



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale
- Pas de Modification 4.0 France (CC BY-NC-ND 4.0)



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

THESE n°15-2024

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement 1 février 2024

Par

Mme LICHTFOUSE Jeanne

Née le 14 septembre 1995, à Lyon 08 (69)

Prescription de benzodiazépines et contamination environnementale

Analyse rétrospective (2015–2022)

JURY

Président du jury : Pr GUITTON Jérôme, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Directrice de thèse : Dr GIANNONI Patrizia, Maître de Conférences

Dr RAGON-ROURE Stéphanie, Docteur en Pharmacie

Dr LEFAIVRE Rachël, Docteur en Pharmacie

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université

Frédéric FLEURY

Président du Conseil Académique et de la Commission Recherche

Hamda BEN HADID

Vice-Président du Conseil d'Administration

Didier REVEL

Vice-Présidente de la Commission Formation

Christophe VITON

Vice-Président Relations Hospitalo-Universitaires

Jean François MORNEX

Directeur général des services

Pierre ROLLAND

SECTEUR SANTE

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est

Gilles RODE

Doyen de l'UFR de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux

Philippe PAPAREL

Doyen de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)

Claude DUSSART

Doyen de l'UFR d'Odontologie

Jean-Christophe MAURIN

Directeur de l'Institut des Sciences & Techniques de Réadaptation (ISTR)

Jacques LUAUTÉ

Présidente du Comité de Coordination des Études Médicales

Carole BURILLON

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Directrice de l'UFR Biosciences

Kathrin GIESELER

Directeur de l'UFR Faculté des Sciences

Bruno ANDRIOLETTI

Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités
Physiques et Sportives (STAPS)

Guillaume BODET

Directeur de Polytech Lyon

Emmanuel PERRIN

Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 (IUT)

Michel MASSENZIO

Directeur de l'Institut des Science Financière & Assurances (ISFA)

Nicolas LEBOISNE

Directeur de l'Observatoire de Lyon

Bruno GUIDERDONI

Directeur de l'Institut National Supérieur
du Professorat & de l'Éducation (INSPÉ)

Pierre CHAREYRON

Directrice du Département-composante Génie Électrique & des Procédés (GEP)

Rosaria FERRIGNO

Directrice du Département-composante Informatique

Saida BOUAZAK BRONDEL

Directeur du Département-composante Mécanique

Marc BUFFAT

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET PHARMACIE
GALENIQUE

- **CHIMIE GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**
Monsieur Raphaël TERREUX (PR)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
- **CHIMIE ANALYTIQUE**
Madame Anne DENUZIERE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)
Monsieur Waël ZEINYE (MCU)
- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**
Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Madame Stéphanie BRIANCON (PR)
Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)
Madame Ghania HAMDİ-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Madame Giovanna LOLLO (MCU-HDR)
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)
Madame Eloïse THOMAS (MCU)
Guillaume PLET (ATER)
- **BIOPHYSIQUE**
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH-HDR)
Madame Elise LEVIGOUREUX (MCU-PH)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**
Madame Valérie SIRANYAN (PR)
Madame Maud CINTRAT (MCU)
- **ECONOMIE DE LA SANTE**
Madame Nora FERDJAOUİ MOUMJID (MCU-HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU-HDR)
- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**
Madame Maryem RHANOUİ (MCU)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**
Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)
Madame Claire GAILLARD (MCU)
- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**
Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (PU)
Monsieur Vincent GROS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH-HDR)
Madame Pascale PREYNAT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)
- **SANTE PUBLIQUE**
Monsieur Claude DUSSART (PU-PH)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
Monsieur Pascal NEBOIS (PR)
Madame Amanda GARRIDO (MCU)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU-HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU-HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**
Monsieur Marc LEBORGNE (PR)
Monsieur Thierry LOMBERGET (PR)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)
Monsieur François HALLE (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (PR)
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)
Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)
Monsieur Teddy NOVAIS (MCU-PH)
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)
Madame Delphine HOEGY (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)
Madame Chloë HERLEDAN (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)
Madame Francesca ANGILERI (MCU)
Monsieur David BARTHELEMY(AHU)

- **PHYSIOLOGIE**

Madame Elise BELAIDI (PU)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU-HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Laurent BOURGUIGNON (PU-PH)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Monsieur Romain GARREAU (AHU)

- **COMMUNICATION**

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**

Madame Pauline LOUBERT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Monsieur Vincent LESCURE (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Hortense PRELY (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Madame Morgane GOSSEZ (MCU-PH)
Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH-HDR)
Madame Anaïs NOMBEL (AHU)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)
Madame Sarah HUET (MCU-PH)
Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**

Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)
Madame Florence MORFIN (PU-PH)
Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (PR)
Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
Monsieur Alexandre GAYMARD (MCU-PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH-HDR)
Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)
Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)
Madame Floriane LAUMAY (MCU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (PR)

Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)

Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (PR)

Madame Caroline MOYRET-LALLE (PR)

Madame Emilie BLOND (MCU-PH)

Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)

Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU-PH-HDR)

Monsieur Anthony FOURIER (MCU-PH)

Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU-HDR)

Monsieur Alexandre JANIN (MCU-PH)

Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)

Monsieur Olivier MEURETTE (MCU-HDR)

Madame Angélique MULARONI (MCU)

Madame Stéphanie SENTIS (MCU)

Monsieur Jordan TEOLI (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)

Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)

Monsieur Philippe LAWTON (PR)

Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)

Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

Madame Alexandra MONTEMBault (MCU)

Madame Angélique MULARONI (MCU)

Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

Madame Valérie VOIRON (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

PR : Professeur des Universités

PU-PH : Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

PHU : Praticien hospitalo-universitaire

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

ATER : Attaché temporaire d'enseignement et de recherche

Remerciements

Aux membres du jury,

Au Professeur Jérôme GUITTON, votre nom apparaît déjà dans le domaine de la toxicologie environnementale des médicaments et c'est un honneur de vous avoir aujourd'hui dans mon jury. Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail en qualité de Président.

Aux Docteurs Patrizia GIANNONI, Stéphanie RAGON-ROURE et Rachël LEFAIVRE, vous êtes les trois pharmaciennes qui ont eu le plus d'impact sur le petit bout de femme que je suis devenue. Tout d'abord Rachël, en PACES, tu m'as conforté dans le choix de cette filière, merci d'avoir été une alliée et de l'être depuis. Puis Stéphanie, à la Pharmacie de L'Isle dès la deuxième année, tu m'as fait découvrir le monde officinal et m'as transmis des valeurs humaines nécessaires à l'exercice de ce métier, merci pour la bienveillance et les rires. Et enfin Patrizia, pour la poursuite dans la recherche mais tout de même encadrée par une pharmacienne, tu me soutiens dans mes projets et je te remercie pour ça. Vous êtes trois femmes éminemment solaires, inspirantes et qui forcent le respect, je suis très reconnaissante de vous avoir dans mon jury pour cette thèse.

A ma famille,

Merci à mes parents d'avoir toujours mis un point d'honneur à ce qu'on ne manque de rien à la maison. Merci à mon frère, mes cousins, mes tantes, mes oncles et mes grands-parents. Je suis consciente que ce n'est pas toujours simple de suivre ce que je fais, mais merci d'essayer, vous faites très bien semblant d'avoir compris.

A l'équipe de la Pharmacie de L'Isle, de la Grande Pharmacie Lyonnaise, du SHUPT, du laboratoire d'écotoxicologie du groupe CARSO,

Merci d'avoir forgé mon esprit critique tout au long des stages ou des emplois que j'ai pu effectuer dans vos équipes. Je dois à la GPL la capacité de sourire même après avoir passé 9 heures debout. Au SHUPT revient mon intérêt pour la toxicologie et la curiosité sur « l'après humain » qui m'a amené en master de toxicologie de l'environnement. Chez CARSO, les 6 mois dans le laboratoire

d'écotox n'ont fait que renforcer mon idée de vouloir comprendre les mécanismes de toxicités et de poursuivre avec une thèse de science. Merci à tous pour votre patiente et votre pédagogie.

A mes ami.e.s,

Merci les copains de PACES, la team Galien, ça commence à faire un moment mais je garde comme souvenir les fou-rires quand les nerfs lâchent et les sentiments de désespoir profonds post colles d'anatomie (sauf la première du tutorat de carré où j'ai fait un meilleur classement que Kenz). Vous faites des supers professionnels de santé et des humains en or.

Merci les pharmas, Tempo, les Astres, les autres, ce fut des années riches en rires, en bêtises, en apprentissage de la vie à vos côtés. Par contre pas merci le WEI D2 pour la rupture des ligaments croisés. Merci à Margot, fidèle binôme de TP pendant 3 ans. Merci à Rachël (encore) pour notre duo, que Matthieu a sublimé en trio.

Merci les copains du collège/lycée, la réunification avec Bron, les +1, le Québec. Vous êtes une joyeuse bande de joyeux lurons éclectiques et vous avez largement contribué à mon épanouissement et à mon équilibre. Merci d'être un soutien, un exutoire, une bouffée d'air frais aromatisée aux petites bulles.

Merci à Éric, Nicolas et Julien d'avoir relu mon article et de m'aider à l'améliorer. Merci à Antoine A et Antoine B d'avoir accepté d'être co-auteur sur mon premier papier en première auteure.

Merci également à tous ceux que j'ai surement oublié.

Liste des Abréviations

ADME : Administration, Distribution, Métabolisation, Elimination

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

BZD : Benzodiazépine.s

CE : Concentration Efficace

CL : Concentration Létale

DDD : Dichlorodiphényldichloroéthane

DDJ : Dose Définie Journalière

DDT : Dichlorodiphényltrichloroéthane

EMA : European Medicines Agency (Agence Européenne des médicaments)

ERA : Environmental Risk Assessment (Evaluation du risque environnementale)

FDA : Food and Drug Administration (Administration Américaine des denrées alimentaire et des médicaments)

GABA : Acide γ -aminobutyrique

LOEC : Lowest Observed Effect Concentration (concentration minimale avec effet observé)

MEC : Mesured Environmental Concentration (concentration environnementale mesurée)

MNU : Médicament Non Utilisé

NOAEL : No Observed Adverse Effect Level (dose sans effet nocif observable)

NOEC : No Observed Effect Concentration (concentration sans effet observé)

NOEL : No Observed Effect Level (dose sans effect observable)

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PBT : Persistant Biodégradable Toxique

PEC : Predicted Environmental Concentration (concentration prévisible dans l'environnement)

PNEC : Predicted No Effect Concentration (concentration prédite sans effet)

SNC : Système Nerveux Central

STEU : Station de Traitement des Eaux Usées

Liste des figures

Figure 1 Structure générale des benzodiazépines.	17
Figure 2 Représentation schématique du récepteur GABA _A (coupe transverse) et du mode d'action des benzodiazépines au niveau des synapses gabaergiques..	18
Figure 3 Voies d'introduction des médicaments dans l'environnement, d'après le rapport ANSES 2011.	24

Liste des tableaux

Tableau 1 Benzodiazépines commercialisées en France. Demi-vie selon Grandjean et al. 2020 (21) ou l'ANSM via le Résumé des Caractéristiques du Produit (22) (AMM = Autorisation de Mise sur le Marché)	19
Tableau 2 Facteurs d'extrapolation de la PNEC _{eaux} selon les TGD (Technical Guidance Document) on risk assessment (32).....	23
Tableau 3 Concentrations d'oxazépam en ng.L ⁻¹ retrouvées dans différents compartiments environnementaux.	25
Tableau 4 Effet de l'oxazépam sur les vertébrés et invertébrés aquatiques en fonction de la dose.	27

Table des matières

Partie I : Benzodiazépines, d'anxiolytique à contaminant des rivières – état de l'art	16
1. Les benzodiazépines.....	16
Découverte, structure, mécanisme d'action	16
Utilisation, Consommation.....	18
ADME (Absorption Distribution Métabolisation Elimination)	20
2. Rejet des médicaments dans l'environnement.....	21
Ecotoxicologie : historique et mesure.....	21
Voies d'introduction des médicaments dans l'environnement	23
Concentrations retrouvées dans les différents compartiments	25
Effets sur les organismes aquatiques non-cibles	26
Législation sur les rejets de médicaments.....	28
3. Solutions face aux contaminations	28
Sensibiliser les prescripteurs, l'exemple Suédois.....	29
Sensibiliser les patients.....	29
Diminuer les rejets par les STEU et détecter les micropolluants.....	30
Faire évoluer la prise en charge pharmaceutique globale.....	30
Partie II : Travail personnel : production d'un article scientifique	31
Conclusions générales	62
Bibliographie.....	65

Introduction

Les benzodiazépines (BZD) sont une classe de médicaments psychotropes, plus précisément des psycholeptiques, qui agissent sur le système nerveux central (SNC). Ces molécules, composés d'un cycle benzénique couplé à un cycle diazépine, sont largement utilisées dans le monde. Leurs effets pharmacologiques principaux sont : anxiolytique, sédatif (hypnotique), myorelaxant et anticonvulsivant. Elles sont aussi amnésiantes, antiépileptiques, diminuent la motilité digestive et ont un léger effet anti-hypertenseur (1). Elles agissent en se fixant aux sous-unités alpha des récepteurs GABA_A/canal chlore du cortex cérébral induisant un changement de conformation du récepteur facilitant la fixation de l'acide γ-aminobutyrique (GABA), principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC. Les anxiolytiques sont une classe de médicaments hétérogène utilisés afin de réduire les symptômes dû aux troubles anxieux, ils ne traitent pas de la cause de l'anxiété. Leur prescription par un médecin est obligatoire et ils sont représentés majoritairement par les benzodiazépines, qui seront détaillées dans ce travail. Leur durée de prescription est normalement de 12 semaines. Il existe également des anxiolytiques dits « non benzodiazépines » tel qu'un antihistaminique : l'hydroxyzine (Atarax®) ; une benzoxazine proche structuellement des BZD : l'etifoxine (Stresam®) ; un agoniste des récepteurs sérotoninergiques (5-HT_{1A}) et antagoniste des récepteurs dopaminergiques (D₂) : la buspirone (Buspar®) ; un antiépileptique : la prégabaline (Lyrica®) et certains antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (i.e. fluoxétine (Prozac®)) (1).

L'anxiété, ou trouble anxieux, est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme « une peur et une inquiétude excessive et par des troubles du comportement connexes » et fait partie des troubles mentaux composés entre autres des troubles bipolaires, de la schizophrénie ou encore des troubles de l'alimentation. L'OMS rajoute que pour les troubles anxieux, « les symptômes sont suffisamment graves pour entraîner un sentiment de détresse important ou des déficiences fonctionnelles majeures. ». L'anxiété est, en 2019, le trouble mental qui présente le plus de patients dans le monde avec plus de 300 millions de personnes atteintes (2). Il existe différents types d'anxiété et autant de manières de les traiter.

La prise en charge thérapeutique doit être globale avec un suivi psychologique et, dans le cas où cela est nécessaire, un traitement médicamenteux.

De nombreux facteurs peuvent influencer la prise d'un traitement pharmaceutique. Par exemple, la pandémie mondiale de Covid-19 a bouleversé les quotidiens et différentes mesures ont été prises pour limiter la transmission du virus. En France, les autorités ont décidé d'appliquer deux confinements pendant l'année 2020 : deux mois en mars et un mois et demi en novembre. Les gestes barrières dont le port du masque sont des exemples de mesures qui ont également été mises en place à cette période. Ces restrictions se sont poursuivies en 2021 avec un troisième confinement et parfois même jusqu'en 2022 pour le port du masque dans les transports en commun ou dans les salles de classe. L'état français comptabilise aujourd'hui (ndlr fin novembre 2023) presque 39 millions de cas confirmés et plus de 165 000 morts (3). Ces conditions particulières ont atteint l'état mental global et la pandémie a fait augmenter considérablement le nombre de personnes présentant des troubles mentaux. Les estimations indiquent une hausse de 26% pour les troubles anxieux et de 28 % pour les troubles dépressifs (4). Cette augmentation sera interrogée ici au niveau national au travers des prescriptions de 4 molécules : l'oxazépam (Seresta®), le prazépam (Lysanxia®), le diazépam (Valium®) et le clorazépate dipotassique (Tranxène®). La base de données de l'assurance maladie : Medic'AM est libre de droit (5). Celle-ci nous permet d'avoir accès au nombre de boîte remboursées de chaque spécialité depuis 2012. Le choix a été fait de laisser l'unité « boîte remboursée » et non d'utiliser la DDJ (dose défini journalière) car ce qui est recherché est le sens de la variation et non la quantification exacte de celle-ci. Après une étude préliminaire, les tendances des deux unités (DDJ et boîte remboursée) vont dans la même direction peu importe celle qui est choisie. Il s'agira premièrement dans le travail fourni pour l'article scientifique (Partie II) d'observer l'augmentation du nombre de boîte remboursée. Il a été pris en compte qu'une boîte remboursée est une boîte prescrite mais qu'elle n'est pas forcément consommée par le patient. D'une part la posologie prescrite peut ne pas correspondre au nombre de comprimé mais l'observance des patients n'est pas toujours complète.

La contamination de l'eau par les résidus médicamenteux est maintenant bien décrite dans la littérature scientifique et certaines molécules sont devenues

tristement célèbres : le diclofénac ayant engendré le déclin des vautours du Pakistan (6) ou les œstrogènes des pilules contraceptives qui perturbent les cycles hormonaux et féminisent les poissons mâles (7). Ces rejets dans l'environnement ont différentes sources possibles tel que les eaux usées urbaines ou les élevages d'animaux traités. Tout médicament ingéré suivra le cycle pharmacocinétique pour se retrouver *in fine* dans l'urine ou les selles des patients, sous forme métabolisé ou non. Ce travail interrogera les répercussions environnementales de l'augmentation de l'anxiété et de la variation du nombre de boîtes de benzodiazépines ciblées. Afin de constater les conséquences, une étude rétrospective des concentrations d'oxazépam dans un cours d'eau a été faite et est présentée dans l'article scientifique de la partie II. La base de données naïade.fr, libre de droit, permet d'obtenir facilement les données hydrobiologiques, hydromorphologiques ou physicochimiques des cours d'eau en France (8).

Le site d'étude est une rivière du sud de la France, L'Arc et un de ses affluents, La Luynes. L'Arc prend sa source dans le Var à Saint-Maximin-la-Sainte-Baume et se jette dans les bouches du Rhône dans l'Etang de Berre (9). Trois points d'échantillonnage sont répartis entre amont et aval et un point d'échantillonnage se trouve sur l'intrant qu'est La Luynes. Les résultats disponibles sur Naïade.fr commençant en 2015, une étude sur 8 ans, allant du début de l'année 2015 à la fin de l'année 2022 a été menée. L'oxazépam est la seule molécule à avoir été recherchée dans l'eau ici car il s'agit d'une molécule mère mais également d'un métabolite du prazépam, du diazépam et du clorazépate dipotassique. Des résultats sont disponibles pour le début de l'année 2023 mais ne sont pas suffisants pour pouvoir statuer sur les tendances de cette année-ci dans l'article. Les concentrations retrouvées dans l'environnement seront comparées aux différents essais menés en laboratoire de recherche afin d'étudier un potentiel effet sur les écosystèmes de L'Arc.

