tendance à la hausse ou à la baisse de l'écotoxicité au cours du transport dans la galerie de Chouilly.

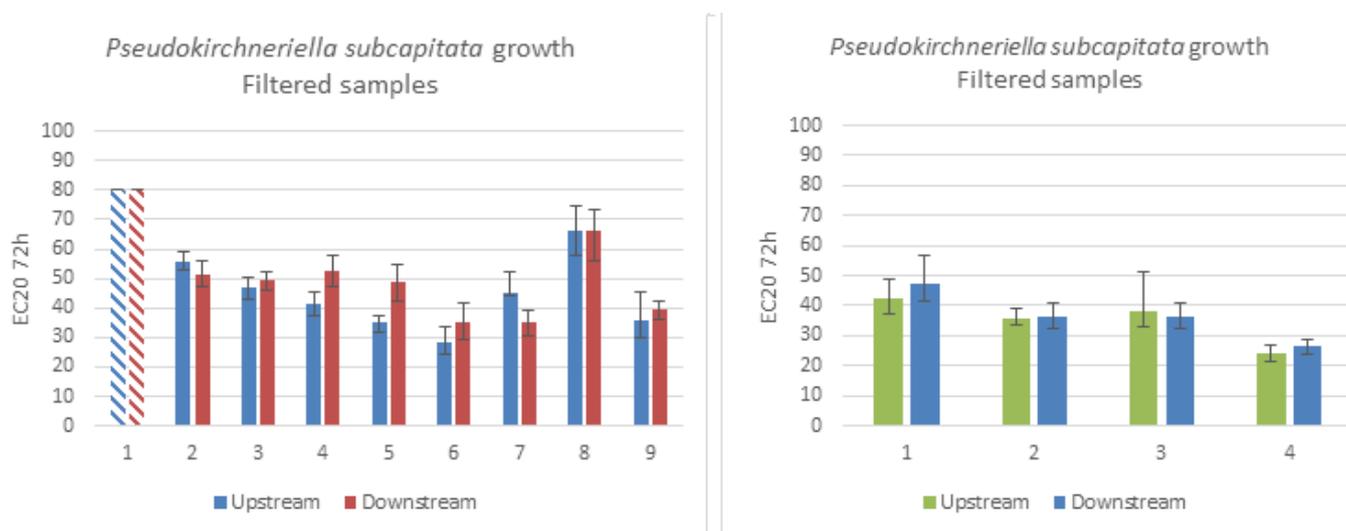


Figure 11 : Test algue sur les prélèvements ponctuels et continus dans la galerie de Chouilly. Les barres hachurées correspondent à un résultat non toxique.

- A l'inverse, les résultats du test daphnie effectué sur les échantillons d'eau du PSA montrent une nette différence entre l'amont et l'aval, et cela pour les 5 couples amont/aval prélevés (voir tableau IV). Une analyse comparative fine des données physico-chimiques et écotoxicologiques sera réalisée afin de tenter d'identifier des « responsables » potentiels de cette diminution de toxicité. Certains phénomènes à cinétique rapide tels que la volatilisation de composés écotoxiques pourraient également être en cause.
- Les trois bioessais utilisés permettent de détecter des toxicités différentes selon les organismes testés qui

n'ont donc pas la même sensibilité à la matrice testée. Cela confirme l'intérêt de l'usage d'une batterie de bio-essais complémentaires dans ce type d'étude.

- Concernant les effets biologiques sur phase dissoute ou particulaire, les bio-essais réalisés n'ont pas permis ici de mettre en évidence de tendance générale.

Perspectives pour les bioessais sur organismes :

La tendance visible sur les échantillons du réseau hospitalier pourrait être renforcée par la réalisation d'une nouvelle campagne de prélèvements sur le site d'Arcachon (discussion en cours). Il n'est en revanche pas proposé de renouveler les campagnes de prélèvements dans la galerie de Chouilly puisqu'aucune tendance généralisable n'apparaît après plusieurs campagnes. Le solde des moyens disponibles pour la tâche « bioessais sur organismes » pourrait être orienté vers le suivi écotoxicologique du pilote de laboratoire mis en place par l'INSA Lyon (Tâche 2.1).

■ Toxicité cellulaire

Aucun effet toxique significatif n'a été détecté sur les lignées cellulaires et sur la souche bactérienne pour l'ensemble des échantillons.

■ Détection d'effets perturbateurs endocriniens

- Perturbation de la transcription des récepteurs aux œstrogènes
 - Mesures réalisées sur la contamination dissoute

Effet agoniste : Tous les échantillons présentent une activité œstrogénomimétique variant, selon les campagnes, de 12 à 408 ng/L eq E2. Il n'apparaît pas de tendance cohérente entre les points amont et aval.

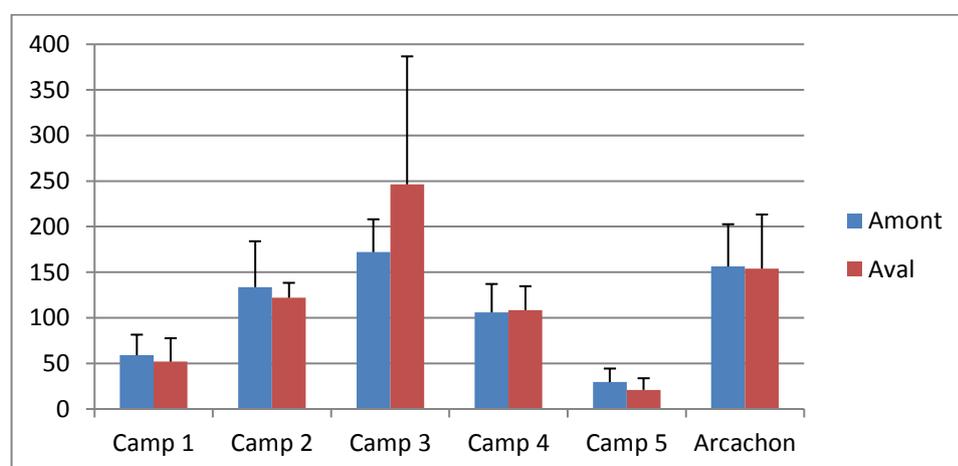


Figure 12 : Effets œstrogénomimétiques de la partie dissoute issues des échantillons prélevés en amont et en aval du tronçon de réseau de Chouilly (campagne 1-5) et du Pôle santé Arcachon (campagne 6). Les résultats sont exprimés en ng/L d'équivalent 17- β -estradiol (E2).

Effet antagoniste : aucun effet antagoniste n'a été constaté sur les extraits.

- Mesures réalisées sur les matières en suspension des échantillons prélevés lors des 3 premières campagnes.

Effet agoniste : Tous les échantillons des 3 premières campagnes montrent une activité œstrogénomimétique de faible intensité variant de 0,2 à 15 ng/L Eq E2. L'analyse ne fait pas apparaître de tendance cohérente entre les points amont et aval.

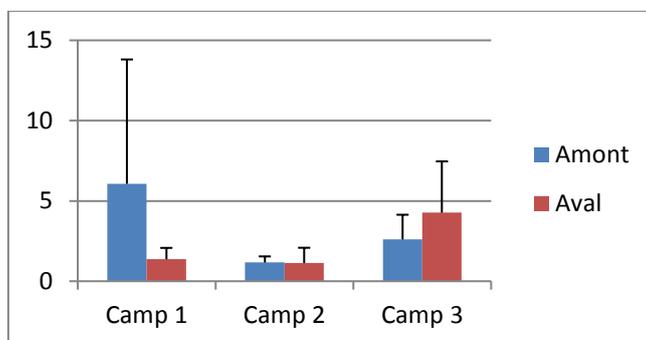


Figure 13 : Effets œstrogénomimétiques des matières en suspension issues des échantillons prélevés en amont et en aval du tronçon de réseau de Chouilly (campagne 1-5) et du Pôle santé Arcachon (campagne 6). Les résultats sont exprimés en ng/L d'équivalent 17- β -estradiol (E2).

Effet antagoniste : Lors des 3 premières campagnes, aucun effet antagoniste n'a été constaté sur les extraits.

- Perturbation de la transcription des récepteurs aux androgènes
 - Mesures réalisées sur la contamination dissoute

Effet agoniste : Tous les échantillons ont présenté une activité agoniste significative. L'analyse ne révèle pas de tendance cohérente entre les points amont et aval.

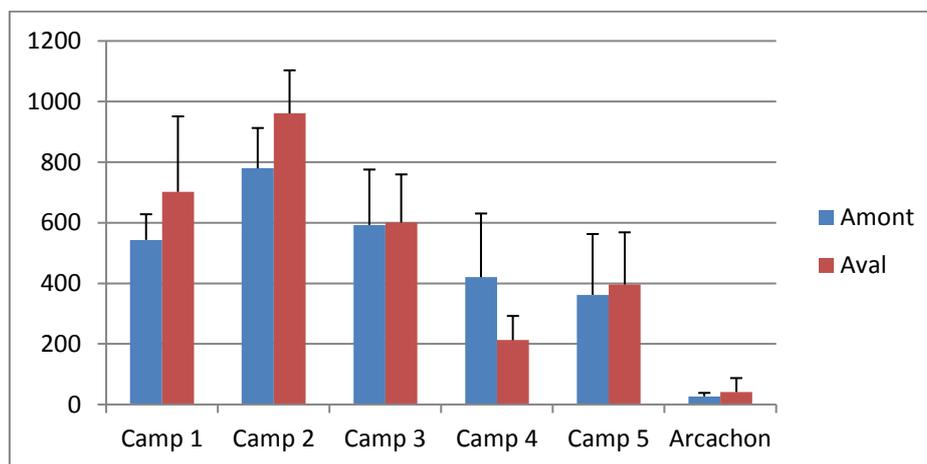


Figure 14 : Effets androgénomimétiques de la partie dissoute issues des échantillons prélevés en amont et en aval du tronçon de réseau de Chouilly (campagne 1-5) et du Pôle santé Arcachon (campagne 6). Les résultats sont exprimés en ng/L d'équivalent dihydrotestostérone (DHT).

Effet antagoniste : aucun effet antagoniste n'a été constaté sur les extraits des différents échantillons testés.

- Mesures réalisées sur les matières en suspension des échantillons prélevés lors des 3 premières campagnes.

Effet agoniste : Tous les échantillons des 3 premières campagnes ont montré une activité androgénomimétique de faible intensité (entre 16 et 151 ng/L Eq DHT). L'analyse en réseau ne révèle pas de tendance cohérente entre les points amont et aval.