Ce manuscrit s'inscrit dans une démarche de sensibilisation des professionnels de santé acteurs du médicament mais également aux patients. Les limites représentées par le sujet de l'écotoxicologie des substances pharmaceutiques sont tout d'abord la place de l'humain dans les écosystèmes. Le concept One Health (OMS) apparu dans les années 2000 a commencé à aborder le sujet en essayant d'établir « une seule santé » au croisé des santés humaine,

animal et environnemental. Les perspectives de la recherche dans ce domaine permettront de continuer à identifier les sources des rejets, les concentrations critiques, la biosurveillance, les solutions face aux contaminations et par conséquent à ajuster la législation française, européenne et mondiale. L'Académie Nationale de Pharmacie publie dans son rapport de 2019 intitulé « Médicament et environnement » diverses recommandations qui visent à améliorer l'acquisition des connaissances, la surveillance des milieux aquatiques, les professionnels du traitement de l'eau et enfin des professionnels de santé (10).

Il est ici tout d'abord présenté un état de l'art général sur les benzodiazépines allant du profil pharmacologique aux contaminations qu'elles représentent ainsi que les leviers d'actions possibles pour réduire les rejets. Des notions d'écotoxicologies sont également abordées pour faciliter la lecture à un public novice. La deuxième partie est composée d'un article scientifique en anglais intitulé « Oxazepam: an 8-year review of reimbursement and emissions in France, influence of the Covid-19 ». Enfin, les conclusions générales de ce travail sont exposées.

Partie I : Benzodiazépines, d'anxiolytique à contaminant des rivières – état de l'art

1. Les benzodiazépines

La première partie de l'état de l'art se concentre sur la pharmacologie des benzodiazépines en commençant par leurs découvertes, leurs mécanismes d'action, leurs utilisations et enfin leurs profils pharmacocinétiques.

Découverte, structure, mécanisme d'action

Les benzodiazépines (BZD) ont été découvertes dans les années 50. En 1955, les chimistes Leo Sternbach et Earl Reader travaillant chez Hoffmann-La Roche trouvent par sérendipité la première molécule de cette famille. En 1960, le chlordiazépoxide (Librium®) sera commercialisé. En 1963 c'est le diazépam qui est mis en vente à son tour. Pendant longtemps, les BZD ont été considérées comme

des "médicaments miracles", moins toxiques et moins susceptibles de provoquer une dépendance que les médicaments plus anciens (e.g. les barbituriques). Dans les années 1980, il est apparu clairement qu'elles pouvaient créer une dépendance et que certains patients en abusaient (11).

Cette famille de molécules est composée d'un cycle benzène (benzo) et deux atomes d'azotes qui font partis d'un hétérocycle à 7 atomes (diazépine) lui-même conjugué en 5^{ème} position par un cycle phényl (Figure 1). Les substitutions (R1→7, R2') de nature et de position différentes modifient l'activité des molécules.

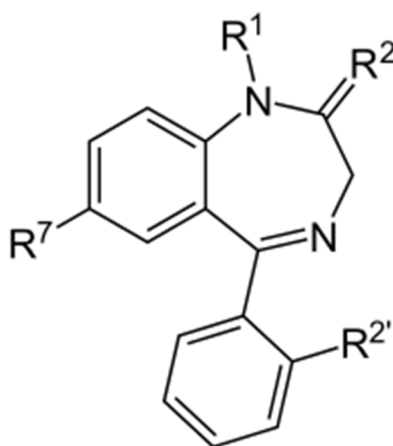


Figure 1 Structure générale des benzodiazépines.

Par exemple, le groupement R7 est un groupement électroattracteur toujours substitué. S'il s'agit d'un halogène (chlore ou brome), l'activité anxiolytique est augmentée. S'il s'agit d'un groupement NO₂ ou CF₃ les effets seront plutôt hypnotiques (1). L'oxazépam est substitué par un atome d'hydrogène en position R1, un atome d'oxygène en R2, un groupement hydroxyle en R3 et un atome de chlore en R7.

Les BZD agissent en se fixant sur le site de liaison des récepteurs GABA_A. Ils sont constitués de sous-unités disposées en une structure circulaire pentamérique (Figure 2). Ils sont composés de deux sites de liaisons : un pour les molécules de GABA situé entre les sous unités alpha et bêta et un pour les BZD situé entre les sous unités alpha et gamma (12). Ce sont des récepteurs ligand-dépendants perméables aux anions chlorures et bicarbonates. Les BZD sont des modulateurs allostériques positifs. Une fois fixées sur le site BZD, le canal s'ouvre et l'influx d'ions chlorures amène à l'hyperpolarisation ainsi qu'à une réduction de l'excitabilité des

neurones post synaptiques (13). Les récepteurs GABA sont ciblés par le GABA et les BZD mais également par, entre autres, les barbituriques, l'alcool, le propofol (14). Ils sont retrouvés dans le système nerveux central et ils ont un rôle important dans la douleur, le sommeil ou encore la régulation des émotions (15).

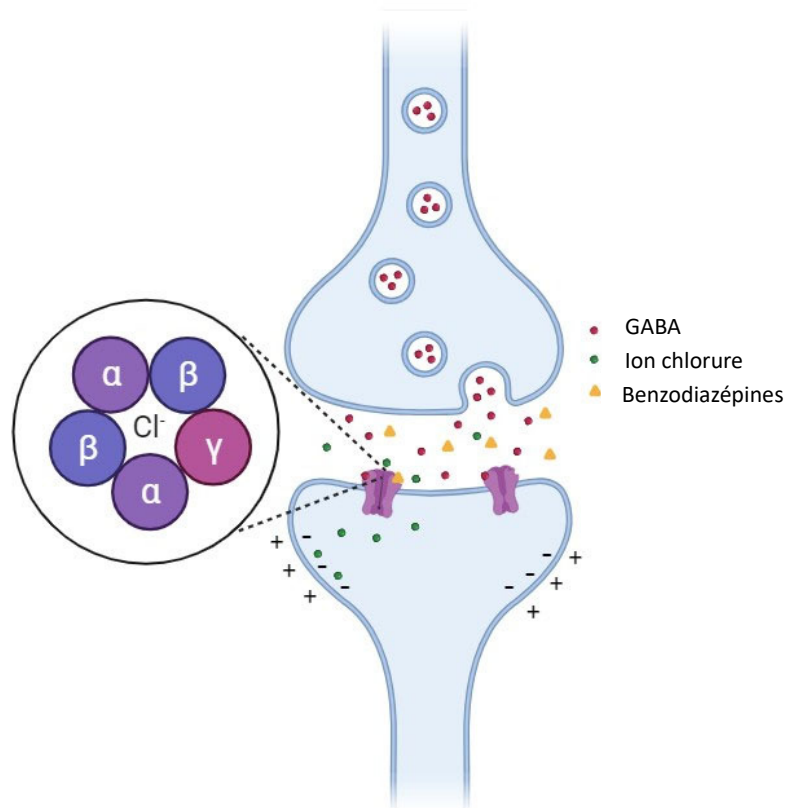


Figure 2 Représentation schématique du récepteur GABA_A (coupe transverse) et du mode d'action des benzodiazépines au niveau des synapses gabaergiques.

Utilisation et consommation

Les benzodiazépines sont des médicaments synthétiques utilisés principalement par les humains et, dans de rares cas, pour les animaux de compagnie, principalement comme anticonvulsivants ou certaines fois comme anxiolytiques (16). Les travaux dans les années 80 de plusieurs groupes de chercheurs (17–20) montrent que certaines BZD peuvent aussi être synthétisées par des plantes, cependant leur extraction n'est pas industrialisée. En France, une vingtaine de spécialités contenant des BZD sont commercialisées dont dix sont à visé anxiolytique (Tableau 1).

Tableau 1 Benzodiazépines commercialisées en France. Demi-vie selon Grandjean et al. 2020 (21) ou l'ANSM via le Résumé des Caractéristiques du Produit (22) (AMM = Autorisation de Mise sur le Marché)

Effet thérapeutique	Substance active	Demi-vie chez l'Homme
Anxiolytique	Alprazolam (Xanax®)	12 à 15 heures
	Bromazépam (Lexomil®)	20 heures
	Clobazam (Urbanyl®)	36 heures
	Clorazépate (Tranxène®)	2 heures (prodrogue)
	Clotiazépam (Veratran®)	4 heures
	Diazépam (Valium®)	30 à 100 heures
	Lofazépate (Victan ®)	77 heures
	Lorazépam (Temesta®)	12 à 16 heures
	Oxazépam (Seresta®)	8 heures
	Prazépam (Lysanxia®)	Prodrogue
Hypnotique	Estazolam (Nuctalon®)	17 heures
	Lormétazépam (Noctamide®)	10 heures
	Loprazolam (Havlane®)	8 heures
	Nitrazépam (Mogadon®)	16 à 48 heures
Anti convulsivante	Clonazépam (Rivotril®)	30 à 40 heures
	Clobazam (Urbanyl®)	36 heures
	Diazépam (Valium®)	30 à 100 heures
Myorelaxante (utilisation hors AMM)	Alprazolam (Xanax®)	12 à 15 heures
	Diazépam (Valium®)	30 à 100 heures
Sédation	Midazolam (Hypnovel®)	1 à 2 heures
Antidote	Flumazénil	4 à 11 minutes

Leur utilisation est dépendante de la rapidité d'absorption et la demi-vie d'élimination. Les molécules de demi-vie courtes seront préconisées pour leurs effets hypnotiques et celles ayant des demi-vies longues pour leurs effets anxiolytiques. Les BZD vont avoir des métabolites actifs qu'il faudra également prendre en compte dans la durée d'action totale. Effectivement, certains sous-produits peuvent avoir des demi-vies plus longues que les molécules mères. Un des avantages de cette famille de médicament est la découverte de l'antidote quelques années après le chef de file : le flumazénil. Cette molécule est un antagoniste compétitif qui bloque les sites BZD des récepteurs GABA_A et permet de prévenir les

intoxications aiguës ou les surdosages en agissant très rapidement (90 secondes environ) (24).

Selon le rapport de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) de 2017, la France est l'un des pays qui consomme le plus de benzodiazépines en Europe, elle se situe au deuxième rang derrière l'Espagne. L'âge médian des consommateurs est de 57 ans, la consommation est plutôt féminine et elle augmente avec l'âge. La prescription est majoritairement faite par les médecins généralistes (25).

ADME (Absorption Distribution Métabolisation Elimination)

Après une administration orale, l'absorption digestive des BZD est complète. Leur biodisponibilité est excellente et leur délai d'action dépend de la lipophilie des molécules. Par exemple, l'oxazépam et le prazépam ont des absorptions lentes (> 2 heures). La liaison aux protéines plasmatiques est élevée (85% pour l'oxazépam (26)), le Vd (volume de distribution) est plus fort si la molécule est lipophile. Les BZD passent les barrières hématoencéphaliques et fœto-placentaires, elles passent également dans le lait (1). Les BZD sont métabolisées par le foie en métabolites actifs. L'oxydation se fait majoritairement par les cytochromes P450 (3A4 et 2C19), suivie d'une glucuronocouplage pour rendre l'oxazépam plus hydrophile. Les glucuronides d'oxazépam sont ensuite excrétés principalement dans les urines (27). La bile excrètera une partie des médicaments et ils seront éliminés dans les selles.

Initialement, seule la consommation d'oxazépam a été questionnée car il s'agit de la molécule qui a été choisie pour l'analyse de contamination de la rivière. Or, l'oxazépam est un métabolite final de nombreuses benzodiazépines ayant des propriétés pharmacologiques différentes : diazépam, kétazolam, témazépam, chlordiazépoxide, demoxazépam, halazépam, médazépam, prazépam, pinazépam et clorazépate (28). Le choix d'analyse de la consommation s'est centré sur le diazépam, le prazépam et le clorazépate dipotassique car les autres molécules ne sont pas commercialisées en France.

2. Rejet des médicaments dans l'environnement

La deuxième partie de l'état de l'art ci-après aborde les notions d'écotoxicologie avec une partie historique et les définitions des termes utilisés dans ce domaine. Les différentes voies de rejets des médicaments sont suivies des concentrations retrouvées dans les différents compartiments des cours d'eau et des effets sur les organismes non-cibles de nos molécules d'intérêt. Pour finir, un résumé de la législation en France et en Europe concernant les polluants émergents est proposé.

Ecotoxicologie : historique et mesure

Le terme « écotoxicologie » apparaît pour la première fois à l'écrit en 1971 dans un journal français « Actualités Pharmaceutiques ». Jean-Michel Jouany, auteur de cet article, définit cette nouvelle discipline comme de la toxicologie avec une perspective écologique, science multidisciplinaire qui étudie « l'influence des nuisances sur les relations individu-environnement » (29). Ce sera cependant son mentor de l'université de Metz, René Truhaut, à qui reviendra le mérite international de la découverte de cette sous-branche de la toxicologie (30). L'écotoxicologie est née à la suite du constat d'accidents de pollution qui ont touchés la santé humaine et environnementale. Le premier incident a été celui du « Clear Lake » ou Lac Clair en Californie dans les années 60. Le traitement de désinsectisation avec un insecticide chloré, le DDD (dichlorodiphényldichloroéthane), analogue du DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane), avait pourtant été fait de manière raisonnée. C'est la bioamplification, phénomène d'augmentation des concentrations dans le sens ascendant des chaînes alimentaires, qui était ici à l'œuvre (31). D'autres exemples rapportant des effets d'insecticides organochlorés (famille du DDT) sur la reproduction des espèces en haut des réseaux trophiques ont eu lieu et des alertes par la communauté scientifique ont été données. Rachel Carson publiera en 1962 un livre intitulé « Silent Spring », best-seller dans sa catégorie, qui mettra sur le devant de la scène la problématique des effets collatéraux des pesticides sur les organismes non-cibles (32).

Pour quantifier ces effets, plusieurs outils de mesures ont été mis en place. La CL : Concentration Létale pour un pourcentage de la population, généralement 50 % (CL50) rend compte de la mortalité. La CE : Concentration Effectrice rend compte d'un effet observé. CL et CE sont mesurées dans le cadre de toxicité aiguë. Dans

le cas de la toxicité chronique, ce sont de manière générale des seuils d'innocuités qui sont utilisés. La NOEC (No Observed Effect Concentration) est la concentration pour laquelle aucun effet mesurable n'est observé, il existe aussi la NOAEL (No Observed Adverse Effect Limit) qui est la plus forte dose sans effet nocif observé. La LOEC (Lowest Observed Effect Concentration) est la plus faible concentration pour laquelle un effet mesurable est observé.

Le risque environnemental est généralement exprimé comme la multiplication de la toxicité par l'exposition, soit la formule : $\text{risque} = \text{danger (toxicité)} \times \text{exposition}$. Pour évaluer le risque lié à un contaminant, deux principaux outils sont à disposition et définissent comme méthode d'évaluation des risques par les directives européennes 93/67/CEE, 793/93/EC et 1488/94/EC:

- La PNEC (Predictive No Effect Concentration) est la concentration prédite sans effet, sans risque, d'une substance. La PNEC va définir la toxicité.
- La PEC (Predicted Environmental Concentration) est la concentration prédite d'une molécule dans l'environnement. Il existe aussi la MEC (Measured Environmental Concentration), qui est une approche rétrospective, pour une substance connue déjà utilisée. PEC et MEC vont définir l'exposition des milieux.

La PNEC est calculée à partir des valeurs des bioessais de laboratoire. Pour cela, les résultats des tests de toxicité chronique (NOEC) sont utilisés en priorité. S'ils ne sont pas disponibles, les résultats des tests de toxicité aiguë (CL50) prennent le relais. Des facteurs d'extrapolations aux seuils expérimentaux choisis sont ensuite appliqués (Tableau 2). La PEC est définie par ses propriétés physico-chimiques (solubilité, poids moléculaire etc.), son comportement une fois dans l'environnement (biodégradabilité, métabolites) et enfin son tonnage et son utilisation.

C'est le rapport PNEC / PEC qui va permettre de conclure le potentiel de dangerosité d'une substance. Si celui-ci est supérieur à 1 ($\text{PEC} > \text{PNEC}$) on considère qu'il y a un risque pour l'environnement. En effet cela voudrait dire que la quantité estimée dans l'environnement est plus haute que la plus petite concentration sans effet. Inversement, si le rapport est inférieur à 1, on considère que le risque est acceptable. Les médicaments sont considérés comme des micropolluants, ce sont des substances détectables dans l'environnement à très

faible concentration ($\mu\text{g.L}^{-1}$ jusqu'à quelques ng.L^{-1}). Parmi cette famille sont aussi considérées les microplastiques, les pesticides etc. L'oxazépam a un rapport prédit PEC/ PNEC > 1 ce qui en fait une molécule potentiellement à risque pour les écosystèmes mais la molécule a un quotient réel MEC/PNEC < 1 (33).

Tableau 2 Facteurs d'extrapolation de la PNEC aux selon les TGD (Technical Guidance Document on risk assessment) (34)

Information disponible	Facteur d'extrapolation de la concentration
Au moins un test de toxicité aiguë pour chacun des trois niveaux trophiques (CE50 sur poissons, daphnies, algues)	1000
Un test de toxicité à long terme (NOEC daphnies ou poissons)	100
Deux tests de toxicité à long terme (NOEC) pour deux niveaux trophiques (poissons et/ou daphnies et/ou algues)	50
Trois tests de toxicité à long terme (NOEC) pour trois niveaux trophiques (poissons, daphnies, algues)	10
Méthode de distribution statistique des sensibilités des espèces (au moins 15 valeurs de toxicité chroniques pour des espèces appartenant à au moins 8 groupes taxonomiques différents)	5-1 à justifier au cas par cas
Etudes en mésocosme ou de terrain	Au cas par cas

Voies d'introduction des médicaments dans l'environnement

Comme il a déjà été abordé dans ce manuscrit, les médicaments une fois consommés sont excrétés dans les urines et les fèces, sous forme métabolisés ou non. L'entrée des médicaments et ici des benzodiazépines dans l'environnement se fait majoritairement *via* les eaux usées urbaines. Celles-ci vont transiter soit *via* les stations de traitement des eaux usées (STEU) soit par les traitements non collectifs, anciennement appelés fosses septiques (Figure 3). D'autres voies sont cependant possibles mais restent minoritaires. Les industries, de fabrication et de conditionnement des médicaments, peuvent être une source de rejet le plus souvent localisé et très concentré en cas de déversement accidentel (35). Les effluents d'établissements de santé (hôpitaux, maisons de retraite etc.) peuvent posséder un pré-traitement en dehors des circuits. Dans ce travail ils ne seront pas pris en compte car les BZD sont prescrites et consommées principalement par les

médecins généralistes en pharmacie de ville (25). Le rejet des médicaments non utilisés directement dans les toilettes reste une possibilité. L'usage vétérinaire des BZD ne sera pas abordé car cela est une voie de consommation largement minoritaire même s'il peut s'agir d'une source de contamination (36).

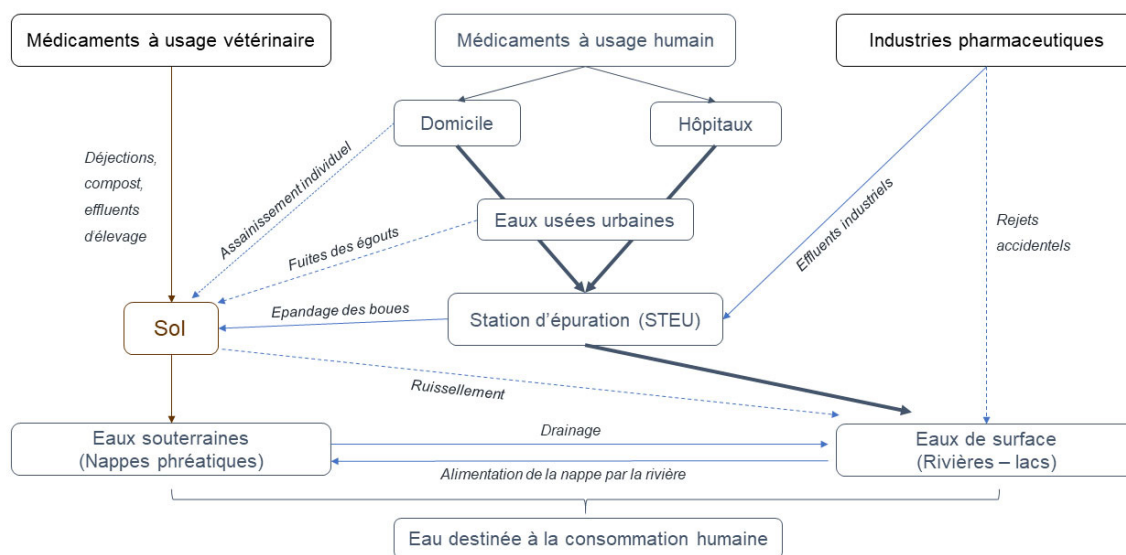


Figure 3 Voies d'introduction des médicaments dans l'environnement, d'après le rapport ANSES 2011.

Les STEU ont pour but initial d'éliminer les matières solides, les matières organiques dissoutes et quelques micropolluants en respectant des normes qui sont basées entre autres sur l'azote et le phosphore. Elles font subir aux eaux usées urbaines une succession de traitements. Un prétraitement est systématiquement réalisé quand les eaux arrivent aux stations d'épuration dans le but d'enlever les matières les plus grosses et les graisses en surface. Le traitement primaire sépare la matière en suspension de la phase dissoute par décantation, les métaux absorbables sont ici éliminés, de même pour les micropolluants hydrophobes. Le traitement primaire n'a cependant que peu d'action sur les molécules hydrosolubles dont les médicaments font majoritairement partie. Il permettrait d'éliminer moins de 10 % du diazépam (37) et l'oxazépam ne voit pas sa concentration diminuer avant et après le traitement (38). Le traitement secondaire se fait *via* des microorganismes dans des boues activées et permettra d'éliminer la matière organique restante. Ces boues générées peuvent à leur tour être traitées et utilisées dans l'épandage agricole. Le retour au sol de boues mal traitées pourra engendrer la pollution des sols, des cours d'eau proche par ruissellement et des nappes phréatiques par

infiltration (Figure 3). Des traitements supplémentaires, dit tertiaires, peuvent être rajoutés, tel que l'ozonation suivi d'adsorption des molécules nouvellement créées sur du charbon actif. La photocatalyse utilisant du dioxyde de titane associé à du carbone activé montrent de bons résultats pour l'élimination des BZD (39). Cependant, ces traitements supplémentaires coûtent cher à mettre en place et les collectivités ne sont pas toujours prêtes à prioriser cette dépense dans leurs budgets parfois limités.

Concentrations retrouvées dans les différents compartiments

Les BZD sont retrouvées dans les différents compartiments de l'environnement. Le tableau 3 résume une partie de la littérature scientifique sur l'oxazépam, principal métabolite d'autres BZD (28). Les molécules mères peuvent se dégrader pendant les différents traitements des STEU. Il est alors observé un taux d'abattement, différence de concentrations entre entrée et sortie des stations d'épuration, négatif (40,41). Au niveau de la dégradation, Calisto et al. (2011) ont montré que l'oxazépam est fortement résistant à la photodégradation par les radiations solaires (42). De plus, une fois fixée à la matière organique, notre molécule d'intérêt a pu persister des décennies dans les sédiments d'un lac froid (43). L'oxazépam a également été détecté dans l'eau destiné à la consommation humaine (44).

Tableau 3 Concentrations d'oxazépam en ng.L⁻¹ retrouvées dans différents compartiments environnementaux.

Molécule	Compartiment	Concentration en ng.L ⁻¹		Références
		Entrée	Sortie	
Oxazépam	STEU Urbaine	5,6 - 3300	6,3 - 3817	(40)
		24-77	26-94	(41)
		480 (max 860)	320 (max 630)	(45)
		1 - 3700		(46)
	Eaux de surface	25		(47)
		9 – 310		(48)
		816		(49)
		1,3 – 1400		(40)
		30		(50)
		21 - 895		(51)
	Sédiments	0,38 – 1,45 µg.kg ⁻¹		(52)
	Eaux souterraines	1 - 367		(46)

Effets sur les organismes aquatiques non-cibles

La majorité des effets sur organismes aquatiques non-cibles sont observés chez les vertébrés (poissons) mais quelques études ont également été développées chez les invertébrés. Les BZD les plus étudiées sont le diazépam et l'oxazépam. Une partie des effets sur les différents organismes sont synthétisés dans le tableau 4. La bonne conservation des récepteurs GABA_A dans le règne du vivant permet d'expliquer que des effets soient retrouvés chez d'autres espèces que l'Homme (53). La bioaccumulation des BZD dans les tissus et l'importance de l'augmentation de la concentration dans les organismes tout au long du réseau trophique sont également mis en avant (54). Il semblerait que les invertébrés les plus contaminés soient ceux qui sont au contact des sédiments (55). Cela montre l'importance de poursuivre les recherches sur les BZD afin de mieux comprendre les mécanismes de toxicité et d'accumulation dans les différents tissus des organismes aquatiques non cibles.

Tableau 4 Effet de l'oxazépam sur les vertébrés et invertébrés aquatiques en fonction de la dose.

Molécule	Organisme		Dose	Effet	Référence
Oxazépam	Poisson	Larve	4 - 10 $\mu\text{g L}^{-1}$	Anomalies cardiaques – Malformations axiales – Nage irrégulière – Croissance réduite	(56)
			10 mg.L^{-1}	Diminution de la nage dans les périodes sombres	(57,58)
		Juvénile	1,1 $\mu\text{g.L}^{-1}$	Augmentation de la survie	(59)
		Adulte	6,5 $\mu\text{g.L}^{-1}$	Augmentation de l'audace	(60)
			280 $\mu\text{g.L}^{-1}$		(61)
			0,84 $\mu\text{g. L}^{-1}$	Augmentation de l'audace et de l'activité	
			1,2 $\mu\text{g. L}^{-1}$	Augmentation de la survie	(59)
			1,9 $\mu\text{g.L}^{-1}$	Favorise le comportement migratoire vers l'aval du saumon de l'Atlantique (en laboratoire et en rivière)	(62)
	Invertébré	Ecrevisse	1 $\mu\text{g.L}^{-1}$	Stimule l'activité motrice	(63)
		Escargot d'eau douce	0,8 $\mu\text{g.L}^{-1}$	Diminution du potentiel reproductif – Diminution de la distance couverte – Diminution de la mortalité des juvéniles	(64,65)
			10 $\mu\text{g.L}^{-1}$	Augmentation de la densité des spermatozoïdes – Diminution de la distance couverte – Inhibition de la prise alimentaire	

Pour l'oxazépam, CL50 = 10 mg.L^{-1} et LOEC 10 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (57)

Le GABA intervient dans la sécrétion de l'hormone lutéinisante (LH) chez le poisson (66) et l'impact sur la reproduction des poissons est donc également recherché mais reste contesté dans la littérature.

Législation sur les rejets de médicaments

Du point de vue de la réglementation des AMM, les normes environnementales concernant les rejets des médicaments dans l'environnement évoluent depuis une trentaine d'années. L'évaluation du risque environnemental (Environmental Risk Assessment : ERA) a fait son apparition dans un texte de l'Union européenne de 1993, la Directive 93/39/EEC. C'est en 2001, dans la Directive 2001/83/CE, qu'il fut précisé que toute nouvelle demande d'AMM devrait dès lors être accompagnée par une évaluation des risques pour l'environnement suivie des mesures de précautions à prendre. Finalement c'est en 2004 avec la Directive 2004/27/CE que l'ERA est rendu obligatoire pour toute demande d'AMM d'un médicament à usage humain (10). Cependant seules les AMM de médicaments à usage vétérinaire peuvent faire l'objet d'un refus si la balance bénéfice / risque pour l'environnement est en défaveur du milieu récepteur.

D'un point de vue de la réglementation des milieux aquatiques, la Directive Cadre sur l'Eau a été adoptée en 2000 (Directive 2000/60/CE). Elle a pour objectif que les eaux communautaires atteignent des bons états chimiques et écologiques. Aux 33 substances initialement à surveiller, 12 se sont rajoutées en 2013 (Directive 2013/39/UE). Parmi elles, 6 médicaments : le diclofénac, le 17 β -estradiol, le 17 α -éthinyloestradiol et 3 antibiotiques macrolides.

En 2006 l'EMA, Agence Européenne des Médicaments, publie des lignes guides sur l'évaluation des risques pour l'environnement des médicaments à usage humain. Elle indique que des valeurs de PNEC inférieures à 10 ng.L⁻¹ justifie de poursuivre les recherches de toxicité (67). Selon Figuière et *al.* la PNEC de l'oxazépam serait de 0.009 μ g.L⁻¹. D'après leurs conclusions, cette molécule représenterait un risque modéré pour l'environnement (en Suède) (68).

3. Solutions face aux contaminations

Dans cette dernière partie de l'état de l'art, les différentes solutions face à la problématique des médicaments et de leurs rejets dans l'environnement sont abordées. Le concept One Health a permis d'amorcer les actions permettant de remettre l'Homme au sein de ses écosystèmes et non plus à la tête de ceux-ci. Il

reste cependant encore des combats à mener pour une amélioration pérenne de la qualité de vie humaine et environnementale.

Sensibiliser les prescripteurs, l'exemple Suédois

La communauté urbaine de Stockholm en Suède a pris une initiative pionnière dans la gestion de l'impact environnementale des médicaments à usage humain. Le rapport « Environmentally classified pharmaceuticals » classe les molécules en fonction de leur indice PBT (persistance, biodégradabilité, toxicité). Le but est qu'à effet thérapeutique égal, les prescripteurs puissent choisir des principes actifs moins impactant pour l'environnement. Les benzodiazépines ne sont pas beaucoup évaluées dans ce rapport puisque seul le clonazépam possède un score PBT. Cela reste tout de même la première démarche prise par un état dans ce sens.

Sensibiliser les patients

Les médicaments non utilisés (MNU) par les patients peuvent l'être pour plusieurs raisons : arrêt du traitement en cours, conditionnement inadapté à la posologie, manque d'observance ou encore effets indésirables trop importants. Le principal risque pour l'environnement est que les patients jettent ces reliquats dans leurs poubelles, ou directement dans les toilettes. La FDA (Food and Drug Agency) américaine publie d'ailleurs des prérogatives surprenantes à ce sujet en donnant une liste de molécule à jeter dans les toilettes pour ensuite tirer la chasse. Il s'agit principalement de molécules opioïdes qui pourraient engendrer par exemple des accidents domestiques (69). Malgré un article rassurant sur les risques associés à cette pratique (70) il est tout de même facile d'imaginer la confusion que cela peut apporter au patient.

Pour répondre entre autres à cette problématique, en France, l'association Cyclamed est créée en 1993 (71). Depuis 2007 les officines ont l'obligation de collecter gratuitement les médicaments non utilisés. L'association récupère donc les médicaments et les valorisent en énergie. Ils sont très actifs sur la sensibilisation du public sur cette thématique en s'associant par exemple à Jamy, de l'émission de vulgarisation scientifique « C'est pas sorcier » et en proposant une série de vidéo sur le sujet du recyclage des MNU (72). Le conditionnement rationalisé et la délivrance à l'unité des comprimés pourrait aussi être une solution face aux MNU.

Diminuer les rejets par les STEU et détecter les micropolluants

Comme évoqué précédemment, les stations d'épurations ne sont pas toujours efficaces car elles n'ont pas été construites pour éliminer les molécules pharmaceutiques. La Suisse a fait le choix en 2014 de progressivement améliorer ses STEU en rajoutant un traitement tertiaire. Les taux d'abattement des médicaments se sont considérablement améliorés depuis même si des micropolluants d'origine pharmaceutiques restent détectés en sortie de STEU (dans 100% pour l'oxazépam) (73). Néanmoins, c'est le parlement fédéral qui a permis cela grâce à un financement national. En effet le coût de telles installations est un réel frein à la mise en place de ces solutions qui améliorent la qualité de l'eau.

Afin de détecter les micropolluants la biosurveillance est une réponse possible. Par exemple, l'entreprise Aindinoise Viewpoint™, a développé un outil capable de faire de la surveillance d'espèce. Le ToxmateLab permet de suivre le comportement de petits animaux ou invertébrés en direct. Ils sont exposés *via* un circuit de liquide, par exemple à des effluents de STEU, et si l'attitude des organismes changeant, l'appareil le détecte. Une alerte quant à la toxicité du liquide est alors donnée et il est possible de cibler les réponses en fonction des polluants (74).

Faire évoluer la prise en charge pharmaceutique globale

Les anxiolytiques sont parfois prescrits trop rapidement et sur de trop longue période ce qui peut entraîner des risques d'accoutumance et de dépendance des patients. La France est en tête des consommateurs de médicaments et comme l'article de la partie II le montre, la crise sanitaire du Covid-19 a exercé une grosse influence sur la prescription des benzodiazépines. Or l'anxiété ne se traduit pas uniquement par le relargage du GABA entre les synapses du SNC. L'OMS insiste en effet sur le caractère psychologique de la prise en charge médicamenteuse des troubles anxieux qui doit intervenir avant la prise en charge chimique. Pour répondre en parti à ce constat, le dispositif « Mon Soutien Psy » a été mis en place depuis avril 2022 par l'assurance maladie et le gouvernement français. Il permet, en respectant certaines conditions, d'avoir accès à un remboursement à hauteur de 60% de 8 séances chez un psychologue. Les 40% qui restent sont à la charge de la complémentaire santé, de la mutuelle ou du patient (75). Les troubles anxieux d'intensité légère à modérée rentrent parfaitement dans ce dispositif. Même si la

santé mentale reste un coût, de tels démarches peuvent aider à la prise en charge psychologiques des patients et faire conscientiser le grand public sur l'importance de toute les Santé.

Pour que le changement soit global, une évolution des études des futurs professionnels du médicament semble également indispensable. Le rapport de l'Académie Nationale de Pharmacie de 2019, « Médicaments et environnement », met d'ailleurs les étudiants en avant dans ses recommandations : « appeler l'attention, dès leur formation initiale, de tous les professionnels concernés sur le respect des bonnes pratiques de gestion et d'élimination des médicaments » (10). Depuis 2023, six heures de cours de « santé environnementale » sont au programme du premier cycle des études de médecine. L'université de Lyon a même pris de l'avance en commençant dès 2021. L'objectif du ministère de l'enseignement supérieur de la recherche et de l'innovation est qu'une formation transversale à la transition écologique soit mise en place pour tous les étudiants d'ici 2025 (76).

Partie II : Travail personnel : production d'un article scientifique

Un article scientifique est exposé dans les pages qui suivent. Le but est d'identifier les concentrations environnementales d'oxazépam et les causes plausibles des variations observées, tel que la pandémie de Covid-19. Un travail de bibliographie a été fait afin de comparer les concentrations retrouvées et les éventuels effets sur les espèces aquatiques.

Oxazepam: an 8-year review of reimbursement and emissions in France, influence of the Covid-19

Jeanne Lichtfouse¹, Antoine Ardillon², Antoine Bonnière¹, Patrizia Giannoni¹

¹ University of Nîmes, UPR CHROME, 30021 Nîmes cedex 1, France

² Hospices Civils de Lyon (Centre Hospitalier Universitaire de Lyon)

Keywords: Benzodiazepines, water samples, environmental impact

Abstract

Pharmaceuticals are known to be discharged in the environment by several pathways such as wastewater treatment plant (WWTP), industry or husbandry. The raising consumption of some of them, as well as the possible pathways of bioaccumulation, represents a real emerging risk. Studies of ecotoxicology and environmental toxicology are fundamental to monitor the levels of contamination and evaluate the associated risks for the exposed aquatic species as well for humans. In particular, we focused our attention on the class of anxiolytics, especially benzodiazepines, that have been identified in aqueous environmental samples since two decades. These pharmaceuticals are known to be able to impact the behaviour of different species even at very low concentrations, thus indicating the importance of evaluating contaminations and related effects.

In the present study, royalty-free data from the website Naiade.fr (<https://naiades.eaufrance.fr/>) were analysed. An 8-year retrospective study on oxazepam was performed. This molecule is an anxiolytic drug used as parent molecule which is also a metabolite of prazepam, diazepam and clorazepate dipotassium. The compound was traced in a river in the south of France, the Arc. The public data from the French health insurance database (<https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/>) were analysed to correlate the levels of oxazepam in water samples with its consumption. This data resource provides information on the number of oxazepam packages as well as of related molecules that have been dispensed and reimbursed in pharmacies over the selected period.

The present study underlines that in a total of 252 samples analysed through the years in the Arc River, there is no sample corresponding to a zero concentration. Furthermore, a statistically significative increase of oxazepam levels in water samples during the years 2021 and 2022 compared to previous years was shown. Concerning the number of packages reimbursed, a clear increase appears in 2020 and persists ever since. The potential reasons for these results are discussed, such as the covid crisis, which has led to an intensification of anxiety among the worldwide population including France.

Introduction

Pharmaceutical residues have been identified in the environment thanks to advances in analytical chemistry and the growing interest for this contamination. The first articles identifying drugs in the environment date back to the 1960s (77) and 1970s (78). However, it wasn't until the 90s that this problem attracted attention (7,79). They are a very large multi-molecular group that can be divided based on their chemistry or on their effects, depending on the classification system used. The different paths of drug contamination are now known : from waste water effluent following the consumption (80) or through the inappropriate disposal of out-of-date or unused drugs (69), from veterinary medications (36), and directly from industrial effluents (35).

Wastewater treatment plants (WWTPs) appear to be the main source of discharge, together with urban effluents (37,81) and hospital effluents (82). To note, the primary purpose of WWTP is not to remove drugs but to control nitrogen, phosphorus, biochemical oxygen demand, total suspended solid and some pesticides and metal levels (Directive 2000/60/EC). Consequently, it is expected that this could be a main source of discharge. Among the drug residues that have been identified, we decided to focus on oxazepam.

Psychotropic drugs, are widely prescribed and consumed. In the group of these molecules, benzodiazepines are specifically used for: anti-convulsant activity, sedation, hypnosis, decreased anxiety and centrally mediated muscle relaxation (83). They act via agonism of the GABA_A receptor to reduce anxiety and stress. During the covid crisis an increase in insomnia, anxiety and depression has been evidenced (84,85). There was therefore an increase in the use of benzodiazepines due to their multiple uses (86). Benzodiazepines have been discovered in the 1950s. By 1960, the first molecule marketed was chlordiazepoxide (e.g. Librium®), in 1963 diazepam followed. For a long time, benzodiazepines were considered to be "miracle drugs", less toxic and less likely to cause dependence than older drugs (e.g. barbiturates). By the 1980s it became clear that they were addictive and some patients abused them (11). They are synthetic drugs only used by humans and in rare cases for pets, mostly as an anti-convulsant or for horses as an anxiolytic (16).