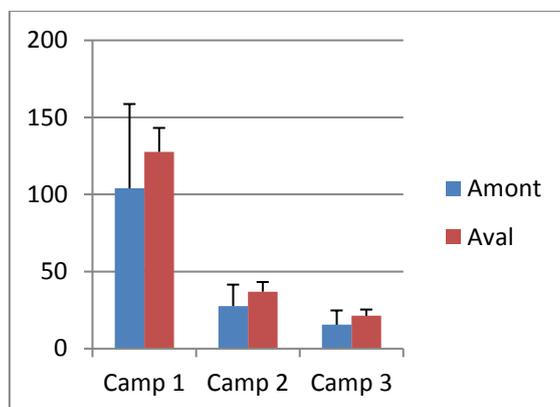


Figure 15 : Effets androgénomimétiques des matières en suspension issues des échantillons prélevés en amont et en aval du tronçon de réseau de Chouilly (campagne 1-5) et du Pôle santé Arcachon (campagne 6). Les résultats sont exprimés en ng/L d'équivalent dihydrotestostérone (DHT).

Effet antagoniste : aucun effet antagoniste n'a été constaté sur les extraits des différents échantillons des 3 premières campagnes.

■ **Génotoxicité**

Les analyses selon le protocole du SOS chromotest ont été réalisées, en présence et en absence d'activateur métabolique, sur la partie dissoute de l'ensemble des échantillons (à l'exception de la campagne d'Arcachon qui reste à analyser). L'analyse de la génotoxicité sur les matières en suspension est en cours.

Campagne	Prélèvement	1ere Réponse génotoxique	
		-S9	+S9
1	1 amont	non	non
	1 aval	non	non
	2 amont	33 X	non
	2 aval	non	non
	3 amont	non	non
	3 aval	33 X	non
2	1 amont	non	non
	1 aval	non	non
	2 amont	non	non
	2 aval	non	non
	3 amont	non	non
	3 aval	non	non
3	1 amont	non	non
	1 aval	non	non
	2 amont	non	non
	2 aval	non	67 X
	3 amont	67 X	33 X
	3 aval	non	67 X
4	1 amont	non	non
	1 aval	non	non
	2 amont	non	non
	2 aval	non	non
5	1 amont	non	non
	1 aval	non	non
	2 amont	non	non
	2 aval	non	non

Tableau VI : Mesure de la génotoxicité sur SOS chromotest réalisé en amont et en aval du tronçon de réseau de Chouilly (campagne 1-5), avec et sans activateur métabolique (S9). Le tableau présente la 1ere concentration considérée comme génotoxique (facteur d'induction est supérieur à 1,5).

Quelques échantillons présentent une génotoxicité à un équivalent d'eau concentrée d'un facteur 33 ou 67. Cette génotoxicité reste faible, avec des facteurs d'inductions compris entre 1,50 et 2,12. L'ajout d'activateur métabolique (S9) montre des profils de génotoxicité différents.

■ **Intégrons de multi-résistance :**

Les mesures d'intégrons de multirésistance ont été réalisées sur les prélèvements d'eau de la galerie de Chouilly (campagnes ponctuelles et en continu), sur les échantillons du réseau hospitalier d'Arcachon et également sur des biofilms récupérés dans les deux réseaux.

Les biofilms de la galerie de Chouilly ont été développés sur des supports artificiels : des flacons en plastique de 50 mL dont la surface a été grattée au papier de verre pour permettre une colonisation des bactéries plus facile. Des guirlandes de ces flacons ont été placées dans le réseau de Chouilly aux points amont et aval pendant 3 à 5 semaines puis collectées.



Pour des raisons pratiques, ce même support n'a pas pu être installé dans le réseau hospitalier à Arcachon. Les biofilms collectés dans ce réseau ont donc été prélevés directement sur les supports en place, à savoir la surface de la bache à l'amont et les parois du tuyau débouchant à la STEP à l'aval.

Les résultats de quantification des intégrons et des bactéries totales (estimées à partir de leur ARN 16S) permettent de tirer les conclusions préliminaires suivantes :

- Dans les échantillons d'eau des différentes campagnes dans la galerie de Chouilly, aucune tendance généralisable ne se dégage en terme d'abondance de bactéries totale ni d'abondance relative des intégrons (nombre d'intégrons par bactérie). Les résultats varient selon le jour de prélèvement, quel que soit le protocole suivi.
- Les résultats des échantillons d'eau du réseau hospitalier d'Arcachon ne sont pas disponibles au moment de la rédaction du présent rapport.
- Concernant le biofilm, les échantillons prélevés dans la galerie de Chouilly et dans le réseau d'Arcachon contiennent plus de bactéries au total à l'aval qu'à l'amont. Cependant il n'y a pas de tendance générale quant à l'abondance des intégrons dans le biofilm. Ci-dessous, un exemple de résultat d'analyse du biofilm prélevé à Arcachon. On observe une hausse de la concentration des intégrons de type 1 qui peut être expliquée par la hausse de la concentration totale des bactéries puisque le ratio n'augmente pas. A contrario, le ratio d'intégrons de type 3 diminue significativement.

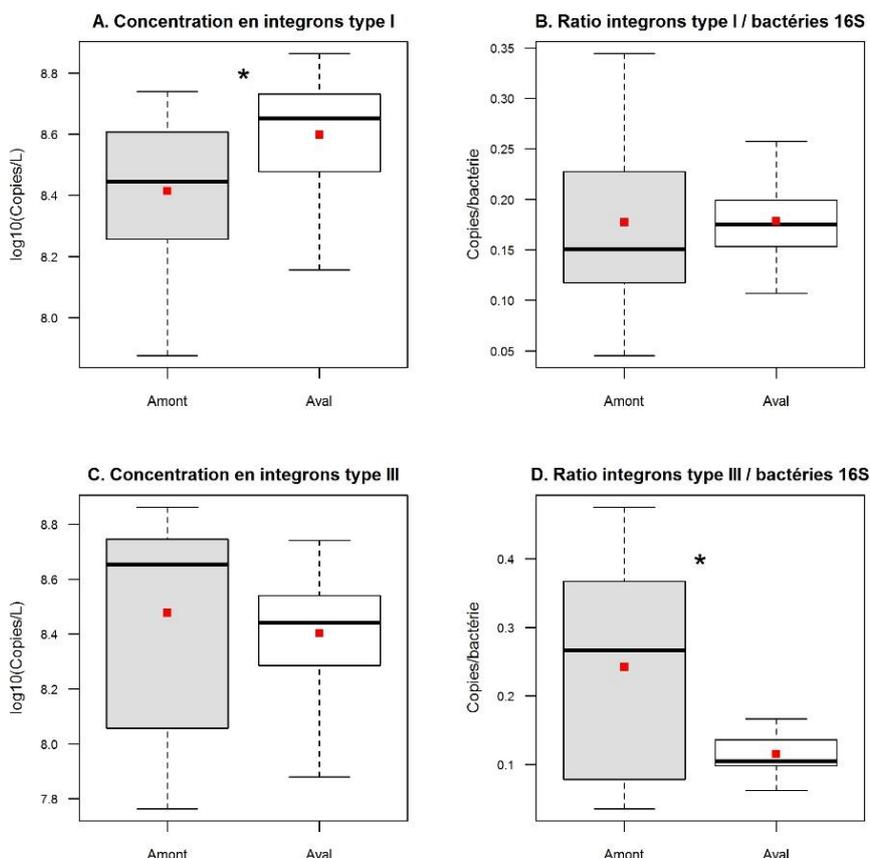


Figure 16 : Concentration et ratio des intégrons de type 1 et 3 dans les biofilm prélevés à l'amont et à l'aval du réseau hospitalier d'Arcachon

Conclusions :

L'étude des effets biologiques des extraits des échantillons prélevés en réseau d'assainissement urbain, à l'occasion de six campagnes de prélèvements, permettent les conclusions suivantes :

- Une absence de toxicité aigüe significative sur les cellules de mammifère et sur *E. coli* dans les conditions opératoires de nos essais.
- Un effet génotoxique présent sur la partie dissoute de certain échantillon à un équivalent d'eau concentrée d'un facteur 33 ou 67 démontrant la présence de composé génotoxique à des concentrations suffisamment importantes pour induire une réponse positive. L'ajout d'activateur métabolique modifie les profils de génotoxicité sous-tendant l'hypothèse de la présence de composés progénotoxiques dans certains des extraits d'eaux analysés.
- Un effet œstrogénomimétique sur les extraits de la phase dissoute de tous les échantillons des 5 campagnes analysées et un effet plus faible sur les extraits des matières en suspension.
- Malgré des réponses marquées sur l'ensemble des tests, aucune différence significative le long du réseau n'a pu peut-être mise en évidence, sans doute à cause de la longueur du réseau et du faible temps de séjour dans les réseaux choisis.

⇒ **Livrable phase 3 :** le rapport (livrable L1) « Rapport d'analyses des premières campagnes en réseau d'assainissement » a été remis en février 2017.

Perspectives :

L'analyse de la campagne 6, réalisée au sein du Pôle Santé d'Arcachon est en cours pour l'ensemble des paramètres. Elle pourra éventuellement permettre d'observer une différence de résultats entre les points à l'amont et l'aval du réseau. L'analyse de la matière en suspension des 6 campagnes pour le SOS chromotest et des 3 dernières campagnes pour les effets perturbateurs endocriniens sont en cours. Ces résultats permettront respectivement de connaître la génotoxicité des matières en suspension et d'enrichir les données précédentes sur les effets perturbateurs endocriniens.

L'analyse par EDA est en cours et permettra de connaître la composition qualitative des échantillons après fractionnement par HPLC. Les résultats d'intégrons dans les eaux d'Arcachon montreront peut-être des tendances qu'il n'a pas été possible de mettre en évidence dans Chouilly. Il est proposé de ne pas renouveler les campagnes de prélèvement dans la galerie de Chouilly du fait de l'absence de résultats significatifs après 5 campagnes et au total 13 prélèvements.

b) Etude du résistome et du microbiote (Université de Limoges)

Durant toute la période de l'observatoire SIPIBEL, un nombre important d'échantillon d'ADN a été collecté et stocké. Ces échantillons provenaient des effluents urbains et hospitaliers en amont et aval des deux files de la station d'épuration, de la rivière en aval et en amont du rejet, des boues et du mélange des effluents. Les études globales menées dans le cadre des projets SIPIBEL ont montré que¹ la mesure des intégrons de résistance de classe 1, 2 et 3 avait permis de discriminer les origines des différents effluents et de souligner la richesse en intégrons de résistance des effluents hospitaliers, la présence d'intégrons dans les effluents urbains, l'efficacité des procédés de traitement mis en place et l'accumulation probable des intégrons dans les boues après mélange et dans les conditions de fonctionnement des stations de traitement. Ces résultats confortaient ceux obtenus sur d'autres sites européens et nationaux.