Once consumed, benzodiazepines produce effects either directly or after metabolization by the liver. Their main route of elimination is the urine (generally around 90%) while a small amount is removed by the feces (22). In France, the residues eliminated by these pathways can be found in two types of facilities: wastewater treatment plants (75-80% of the population) and non-collective treatment plants suitable for isolated homes (15-20% of the population) (87). Wastewater treatment plant abatement for drugs is governed by different phenomena (structure, sorption, degradation, volatilisation, etc.) (88). Golovko et al., 2014 showed that there was more oxazepam in the effluent than in the influent inducing a removal efficiency of -17% and (89) found a removal efficiency of less than 30% for diazepam.

The present study focused on oxazepam because this molecule is a parent compound (e.g. Seresta®) and a metabolite of 4 other benzodiazepines: prazepam (e.g. Lysanxia®), diazepam (e.g. Valium®), nordazepam (e.g. Nordaz®, withdrawn from the market) and clorazepate dipotassium (e.g. Tranxène®) and so representative of multiple types of consumption. Indeed, prazepam, diazepam and clorazepate are metabolized in humans to desmethyldiazepam also known as nordazepam and then transformed to oxazepam (90).

Benzodiazepines were found for the first time in the aqueous environment in the 2000s (91). The concentrations that have been found in France (47,48,51) and in the world (92) range from low ng.L^{-1} to several $\mu\text{g.L}^{-1}$. Concerning the properties of oxazepam in the environment, (93) have highlighted the resistance of oxazepam to photodegradation and (43) its persistence for at least 40 years in lake sediments in an unchanged form. *Fexcreta* is the fraction of active substance excreted, taking into account metabolization of the compound and Besse and colleagues (90) rated oxazepam on *Fexcreta* 1 of 1, the maximum possible value. By combining the persistence and resistance with a demonstrated aquatic food-web transfer of this drug (55) a long-term toxicity effect should be considered, rather than acute exposure. Interestingly, GABA receptors are well preserved throughout evolution and can be found in a wide range of vertebrate species (53). Multiple studies have shown the effects of oxazepam on fish behaviour when tested alone (94,62,95,56)

or in a mixture with other benzodiazepines and antidepressants or anti-epileptic drugs (57,96). Some studies have also investigated the effects of benzodiazepines in invertebrates (97,65,98,99).

The aim of the present paper is to investigate (i) the number of oxazepam packages as well as of parent compounds that have been dispensed and reimbursed in French pharmacies over an 8-year period (ii) the concentrations of oxazepam in freshwater in a river of southern France: The Arc. The choice of the rivers (Arc and Luynes) is justified by the regularity of sampling over the chosen period and by the growing demography in this region. The river flows south through Aix-en-Provence, a city of 150,000 inhabitants and sub-prefecture of the Bouche du Rhône department. Self-service royalty-free data have been available since 2015, which makes a retrospective of 8 years for concentrations in an aqueous matrix ((8). The same period was considered for the reimbursed drugs in pharmacies ((100). These data allow us to analyse the concentrations according to year and sampling site. The results of this analysis will be presented and discussed through the formulation of multiple hypotheses. Among the most relevant parameters, the focus will be on the influence of the covid pandemic on freshwater ecosystems.

Materials and methods

Study sites

Water samples from the Arc River

The watershed of the Arc River has a total area of 715 km² with a length of 82,9 km and 35 tributaries (Fig. 1). The number of inhabitants in 33 cities of the watershed is around 370,000 in 2020 (101) (see supplementary data) giving a mean population density of approximately 515 inhabitants/km², almost five times the French average. According to the national portal Sandre, this river rises in Saint-Maximin-la-Sainte-Baume (9) and the largest city drained is Aix-en-Provence (102). The hydrological regime of the Arc River is known as southern rainfall with low-water periods between

May and September. The annual mean flow in the lower part of the river is 2.91 m³/s. (103)

Water samples from the Luynes river

Luynes River is one of the tributaries in the west side of the Arc River with a length of 15,27 km. This sampling point is the only one of the tributaries for which data are available on Naïade.fr. The annual mean flow in the sampling site is 0.317 m³/s (104). It rises in Mimet and joins the Arc River after Aix-en-Provence between La Pioline and Les Milles (105).

Sampling sites

There are 3 sampling points on the Arc River: the first is in Rousset, the furthest upstream point. The second is downstream of Aix-en-Provence, more precisely in Saint-Pons. This sampling site is located after the city and receives discharges associated with residents and hospitals. The third site is in Berre-L'étang just before emptying into the Berre lagoon.

The 4th sampling point is in the Luynes River, located to the south of Aix-en-Provence. (Fig. 1)

To note, benzodiazepines are not used in animal husbandry and the proportion given to pets will be considered negligible. Hospitals have their own specific pre-treatment processes so the source of oxazepam in this catchment would be mainly WWTPs, as shown in Fig. 1.

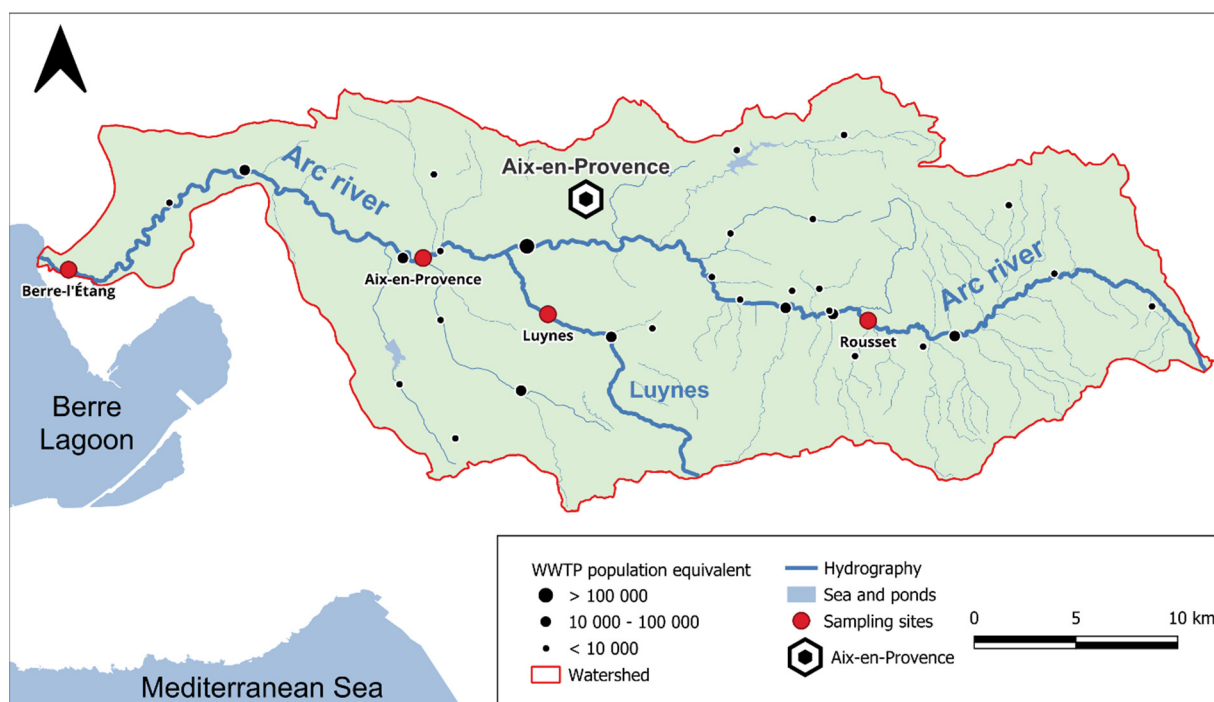


Figure 1 The Arc River watershed with sampling site, WWTP and municipalities – IGN Topo

Methods

Benzodiazepines consumption

Data on benzodiazepine consumption were collected from <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/>. The total number of packages of prazepam, diazepam, clorazepate dipotassium and oxazepam reimbursed by pharmacies have been examined for the years 2015 to 2022. The data are given monthly and have been cumulated by year. Nordazepam is not included because it is no longer marketed in France.

Sampling strategy

Data were collected from <https://naiades.eaufrance.fr/> with the following instruction:

- Parameter: Sandre Code: 5375 – Oxazepam
- Sampling sites (Sandre Code – Localisation) : 06194000 - RUISSEAU DE LUYNES A AIX-EN-PROVENCE ; 06194800 - ARC A ROUSSET ; 06195000 - ARC A AIX-EN-PROVENCE ; 06195500 - ARC A BERRE-L'ETANG
- Investigated period: 1st January 2015 to 31st December 2022.

Analysis of water samples

The analyses were performed by CARSO LSHEL. These laboratories have a COFRAC habilitation for sampling « NF EN ISO 5667-6/A11 » (brown glass) and for analyses « NF EN ISO/IEC 17025 » (106). Samples were analyzed in majority during the 3 days after sampling. Analysts used an intern method by direct injection with HPLC-MS/MS (High Performance Liquid Chromatography with tandem Mass Spectrometry) from Agilent®. The limit of detection for oxazepam is 1.7 ng.L⁻¹ and the limit of quantification is 5 ng.L⁻¹.

A total of 252 samples were collected in the Arc and Luynes Rivers for 8 years. Table 2 in Supplementary data specifies the number of samples collected at sampling site from 2015 to 2022. The sampling site in Berre-L'étang is the mostly studied with a total of 166 samples over the chosen years (detailed results in Supplementary data).

Statistics

Statistical analyses and graphs were performed using GraphPad Prism (version 10.1.0 for Windows GraphPad Software, Boston, Massachusetts USA, www.graphpad.com). Normality was investigated and Kruskal-Wallis rank-sum tests were applied, followed by Kruskal-Wallis multiple comparison with a Dunn's post hoc tests because normality and homoscedasticity were not satisfied. We chose to apply only non-parametric tests.

Differences were considered significant if $p < 0.05$ (ns = $p > 0.05$; * = $p \leq 0.05$; ** = $p \leq 0.01$; *** = $p \leq 0.001$; **** = $p \leq 0.0001$). Results are shown as the mean $\pm$ SEM, unless otherwise indicated.

Results

Benzodiazepines consumption

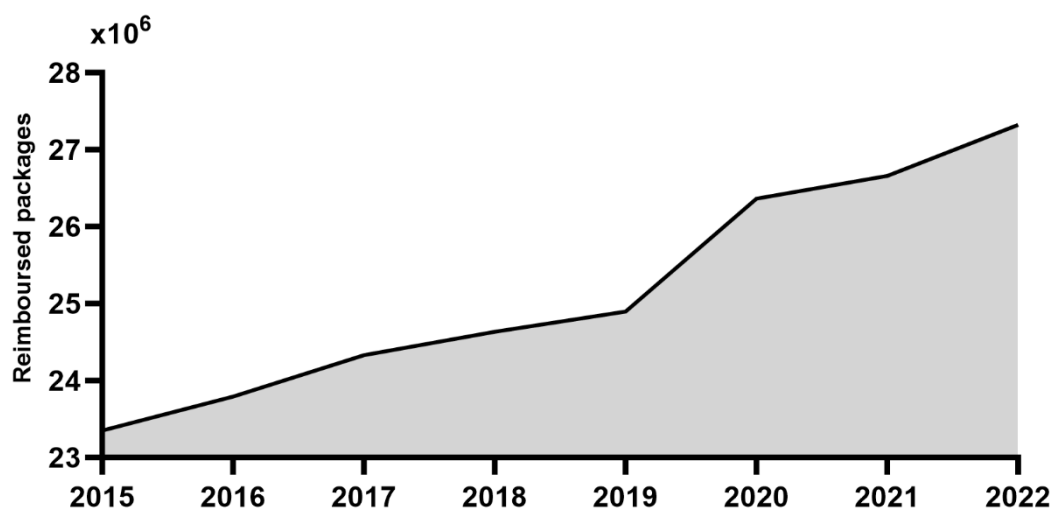


Figure 2 Cumulative packages of prazepam, diazepam, clorazepate dipotassium and oxazepam reimbursed by pharmacies from 2015 to 2022.

The number of reimbursed packages has been rising steadily from 2015 for the total of the 4 benzodiazepines (oxazepam, diazepam, clorazepate potassium and prazepam) with a noteworthy increase in 2020 (Figure 2). Taking 2015 as the reference year, the beginning of our study, there were 2% more reimbursements in 2016, 4% in 2017, 5% in 2018, 7% 2019, 13% in 2020, 14% in 2021 and 17% in 2022. Taking 2019 as the reference year, before Covid-19 crisis, there were 6% more reimbursements in 2020 (around 1.5 million more packages), 7% in 2021 and 10% in 2022. Among the 4 benzodiazepines studied, oxazepam was the best reimbursed drug over the analysed years. Table 3 in supplementary data highlights the reduction in reimbursements for clorazepate potassium and prazepam and the net increase in prescribing of oxazepam.

Analysis of oxazepam concentrations in surface water: global results

Oxazepam is evidenced and measured in 100% of the analysed samples (252/252). Total median and mean concentrations of the results are 160 and 183.9 ng.L⁻¹

respectively. The minimum value is 16 ng.L⁻¹ (Berre-l'Étang 22 nov 2016) and a maximum value is 594 ng.L⁻¹ (Luynes 21 oct 2022).

Analysis of oxazepam concentrations through the years

The average concentration at the beginning of the analysis period is 67.5 ng.L⁻¹ in 2015 and 296 ng.L⁻¹ in 2022 with a general increasing trend. The mean concentrations of oxazepam in the rivers for the years 2021 and 2022 are significantly higher than all the previous years (2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020). Results shown in Figure 3. In the same way, the mean concentration of oxazepam in 2020 is significantly higher than 2015 ($P=0,0025$; adjusted value). Results of Dunn's multiple comparisons test are shown in the supplementary data (Table 4 SD).

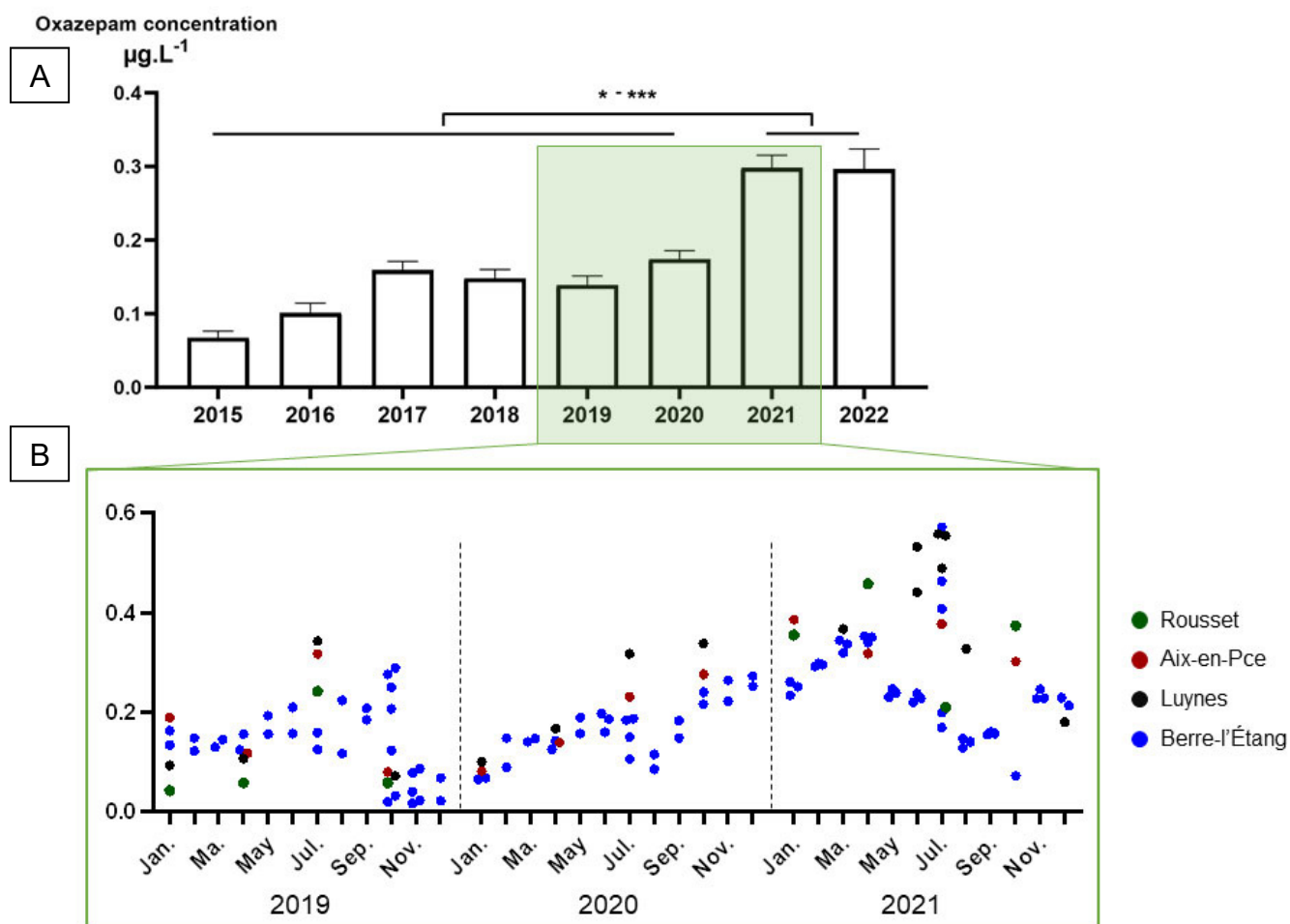


Figure 3 Concentrations of oxazepam over the years A) Mean concentration of oxazepam quantified from 2015 to 2022 in the four sampling sites ($P < 0.05$, Mean $\pm$ SEM, Dunn's multiple comparison test results for Kruskal-Wallis analysis of variance on ranks) B) Concentrations of individual samples collected in 2019, 2020 and 2021.

Comparison of sampling sites

When comparing all available data, the analysis of oxazepam levels did not evidence any significant difference between the sampling points. However, if the analysis is done by separating the pre and post covid years, from 2015 to 2019 (period A) and from 2020 to 2022 (period B), an increase in averages can be evidenced (Figure 4 A & B). Rousset, Luynes and Berre-L'Étang showed significantly higher average concentrations between the two periods (Adjusted P Values are respectively 0.0160; < 0.0001 ; < 0.0001 Kruskal-Wallis multiple comparison with a Dunn's post hoc tests). Significantly different results have also been shown between Aix-en-Provence and the Berre-L'Étang sampling site with the Luynes River point of sampling. In the period 2015-2019 the oxazepam

concentration is lower at Luynes if compared to the other two points (Fig. 4A), while after 2020 this point shows a higher concentration compared to Berre-L'Etang (Fig. 4B). In Rousset, oxazepam has also been found, but the lack of data in certain years (Tab. 2 SD) makes it difficult to draw conclusions and compare it with other points.

Oxazepam concentration

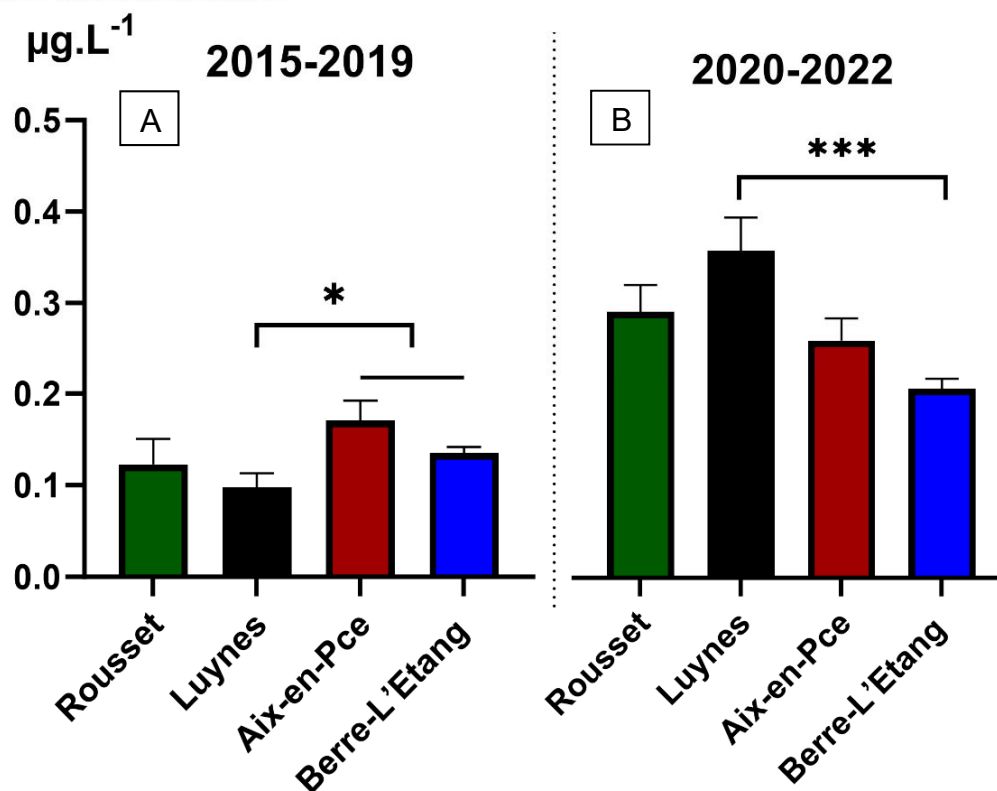


Figure 4 Concentration of oxazepam at different sampling points A) From 2015 to 2019. B) From 2020 to 2022. ($P < 0,05$, Mean $\pm$ SEM, Dunn's multiple comparison test results for Kruskal-Wallis analysis of variance on ranks).

Discussion

We will discuss here the presented results and formulate hypotheses in order to link the increasing consumption of benzodiazepines to the concentration of oxazepam found in the Arc watershed.

Impact of a global pandemic on anxiety and prescription

For the period under review, a clear increase was observed in the number of cumulative packages of the 4 analysed benzodiazepines dispensed in pharmacies

in France (Fig. 2). This does not seem to be just a peak, but a trend maintained since the beginning (2015) with a sharp increase in 2020. In details, dispensations for clorazepate dipotassium and prazepam have decreased, while diazepam and oxazepam have increased (Table 3 SD). Clorazepate dipotassium, diazepam and prazepam are anxiolytics with long half-life (≥ 20 hours), while oxazepam is an anxiolytic with a short half-life (< 20 hours) (107). The benzodiazepines to be used as a priority are those with a short half-life to avoid the risk of accumulation of the drug or its metabolites when taken repeatedly (108). Stopping benzodiazepines should be gradual over a period of several weeks (usually 4 to 10 weeks) to several months, particularly in long-term users or in the case of high doses, due to the risk of withdrawal syndrome and rebound effects (109).

The number of packages of prazepam, diazepam, clorazepate dipotassium and oxazepam are data extracted by (*Medic'AM - 2012 à 2023 (série labellisée) | L'Assurance Maladie*, 2023) from the national health data system (SNDS, s. d.). It has been decided to consider the number of packages reimbursed because in France unit dispensing does not exist. There are 20, 30 or 40 pills per package, depending on the molecule. There are two types of galenic form: oral and injectable. Injectable forms are generally reserved for emergencies and will not be discussed here (22). Anxiolytics are prescription-only medicines. This is indicative of the number of times doctors have prescribed these drugs to patients that have agreed to receive them. Although we can't be sure of the patients compliance, this should be a good approximation of drug consumption. Most benzodiazepine treatments (around 80%) are initiated by general practitioners for anxiolytic or hypnotic effects (25). Prescribers in healthcare institutions account for only around 10% of prescriptions. Likewise, (111) published a report on the use of prescription medicines in France during the Covid-19 epidemic and confirmed the trend for the prescriptions of compounds of interest in our study.

The covid crisis started in 2020 and in France the authorities have decided to apply two lockdowns the same year (two months in March and one month and a half in November). 2021 was also a particular year, with a third lockdown and curfew measures. The population was exposed to different types of changing habits including partial or total teleworking; in some cases, a complete standstill was imposed (e.g. hotel and catering sector). This situation has led to the declaration

and sometimes worsening of already present psychological difficulties (84). The treatments could therefore be introduced and are long to follow and prescribed benzodiazepines need to be stopped gradually. Measures to support mental health have also been put in place internationally (World Health Organization, 2022). It should be noted that there has also been a rise in insomnia and consequently in treatments involving benzodiazepines or related products, which are not studied here because they do not concern oxazepam. Our results show an overall increase of the prescription of the molecules studied and corresponds to the (111) data, which concern all benzodiazepines.

Environmental transfer of oxazepam

Mean concentration of oxazepam in the Arc and Luynes Rivers is shown in Figure 3 by year and in Figure 4 by sampling site. In figure 3, it is observed that the average concentrations found in 2021 and 2022 are significantly higher than in the other years. The average concentration found in 2021 (298.4 ng.L^{-1}) and in 2022 (296.4 ng.L^{-1}) are five times higher than that found in 2015 (67 ng.L^{-1}). The increase started since 2015 with a slight but not significant increase between 2019 and 2020. A sharp and statistically significant difference appears between 2020 and 2021. Indeed, the increase have started in 2020. A yearly average is not as accurate as monthly data, if all the points are looked at (Fig. 3B), we can see the gradual increase in concentrations throughout 2020. The average for 2020 is therefore not representative of the monthly data. It should be noted that the number of samples is not constant over the years and could therefore induce a bias.

Figure 4 shows that the mean concentrations of oxazepam quantified at the 3 sampling points on the Arc River do not differ significantly over the 8 years studied but differs between pre- and post-covid periods. We could have hypothesized that the further downstream the river the sample was taken, the higher the concentration would have been. The flow is greater at the bottom than at the top, but the most downstream sampling point represents the accumulation of all the tributaries. This hypothesis could be sustained by the low capacity to degrade of oxazepam (93). Multiple explanations can be formulated.

One of the explanations is bioaccumulation in aquatic species. It has been shown that oxazepam can accumulate in the muscle of fish with concentrations that can be

13 times higher than those found in the environment (54). Indeed, the Arc is a fishing zone for both perch and trout (113), which raises a concern for bioaccumulation and human exposure. Furthermore, oxazepam was also found directly in waters destined to human consumption (44). Further studies would provide information on the degradation of oxazepam when fish is cooked and the actual exposure and the total consumption.

Another explanation of decreasing concentration in Berre-l'Etang could be sorption. Indeed, oxazepam can be fixed onto particles suspended in the water and not be found in it. (114) indicated an elevated level of sorption onto the sediment. (43) confirmed this observation and showed that oxazepam could persist for decades in the sediments of a cold-water lake, sheltered from light, by attaching itself to organic matter. This finding indicates the importance of further analysis of sludge and other river compartments.

We could also hypothesize the link with the difference in flow between the two rivers. The Luynes River has a flow 10 times lower than that of the Arc River. If the population increases in this area too, the repercussions on the rivers will be more visible. An increase of 4% in the population living in the watershed area was evidenced between 2014 and 2020, which corresponds to 15000 more inhabitants. To note, the south of France is also a destination with good weather and high quality of life that attracts not only summer tourists but also new annual residents. Aix-en-Provence is, for example, the number one city in terms of attractiveness for removals in 2023 (115).

Environmental impact

Earlier studies on oxazepam indicated levels that were in the range 21-895 ng.L⁻¹ (51), 25 ng.L⁻¹ (47) and 9-310 ng.L⁻¹ (48) in surface water in France. Most of the effects observed in experimental models are the result of exposure at higher concentrations than those found in the Arc River. (60,94) tested a few µg.L⁻¹, (116) tested concentrations slightly below µg.L⁻¹ (0.8 µg.L⁻¹) which is still 8 to 10 times higher than the average oxazepam concentration found in the Arc River over the analysed period. Examples of effects observed in the laboratory on fish include increased mobility, reduced sociability and increased feeding (57,94). (60) have

shown significant oxazepam-induced effects on boldness and (62) have demonstrated that oxazepam can promote downward migratory behaviour of Atlantic salmon (in both laboratory and natural river). Similarly, exposed salmon to $200 \mu\text{g. L}^{-1}$ took significantly longer time to initiate migration after release and had considerably higher probability of being predated on compared to control smolt (117). In invertebrates, (65,118) observed a decrease in the mortality rate of invertebrates (*Gammarus fossarum* and *Radix balthica*) exposed to approximately $1 \mu\text{g.L}^{-1}$. Handling and confinement may lead to induce stress in crustaceans (119) and oxazepam therefore acts against stress and extends lifespan in laboratory experiments.

Acute toxic effects (e.g. death) are not observed at such low doses. However, if we focus on the post-covid years, which have the highest concentrations of oxazepam, the concentrations tested are closer to the averages found in the aquatic environment. Furthermore, in all the samples taken, oxazepam was detected and quantified, suggesting an ongoing exposure of aquatic species in the Arc River. An interesting study by (120) shows the difference in response between laboratory fish and wild fish underlining the extent to which certain results can be extrapolated. This observation is supported by Fahlman et al., 2021 who reported that the effects of oxazepam on perch behaviour in a familiar natural ecosystem are negligible in comparison to the effects of other environmental conditions. Further studies involving chronic life-long and *in situ* exposures of different types of aquatic organisms would be interesting to conduct.

Finally, The Arc is not necessarily representative of all the waterways in France, but we chose it thanks to the availability of data and we believe it can (i) highlight the repercussions that the consumption of medicines can have on different organisms (ii) be representative of the influence of environmental changes, including worldwide events such as the covid crisis.

Conclusions

In the present study, the extent of oxazepam discharges into a river in the south of France was successfully analysed: no zero concentration for an 8-year period were

found. At the same time, the increase in the four reimbursed benzodiazepines before and after the Covid-19 crisis was highlighted. Results clearly indicate an increment in the concentration of oxazepam in the water of the river studied. Even though the concentrations tested on model organisms are generally higher, exposure of non-target organisms over time could affect the behaviour and survival of the species. Further studies are needed to identify more precisely the long-term repercussions of this pseudo-persistent anxiolytic on aquatic species and exposed humans.

Acknowledgment

The authors would like to thanks Julien Jean-Baptiste, Nicolas Falampin and Eric Lichtfouse for their proofreading and their advice.

Supplementary data

Table 1 Population of the Arc basin through the years, INSEE data

		2009	2014	2020
Aix-en-Provence		145273	145 763	150358
Beaurecueil		636	588	657
Belcodène		1837	1 949	1954
Berre-l'Étang		13970	13 780	13903
Bouc-Bel-Air		13820	14 386	15257
Cabriès		8319	9 810	10332
Châteauneuf-le-Rouge		2177	2 233	2433
Coudoux		3505	3 617	3719
Éguilles		7822	7 809	8222
Fuveau		9245	9 811	10351
Gardanne		21075	20 313	21850
Gréasque		4075	4 090	4361
La Fare-les-Oliviers		6806	8 180	8906
Lançon-Provence		8375	8 869	9175
Le Tholonet		2273	2442	2415
Les Pennes-Mirabeau		19835	20 795	22174
Meyreuil		5363	5 447	5874
Mimet		4602	4 697	4232
Ollières		655	628	671
Peynier		3157	3 373	3641
Pourcieux		1128	1 462	1590
Pourrières		4512	4 960	5431
Puylobier		1908	1 959	1904
Rousset		4505	4 828	5117
Saint-Antonin-sur-Bayon		146	130	129
Saint-Marc-Jaumegarde		1179	1 235	1297
Saint-Maximin-la-Sainte-Baume		14617	16 202	18006
Saint-Savournin		3186	3 323	3540
Simiane-Collongue		5704	5 623	6042
Trets		10475	11 070	10680
Vauvenargues		978	1 052	1045
Velaux		8611	9 129	8729
Ventabren		4856	5 201	5519
	Total	340550	354754	369514

Table 2 Collected samples over the years.

	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Total
Rousset	0	4	0	0	4	0	4	4	17
Luynes	4	4	4	4	4	4	6	4	36
Aix-en-Pce	4	4	4	4	4	4	4	4	33
Berre l'étang	5	9	27	26	32	27	35	4	166
Total	13	21	35	34	44	35	51	16	252

Table 3 Reimbursed packages of benzodiazepines in France.

	Diazepam	Oxazepam	Clorazepate potassium	Prazepam	Total
2015	3,19E+06	1,31E+07	2,54E+06	4,55E+06	2,34E+07
2016	3,38E+06	1,37E+07	2,37E+06	4,36E+06	2,38E+07
2017	3,56E+06	1,43E+07	2,23E+06	4,24E+06	2,43E+07
2018	3,72E+06	1,48E+07	2,00E+06	4,11E+06	2,46E+07
2019	3,91E+06	1,52E+07	1,88E+06	3,91E+06	2,49E+07
2020	4,12E+06	1,65E+07	1,80E+06	3,95E+06	2,64E+07
2021	3,57E+06	1,74E+07	1,75E+06	3,97E+06	2,67E+07
2022	4,09E+06	1,78E+07	1,62E+06	3,85E+06	2,73E+07

Table 4 Results of Dunn's multiple comparisons test of the different years.

Dunn's multiple comparisons test	Significance	Summary	Adjusted P Value
2015 vs. 2016	No	ns	>0,9999
2015 vs. 2017	Yes	*	0,0198
2015 vs. 2018	No	ns	0,0963
2015 vs. 2019	No	ns	0,1769
2015 vs. 2020	Yes	**	0,0025
2015 vs. 2021	Yes	****	<0,0001
2015 vs. 2022	Yes	****	<0,0001
2016 vs. 2017	No	ns	0,4017
2016 vs. 2018	No	ns	>0,9999
2016 vs. 2019	No	ns	>0,9999
2016 vs. 2020	No	ns	0,0592
2016 vs. 2021	Yes	****	<0,0001
2016 vs. 2022	Yes	****	<0,0001
2017 vs. 2018	No	ns	>0,9999
2017 vs. 2019	No	ns	>0,9999
2017 vs. 2020	No	ns	>0,9999
2017 vs. 2021	Yes	****	<0,0001
2017 vs. 2022	Yes	**	0,0030
2018 vs. 2019	No	ns	>0,9999
2018 vs. 2020	No	ns	>0,9999
2018 vs. 2021	Yes	****	<0,0001
2018 vs. 2022	Yes	***	0,0004
2019 vs. 2020	No	ns	>0,9999
2019 vs. 2021	Yes	****	<0,0001
2019 vs. 2022	Yes	****	<0,0001
2020 vs. 2021	Yes	***	0,0007
2020 vs. 2022	Yes	*	0,0268
2021 vs. 2022	No	ns	>0,9999

Bibliographie

1. Bianchi V, El Anbassi S. Médicaments [Internet]. 3ème édition. 2023 [cité 12 déc 2023]. 208 p. (Prépa Pharma). Disponible sur: <https://www.deboecksuperieur.com/ouvrage/9782807350397-medicaments>
2. WHO. Troubles mentaux [Internet]. 2022 [cité 11 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
3. WHO. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://covid19.who.int>
4. WHO. Mental Health and COVID-19: Early evidence of the pandemic's impact: Scientific brief, 2 March 2022 [Internet]. 2022 [cité 11 déc 2023]. Disponible sur: https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Mental_health-2022.1
5. Médicaments délivrés par les pharmacies de ville par classe ATC - Medic'AM - 2012 à 2023 (série labellisée) | L'Assurance Maladie [Internet]. 2023 [cité 12 sept 2023]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/medicaments-classe-atc-medicam>
6. Oaks JL, Gilbert M, Virani MZ, Watson RT, Meteyer CU, Rideout BA, et al. Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature*. févr 2004;427(6975):630-3.
7. Purdom CE, Hardiman PA, Bye VVJ, Eno NC, Tyler CR, Sumpter JP. Estrogenic Effects of Effluents from Sewage Treatment Works. *Chemistry and Ecology*. 1 janv 1994;8(4):275-85.
8. Bienvenue sur Naïades | Naïades [Internet]. [cité 22 août 2023]. Disponible sur: <https://naiades.eaufrance.fr/>
9. Sandre. L'arc [Y4--0200] - Cours d'eau selon la version Carthage 2017 [Internet]. [cité 25 août 2023]. Disponible sur: https://www.sandre.eaufrance.fr/geo/CoursEau_Carthage2017/Y4--0200
10. Académie nationale de Pharmacie. Médicaments et environnement. 2019 mars.
11. Wick J. The History of Benzodiazepines. *The Consultant Pharmacist*. 1 sept 2013;28(9):538-48.
12. Sigel E, Ernst M. The Benzodiazepine Binding Sites of GABAA Receptors. *Trends in Pharmacological Sciences*. 1 juill 2018;39(7):659-71.
13. Kaplan K, Hunsberger HC. Benzodiazepine-induced anterograde amnesia: detrimental side effect to novel study tool. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2023 [cité 26 déc 2023];14. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2023.1257030>

14. Sieghart W. Structure and pharmacology of gamma-aminobutyric acidA receptor subtypes. *Pharmacol Rev.* juin 1995;47(2):181-234.
15. Eaddy JL. Chapter 76 - Prescription and Over-the-Counter Medications. In: Miller PM, éditeur. *Principles of Addiction* [Internet]. San Diego: Academic Press; 2013 [cité 8 janv 2024]. p. 755-66. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123983367000760>
16. Schenk I, Machnik M, Broussou D, Meuly A, Roques BB, Lallemand E, et al. Kinetic disposition of diazepam and its metabolites after intravenous administration of diazepam in the horse: Relevance for doping control. *J Vet Pharmacol Ther.* sept 2021;44(5):733-44.
17. Unseld E, Krishna DR, Fischer C, Klotz U. Detection of desmethyldiazepam and diazepam in brain of different species and plants. *Biochem Pharmacol.* 1 août 1989;38(15):2473-8.
18. Unseld E, Klotz U. Benzodiazepines: Are They of Natural Origin? *Pharm Res.* 1 janv 1989;6(1):1-3.
19. Wildmann J, Möhler H, Vetter W, Ranalder U, Schmidt K, Maurer R. Diazepam and N-desmethyldiazepam are found in rat brain and adrenal and may be of plant origin. *J Neural Transm.* 1987;70(3-4):383-98.
20. Wildmann J, Vetter W, Ranalder UB, Schmidt K, Maurer R, Möhler H. Occurrence of pharmacologically active benzodiazepines in trace amounts in wheat and potato. *Biochem Pharmacol.* 1 oct 1988;37(19):3549-59.
21. Grandjean, Crettol Wavre, Vandenberghe, Ansermot, Sibailly, Dubath, et al. Tableau comparatif des benzodiazépines et agonistes aux récepteurs des benzodiazépines [Internet]. 2020 [cité 27 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.chuv.ch/fileadmin/sites/dp/documents/dp-uppc-comparatif-benzodiazepines.pdf>
22. Ministère des solidarités et de la santé. Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 30 oct 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
23. Résumé des caractéristiques du produit - VICTAN 2 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 27 déc 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68104411&typedoc=R>
24. VIDAL [Internet]. [cité 3 janv 2024]. Flumazénil : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/flumazenil-4136.html>
25. ANSM. Etat des lieux de la consommation des benzodiazepines en France. avr 2017;