Cependant plusieurs questions se sont posées à l'analyse de ces résultats et notamment autour d'une part de la caractérisation de la résistance et d'autre part de l'influence de la pression environnementale sur la dissémination de la résistance. Pour répondre à certaines de ses questions, une analyse du résistome a été menée dans le cadre du

¹ Laquaz et al. (2017) Ecotoxicity and antibiotic resistance of a mixture of hospital and urban sewage in a wastewater treatment plant. Environmental Science and Pollution Research

projet RILACT, consistant à analyser les gènes de résistance présents et ainsi comparer les résistances liées aux différentes sources de pression (hospitalière, urbaine,...).

Cette étude a été menée sur les échantillons de 3 années de collecte d'ADN conservé de l'observatoire de SIPIBEL qui ont été analysés par qPCR haut débit pour environ 90 résistances à différentes molécules (pharmaceutiques, détergent, métaux lourds). Les résultats bruts sont présentés sur la heat map de la figure suivante (Figure 17).

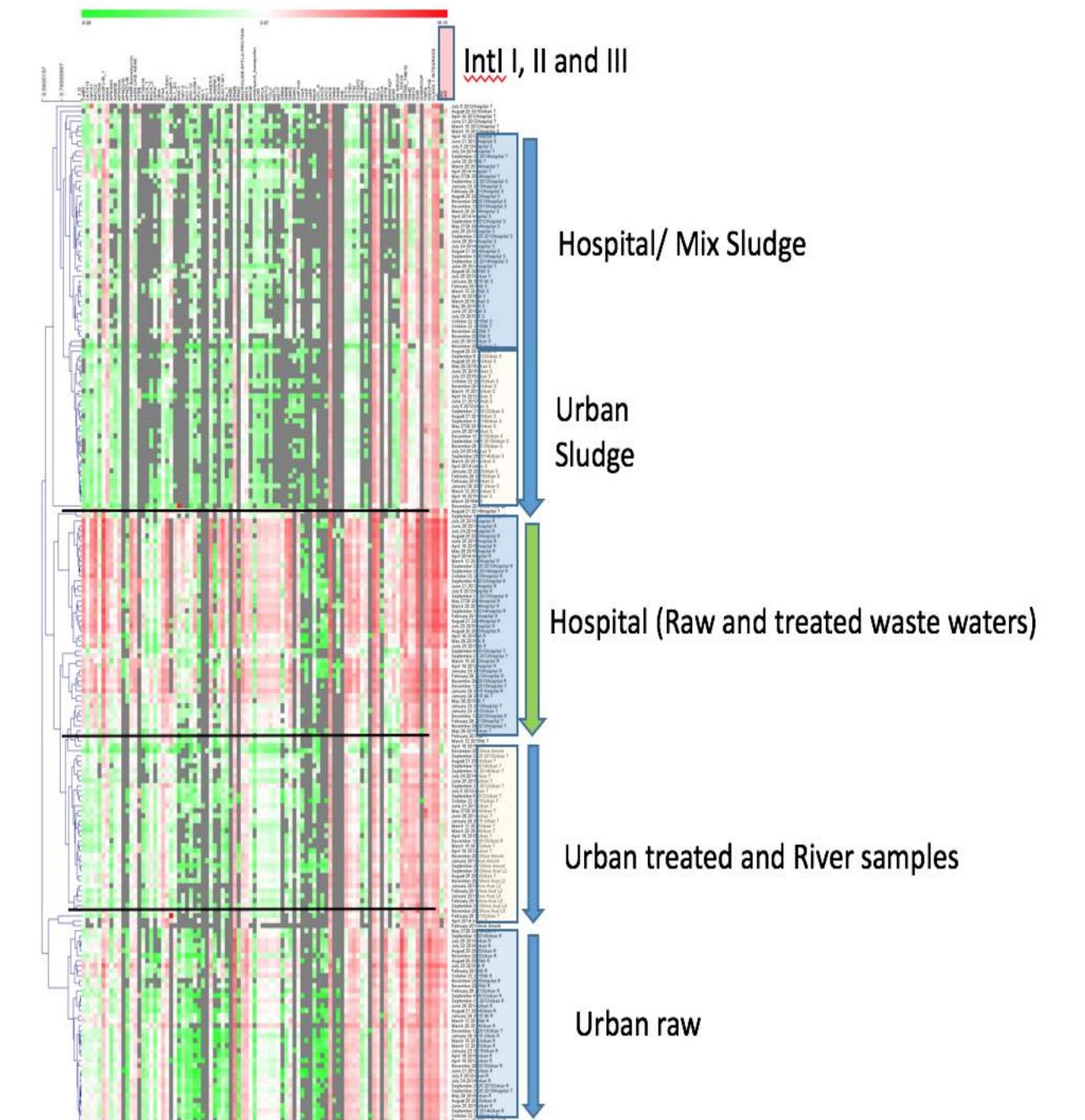


Figure 17 : Heat map brute regroupant tous les échantillons en fonction de leur résistance

Une analyse statistique multivariable permet de mettre en évidence des clusters représentant la spécificité des différents effluents : les effluents bruts hospitaliers bien différents des effluents bruts urbains, les effluents bruts mixtes se retrouvent au milieu, tandis que tous les autres effluents traités se retrouvent dans le même cluster (Figure 18). La Figure 19 montre quant à elle la richesse de l'effluent hospitalier en termes de nombre de famille de gène de résistance.

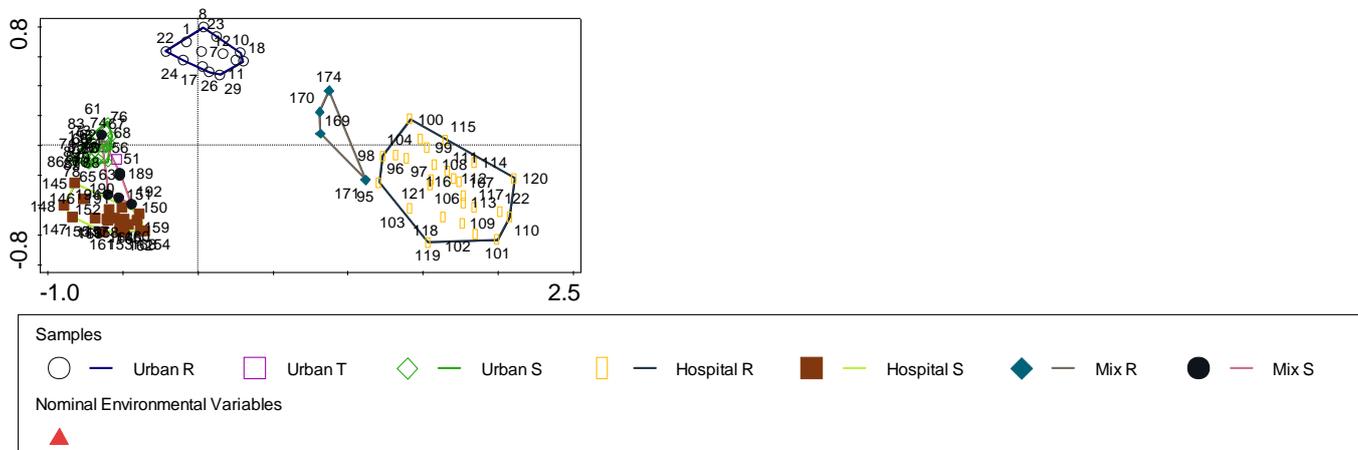


Figure 18 : Analyse multivariable des différents échantillons : spécificité des sources d'effluents

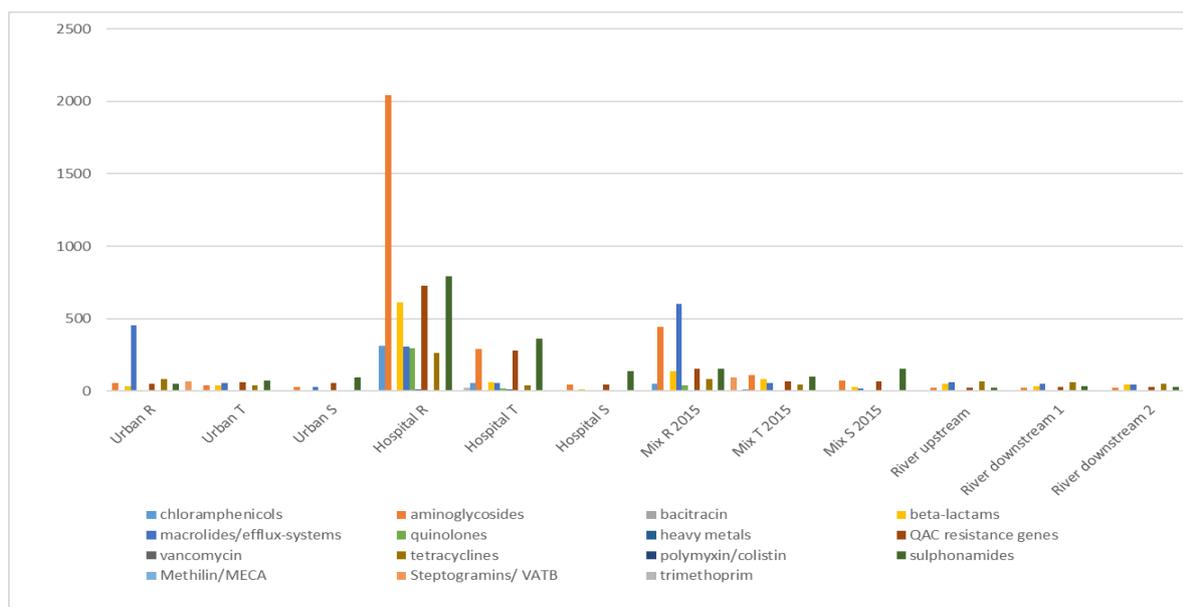


Figure 19 : Abondance relative agrégée des différentes familles de gènes de résistance par échantillon

De la même manière et à partir des mêmes échantillons, le microbiote a été caractérisé à partir du séquençage de l'ARN 16S. Un exemple de résultat est reporté Figure 20, montrant la diversité des familles en fonction de l'échantillon analysé qui reste relativement stable en fonction du temps.