26. Résumé des caractéristiques du produit - SERESTA 10 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 30 oct 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68269975&typedoc=R>
27. Griffin CE, Kaye AM, Bueno FR, Kaye AD. Benzodiazepine Pharmacology and Central Nervous System–Mediated Effects. *Ochsner J.* 2013;13(2):214-23.
28. Dinis-Oliveira RJ. Metabolic profile of oxazepam and related benzodiazepines: clinical and forensic aspects. *Drug Metabolism Reviews.* 2 oct 2017;49(4):451-63.
29. Jouany JM. Nuisance et écologie. Les actualités pharmaceutiques. juin 1971 [cité 3 janv 2024]; Disponible sur: https://www.echosciences-grandest.fr/uploads/attachment/attached_file/23339130/Jouany1971_NuisancesetEcologie__compressed.pdf
30. Vasseur P, Masfaraud JF, Blaise C. Ecotoxicology, revisiting its pioneers. *Environ Sci Pollut Res.* janv 2021;28(4):3852-7.
31. Vasseur P. Les fondements de l'écotoxicologie française. Fiche thématique N°22. 2019;
32. Carson R. *Silent Spring*. Houghton Mifflin. 1962.
33. Bouissou-Schurtz C, Houeto P, Guerbet M, Bachelot M, Casellas C, Mauclaire AC, et al. Ecological risk assessment of the presence of pharmaceutical residues in a French national water survey. *Regulatory Toxicology and Pharmacology.* août 2014;69(3):296-303.
34. De BJ, Hansen BG, Johansson S, Luotamo M, Munn SJ, Musset C, et al. JRC Publications Repository. 2002 [cité 6 janv 2024]. Technical Guidance Document on risk Assessment. Part 1. Part 2. Disponible sur: <https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC23785>
35. Larsson DGJ, de Pedro C, Paxeus N. Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals. *J Hazard Mater.* 30 sept 2007;148(3):751-5.
36. Boxall ABA, Fogg LA, Blackwell PA, Blackwell P, Kay P, Pemberton EJ, et al. Veterinary Medicines in the Environment. In: *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology* [Internet]. New York, NY: Springer; 2004 [cité 11 sept 2023]. p. 1-91. (Reviews of Environmental Contamination and Toxicology). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/0-387-21729-0_1
37. Calisto V, Esteves VI. Psychiatric pharmaceuticals in the environment. *Chemosphere.* 1 nov 2009;77(10):1257-74.
38. de Jesus Gaffney V, Cardoso VV, Cardoso E, Teixeira AP, Martins J, Benoliel MJ, et al. Occurrence and behaviour of pharmaceutical compounds in a Portuguese wastewater

- treatment plant: Removal efficiency through conventional treatment processes. *Environ Sci Pollut Res*. 1 juin 2017;24(17):14717-34.
39. Cunha D, Kuznetsov A, Araujo J, De Santis Neves R, Archanjo B, Canela M, et al. Optimization of Benzodiazepine Drugs Removal from Water by Heterogeneous Photocatalysis Using TiO₂/Activated Carbon Composite. *Water, Air, & Soil Pollution*. 16 juin 2019;230:141.
 40. Cunha DL, de Araujo FG, Marques M. Psychoactive drugs: occurrence in aquatic environment, analytical methods, and ecotoxicity-a review. *Environ Sci Pollut Res Int*. nov 2017;24(31):24076-91.
 41. Golovko O, Kumar V, Fedorova G, Randak T, Grabic R. Seasonal changes in antibiotics, antidepressants/psychiatric drugs, antihistamines and lipid regulators in a wastewater treatment plant. *Chemosphere*. 1 sept 2014;111:418-26.
 42. Calisto V, Domingues MRM, Esteves VI. Photodegradation of psychiatric pharmaceuticals in aquatic environments – Kinetics and photodegradation products. *Water Research*. nov 2011;45(18):6097-106.
 43. Klaminder J, Brodin T, Sundelin A, Anderson NJ, Fahlman J, Jonsson M, et al. Long-Term Persistence of an Anxiolytic Drug (Oxazepam) in a Large Freshwater Lake. *Environ Sci Technol*. 1 sept 2015;49(17):10406-12.
 44. ANSES A nationale de sécurité sanitaire alimentation environnement, travail. Rapport sur la campagne nationale d'occurrence des résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine -Ressources en eaux brutes et eaux traitées [Internet]. 2011 janv [cité 13 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/rapport-sur-la-campagne-nationale-d%E2%80%99occurrence-des-r%C3%A9sidus-de-m%C3%A9dicaments-dans-les-eaux-0>
 45. Hummel D, Löffler D, Fink G, Ternes TA. Simultaneous determination of psychoactive drugs and their metabolites in aqueous matrices by liquid chromatography mass Spectrometry. *Environ Sci Technol*. 1 déc 2006;40(23):7321-8.
 46. INERIS - Portail Substances Chimiques, accueil [Internet]. [cité 11 janv 2024]. Disponible sur: <https://substances.ineris.fr/fr/>
 47. Vulliet E, Cren-Olivé C. Screening of pharmaceuticals and hormones at the regional scale, in surface and groundwaters intended to human consumption. *Environ Pollut*. oct 2011;159(10):2929-34.
 48. Camilleri J, Baudot R, Wiest L, Vulliet E, Cren-Olivé C, Daniele G. Multiresidue fully automated online SPE-HPLC-MS/MS method for the quantification of endocrine-disrupting and pharmaceutical compounds at trace level in surface water. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*. 2 janv 2015;95(1):67-81.

49. Mazzitelli JY, Budzinski H, Cachot J, Geffard O, Marty P, Chiffre A, et al. Evaluation of psychiatric hospital wastewater toxicity: what is its impact on aquatic organisms? *Environ Sci Pollut Res*. 1 sept 2018;25(26):26090-102.
50. González Alonso S, Catalá M, Maroto RR, Gil JLR, de Miguel ÁG, Valcárcel Y. Pollution by psychoactive pharmaceuticals in the Rivers of Madrid metropolitan area (Spain). *Environment International*. 1 févr 2010;36(2):195-201.
51. Aminot Y, Litrico X, Chambolle M, Arnaud C, Pardon P, Budzinski H. Development and application of a multi-residue method for the determination of 53 pharmaceuticals in water, sediment, and suspended solids using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem*. 1 nov 2015;407(28):8585-604.
52. Sundelin A. Psychotherapeutic drugs in lake sediment Accumulation and persistence of benzodiazepines in the sediment of Lake Ekoln. 2013.
53. Gunnarsson L, Jauhainen A, Kristiansson E, Nerman O, Larsson DGJ. Evolutionary conservation of human drug targets in organisms used for environmental risk assessments. *Environ Sci Technol*. 1 août 2008;42(15):5807-13.
54. Brodin T, Piovan S, Fick J, Klaminder J, Heynen M, Jonsson M. Ecological effects of pharmaceuticals in aquatic systems—impacts through behavioural alterations. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 19 nov 2014;369(1656):20130580.
55. Lagesson A, Fahlman J, Brodin T, Fick J, Jonsson M, Byström P, et al. Bioaccumulation of five pharmaceuticals at multiple trophic levels in an aquatic food web - Insights from a field experiment. *Science of The Total Environment*. 15 oct 2016;568:208-15.
56. Granger Joly de Boissel P, Gonzalez P, Buleté A, Daffe G, Clérandeau C, Vulliet E, et al. An innovative and integrative assay for toxicity testing using individual fish embryos. Application to oxazepam. *Chemosphere*. 1 août 2017;181:468-77.
57. Chiffre A, Clérandeau C, Dwoinikoff C, Le Bihanic F, Budzinski H, Geret F, et al. Psychotropic drugs in mixture alter swimming behaviour of Japanese medaka (*Oryzias latipes*) larvae above environmental concentrations. *Environ Sci Pollut Res*. 1 mars 2016;23(6):4964-77.
58. Pohl J, Ahrens L, Carlsson G, Golovko O, Norrgren L, Weiss J, et al. Embryotoxicity of ozonated diclofenac, carbamazepine, and oxazepam in zebrafish (*Danio rerio*). *Chemosphere*. 7 mars 2019;225:191-9.
59. Klaminder J, Jonsson M, Fick J, Sundelin A, Brodin T. The conceptual imperfection of aquatic risk assessment tests: highlighting the need for tests designed to detect therapeutic effects of pharmaceutical contaminants. *Environ Res Lett*. août 2014;9(8):084003.

60. Saaristo M, Lagesson A, Bertram MG, Fick J, Klaminder J, Johnstone CP, et al. Behavioural effects of psychoactive pharmaceutical exposure on European perch (*Perca fluviatilis*) in a multi-stressor environment. *Sci Total Environ*. 10 mars 2019;655:1311-20.
61. Brodin T, Nordling J, Lagesson A, Klaminder J, Hellström G, Christensen B, et al. Environmental relevant levels of a benzodiazepine (oxazepam) alters important behavioral traits in a common planktivorous fish, (*Rutilus rutilus*). *J Toxicol Environ Health A*. 2017;80(16-18):963-70.
62. Hellström G, Klaminder J, Finn F, Persson L, Alanära A, Jonsson M, et al. GABAergic anxiolytic drug in water increases migration behavior in salmon. *Nature Communications*. 6 déc 2016;7:13460.
63. Kubec J, Hossain M, Grabicova K, Randak T, Kouba A, Grabic R, et al. Oxazepam Alters the Behavior of Crayfish at Diluted Concentrations, Venlafaxine Does Not. *Water*. 24 janv 2019;11:196.
64. Lebreton M, Sire S, Carayon JL, Malgouyres JM, Vignet C, G  ret F, et al. Low concentrations of oxazepam induce feeding and molecular changes in *Radix balthica* juveniles. *Aquatic Toxicology*. 1 janv 2021;230:105694.
65. Lebreton M, Malgouyres JM, Carayon JL, Bonnafé E, Geret F. Effects of the anxiolytic benzodiazepine oxazepam on freshwater gastropod reproduction: a prospective study. *Ecotoxicology*. 1 nov 2021;30:1-13.
66. Trudeau VL, Spanswick D, Fraser EJ, Larivière K, Crump D, Chiu S, et al. The role of amino acid neurotransmitters in the regulation of pituitary gonadotropin release in fish. *Biochem Cell Biol*. 2 avr 2000;78(3):241-59.
67. EMA. Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use [Internet]. 2006 [cité 11 janv 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-environmental-risk-assessment-medicinal-products-human-use-first-version_en.pdf
68. Figui  re R, Waara S, Ahrens L, Golovko O. Risk-based screening for prioritisation of organic micropollutants in Swedish freshwater. *Journal of Hazardous Materials*. 5 mai 2022;429:128302.
69. Research C for DE and. Drug Disposal: FDA's Flush List for Certain Medicines. FDA [Internet]. 10 janv 2020 [cité 11 sept 2023]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/disposal-unused-medicines-what-you-should-know/drug-disposal-fdas-flush-list-certain-medicines>
70. Khan U, Bloom RA, Nicell JA, Laurenson JP. Risks associated with the environmental release of pharmaceuticals on the U.S. Food and Drug Administration « flush list ». *Sci Total Environ*. 31 déc 2017;609:1023-40.

71. Médicaments Périmés, non utilisés à rapporter en pharmacie | Cyclamed [Internet]. 2018 [cité 5 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.cyclamed.org/>
72. « Opération spéciale Epicurieux » en vidéo avec Jamy pour sensibiliser le public sur les Médicaments Non Utilisés | Cyclamed [Internet]. 2023 [cité 5 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.cyclamed.org/operation-speciale-epicurieux-en-video-avec-jamy-pour-sensibiliser-le-public-sur-les-medicaments-non-utilises-11428/>
73. Etat de Vaud. Bilans 2021 de l'épuration vaudoise [Internet]. [cité 12 janv 2024]. Disponible sur: https://www.vd.ch/fileadmin/user_upload/themes/environnement/eau/fichiers_pdf/DIREV_PRE/Bilans_2021_de_l_%C3%A9puration_vaudoise.pdf
74. ToxmateLab - Multi-species long term behavior monitoring - ViewPoint [Internet]. [cité 5 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.viewpoint.fr/product/other-species/long-term-behavior-monitoring/toxmatelab>
75. Mon soutien psy : Le dispositif de remboursement des séances chez le psychologue | Ministère de la Santé [Internet]. [cité 6 janv 2024]. Disponible sur: <https://monsoutienpsy.sante.gouv.fr/>
76. D'ici 2025, tous les étudiants auront une formation à la transition écologique - L'Etudiant [Internet]. [cité 8 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.letudiant.fr/etudes/d-ici-2025-tous-les-etudiants-auront-une-formation-a-la-transition-ecologique.html>
77. Stumm-Zollinger E, Fair GM. Biodegradation of steroid hormones. J Water Pollut Control Fed. nov 1965;37(11):1506-10.
78. Hignite C, Azarnoff DL. Drugs and drug metabolites as environmental contaminants: chlorophenoxyisobutyrate and salicylic acid in sewage water effluent. Life Sci. 15 janv 1977;20(2):337-41.
79. Desbrow C, Routledge EJ, Brighty GC, Sumpter JP, Waldock M. Identification of Estrogenic Chemicals in STW Effluent. 1. Chemical Fractionation and in Vitro Biological Screening. Environ Sci Technol. 1 juin 1998;32(11):1549-58.
80. Glassmeyer ST, Furlong ET, Kolpin DW, Cahill JD, Zaugg SD, Werner SL, et al. Transport of chemical and microbial compounds from known wastewater discharges: potential for use as indicators of human fecal contamination. Environ Sci Technol. 15 juill 2005;39(14):5157-69.
81. Togola A, Budzinski H. Multi-residue analysis of pharmaceutical compounds in aqueous samples. J Chromatogr A. 4 janv 2008;1177(1):150-8.
82. Ulvi A, Aydın S, Aydın ME. Fate of selected pharmaceuticals in hospital and municipal wastewater effluent: occurrence, removal, and environmental risk assessment. Environ Sci Pollut Res Int. oct 2022;29(50):75609-25.

83. Olkkola KT, Ahonen J. Midazolam and Other Benzodiazepines. In: Schüttler J, Schwilden H, éditeurs. *Modern Anesthetics* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2008 [cité 12 sept 2023]. p. 335-60. (*Handbook of Experimental Pharmacology*; vol. 182). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-74806-9_16
84. Turna J, Zhang J, Lamberti N, Patterson B, Simpson W, Francisco AP, et al. Anxiety, depression and stress during the COVID-19 pandemic: Results from a cross-sectional survey. *Journal of Psychiatric Research*. 1 mai 2021;137:96-103.
85. Vindegaard N, Benros ME. COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain Behav Immun*. oct 2020;89:531-42.
86. García MLN, Martínez PF, Bretón EF, Martínez Alfonso MM, Gil PS. Psychotropic consumption before and during COVID-19 in Asturias, Spain. *BMC Public Health*. 15 mars 2023;23(1):494.
87. Ministère écologie énergie territoires. Ministères Écologie Énergie Territoires. 2023 [cité 30 oct 2023]. Assainissement. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/assainissement>
88. Gros M, Petrović M, Barceló D. Development of a multi-residue analytical methodology based on liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) for screening and trace level determination of pharmaceuticals in surface and wastewaters. *Talanta*. 15 nov 2006;70(4):678-90.
89. Coquery M, Choubert JM, Miège C. Synthèse des travaux du projet AMPERES [Internet]. 2009. Disponible sur: <http://projetamperes.cemagref.fr/>.
90. Besse JP, Barreto C, Garric J. Exposure Assessment of Pharmaceuticals and Their Metabolites in the Aquatic Environment: Application to the French Situation and Preliminary Prioritization. *Human and Ecological Risk Assessment*. 29 juill 2008;14.
91. Ternes TA. Analytical methods for the determination of pharmaceuticals in aqueous environmental samples. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 1 août 2001;20(8):419-34.
92. Fick J, Brodin T, Heynen M, Klaminder J, Jonsson M, Grabicova K, et al. Screening of benzodiazepines in thirty European rivers. *Chemosphere*. 1 juin 2017;176:324-32.
93. Calisto V, Domingues MRM, Esteves VI. Photodegradation of psychiatric pharmaceuticals in aquatic environments – Kinetics and photodegradation products. *Water Research*. 15 nov 2011;45(18):6097-106.
94. Brodin T, Fick J, Jonsson M, Klaminder J. Dilute Concentrations of a Psychiatric Drug Alter Behavior of Fish from Natural Populations. *Science*. 15 févr 2013;339(6121):814-5.
95. Huerta B, Margiotta-Casaluci L, Rodríguez-Mozaz S, Scholze M, Winter MJ, Barceló D, et al. Anti-anxiety drugs and fish behavior: Establishing the link between internal

- concentrations of oxazepam and behavioral effects. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 2016;35(11):2782-90.
96. Cervený D, Brodin T, Cisar P, McCallum ES, Fick J. Bioconcentration and behavioral effects of four benzodiazepines and their environmentally relevant mixture in wild fish. *Science of The Total Environment*. 1 févr 2020;702:134780.
97. Gust M, Gagné F, Berlioz-Barbier A, Besse JP, Buronfosse T, Tournier M, et al. Caged mudsnail *Potamopyrgus antipodarum* (Gray) as an integrated field biomonitoring tool: Exposure assessment and reprotoxic effects of water column contamination. *Water Research*. 1 mai 2014;54:222-36.
98. Bose APH, Brodin T, Cervený D, McCallum ES. Uptake, depuration, and behavioural effects of oxazepam on activity and foraging in a tropical snail (*Melanoides tuberculata*). *Environmental Advances*. 1 juill 2022;8:100187.
99. Mazzitelli JY. Évaluation de la toxicité de molécules médicamenteuses par une étude des réponses comportementales, physiologiques et transcriptomiques d'un mollusque dulçaquicole (*Radix balthica*) et d'un plathelminthe (*Schmidtea polychroa*) [Internet] [phdthesis]. Université Toulouse le Mirail - Toulouse II; 2017 [cité 10 août 2023]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-02042344>
100. Médicaments délivrés par les pharmacies de ville par classe ATC - Medic'AM - 2012 à 2023 (série labellisée) | L'Assurance Maladie [Internet]. 2023 [cité 11 sept 2023]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/medicaments-classe-atc-medicam>
101. Les résultats des recensements de la population | Insee [Internet]. [cité 28 août 2023]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/information/2008354>
102. Arc provençal | Gest'eau [Internet]. [cité 25 août 2023]. Disponible sur: <https://www.gesteau.fr/sage/arc-provencal>
103. Site hydrométrique - Y412 2020 : L'Arc à Berre-l'Étang - Séries de mesures | SCHAPI - HydroPortail [Internet]. [cité 25 août 2023]. Disponible sur: <https://www.hydro.eaufrance.fr/sitehydro/Y4122020/series>
104. Site hydrométrique - Y411 5020 : La Luynes à Aix-en-Provence [Pioline] - Fiche de synthèse - Données hydrologiques de synthèse | SCHAPI - HydroPortail [Internet]. [cité 6 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.hydro.eaufrance.fr/sitehydro/Y4115020/synthese>
105. Sandre. La luynes [Y4110500] - Cours d'eau selon la version Carthage 2017 [Internet]. [cité 28 août 2023]. Disponible sur: https://www.sandre.eaufrance.fr/geo/CoursEau_Carthage2017/Y4110500
106. Accréditations | Laboratoire analyse eau, environnement, agroalimentaire [Internet]. [cité 6 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.groupecarso.com/accreditations/>

107. Dorosz. 40ème. 1965 p.
108. Assurance Maladie. Benzodiazepines [Internet]. 2014. Disponible sur: https://www.omedit-normandie.fr/media-files/4838/memo_benzo_cnam_10_2014.pdf
109. Pétursson H. The benzodiazepine withdrawal syndrome. *Addiction*. nov 1994;89(11):1455-9.
110. Accueil | SNDS [Internet]. [cité 26 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.snds.gouv.fr/SNDS/Accueil>
111. Weill A, Drouin J, Desplas D, Cuenot F, Dray-Spira R, Zureik M. Usage des médicaments de ville en France durant l'épidémie de la Covid-19 - point de situation jusqu'au 25 avril 2021. Etude pharmaco-épidémiologique à partir des données de remboursement du SNDS. EPI-PHARE (Groupement d'intérêt scientifique ANSM-Cnam) [Internet]. 2021 mai [cité 26 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.epi-phare.fr/rapports-etudes-et-publications/covid-19-usage-des-medicaments-de-ville-en-france-rapport4/>
112. World Health Organization. Mental Health and COVID-19: Early evidence of the pandemic's impact: Scientific Brief [Internet]. 2022. Disponible sur: [WHO/2019-nCoV/Sci_Brief/Mental_health/2022.1](https://www.who.int/publications/m/item/mental-health-and-covid-19)
113. Fédération de pêche des Bouches du Rhône. Zone de pêche Aix-en-Provence [Internet]. [cité 6 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.peche13.fr/4973-aix-en-provence.htm>
114. Löffler D, Römbke J, Meller M, Ternes TA. Environmental fate of pharmaceuticals in water/sediment systems. *Environ Sci Technol*. 15 juill 2005;39(14):5209-18.
115. Baromètre annuel : les Français et le déménagement 2023 [Internet]. [cité 14 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.officiel-demenagement.com/l-entreprise/relations-presse/barometre-francais-demenagement-2023>
116. Lebreton M, Malgouyres JM, Carayon JL, Bonnafé E, Gélet F. Effects of the anxiolytic benzodiazepine oxazepam on freshwater gastropod reproduction: a prospective study. *Ecotoxicology*. nov 2021;30(9):1880-92.
117. Klaminder J, Jonsson M, Leander J, Fahlman J, Brodin T, Fick J, et al. Less anxious salmon smolt become easy prey during downstream migration. *Science of The Total Environment*. 15 oct 2019;687:488-93.
118. Garcia-Galan MJ, Sordet M, Buleté A, Garric J, Vulliet E. Evaluation of the influence of surfactants in the bioaccumulation kinetics of sulfamethoxazole and oxazepam in benthic invertebrates. *Sci Total Environ*. 15 août 2017;592:554-64.

119. Aparicio-Simón B, Piñón M, Racotta R, Racotta I. Neuroendocrine and metabolic responses of Pacific whiteleg shrimp *Litopenaeus vannamei* exposed to acute handling stress. *Aquaculture*. 7 janv 2010;298:308-14.
120. Vossen LE, Červený D, Sen Sarma O, Thörnqvist PO, Jutfelt F, Fick J, et al. Low concentrations of the benzodiazepine drug oxazepam induce anxiolytic effects in wild-caught but not in laboratory zebrafish. *Sci Total Environ*. 10 févr 2020;703:134701.
121. Fahlman J, Hellström G, Jonsson M, Fick JB, Rosvall M, Klaminder J. Impacts of Oxazepam on Perch (*Perca fluviatilis*) Behavior: Fish Familiarized to Lake Conditions Do Not Show Predicted Anti-anxiety Response. *Environ Sci Technol*. 16 mars 2021;55(6):3624-33.

Conclusions générales

Les médicaments sont connus pour être rejetés dans l'environnement par plusieurs voies telles que les stations d'épuration des eaux usées (STEU), l'industrie ou l'élevage. L'augmentation de la consommation de certains d'entre eux, ainsi que les voies possibles de bioaccumulation, représentent un risque émergent réel. Les études d'écotoxicologie et de toxicologie environnementale sont fondamentales pour surveiller les niveaux de contamination et évaluer les risques associés pour les espèces aquatiques exposées ainsi que pour l'Homme. Dans ce travail, nous avons concentré notre attention sur une classe d'anxiolytiques, les benzodiazépines, qui sont identifiées dans les échantillons environnementaux aqueux depuis deux décennies. Ces produits pharmaceutiques sont connus pour leur capacité à influencer le comportement de différentes espèces aquatiques, même à de très faibles concentrations, ce qui montre l'importance d'évaluer les contaminations et les effets de celles-ci.

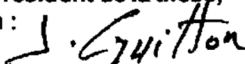
Dans l'article présent dans ce manuscrit, des données libres de droits provenant du site Naiade.fr (<https://naiades.eaufrance.fr/>) ont été analysées. Une rétrospective sur 8 années - de 2015 à 2022 - sur les concentrations environnementales d'oxazépam a été réalisée. Il s'agit d'une molécule anxiolytique qui est une molécule mère mais également un métabolite de trois autres médicaments : prazépam, diazépam et clorazépate dipotassique. La rivière de l'Arc et son bassin versant sont le lieu d'étude de cette recherche. Il s'agit d'un cours d'eau prenant sa source dans le Var et se jetant dans l'étang de Berre. Elle draine entre autres la ville d'Aix-en-Provence d'environ cent cinquante mille habitants. Les données publiques de la base de données de l'assurance maladie française (<https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/>) ont été analysées afin de corrélérer les concentrations d'oxazépam dans les échantillons d'eau de surface avec leur consommation par l'Homme. La base de données Medic'AM informe sur le nombre de boîtes de médicaments qui ont été remboursées dans les pharmacies d'officine au cours de la période sélectionnée, ici l'oxazépam et les molécules apparentées.

Cette étude souligne que sur un total de 252 échantillons analysés au fil des ans dans la rivière de l'Arc, tous contiennent de l'oxazépam. Les concentrations retrouvées oscillent entre quelques nanogramme et plusieurs centaines de nanogramme par litre. En outre, une augmentation statistiquement significative de

la moyenne d'oxazépam dans les échantillons d'eau des années 2021 et 2022 par rapport aux années précédentes a été mise en évidence. De même, les moyennes des concentrations au niveau des points d'échantillonnages sont significativement supérieures sur la période 2020-2022 comparée la période 2015-2019. En ce qui concerne le nombre de boîtes de médicaments (molécule mère et molécule d'intérêt) remboursées, une nette augmentation apparaît en 2020 et persiste depuis. Les raisons potentielles de ces résultats sont discutées dans ce manuscrit. La crise du Covid-2019 a conduit à une augmentation de l'anxiété dans la population mondiale, y compris en France et pourrait être une explication de l'augmentation de la prise en charge du trouble anxieux et des concentrations environnementales d'oxazépam. Les essais de différents laboratoires montrent les effets de cette molécule, à des concentrations plus élevées que celles retrouvées dans notre étude, sur le comportement de différentes espèces aquatiques. Cependant, ces tests sont faits sur des périodes restreintes et rarement sur la vie entière des organismes modèles. Nos résultats montrent que l'écosystème de ce bassin versant est exposé de manière continue et des études complémentaires en mésocosme seraient à prévoir.

Ce travail de recherche s'inscrit dans la stratégie « One Health » introduite dans les années 2000 par l'Organisation Mondiale de la Santé. L'article présenté a pour objectif d'être accessible pour les professionnels de santé acteurs du médicament tels que les médecins, les pharmaciens etc. Il pourra également permettre d'aider à sensibiliser la population sur les conséquences de la prise de molécules thérapeutiques en incluant le milieu récepteur final au-delà de l'humain : l'environnement.

Le Président de la thèse,

Nom : 

Signature :



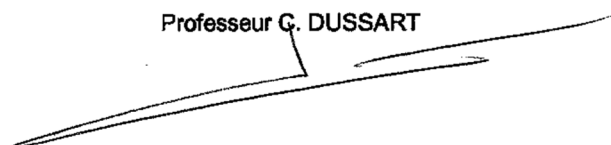
Vu et permis d'imprimer, Lyon, le

12 JAN. 2024

Vu, le Directeur de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,

Professeur G. DUSSART



Bibliographie

1. Bianchi V, El Anbassi S. Médicaments [Internet]. 3ème édition. 2023 [cité 12 déc 2023]. 208 p. (Prépa Pharma). Disponible sur: <https://www.deboecksuperieur.com/ouvrage/9782807350397-medicaments>
2. WHO. Troubles mentaux [Internet]. 2022 [cité 11 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
3. WHO. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://covid19.who.int>
4. WHO. Mental Health and COVID-19: Early evidence of the pandemic's impact: Scientific brief, 2 March 2022 [Internet]. 2022 [cité 11 déc 2023]. Disponible sur: https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Mental_health-2022.1
5. Médicaments délivrés par les pharmacies de ville par classe ATC - Medic'AM - 2012 à 2023 (série labellisée) | L'Assurance Maladie [Internet]. 2023 [cité 12 sept 2023]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/medicaments-classe-atc-medicam>
6. Oaks JL, Gilbert M, Virani MZ, Watson RT, Meteyer CU, Rideout BA, et al. Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature*. févr 2004;427(6975):630-3.
7. Purdom CE, Hardiman PA, Bye VVJ, Eno NC, Tyler CR, Sumpter JP. Estrogenic Effects of Effluents from Sewage Treatment Works. *Chemistry and Ecology*. 1 janv 1994;8(4):275-85.
8. Bienvenue sur Naïades | Naïades [Internet]. [cité 22 août 2023]. Disponible sur: <https://naiades.eaufrance.fr/>
9. Sandre. L'arc [Y4--0200] - Cours d'eau selon la version Carthage 2017 [Internet]. [cité 25 août 2023]. Disponible sur: https://www.sandre.eaufrance.fr/geo/CoursEau_Carthage2017/Y4--0200
10. Académie nationale de Pharmacie. Médicaments et environnement. 2019 mars.
11. Wick J. The History of Benzodiazepines. *The Consultant Pharmacist*. 1 sept 2013;28(9):538-48.
12. Sigel E, Ernst M. The Benzodiazepine Binding Sites of GABAA Receptors. *Trends in Pharmacological Sciences*. 1 juill 2018;39(7):659-71.
13. Kaplan K, Hunsberger HC. Benzodiazepine-induced anterograde amnesia: detrimental side effect to novel study tool. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2023 [cité 26 déc 2023];14. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2023.1257030>

14. Sieghart W. Structure and pharmacology of gamma-aminobutyric acidA receptor subtypes. *Pharmacol Rev.* juin 1995;47(2):181-234.
15. Eaddy JL. Chapter 76 - Prescription and Over-the-Counter Medications. In: Miller PM, éditeur. *Principles of Addiction* [Internet]. San Diego: Academic Press; 2013 [cité 8 janv 2024]. p. 755-66. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123983367000760>
16. Schenk I, Machnik M, Broussou D, Meuly A, Roques BB, Lallemand E, et al. Kinetic disposition of diazepam and its metabolites after intravenous administration of diazepam in the horse: Relevance for doping control. *J Vet Pharmacol Ther.* sept 2021;44(5):733-44.
17. Unseld E, Krishna DR, Fischer C, Klotz U. Detection of desmethyldiazepam and diazepam in brain of different species and plants. *Biochem Pharmacol.* 1 août 1989;38(15):2473-8.
18. Unseld E, Klotz U. Benzodiazepines: Are They of Natural Origin? *Pharm Res.* 1 janv 1989;6(1):1-3.
19. Wildmann J, Möhler H, Vetter W, Ranalder U, Schmidt K, Maurer R. Diazepam and N-desmethyldiazepam are found in rat brain and adrenal and may be of plant origin. *J Neural Transm.* 1987;70(3-4):383-98.
20. Wildmann J, Vetter W, Ranalder UB, Schmidt K, Maurer R, Möhler H. Occurrence of pharmacologically active benzodiazepines in trace amounts in wheat and potato. *Biochem Pharmacol.* 1 oct 1988;37(19):3549-59.
21. Grandjean, Crettol Wavre, Vandenberghe, Ansermot, Sibailly, Dubath, et al. Tableau comparatif des benzodiazépines et agonistes aux récepteurs des benzodiazépines [Internet]. 2020 [cité 27 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.chuv.ch/fileadmin/sites/dp/documents/dp-uppc-comparatif-benzodiazepines.pdf>
22. Ministère des solidarités et de la santé. Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 30 oct 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
23. Résumé des caractéristiques du produit - VICTAN 2 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 27 déc 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68104411&typedoc=R>
24. VIDAL [Internet]. [cité 3 janv 2024]. Flumazénil : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/flumazenil-4136.html>
25. ANSM. Etat des lieux de la consommation des benzodiazepines en France. avr 2017;

26. Résumé des caractéristiques du produit - SERESTA 10 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 30 oct 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68269975&typedoc=R>
27. Griffin CE, Kaye AM, Bueno FR, Kaye AD. Benzodiazepine Pharmacology and Central Nervous System–Mediated Effects. *Ochsner J.* 2013;13(2):214-23.
28. Dinis-Oliveira RJ. Metabolic profile of oxazepam and related benzodiazepines: clinical and forensic aspects. *Drug Metabolism Reviews.* 2 oct 2017;49(4):451-63.
29. Jouany JM. Nuisance et écologie. Les actualités pharmaceutiques. juin 1971 [cité 3 janv 2024]; Disponible sur: https://www.echosciences-grandest.fr/uploads/attachment/attached_file/23339130/Jouany1971_NuisancesetEcologie__compressed.pdf
30. Vasseur P, Masfaraud JF, Blaise C. Ecotoxicology, revisiting its pioneers. *Environ Sci Pollut Res.* janv 2021;28(4):3852-7.
31. Vasseur P. Les fondements de l'écotoxicologie française. Fiche thématique N°22. 2019;
32. Carson R. *Silent Spring*. Houghton Mifflin. 1962.
33. Bouissou-Schurtz C, Houeto P, Guerbet M, Bachelot M, Casellas C, Mauclaire AC, et al. Ecological risk assessment of the presence of pharmaceutical residues in a French national water survey. *Regulatory Toxicology and Pharmacology.* août 2014;69(3):296-303.
34. De BJ, Hansen BG, Johansson S, Luotamo M, Munn SJ, Musset C, et al. JRC Publications Repository. 2002 [cité 6 janv 2024]. Technical Guidance Document on risk Assessment. Part 1. Part 2. Disponible sur: <https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC23785>
35. Larsson DGJ, de Pedro C, Paxeus N. Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals. *J Hazard Mater.* 30 sept 2007;148(3):751-5.
36. Boxall ABA, Fogg LA, Blackwell PA, Blackwell P, Kay P, Pemberton EJ, et al. Veterinary Medicines in the Environment. In: *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology* [Internet]. New York, NY: Springer; 2004 [cité 11 sept 2023]. p. 1-91. (Reviews of Environmental Contamination and Toxicology). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/0-387-21729-0_1
37. Calisto V, Esteves VI. Psychiatric pharmaceuticals in the environment. *Chemosphere.* 1 nov 2009;77(10):1257-74.
38. de Jesus Gaffney V, Cardoso VV, Cardoso E, Teixeira AP, Martins J, Benoliel MJ, et al. Occurrence and behaviour of pharmaceutical compounds in a Portuguese wastewater

- treatment plant: Removal efficiency through conventional treatment processes. *Environ Sci Pollut Res.* 1 juin 2017;24(17):14717-34.
39. Cunha D, Kuznetsov A, Araujo J, De Santis Neves R, Archanjo B, Canela M, et al. Optimization of Benzodiazepine Drugs Removal from Water by Heterogeneous Photocatalysis Using TiO₂/Activated Carbon Composite. *Water, Air, & Soil Pollution.* 16 juin 2019;230:141.
 40. Cunha DL, de Araujo FG, Marques M. Psychoactive drugs: occurrence in aquatic environment, analytical methods, and ecotoxicity-a review. *Environ Sci Pollut Res Int.* nov 2017;24(31):24076-91.
 41. Golovko O, Kumar V, Fedorova G, Randak T, Grabic R. Seasonal changes in antibiotics, antidepressants/psychiatric drugs, antihistamines and lipid regulators in a wastewater treatment plant. *Chemosphere.* 1 sept 2014;111:418-26.
 42. Calisto V, Domingues MRM, Esteves VI. Photodegradation of psychiatric pharmaceuticals in aquatic environments – Kinetics and photodegradation products. *Water Research.* nov 2011;45(18):6097-106.
 43. Klaminder J, Brodin T, Sundelin A, Anderson NJ, Fahlman J, Jonsson M, et al. Long-Term Persistence of an Anxiolytic Drug (Oxazepam) in a Large Freshwater Lake. *Environ Sci Technol.* 1 sept 2015;49(17):10406-12.
 44. ANSES A nationale de sécurité sanitaire alimentation environnement, travail. Rapport sur la campagne nationale d'occurrence des résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine -Ressources en eaux brutes et eaux traitées [Internet]. 2011 janv [cité 13 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/rapport-sur-la-campagne-nationale-d%E2%80%99occurrence-des-r%C3%A9sidus-de-m%C3%A9dicaments-dans-les-eaux-0>
 45. Hummel D, Löffler D, Fink G, Ternes TA. Simultaneous determination of psychoactive drugs and their metabolites in aqueous matrices by liquid chromatography mass Spectrometry. *Environ Sci Technol.* 1 déc 2006;40(23):7321-8.
 46. INERIS - Portail Substances Chimiques, accueil [Internet]. [cité 11 janv 2024]. Disponible sur: <https://substances.ineris.fr/fr/>
 47. Vulliet E, Cren-Olivé C. Screening of pharmaceuticals and hormones at the regional scale, in surface and groundwaters intended to human consumption. *Environ Pollut.* oct 2011;159(10):2929-34.
 48. Camilleri J, Baudot R, Wiest L, Vulliet E, Cren-Olivé C, Daniele G. Multiresidue fully automated online SPE-HPLC-MS/MS method for the quantification of endocrine-disrupting and pharmaceutical compounds at trace level in surface water. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry.* 2 janv 2015;95(1):67-81.