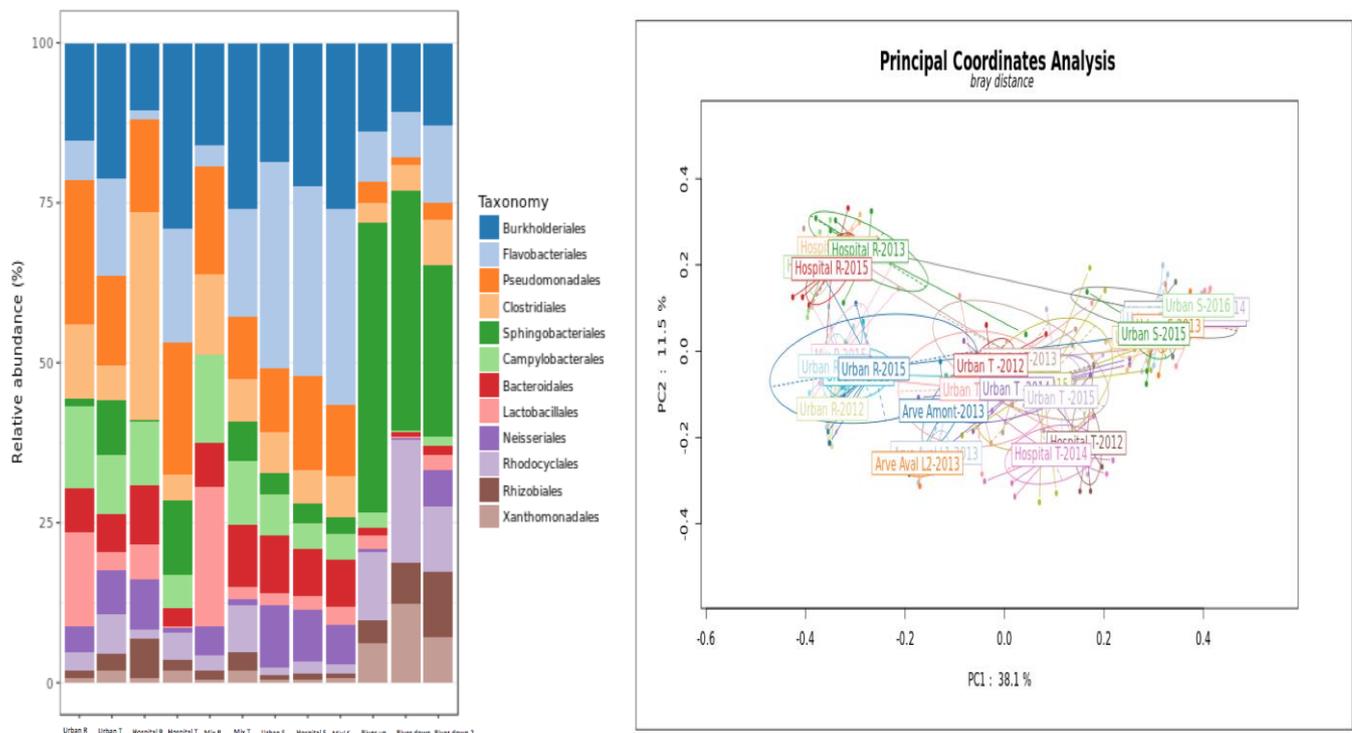


Figure 20 : Signature du microbiote pour les différents échantillons et évolution en fonction du temps

Enfin, les relations entre la composition des effluents et la présence de résistance ont été recherchées par une analyse multivariée. La Figure 21 représente l'impact des métaux lourds et des médicaments sur le résistome. 70,2% de la variabilité s'explique par les concentrations des éléments chimiques (la valeur p est de 0,02). Seuls les 15 gènes les plus pertinents sont affichés. Les points représentent des échantillons.

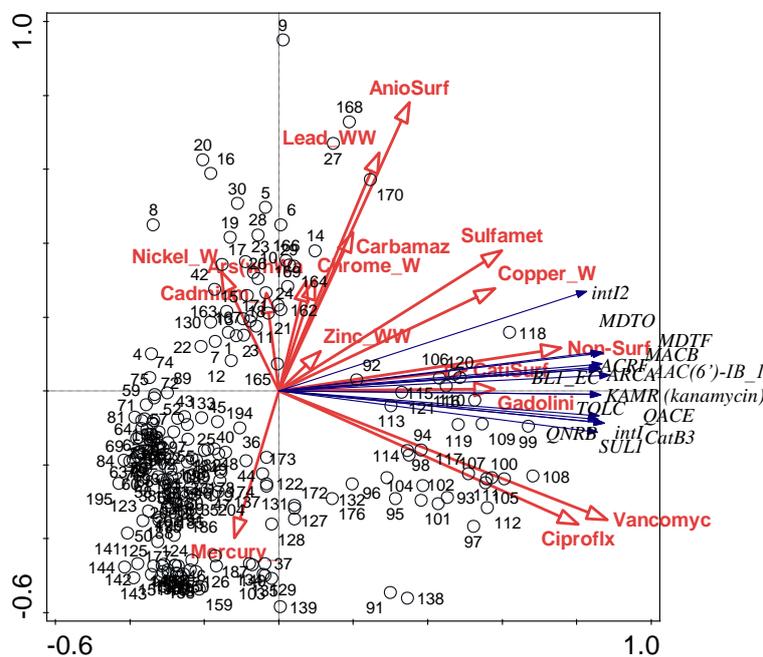


Figure 21 : Analyse multivariée : impact des métaux lourds et des médicaments sur le résistome

Perspectives : les mêmes analyses de résistome et de microbiote vont être menées sur les échantillons RILACT prélevés à Arcachon (eau et biofilm) ainsi que sur les biofilms de la galerie de Chouilly. Des analyses de médicaments dans ces biofilms vont être réalisées par l'équipe de Laure Wiest (ISA) afin d'avoir des éléments de discussion des résultats attendus.

Tâche 4.1 : Changement des pratiques – EHESP, EVS

Objet : étude sociologique et expérimentation de changements de pratiques sur le territoire.

La méthodologie de la tâche a été revue en novembre 2017 :

1. Analyse anthropologique du concept de « résidu de médicaments » : émergence, acteurs de la définition de ses contours et rattachement à la notion de « risque »
2. Etude du rôle actuel et potentiel futur des objets techniques et des services associés permettant une limitation des rejets domestiques de résidus de médicaments dans les eaux usées
3. Etude des leviers et vecteurs professionnels et réglementaires susceptibles de faire évoluer les pratiques
4. Expérimenter la diffusion de supports pédagogiques autour de la question des médicaments et détergents-biocides dans l'eau, et en mesurer l'effet ou l'intérêt au regard de différents publics cibles

Tache 4.1.1 : Bibliographie et enquête en laboratoire de chimie analytique

Objet : analyse anthropologique du concept de « résidu de médicaments » : émergence, acteurs de la définition de ses contours et rattachement à la notion de « risque »

Avancement :

Réalisation d'une enquête ethnographique (dont 9 entretiens et observation participante) en 2014-2015 par Maxime Cisilin (doctorant EHESP) au Laboratoire d'étude et de recherche en environnement et santé (LERES, Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique, Rennes), spécialisé dans la détection et l'analyse des micropolluants dans les eaux destinées à la consommation.

Le livrable L1 de la tâche 4.1 intitulé « *Etude bibliographique et enquête en laboratoire de chimie analytique sur : « Les résidus de médicaments dans les eaux : un nouveau risque en environnement – santé ? »* » a été remis en novembre 2016.

Entretiens communs aux tâches 4.1.2 et 4.1.3

La récolte des données est en partie commune aux deux tâches (acteurs intéressant les deux axes). Les entretiens d'enquête sont récapitulés en table 1 pour les acteurs du territoire (CHAL et son territoire, Haute-Savoie) et table 2 pour les autres acteurs locaux et nationaux (Auvergne Rhône-Alpes, PACA et Ile-De-France).

- 35 entretiens semi-directifs auprès d'acteurs du soin à domicile et de l'ambulatoire au CHAL et dans son territoire : cabinets infirmiers, SSIAD, pharmacies (table VII)
- 10 entretiens semi-directifs auprès d'acteurs du soin hors territoire du CHAL : acteurs nationaux ou informateurs du réseau de l'équipe (table VIII)
- 12 entretiens auprès de chercheurs/spécialistes en santé/développement durable ou environnement (hors CHAL) (table VIII)

Structure	Fonction des informateurs	Nombre d'entretiens semi-directifs
Centre hospitalier Alpes-Léman (CHAL)		
Service d'Hospitalisation à domicile (HAD)	CDS	1 [dont 1 ancien IDEL]
	AS	2
	IDE	2
	Médecin	1
Unité de Jour	CDS	1
	IDEC	2 [dont 1 ancien IDEL + 1 ancien IDE HAD]
Service hygiène	CDS	1
	IDE référent EHPADs	1
Pharmacie	Pharmacien	2
	CDS	1
Gériatrie/ancien référent de promotion IFSI	CDS	1
Médecine nucléaire	Médecin	1
	Technicien/ingénieur	2
Logistique	Responsable	1
Sous-total		19
Réseau d'acteurs du Centre hospitalier Alpes-Léman (hors CHAL)		
Cabinets libéraux	IDEL	11 (13 informateurs)
SSIAD	IDEC	1
	AS	1
Syndicat des pharmaciens d'officine	Membre de bureau	1 [dont 1 resp. d'officine]
Ordre des pharmaciens (Haute-Savoie)	Conseiller	1 [dont 1 resp. d'officine]
Pharmacie de ville	Responsable d'officine	1
Sous-total		16
Total		35

Table VII : Entretiens semi-directifs menés avec les acteurs locaux (CHAL et son territoire) en lien avec le soin en ville, l'ambulatoire ou la formation aux soins infirmiers (durée : 40 min. env. à 3 heures) ; (entretiens menés par Anne-Claire Maurice).

CDS : cadre de santé. AS : aide-soignant. IDEL : infirmier libéral. IDE : infirmier diplômé d'état. IDEC : infirmier de coordination. EHPAD : Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes. SSIAD : Service de soins infirmiers à domicile.

Structure	Fonction des informateurs	Nb. d'entretiens semi-directifs
Informateurs du soin hors CHAL		
Organisation nationale des syndicats d'infirmiers libéraux (ONSIL)	Représentant présidence	1 ^a [dont 1 IDEL]
Institut de formation aux soins infirmiers (IFSI)	CDS (enseignant)	1
Centre de prévention des infections associées aux soins (CPIAS, anc. CCLIN)	CDS	1
Association de soins palliatifs	IDE	1 ^a
Service infectiologie hospitalier	IDE	1 ^a [dont 1 ancien stagiaire IDEL]
Service gériatrie hospitalier	IDE	1 ^b
Cabinet libéral	IDEL	1 ^b
Fédération nationale des HADs (FNEHAD), HADs > 100 lits (ie. hors CHAL)	Représentant présidence	1
	Responsables (logistique, qualité, soins)	2 (3 informateurs)
Sous-total		10 (dont 3^a, 2^b)
Chercheurs/expérimentateurs, spécialistes en santé/développement durable ou environnement (hors CHAL)		
Agence de développement durable en santé	Responsable	1
Universités	Chercheurs dont hospitalier, expérimentateurs	2 non directifs 1
Association santé/environnement	Expérimentateurs, Représentant Cyclamed	2 (dont 1 informateur ^a) 1
Association de collectivité	Représentant Déchets	1 ^a
Agence régionale de santé (ARS) Auvergne-Rhône-Alpes	Pharmacien inspecteur de santé publique	1 ^a
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)	Cliniciens (pharmaciens)	2 ^a
Laboratoire pharmaceutique	Représentant	1 ^a
Sous-total		12 (dont 5^a)
Total		22

Table VIII : Entretiens semi-directifs menés avec des acteurs en dehors du territoire du CHAL, locaux ou nationaux (associations, grandes structures) en lien avec le soin en ville, l'ambulatoire ou la formation aux soins infirmiers (durée : 25 min. env. à 3 heures).

^aEntretiens menés par téléphone. ^bEntretiens menés par Cyrille Harpet (par défaut, entretiens menés par Anne-Claire Maurice).
CDS : cadre de santé. IDE : infirmier diplômé d'état. IDEL : infirmier libéral.

Tache 4.1.2 : Objets techniques et services associés

Objet :

Etude du rôle actuel et potentiel futur des objets techniques et des services associés permettant une limitation des rejets domestiques de résidus de médicaments dans les eaux usées.

a) Identification de dispositifs techniques, projets et pratiques susceptibles de prendre en compte les rejets de résidus de médicaments dans les eaux usées au travers de la consultation d'experts et d'une recherche bibliographique dans les bases de données scientifiques.

b) Etude dans un service d'Hospitalisation à domicile (HAD) et auprès de son réseau d'acteurs afin de déterminer les possibilités de transposition de dispositifs ou pratiques dans d'autres situations de soins à domicile (ie. hors HAD).

b1. Entretiens et observations au Centre hospitalier Alpes Léman (CHAL) disposant d'une HAD de type « petite structure »

b2. Entretiens complémentaires auprès d'autres acteurs du soin à domicile (cabinets libéraux associés, SSIAD, HAD de type « grande structure »)

Avancement :

Une étude a été conduite entre novembre 2016 et novembre 2017, en empruntant une démarche d'aller-retour entre terrain et analyse des données. Ont été réalisés :

- une consultation des bases de données scientifiques sur la base de mots clefs relatifs au recueil d'excreta et au soin
- des interviews ou consultations de cinq expérimentateurs, une visite de domicile (valorisation des urines)
- des entretiens au CHAL (b1) et des entretiens complémentaires hors CHAL (b2) ; (détaillés table 1).
- la retranscription et le codage (sous Nvivo) des entretiens du CHAL et des entretiens de soignants (corpus >700 pages, environ 45 h).
- une phase d'observation non participante et participante à l'HAD du CHAL (tenue d'un carnet de terrain) durant environ 6 semaines en intermittence et lors :
 - des tournées de soin (accompagnement des membres de l'équipe : aide-soignants, infirmiers, médecin, logisticien)
 - d'une demi-douzaine de visites de patients (rédaction et utilisation d'un formulaire de consentement)
 - des transmissions de l'équipe de soins à domicile

A noter également qu'un module interprofessionnel a été animé à l'EHESP par Cyrille Harpet et Anne-Claire Maurice sur le thème de recherche. Ce module consiste en un projet d'étude réalisé sur un mois par un groupe de neuf élèves de filières de la fonction publique de l'EHESP (directeurs d'hôpitaux, d'établissements médico-sociaux, directeurs des soins, etc.). Nous avons sollicité une douzaine d'informateurs pour des entretiens avec ces élèves ; les élèves ont eux-mêmes identifié une dizaine d'informateurs complémentaires. Les entretiens ont fait l'objet de comptes-rendus (non listés ici) un rapport et une note publiée dans les Presses de l'EHESP ont été produits par les élèves.

Observations :

a) Le principal constat est qu'il n'existe actuellement que peu voire pas du tout de dispositifs ou de démarches de recueil d'excreta à domicile en contexte de ville et qui permettraient de limiter les rejets de résidus de médicaments (hors expérimentation avec poches à urines classiques). Les principaux dispositifs de recueil sont destinés aux personnes incontinentes ou à mobilité réduite et semblent selon les contextes présenter plusieurs difficultés d'usage.

Les projets français sur la valorisation des urines sont peu nombreux et récents (début des années 2010). Les expérimentations relatives aux dispositifs d'assainissement pérennes sont déjà suivies par le projet SMS (Jérôme Depasse, consulté au début des enquêtes) et Fabien Esculier, chercheur doctorant à l'UPMC et l'Ecole des Ponts (soutenance en mars 2018 d'une thèse sur les possibilités de changement du modèle d'assainissement actuel). Les « expérimentateurs » français demeurent encore rares dans le champ de la préoccupation émergente des résidus de médicaments dans les eaux, voire inexistantes s'agissant du domicile.

b) la transférabilité de procédures ou d'objets d'HAD dans le soin à domicile hors HAD pour limiter les rejets de résidus de médicaments ne semble pas aller de soi. Très peu de procédés sont actuellement mises en place à ce niveau, si ce n'est pour les déchets de soins classiques (pas pour les excréta) avec une attention particulière des soignants d'établissements et de cabinets libéraux pour les déchets souillés d'anticancéreux (diffuseurs, etc.).

L'étude de l'organisation du soin à domicile permet cependant d'identifier les « freins » à une meilleure prise en compte des résidus de médicaments à domicile pour réfléchir à des « leviers » potentiels. La gestion du déchet de soin pose déjà en elle-même certaines difficultés aux professionnels de santé et tend à être déléguée aux prestataires par les structures de soins : ces derniers encouragent en particulier les prestataires de matériel existants à adopter une activité supplémentaire de prise en charge de DASRI, alors qu'ils disposent déjà d'un savoir-faire géographique et sectoriel (relation au patient). La prise en charge conjointe des soins à domicile et du transport de matériel par les soignants est en effet limitée par la différence de temporalité entre ces deux activités, les caractéristiques des véhicules utilisés et les règles et usages relatifs au « sale » et au « propre ». Le rôle essentiel de l'hôpital est avancé par plusieurs professionnels pour une gestion ponctuelle d'excreta de patients sous traitement.

S'agissant des savoirs relatifs aux résidus de médicaments, les soignants (et même un conseiller de l'Ordre des pharmaciens interviewé) présentent des difficultés et souvent une connaissance partielle des règles de tri des déchets de soins et médicaments à domicile. Parmi les explications identifiables, on peut noter qu'à l'inverse de l'hôpital, le domicile accueille dans le même lieu plusieurs situations d'actions, aux règles d'usage différentes, instaurées par différentes filières de tri (ordures ménagères, tri du verre et des déchets d'emballage de la ville, filière DASRI d'HAD

ou encore soin libéral hors HAD). Selon nous, les connaissances des professionnels de ville sur les filières de tri, les consignes de tri et les rôles de chacun (Cyclamed, officine de ville) pourraient être renforcées, et par là même servir de canal de la bonne information aux patients.

Perspectives :

⇒ **Livrable phase 3 :** Le livrable L2 de la tâche 4.1 « Résidus de médicaments et soins à domicile : acteurs, objets et hypothèses de projection pour limiter les émissions », qui sera remis en novembre 2017, expose les premiers résultats de l'enquête menée à ce jour.

Tache 4.1.3 : Leviers et vecteurs professionnels et réglementaires de changements de pratiques

Objet :

- a) Etude des niveaux de connaissance professionnelle et de sensibilisation des soignants à domicile au regard des risques et des bonnes pratiques (savoirs sur la contamination des eaux, risques liés aux excréta, gestion des médicaments non utilisés par les professionnels)
- b) Etude des vecteurs officiels et réglementaires susceptibles de faire évoluer les pratiques (notamment AMM – Autorisation de mise sur le marché, conditions pour introduction de nouvelles substances et objets techniques et réflexions en cours autour de l'indice PBT)

Avancement :

- a) Cette tâche se base sur l'exploitation des entretiens menés entre novembre 2016 et novembre 2017 auprès des soignants à domicile (table 1 et 2) et un travail bibliographique est en cours.
- b) De premiers entretiens ont été menés auprès d'acteurs nationaux (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, laboratoire pharmaceutique) ou locaux (syndicats du secteur de la santé) ; (voir table 2).

Perspectives :

L'analyse des entretiens et de la bibliographie permettra d'identifier des informateurs complémentaires à interviewer (démarche inductive). Le livrable L2 rendra compte de premiers constats sur niveaux de connaissance professionnels et des bonnes pratiques dans le territoire d'étude. L'analyse sera poursuivie et les résultats communiqués dans le livrable L3 (Vecteurs officiels et réglementaires) prévu pour mai 2018.

Tache 4.1.4 : Expérimentation d'une démarche de sensibilisation

Objet :

Expérimenter la diffusion de supports pédagogiques autour de la question des médicaments et détergents-biocides dans l'eau, et en mesurer l'effet ou l'intérêt au regard de différents publics cibles

Méthodologie :

- a) Diffusion des kits de sensibilisation MédiATeS sur YouTube et sur un site internet dédié, avec une stratégie de emailing ; création d'un site internet dédié : www.medicamentsdansleau.org
Les indicateurs mesurables de cette action sont : le nombre de contacts eau et santé, le nombre de vues sur YouTube et de consultations ou téléchargements sur le site internet, les retours (presse et relais sur d'autres sites ou newsletters)
- b) Elaboration des messages complémentaires sur les détergents-biocides et sur les antibiotiques et l'antibiorésistance., en vue de compléter les kits existants et d'en améliorer l'appropriation.

- c) Action à destination des professionnels de santé :
- ∅ Contact des organismes de formation des professionnels de santé et présentation des kits
 - ∅ Intervention auprès d'un panel de professionnels du secteur de la santé
 - ∅ Enquête de perception de la problématique des médicaments dans l'eau (avec un cadre d'enquête objectif, donc plus large) auprès de panels de professionnels de santé recevant une intervention de sensibilisation (questionnaire et entretiens qualitatifs)
- d) Action à destination des institutions du territoire :
- ∅ Accompagner les acteurs du territoire, partenaires de Sipibel, Irmise et Rilact, pour une appropriation et une diffusion des kits : collectivités, CHAL, ARS départementale et régionale, Cipel, Ordre des infirmiers en local et association de pharmaciens en local,
 - ∅ Invitation des autres partenaires à diffuser les kits : Agence de l'eau, AFB, Ministères en charge de la santé et de l'écologie
 - ∅ Identification des porteurs, du mode d'utilisation ou non, et recueil et analyse de leurs perceptions de l'intérêt des supports et de la pertinence des messages, ainsi que des enjeux éventuels autour de leur utilisation (freins, intérêts propres...).