49. Mazzitelli JY, Budzinski H, Cachot J, Geffard O, Marty P, Chiffre A, et al. Evaluation of psychiatric hospital wastewater toxicity: what is its impact on aquatic organisms? *Environ Sci Pollut Res*. 1 sept 2018;25(26):26090-102.
50. González Alonso S, Catalá M, Maroto RR, Gil JLR, de Miguel ÁG, Valcárcel Y. Pollution by psychoactive pharmaceuticals in the Rivers of Madrid metropolitan area (Spain). *Environment International*. 1 févr 2010;36(2):195-201.
51. Aminot Y, Litrico X, Chambolle M, Arnaud C, Pardon P, Budzinski H. Development and application of a multi-residue method for the determination of 53 pharmaceuticals in water, sediment, and suspended solids using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem*. 1 nov 2015;407(28):8585-604.
52. Sundelin A. Psychotherapeutic drugs in lake sediment Accumulation and persistence of benzodiazepines in the sediment of Lake Ekoln. 2013.
53. Gunnarsson L, Jauhainen A, Kristiansson E, Nerman O, Larsson DGJ. Evolutionary conservation of human drug targets in organisms used for environmental risk assessments. *Environ Sci Technol*. 1 août 2008;42(15):5807-13.
54. Brodin T, Piovan S, Fick J, Klaminder J, Heynen M, Jonsson M. Ecological effects of pharmaceuticals in aquatic systems—impacts through behavioural alterations. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 19 nov 2014;369(1656):20130580.
55. Lagesson A, Fahlman J, Brodin T, Fick J, Jonsson M, Byström P, et al. Bioaccumulation of five pharmaceuticals at multiple trophic levels in an aquatic food web - Insights from a field experiment. *Science of The Total Environment*. 15 oct 2016;568:208-15.
56. Granger Joly de Boissel P, Gonzalez P, Buleté A, Daffe G, Clérandeau C, Vulliet E, et al. An innovative and integrative assay for toxicity testing using individual fish embryos. Application to oxazepam. *Chemosphere*. 1 août 2017;181:468-77.
57. Chiffre A, Clérandeau C, Dwoinikoff C, Le Bihanic F, Budzinski H, Geret F, et al. Psychotropic drugs in mixture alter swimming behaviour of Japanese medaka (*Oryzias latipes*) larvae above environmental concentrations. *Environ Sci Pollut Res*. 1 mars 2016;23(6):4964-77.
58. Pohl J, Ahrens L, Carlsson G, Golovko O, Norrgren L, Weiss J, et al. Embryotoxicity of ozonated diclofenac, carbamazepine, and oxazepam in zebrafish (*Danio rerio*). *Chemosphere*. 7 mars 2019;225:191-9.
59. Klaminder J, Jonsson M, Fick J, Sundelin A, Brodin T. The conceptual imperfection of aquatic risk assessment tests: highlighting the need for tests designed to detect therapeutic effects of pharmaceutical contaminants. *Environ Res Lett*. août 2014;9(8):084003.

60. Saaristo M, Lagesson A, Bertram MG, Fick J, Klaminder J, Johnstone CP, et al. Behavioural effects of psychoactive pharmaceutical exposure on European perch (*Perca fluviatilis*) in a multi-stressor environment. *Sci Total Environ*. 10 mars 2019;655:1311-20.
61. Brodin T, Nordling J, Lagesson A, Klaminder J, Hellström G, Christensen B, et al. Environmental relevant levels of a benzodiazepine (oxazepam) alters important behavioral traits in a common planktivorous fish, (*Rutilus rutilus*). *J Toxicol Environ Health A*. 2017;80(16-18):963-70.
62. Hellström G, Klaminder J, Finn F, Persson L, Alanära A, Jonsson M, et al. GABAergic anxiolytic drug in water increases migration behavior in salmon. *Nature Communications*. 6 déc 2016;7:13460.
63. Kubec J, Hossain M, Grabicova K, Randak T, Kouba A, Grabic R, et al. Oxazepam Alters the Behavior of Crayfish at Diluted Concentrations, Venlafaxine Does Not. *Water*. 24 janv 2019;11:196.
64. Lebreton M, Sire S, Carayon JL, Malgouyres JM, Vignet C, G  ret F, et al. Low concentrations of oxazepam induce feeding and molecular changes in *Radix balthica* juveniles. *Aquatic Toxicology*. 1 janv 2021;230:105694.
65. Lebreton M, Malgouyres JM, Carayon JL, Bonnafé E, Geret F. Effects of the anxiolytic benzodiazepine oxazepam on freshwater gastropod reproduction: a prospective study. *Ecotoxicology*. 1 nov 2021;30:1-13.
66. Trudeau VL, Spanswick D, Fraser EJ, Larivière K, Crump D, Chiu S, et al. The role of amino acid neurotransmitters in the regulation of pituitary gonadotropin release in fish. *Biochem Cell Biol*. 2 avr 2000;78(3):241-59.
67. EMA. Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use [Internet]. 2006 [cité 11 janv 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-environmental-risk-assessment-medicinal-products-human-use-first-version_en.pdf
68. Figui  re R, Waara S, Ahrens L, Golovko O. Risk-based screening for prioritisation of organic micropollutants in Swedish freshwater. *Journal of Hazardous Materials*. 5 mai 2022;429:128302.
69. Research C for DE and. Drug Disposal: FDA's Flush List for Certain Medicines. FDA [Internet]. 10 janv 2020 [cité 11 sept 2023]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/disposal-unused-medicines-what-you-should-know/drug-disposal-fdas-flush-list-certain-medicines>
70. Khan U, Bloom RA, Nicell JA, Laurenson JP. Risks associated with the environmental release of pharmaceuticals on the U.S. Food and Drug Administration « flush list ». *Sci Total Environ*. 31 déc 2017;609:1023-40.

71. Médicaments Périmés, non utilisés à rapporter en pharmacie | Cyclamed [Internet]. 2018 [cité 5 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.cyclamed.org/>
72. « Opération spéciale Epicurieux » en vidéo avec Jamy pour sensibiliser le public sur les Médicaments Non Utilisés | Cyclamed [Internet]. 2023 [cité 5 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.cyclamed.org/operation-speciale-epicurieux-en-video-avec-jamy-pour-sensibiliser-le-public-sur-les-medicaments-non-utilises-11428/>
73. Etat de Vaud. Bilans 2021 de l'épuration vaudoise [Internet]. [cité 12 janv 2024]. Disponible sur: https://www.vd.ch/fileadmin/user_upload/themes/environnement/eau/fichiers_pdf/DIREV_PRE/Bilans_2021_de_l_%C3%A9puration_vaudoise.pdf
74. ToxmateLab - Multi-species long term behavior monitoring - ViewPoint [Internet]. [cité 5 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.viewpoint.fr/product/other-species/long-term-behavior-monitoring/toxmatelab>
75. Mon soutien psy : Le dispositif de remboursement des séances chez le psychologue | Ministère de la Santé [Internet]. [cité 6 janv 2024]. Disponible sur: <https://monsoutienpsy.sante.gouv.fr/>
76. D'ici 2025, tous les étudiants auront une formation à la transition écologique - L'Etudiant [Internet]. [cité 8 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.letudiant.fr/etudes/d-ici-2025-tous-les-etudiants-auront-une-formation-a-la-transition-ecologique.html>
77. Stumm-Zollinger E, Fair GM. Biodegradation of steroid hormones. J Water Pollut Control Fed. nov 1965;37(11):1506-10.
78. Hignite C, Azarnoff DL. Drugs and drug metabolites as environmental contaminants: chlorophenoxyisobutyrate and salicylic acid in sewage water effluent. Life Sci. 15 janv 1977;20(2):337-41.
79. Desbrow C, Routledge EJ, Brighty GC, Sumpter JP, Waldock M. Identification of Estrogenic Chemicals in STW Effluent. 1. Chemical Fractionation and in Vitro Biological Screening. Environ Sci Technol. 1 juin 1998;32(11):1549-58.
80. Glassmeyer ST, Furlong ET, Kolpin DW, Cahill JD, Zaugg SD, Werner SL, et al. Transport of chemical and microbial compounds from known wastewater discharges: potential for use as indicators of human fecal contamination. Environ Sci Technol. 15 juill 2005;39(14):5157-69.
81. Togola A, Budzinski H. Multi-residue analysis of pharmaceutical compounds in aqueous samples. J Chromatogr A. 4 janv 2008;1177(1):150-8.
82. Ulvi A, Aydın S, Aydın ME. Fate of selected pharmaceuticals in hospital and municipal wastewater effluent: occurrence, removal, and environmental risk assessment. Environ Sci Pollut Res Int. oct 2022;29(50):75609-25.

83. Olkkola KT, Ahonen J. Midazolam and Other Benzodiazepines. In: Schüttler J, Schwilden H, éditeurs. *Modern Anesthetics* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2008 [cité 12 sept 2023]. p. 335-60. (*Handbook of Experimental Pharmacology*; vol. 182). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-74806-9_16
84. Turna J, Zhang J, Lamberti N, Patterson B, Simpson W, Francisco AP, et al. Anxiety, depression and stress during the COVID-19 pandemic: Results from a cross-sectional survey. *Journal of Psychiatric Research*. 1 mai 2021;137:96-103.
85. Vindegaard N, Benros ME. COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain Behav Immun*. oct 2020;89:531-42.
86. García MLN, Martínez PF, Bretón EF, Martínez Alfonso MM, Gil PS. Psychotropic consumption before and during COVID-19 in Asturias, Spain. *BMC Public Health*. 15 mars 2023;23(1):494.
87. Ministère écologie énergie territoires. Ministères Écologie Énergie Territoires. 2023 [cité 30 oct 2023]. Assainissement. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/assainissement>
88. Gros M, Petrović M, Barceló D. Development of a multi-residue analytical methodology based on liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) for screening and trace level determination of pharmaceuticals in surface and wastewaters. *Talanta*. 15 nov 2006;70(4):678-90.
89. Coquery M, Choubert JM, Miège C. Synthèse des travaux du projet AMPERES [Internet]. 2009. Disponible sur: <http://projetamperes.cemagref.fr/>.
90. Besse JP, Barreto C, Garric J. Exposure Assessment of Pharmaceuticals and Their Metabolites in the Aquatic Environment: Application to the French Situation and Preliminary Prioritization. *Human and Ecological Risk Assessment*. 29 juill 2008;14.
91. Ternes TA. Analytical methods for the determination of pharmaceuticals in aqueous environmental samples. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 1 août 2001;20(8):419-34.
92. Fick J, Brodin T, Heynen M, Klaminder J, Jonsson M, Grabicova K, et al. Screening of benzodiazepines in thirty European rivers. *Chemosphere*. 1 juin 2017;176:324-32.
93. Calisto V, Domingues MRM, Esteves VI. Photodegradation of psychiatric pharmaceuticals in aquatic environments – Kinetics and photodegradation products. *Water Research*. 15 nov 2011;45(18):6097-106.
94. Brodin T, Fick J, Jonsson M, Klaminder J. Dilute Concentrations of a Psychiatric Drug Alter Behavior of Fish from Natural Populations. *Science*. 15 févr 2013;339(6121):814-5.
95. Huerta B, Margiotta-Casaluci L, Rodríguez-Mozaz S, Scholze M, Winter MJ, Barceló D, et al. Anti-anxiety drugs and fish behavior: Establishing the link between internal

- concentrations of oxazepam and behavioral effects. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 2016;35(11):2782-90.
96. Cervený D, Brodin T, Cisar P, McCallum ES, Fick J. Bioconcentration and behavioral effects of four benzodiazepines and their environmentally relevant mixture in wild fish. *Science of The Total Environment*. 1 févr 2020;702:134780.
 97. Gust M, Gagné F, Berlioz-Barbier A, Besse JP, Buronfosse T, Tournier M, et al. Caged mudsnail *Potamopyrgus antipodarum* (Gray) as an integrated field biomonitoring tool: Exposure assessment and reprotoxic effects of water column contamination. *Water Research*. 1 mai 2014;54:222-36.
 98. Bose APH, Brodin T, Cervený D, McCallum ES. Uptake, depuration, and behavioural effects of oxazepam on activity and foraging in a tropical snail (*Melanoides tuberculata*). *Environmental Advances*. 1 juill 2022;8:100187.
 99. Mazzitelli JY. Évaluation de la toxicité de molécules médicamenteuses par une étude des réponses comportementales, physiologiques et transcriptomiques d'un mollusque dulçaquicole (*Radix balthica*) et d'un plathelminthe (*Schmidtea polychroa*) [Internet] [phdthesis]. Université Toulouse le Mirail - Toulouse II; 2017 [cité 10 août 2023]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-02042344>
 100. Médicaments délivrés par les pharmacies de ville par classe ATC - Medic'AM - 2012 à 2023 (série labellisée) | L'Assurance Maladie [Internet]. 2023 [cité 11 sept 2023]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/medicaments-classe-atc-medicam>
 101. Les résultats des recensements de la population | Insee [Internet]. [cité 28 août 2023]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/information/2008354>
 102. Arc provençal | Gest'eau [Internet]. [cité 25 août 2023]. Disponible sur: <https://www.gesteau.fr/sage/arc-provencal>
 103. Site hydrométrique - Y412 2020 : L'Arc à Berre-l'Étang - Séries de mesures | SCHAPI - HydroPortail [Internet]. [cité 25 août 2023]. Disponible sur: <https://www.hydro.eaufrance.fr/sitehydro/Y4122020/series>
 104. Site hydrométrique - Y411 5020 : La Luynes à Aix-en-Provence [Pioline] - Fiche de synthèse - Données hydrologiques de synthèse | SCHAPI - HydroPortail [Internet]. [cité 6 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.hydro.eaufrance.fr/sitehydro/Y4115020/synthese>
 105. Sandre. La luynes [Y4110500] - Cours d'eau selon la version Carthage 2017 [Internet]. [cité 28 août 2023]. Disponible sur: https://www.sandre.eaufrance.fr/geo/CoursEau_Carthage2017/Y4110500
 106. Accréditations | Laboratoire analyse eau, environnement, agroalimentaire [Internet]. [cité 6 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.groupecarso.com/accreditations/>

107. Dorosz. 40ème. 1965 p.
108. Assurance Maladie. Benzodiazepines [Internet]. 2014. Disponible sur: https://www.omedit-normandie.fr/media-files/4838/memo_benzo_cnam_10_2014.pdf
109. Pétursson H. The benzodiazepine withdrawal syndrome. *Addiction*. nov 1994;89(11):1455-9.
110. Accueil | SNDS [Internet]. [cité 26 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.snds.gouv.fr/SNDS/Accueil>
111. Weill A, Drouin J, Desplas D, Cuenot F, Dray-Spira R, Zureik M. Usage des médicaments de ville en France durant l'épidémie de la Covid-19 - point de situation jusqu'au 25 avril 2021. Etude pharmaco-épidémiologique à partir des données de remboursement du SNDS. EPI-PHARE (Groupement d'intérêt scientifique ANSM-Cnam) [Internet]. 2021 mai [cité 26 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.epi-phare.fr/rapports-etudes-et-publications/covid-19-usage-des-medicaments-de-ville-en-france-rapport4/>
112. World Health Organization. Mental Health and COVID-19: Early evidence of the pandemic's impact: Scientific Brief [Internet]. 2022. Disponible sur: [WHO/2019-nCoV/Sci_Brief/Mental_health/2022.1](https://www.who.int/publications/m/item/mental-health-and-covid-19)
113. Fédération de pêche des Bouches du Rhône. Zone de pêche Aix-en-Provence [Internet]. [cité 6 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.peche13.fr/4973-aix-en-provence.htm>
114. Löffler D, Römbke J, Meller M, Ternes TA. Environmental fate of pharmaceuticals in water/sediment systems. *Environ Sci Technol*. 15 juill 2005;39(14):5209-18.
115. Baromètre annuel : les Français et le déménagement 2023 [Internet]. [cité 14 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.officiel-demenagement.com/l-entreprise/relations-presse/barometre-francais-demenagement-2023>
116. Lebreton M, Malgouyres JM, Carayon JL, Bonnafé E, Gélet F. Effects of the anxiolytic benzodiazepine oxazepam on freshwater gastropod reproduction: a prospective study. *Ecotoxicology*. nov 2021;30(9):1880-92.
117. Klaminder J, Jonsson M, Leander J, Fahlman J, Brodin T, Fick J, et al. Less anxious salmon smolt become easy prey during downstream migration. *Science of The Total Environment*. 15 oct 2019;687:488-93.
118. Garcia-Galan MJ, Sordet M, Buleté A, Garric J, Vulliet E. Evaluation of the influence of surfactants in the bioaccumulation kinetics of sulfamethoxazole and oxazepam in benthic invertebrates. *Sci Total Environ*. 15 août 2017;592:554-64.

119. Aparicio-Simón B, Piñón M, Racotta R, Racotta I. Neuroendocrine and metabolic responses of Pacific whiteleg shrimp *Litopenaeus vannamei* exposed to acute handling stress. *Aquaculture*. 7 janv 2010;298:308-14.
120. Vossen LE, Červený D, Sen Sarma O, Thörnqvist PO, Jutfelt F, Fick J, et al. Low concentrations of the benzodiazepine drug oxazepam induce anxiolytic effects in wild-caught but not in laboratory zebrafish. *Sci Total Environ*. 10 févr 2020;703:134701.
121. Fahlman J, Hellström G, Jonsson M, Fick JB, Rosvall M, Klaminder J. Impacts of Oxazepam on Perch (*Perca fluviatilis*) Behavior: Fish Familiarized to Lake Conditions Do Not Show Predicted Anti-anxiety Response. *Environ Sci Technol*. 16 mars 2021;55(6):3624-33.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

LICHTFOUSE Jeanne

**Prescription de benzodiazépines et contamination environnementale –
Analyse rétrospective (2015-2022)**

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2024, 72 p.

RESUME

Les troubles anxieux sont les plus répandus des troubles mentaux. Ils sont définis par l'Organisation Mondiale de la Santé comme « une peur et une inquiétude excessive et par des troubles du comportement connexes ». Pour traiter les symptômes de l'anxiété une famille de molécule se distingue : les benzodiazépines. Cependant, les médicaments sont considérés comme des polluants émergents depuis plusieurs années. Il est avéré qu'ils peuvent avoir des effets délétères sur les différents niveaux des réseaux trophiques.

L'objectif de ce travail est de constater l'importance des rejets des substances pharmaceutiques et de sensibiliser les acteurs du médicament, ainsi que le grand public, aux problématiques d'écotoxicologie et de toxicologie environnementale.

Dans un premier temps, un état de l'art des anxiolytiques, de leur découverte à leur pharmacocinétique, est présenté. Les sources des contaminations et leurs effets à des concentrations environnementale sur des organismes non-cibles sont également abordés.

Dans un deuxième temps, un article exposant les résultats de l'analyse de deux bases de données libre de droits (Naïade et Médic'AM) est proposé. Médic'AM partage le nombre de boîtes de médicament remboursé en pharmacie d'officine. Ici, quatre benzodiazépines ont été étudiées : oxazépam, diazépam, prazépam et clorazépate dipotassique. Naïade partage, entre autres, les données physico-chimiques des eaux de surface. Ici la concentration d'oxazépam sur un site d'étude donné a été recherché (L'Arc, une rivière du sud de la France).

Cette étude est une rétrospective sur 8 années allant de 2015 à 2022. Elle a été faite afin de constater les éventuelles variations des remboursements et des concentrations environnementales des anxiolytiques concernés. En outre, les années post pandémie de Covid-19 montrent des différences significatives dans la période étudiée. La littérature indique que la prévalence des troubles anxieux a augmenté. La présente analyse démontre que les remboursements et les concentrations environnementales semblent aller dans le même sens.

MOTS CLES

Benzodiazépine
Santé environnementale
Ecotoxicologie

JURY

M. GUITTON Jérôme, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Mme GIANNONI Patrizia, Maître de Conférences
Mme RAGON-ROURE Stéphanie, Docteur en Pharmacie
Mme LEFAIVRE Rachël, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE Jeudi 1^{er} février 2024

CONTACT jerome.guitton@univ-lyon1.fr / jeanne.lichfouse@unimes.fr