Avancement :

a) Diffusion des kits médicaments dans l'eau

La diffusion des kits de sensibilisation a été amorcée en mai 2017 avec :

- la mise en ligne du site www.medicamentsdansleau.org et des vidéos des kits Mediates sur YouTube
- l'organisation d'une conférence de presse sur le territoire (site pilote de Bellecombe)
- la production et diffusion de chevalets et flyers
- une stratégie de emailing (4 newsletters, envoyées les 23 mai, 1^{er}, 8 et 15 juin, chacune articulées autour d'une à deux vidéos des kits Mediates).

Indicateurs mesurables de l'action :

- Emailing (voir Figure 21) auprès de 23 000 destinataires dont :
 - 570 nouveaux contacts, ciblés acteurs de la santé,
 - 430 étrangers – notamment suisses et belges.
- Nombre de vues YouTube (voir Figure 22 ; au 14/11/2017 : Vidéo 1.1 = 1150, Vidéos 1.2 = 541, Vidéo 1.3 = 536, Vidéos 1.4 = 549, Vidéo 2 = 537)
- Visites du site medicamentsdansleau.org : 5 000
- Inscriptions au téléchargement : 45 (voir Figure 23 : profil des publics)
- Téléchargements effectifs : 15
- Retours : presse et relais sur d'autres sites (Article Dauphiné Libéré, environnement-magazine.fr, eaudanslaville.fr, Newsletter anhf.fr...)

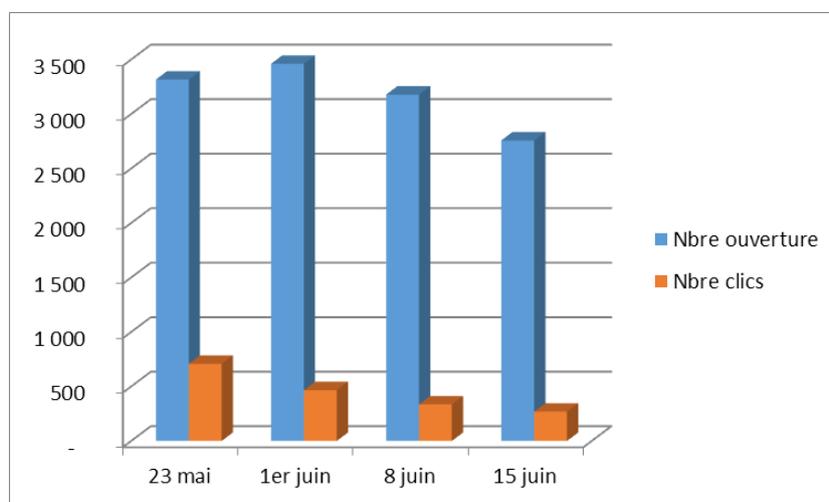


Figure 21 : Indicateurs mesurables de l'action d'emailing Mediates mai-juin 2017

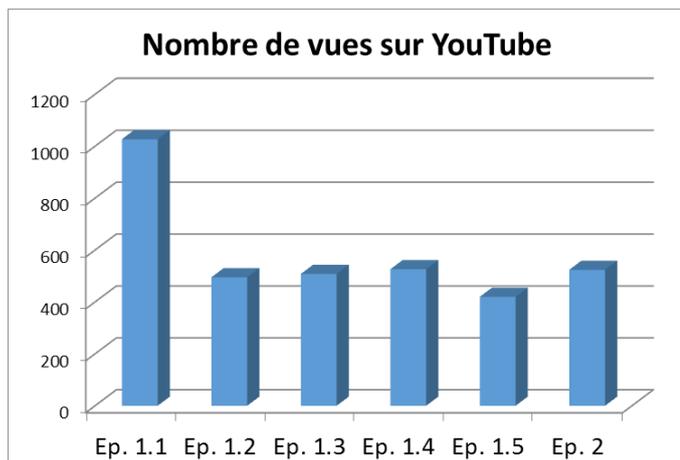


Figure 22 : Nombre de vues sur YouTube des vidéos des kits Mediates

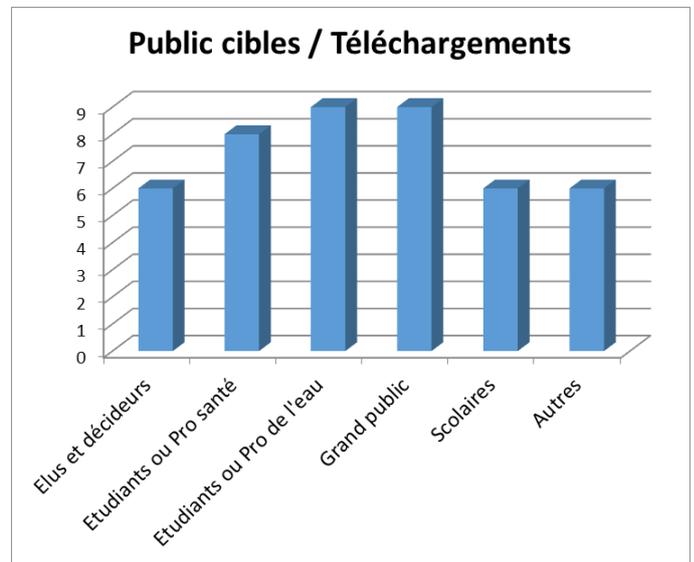


Figure 23 : Profil des publics s'inscrivant pour le téléchargement des kits pédagogiques Mediates.

Travail en cours :

- Sous-titrage des vidéos pour diffusion dans les lieux publics (salles d'attentes et autres)
- Partenariats avec des centres de soin (CHAL, HUG à Genève,...)

Perspectives :

- Création d'une chaîne Viadeo ou DailyMotion pour une meilleure visibilité et accessibilité par les acteurs publics.
- Diffusion / appropriation : référencement du site, renforcement des destinataires santé, relance d'un emailing plus tourné sur les outils, en appui sur Rex, utilisation des réseaux sociaux (presse pro, Twitter, LinkedIn ...), Benchmarking autres outils PNSE (e.set Bourgogne Franche Comté), partenariat avec l'ARS AURA.

b) Elaboration des messages complémentaires sur les détergents-biocides et sur les antibiotiques et l'antibiorésistance.

Perspectives

Ces deux sujets sont traités en vue de compléter les kits Mediates existants, avec deux autres thématiques centrales de la question des micropolluants issus des activités de soins, ceci dans le but d'en améliorer l'appropriation.

- Utilisation, impacts, et bonnes pratiques relatives aux détergents – biocides / Dr. Carengo
- Utilisation, impacts, et bonnes pratiques relatives aux antibiotiques et antibiorésistance dans l'environnement / C. Dagot

Ce travail sera fait en appui sur le groupe de travail Sipibel Médiates remobilisé et les partenaires experts

Objectif : 1^{er} semestre 2018.

c) Action à destination des professionnels de santé :

Les kits Mediates ont été mobilisés lors des formations suivantes :

Date	Lieu	Département	Événement	organisé par	participants	profil
12-juin	CHAL	74	Sessions d'information	Centre Hospitalier Alpes Léman	25	<i>Professionnels de santé</i>
14-juin	CHAL	74	sessions d'information	Centre Hospitalier Alpes Léman	25	<i>Professionnels de santé</i>
26-juin	Arcachon	17	Séminaire d'échange	SIBA	30	<i>Professionnels de santé</i>
20-juin	Aix en Provence	13	Conférence	ARS & SPPI	75	<i>Professionnels de santé</i> et de l'eau (établissements, ARSs)
19-juin	GRAIE	69	MOOC	EHESP	100	Formation Elus - Polluants émergents
14-oct	Limoges	87	Fête de la science	Université de Limoges - Grese	?	Jeunes, scolaires et grand public
					255	

Tableau IX : formations au cours desquelles les kits Mediates ont été mobilisés

- **L'IFSI d'Annemasse** (adossé au CHAL) a été contacté et une première intervention avec présentation des Kits Mediates a été réalisée le lundi 6 novembre 2017.

- **A l'EHESP**, un protocole d'enquête a été élaboré pour intervenir auprès de filières de la fonction publique de l'EHESP (formation continue post-concours) en utilisant les Kits Mediates. Deux questionnaires (un à t=0 et un à t+2 mois), complétés par des entretiens qualitatifs auprès d'élèves des promotions actuelles vont permettre de récolter les données.

Le questionnaire t=0 a été conçu en octobre-novembre 2017 (8 pages, 15 min.), en s'appuyant sur les outils de la psychosociologie (théorie du comportement planifié) ainsi que les travaux antérieurs ou en cours sur le sujet d'étude (projet IRMISE, projet Innovec'EAU). Une phase de pré-test a été réalisée auprès d'un échantillon restreint de professionnels, et une phase de test a été organisée pour le 7 novembre 2017 auprès d'une promotion d'ingénieurs hospitaliers (n=70 ; répondants identifiés par code pour appairer le second questionnaire).

Perspectives :

- **A l'IFSI d'Annemasse**, les modalités d'intervention auprès des promotions d'élèves infirmiers et aides-soignants sont en cours de définition (échanges avec les représentants des équipes pédagogiques).

- **A l'EHESP** : Il est prévu un déploiement de la démarche auprès d'une seconde promotion d'ingénieurs hospitaliers de l'APHP (n=47 la semaine du 20 novembre), puis de directeurs hospitaliers (15 décembre), et d'autres filières de l'EHESP (directeurs des soins, n=49 ; directeurs d'établissements médicosociaux, n~70...), avec un ajustement éventuel du questionnaire N°1 en fonction des premiers résultats récoltés (en fonction des modalités d'organisation des programmes d'IFSI, la démarche pourra être envisagée auprès d'une promotion d'élèves infirmiers).

L'enquête permettra une comparaison entre corps de métier des niveaux initiaux et de l'évolution des connaissances sur le sujet des micropolluants liés aux activités de soins, de la perception des risques, des attitudes vis-à-vis des principales voies de solutions identifiées pour limiter la présence et/ou l'impact des résidus de médicaments dans les eaux, et du contrôle perçu des enquêtés pour limiter les rejets de résidus de médicaments.

Les résultats seront rapportés dans le livrable L4 de la tâche 4.1 « Expérimentation d'une démarche de sensibilisation – La diffusion de supports pédagogiques autour de la question des médicaments dans l'eau et ses effets au regard de différents publics », prévu pour décembre 2018.

- **Autres organismes** en cours de mobilisation pour l'utilisation des kits :

- Université de Clermont (Formation santé environnement)
- Associations de professionnels de santé sur Lyon et région

d) Action à destination des institutions du territoire :

Perspectives

L'accompagnement des acteurs du territoire, partenaires des projets Sipibel, Irmise et Rilact sera déployé dans les prochains mois. En articulation avec cet accompagnement, et dans la continuité d'un travail de cartographie des acteurs et des leviers d'action (Mediates 1), l'enquête sur les positionnements d'acteurs (points de convergence, divergence...), les modes d'utilisation effectifs, envisagés ou possibles des kits (modalités d'appropriation et freins) auprès des partenaires locaux, régionaux et nationaux sera réalisée en 2018.

Objet : mise en évidence de solutions pour limiter les rejets polluants d'un établissement de soin :

- réalisation d'un audit des infrastructures (réseau, traitement...) et des pratiques (produits utilisés, comportements, etc.) d'un échantillon de services représentatifs
- réduction d'un guide des bonnes pratiques pour formaliser les solutions pour limiter les rejets polluants d'un établissement de soins

État d'avancement :

Sur la base de plusieurs critères quantitatifs et qualitatifs (gros consommateurs de médicaments, détergents et biocides, gros producteurs de déchets...), deux unités de soin ont été retenues pour cette étude :

- le service d'infectiologie,
- le service de soins critiques : réanimation et unité de soins intensifs de cardiologie (USIC).

Une analyse des pratiques a été menée au sein de ces services, par le biais de questionnaires et de séances d'observation des pratiques.

Cette étude d'une durée de 6 mois a permis d'établir un diagnostic précis et de proposer des pistes d'améliorations possibles concernant les rejets de médicaments, produits détergents et biocides et la gestion des déchets. La plupart de ces propositions sont applicables au sein du centre hospitalier et au sein d'autres établissements de soin : propositions de bon sens, économiquement viables et s'intégrant dans une démarche d'amélioration continue. Les résultats de cette étude font l'objet **d'un rapport (livrable remis en octobre 2015)** intitulé « Mise en évidence de solutions pour limiter les rejets polluants d'un établissement de soins : étude au Centre Hospitalier Alpes Léman (CHAL) ». Ils ont également été communiqués en interne par le biais d'une lettre d'information diffusée à tous les employés du CHAL avec leur feuille de salaire.

Perspectives :

- une valorisation immédiate de l'étude par des plans d'actions au CHAL sur les thèmes des produits de nettoyage et de désinfection et des déchets (avec la mise en place de comités de pilotage) et par l'intégration des résultats des évaluations dans les éléments de certification V2014 prévue par la Haute Autorité de Santé courant 2017 (démarche d'amélioration continue des soins)
- la poursuite de la participation active du CHAL aux autres études menées sur le site pilote concernant le sujet des médicaments (RILACT, MediATeS...)

Tâche 5.1 : Coordination du projet – GRAIE

Objet : coordination du projet à travers :

- la coordination, l'animation scientifique et administrative du projet SIPIBEL-RILACT : suivi des actions en appui sur les responsables de tâche, respect des calendriers et de la réalisation des livrables, remontées d'information auprès des partenaires
- la coordination des campagnes de prélèvement spécifiques au projet
- l'interfaçage avec d'autres projets

État d'avancement :

Plusieurs réunions ont été organisées depuis le début du projet, comme prévu dans le calendrier initial :

- cinq réunions du Comité Technique RILACT : le 2 décembre 2014, le 6 juillet 2015, le 4 avril 2016, le 22 mai 2017 et le 16 octobre 2017
- quatre réunions élargies :
 - réunions plénières du comité de pilotage du site pilote de Bellecombe (SIPIBEL) : le 13 octobre 2015 et le 5 octobre 2016
 - séminaires d'échange scientifique SIPIBEL : le 2 décembre 2014 et le 15 décembre 2015

Six lettres d'informations ont été envoyées par mail à l'ensemble des partenaires du site pilote en septembre 2014, mai 2015, septembre 2015, mai 2016, décembre 2016 et juin 2017.

Plusieurs campagnes de prélèvement spécifiques au projet RILACT ont été menées sur 2015-2017 (cf. tâche 2.1), coordonnées par le Graie.

Enfin, le GRAIE poursuit ses échanges avec les autres programmes de l'appel à projets :

- Organisation d'une campagne de mesure en réseau sur le Pôle Santé d'Arcachon en juin 2017 (projet REMPLAR)
- Participation au réseau SHS, par le biais de l'EHESP et du Graie
- Action « Optimisation et partage d'un outil Base de données », soutenue par l'AFB, avec l'implication des projets SMS, REMPLAR, REGARD, COSMETEAU et LUMIEAU

⇒ **Livrables phase 3 :**

- Rapport annuel de phase 3
- Comptes rendus de réunions : Comités Techniques RILACT du 22 mai 2017 et du 16 octobre 2017
- Newsletters de décembre 2016 et juin 2017

Perspectives :

- Organisation de réunions, coordination des campagnes de mesure, envoi de lettres d'information
- Poursuite des échanges avec les autres projets, via l'action Base de données, le réseau SHS, la participation aux réunions de comité de pilotage d'autres projets

Modifications proposées :

- ⇒ **Séminaires d'échange scientifique :** ces séminaires sont traditionnellement organisés une fois par an sur une ½ journée et permettent aux scientifiques de SIPIBEL de présenter et d'échanger sur les différentes études et actions de recherche menées sur le site pilote. Compte tenu de l'actualité du site pilote et de la tenue de deux réunions plénières SIPIBEL en octobre 2016 et au 2^{ème} semestre 2017, et de la conférence Eau & Santé au premier semestre 2017, nous proposons :
 - de ne pas organiser de séminaire d'échange scientifique SIPIBEL en janvier 2017
 - d'organiser un séminaire d'échange inter-projets sur une demi-journée à l'occasion du prochain Comité de Pilotage SIPIBEL le 18 décembre 2017. Thème : micropolluants et indicateurs biologiques, gestion et valorisation des données. Invités : projets REGARD et REMPLAR.
- ⇒ **Réunions du Comité technique SIPIBEL-RILACT :** il est prévu une réunion par an.
 - Compte tenu de l'actualité du projet, nous avons ajouté une réunion supplémentaire en 2017
 - 2 réunions du Comité Technique sont prévues en 2018 (avril et octobre)

Objet : valorisation des résultats du projet à travers 4 piliers :

- le site internet de SIPIBEL
- la « bancarisation » et la capitalisation des données
- les publications
- l'organisation de deux conférences en mars 2015 et 2017

État d'avancement :

a) Site internet :

Une page internet dédiée au projet SIPIBEL-RILACT a été mise en ligne sur le site de SIPIBEL, pour présenter les objectifs, le contenu et les partenaires du projet : www.sipibel.org. L'ensemble des productions issues du projet sont mises en ligne sur ce site, sur la page « Publications » ou provisoirement sur l'« espace réservé aux partenaires ».

b) Base de données SIPIBEL :

La majeure partie des résultats des campagnes de mesures du projet SIPIBEL-RILACT a été intégrée à la base de données SIPIBEL (11 593 données bancarisées à ce jour), en vue d'une exploitation par les partenaires. L'outil base de données DoMinEau, développé à partir de l'outil de SIPIBEL et partagé avec d'autres porteurs de projet, a bénéficié de quelques améliorations du fait de besoins identifiés à l'usage. Le temps nécessaire à la bancarisation et à la qualification des données est plus important que ce qui avait été initialement prévu.

c) Publications :

- Publication d'un dossier « Les médicaments dans l'eau » dans la revue TSM (numéro de juin 2016), valorisant les interventions de la conférence Eau & Santé de mars 2015
- Publication d'un dossier dans la revue Techniques Hospitalières (numéro de nov-déc 2015)
- Rapport SIPIBEL 2011-2015 et synthèse associée, valorisant les résultats acquis depuis la mise en place du site pilote et présentant le projet SIPIBEL-RILACT
- Bergé A, Giroud B, Wiest L, Domenjoud B, Gonzalez-Ospina A, Vulliet E. Development of a multiple-class analytical method based on the use of synthetic matrices for the simultaneous determination of commonly used commercial surfactants in wastewater by liquid chromatography-tandem mass spectrometry", *Journal of Chromatography A* 1450, 64-75 (2016)
- Lecomte et al., SIPIBEL : un site pilote pour l'étude des effluents hospitaliers et urbains. Accepté par la revue Environnement Risques et Santé, à paraître
- Soumission de 4 articles à la revue TSM (parution envisagée en juin 2018) suite à la conférence Eau & Santé de mars 2017 (le dossier comportera également une interview croisée Graie – Syndicat des Rocailles de Bellecombe)

d) Communications :

- Conférence Eau & Santé Graie-ASTEE de mars 2015 (cf. rapport de phase 1) et mars 2017
- Communications à l'occasion de conférences nationales (conférence « Développement durable et effluent hospitalier » organisée par l'ARPE PACA et le SPPPI PACA, journée Eau et Connaissance, colloque Axelera, séminaire inter-projets AFB, Conférence Effluents non domestiques Graie-FNCCR et internationales (SETAC, ICRAPHE...)

e) Autres communications :

Deux prix remportés au concours « Environnement et Santé » organisé par la société pharmaceutique LFB :

- Le Graie et le groupement piloté par Claire Tillon, pour l'étude SIPIBEL-MediATeS : animation territoriale et sensibilisation à la problématique des médicaments dans l'eau
- L'ISA, pour la tâche 1.1 « Métabolites de médicaments » du projet SIPIBEL-RILACT

Perspectives :

- Mise à jour de la page internet dédiée à SIPIBEL-RILACT au fil de l'avancée du projet
- « Bancarisation » et capitalisation des données issues des prochaines campagnes de mesures spécifiques au projet, dans l'outil base de données DoMinEau
- Lancement d'une enquête auprès des porteurs de projet utilisateur de l'outil DoMinEau (décembre 2017)
- Dossier Eau & Santé dans le TSM n°6 en 2018
- Organisation d'une nouvelle conférence Eau & Santé au 1^{er} semestre 2019
- Etablissement de passerelles avec le projet MédiATeS, animation territoriale et sensibilisation à la question des médicaments dans l'eau, développé en appui sur Sipibel, piloté par le Graie

C. BILAN DE L'AVANCEMENT DU PROJET ET CONFORMITE AUX PREVISIONS

Avancement des indicateurs de suivi et de résultats

TÂCHES		INDICATEURS DE SUIVI DE LA TÂCHE				INDICATEURS DE RESULTATS DE LA TÂCHE						
		Nom de l'indicateur	Valeur attendue en fin de projet	Unité de mesure	Valeur atteinte Octobre 2016	Valeur atteinte Octobre 2017	Nom de l'indicateur	Valeur attendue en fin de projet	Unité de mesure	Valeur atteinte octobre 2016	Valeur atteinte octobre 2017	Commentaires
VOLET I. Développer des méthodes d'analyses												
1.1	Analyses métabolites	Personnels recrutés (ingénieur et assistant ingénieur)	2	nombre	2	2	Rapports d'étude Méthode d'analyse développée	2 1	nombre nombre	1 1	2 1	
1.2	Analyses détergents	Personnels recrutés (ingénieur et assistant ingénieur)	2	nombre	2	2	Rapports d'étude Méthode d'analyse développée	2 1	nombre nombre	1 1	2 1	
VOLET II. Caractériser les rejets												
2.1	Rejets et dégradation médicaments	Post-doctorant recruté	1	nombre	1	1	Modélisation stochastique médicaments	1	nombre	0	0	
		Campagnes de prélèvements réseau Campagnes de prélèvement STEP	8 5	nombre nombre	1 3,5 (6 dates)	6+1 3,5	Rapports bilan/analyses	3	nombre	0	0	6 campagnes / Chouilly + 1 Arcachon
VOLET III. Contribuer à l'évaluation des risques environnementaux												
3.1	Evolution des effets biologiques en réseau	Personnels recrutés (2 post-docs, 1 technicien et 1 ingénieur d'étude à mi-temps)	4	nombre	3	3	Rapport d'analyses	1	nombre	0	0	Mutualisation du poste d'IE ENTPE/Limoges
		Campagnes de prélèvement réseau	7	nombre	1	6+1	Rapport d'analyse critique sur les bioessais appliqués et recommandations	1	nombre	0	0	
VOLET IV. Sociologie												
4.1	Changement des pratiques	Personnels recrutés (1 doctorant et 1 post-doc)	2	nombre	2	2	Rapports d'études Docs de comm. pour les acteurs territoire	3 1	nombre nombre	0 0	1 1	-Thèse arrêtée -recrutement Ing. Rech.
		Expérimentations de communication	2	nombre	0	1	Séances de restitution de travaux auprès des acteurs du territoire	2	nombre	0	6	
4.2	Pratiques hospitalières	Ingénieur d'études recruté	1	nombre	1	1	Guide des bonnes pratiques	1	nombre	1	1	Rapport mis en ligne
VOLET V. Coordination et valorisation												
5.1	Coordination projet	Comités de pilotage	4	nombre	2	3	Somme des personnes mobilisées aux comités de pilotage	120	nombre	58	95	
		Comités techniques	9	nombre	3	5	Rapports annuels	4	nombre	2	3	
		Séminaires d'échange scientifique	4	nombre	2	2	Nombre de newsletters envoyées	7	nombre	4	6	
5.2	Valorisation projet	Site internet SIPIBEL-RILACT	1	nombre	1	1	Somme des participants aux 2 conférences	360	nombre	223	366	
		Conférences Eau et Santé 2015 et 2017	2	nombre	1	2	Publication dossier TSM	1	nombre	1	1	

Résultats obtenus pour la période concernée

Résultats obtenus :

- ⇒ La méthode d'identification et de quantification des métabolites et produits de dégradation, menée sur l'anti-inflammatoire diclofénac (DCF) et l'antibiotique sulfaméthoxazole (SMX), a été validée (rapport livrable L1 de la tâche 1.1). Son application à des effluents hospitaliers et urbains révèle la présence de 5 métabolites majoritaires et met en évidence la présence de processus de métabolisation des molécules mères entre l'absorption du médicament, son élimination par l'organisme et le transport en réseau d'assainissement (rapport livrable L2 de la tâche 1.1) ;
- ⇒ Une méthode unique, sélective et sensible d'analyse de différentes familles de détergents a été mise au point, à la fois sur la fraction dissoute et particulaire des eaux usées. L'application de cette méthode à un grand nombre d'échantillons a permis de démontrer son adéquation avec l'analyse d'échantillons environnementaux et de dresser un état des lieux de la contamination en détergents d'effluents urbains et hospitaliers sur différents sites (rapport livrable L2 de la tâche 1.2) ;
- ⇒ Un pollutogramme (concentrations et flux) des résidus de médicaments en entrées de la station d'épuration de Bellecombe qui a permis de mettre en évidence des différences entre les effluents bruts de type hospitalier et urbain : concentrations horaires reproductibles dans l'effluent urbain et flux plus aléatoires dans l'effluent hospitalier (rapport livrable L1 de la tâche 2.1) ;
- ⇒ Les premiers résultats de l'étude des effets biologiques des échantillons prélevés en réseau d'assainissement urbain ne permettent pas de mettre en évidence de conclusions claires (rapport livrable L1 de la tâche 3.1). Les effluents hospitaliers sont plus écotoxiques que les effluents urbains testés, ce qui est cohérent avec les résultats de la littérature scientifique, et avec les données de l'Observatoire SIPIBEL ;
- ⇒ Un effet œstrogénomimétique sur les extraits de la phase dissoute a été observé sur tous les échantillons des 5 campagnes analysées et un effet plus faible sur les extraits des matières en suspension. Malgré des réponses marquées sur l'ensemble des tests, aucune différence significative le long du réseau n'a pu peut-être mise en évidence ;
- ⇒ Les relations entre la composition des effluents et la présence de résistance a été recherché par analyse multivariée : 70,2% de la variabilité s'explique par les concentrations des éléments chimiques ;
- ⇒ Une étude sur les « Résidus de médicaments et soins à domicile : acteurs, objets et hypothèses de projection pour limiter les émissions », exposant les premiers résultats de l'enquête menée à ce jour (Livrable L2 de la tâche 4.1).

Perspectives :

- ⇒ Une meilleure compréhension des processus de métabolisation des médicaments au sein du réseau d'assainissement grâce à la poursuite des mesures des métabolites du diclofénac et du sulfaméthoxazole ;
- ⇒ Un état des lieux de la contamination en détergents et biocides des boues d'épuration de la STEP de Bellecombe ;
- ⇒ Une évaluation des processus de transformation des résidus de médicaments et des effets biologiques de l'effluent (toxicité, écotoxicité, antibiorésistance) au sein du réseau d'assainissement par des campagnes de mesures *in situ* et des essais en pilote ;
- ⇒ Evaluer la pertinence de réaliser des analyses chimiques complémentaires sur les échantillons congelés présentant les plus fortes toxicités ;
- ⇒ La poursuite de l'enquête visant les acteurs de la santé (au sens large), acteurs clef de la chaîne d'utilisation des médicaments, permettant de cerner les objets et dispositifs par lesquels ces acteurs pourraient être influencés dans leurs pratiques.

Difficultés rencontrées et solutions de remplacement envisagées

- ⇒ Il est proposé de ne pas renouveler les campagnes de prélèvement dans la galerie de Chouilly du fait de résultats non significatifs après 6 campagnes.
- ⇒ Le solde des moyens disponibles pour les tâches « rejets et dégradation de résidus de médicaments » et « bioessais sur organismes » pourrait être orienté vers le suivi du pilote de laboratoire mis en place par l'INSA de Lyon (Tâche 2.1).
- ⇒ Des changements de personnel en charge du pilote INSA permettant d'étudier les cinétiques de dégradation des médicaments ont généré des retards dans les campagnes.

Personnels non permanents recrutés sur la période

Identification			Avant le recrutement sur le projet			Recrutement sur le projet			
Nom et prénom	Sexe H/F	Adresse email	Dernier diplôme obtenu	Lieu d'études (France, UE, hors UE)	Expérience prof. antérieure (ans)	Partenaire ayant recruté la personne	Poste dans le projet	Date de recrutement	Durée mission (mois)
Marine Laquaz	F	marine.laquaz@entpe.fr	Master	France	-	ENTPE et Université de Limoges	Ingénieure d'études	Novembre 2015	30
Maeva Fieu	F	maeva.fieu@insa-lyon.fr	Licence	France	2 ans	ISA Lyon	Technicienne	Janvier 2016	12
Claire Barraud	F	claire.barraud@u-psud.fr	Doctorat	France	Doctorat Univ. Caen Basse Normandie	Université Paris Sud	Post-doctorante	Avril 2016	25
Anne-Claire Maurice	F	anne-claire.maurice@insa-lyon.fr	Doctorat	France	Doctorat Muséum d'histoire naturelle	EHESP	Ingénieure de Recherche	Octobre 2016	17
Christel Sébastien	F	-	Doctorat	France	3 ans	INSA Lyon DEEP	Post-doctorante	Oct 2015, démission en novembre 2016	13
Céline Becouze-Lareure	F	-	Doctorat	France	7 ans	INSA Lyon DEEP	Post-doctorante	Mars 2016, démission en avril 2016	1
Inès Boughariou	F	ines.boughariou@insa-lyon.fr	Master	France	-	INSA Lyon DEEP	Ingénieur d'étude	Septembre 2017	6 mois, prolongeables selon besoins

D. LIVRABLES ET DOCUMENTS joints à ce rapport

Tâche 1.1 : Analyses des métabolites de médicaments – ISA

Livrable L2 : « Développement des méthodes d'analyse de métabolites et produits de dégradation du diclofénac et su sulfaméthoxazole » - ISA, 12p, octobre 2017.

Tâche 1.2 : Analyses de détergents - ISA

Livrable L2 : « Évaluation de la contamination des rejets urbains et des établissements de soins par les détergents et biocides » - ISA, 15p, octobre 2017.

Tâche 2.1 : Rejets et dégradation de résidus de médicaments - INSA, SRB, GRAIE

Livrable L1 (rapport intermédiaire) « Résidus de médicaments, métabolites et produits de dégradation : synthèse des résultats des campagnes de mesures au pas de temps horaire en entrée de station d'épuration » - INSA, 31p, novembre 2016.

Tâche 3.1 : Évolution des effets biologiques en réseau – Univ. Paris Sud, Univ. Limoges, ENTPE

Livrable L1 : « Analyse des premières campagnes en réseau d'assainissement » - ENTPE, Université de Limoges, 20p, février 2017.

Tâche 4.1 : Changement des pratiques – EHESP, EVS

Livrable L1 : « Etude bibliographique et enquête en laboratoire de chimie analytique sur : « Les résidus de médicaments dans les eaux : un nouveau risque en environnement – santé ? », 21p. novembre 2016.

Complément au livrable L1 – « Revue de la littérature scientifique sur les résidus de médicaments dans l'eau », 50p, juillet 2016.

Tâche 4.2 : Pratiques hospitalières - CHAL

Aucun livrable associé à cette phase du projet (le livrable prévu a déjà été remis).

Tâche 5.1 : Coordination projet - Graie

- Livrables CoTech 4 et CoTech 5 : comptes-rendus des Comité Technique RILACT du 22 mai et 16 octobre 2017
- Livrables N5 et N6 : lettres d'information envoyée par mail à l'ensemble des partenaires du site pilote en décembre 2016 et juin 2017
- Livrable Rap 3 : Rapport d'avancement SIPIBEL-RILACT n°3 – novembre 2016 -> octobre 2017

Tâche 5.2 : Valorisation projet - Graie

- Synthèse de la conférence Eau & Santé du 20 mars 2017 (le recueil des interventions est disponible en ligne)