

## **Faculté de Pharmacie**

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 28 septembre 2023

Par Amélie JEAN

# **Résidus médicamenteux humains et environnement aquatique**

Thèse dirigée par Jean-Philippe BASLY

Examineurs :

M. Jean-Philippe BASLY, Maître de Conférences HDR, Chimie analytique et bromatologie, Faculté de Pharmacie de Limoges.

Mme. Catherine FAGNERE, Professeur, Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique, Faculté de Pharmacie de Limoges

M. Christophe DAGOT, Professeur, Directeur adjoint et responsable du département Eau & Environnement, Ecole Nationale Supérieure d'Ingénieurs de Limoges

M. Vincent SAVI, Pharmacien titulaire



## **Faculté de Pharmacie**

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 28 septembre 2023

Par Amélie JEAN

# **Résidus médicamenteux humains et environnement aquatique**

Thèse dirigée par Jean-Philippe BASLY

Examineurs :

M. Jean-Philippe BASLY, Maître de Conférences HDR, Chimie analytique et bromatologie, Faculté de Pharmacie de Limoges.

Mme. Catherine FAGNERE, Professeur, Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique, Faculté de Pharmacie de Limoges

M. Christophe DAGOT, Professeur, Directeur adjoint et responsable du département Eau & Environnement, Ecole Nationale Supérieure d'Ingénieur de Limoges

M. Vincent SAVI, Pharmacien titulaire



# Liste des enseignants

---

Le 1<sup>er</sup> septembre 2021

## Doyen de la Faculté

**Monsieur le Professeur COURTIoux Bertrand**

## Vice-doyen de la Faculté

**Monsieur LÉGER David, Maître de conférences**

## Assesseurs de la Faculté

**Monsieur le Professeur BATTU Serge**

**Monsieur le Professeur PICARD Nicolas**

## Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

<b>M. PICARD Nicolas</b>	Pharmacologie
<b>Mme ROGEZ Sylvie</b>	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
<b>M. SAINT-MARCOUX Franck</b>	Toxicologie

## Professeurs des Universités – Universitaires

<b>M. BATTU Serge</b>	Chimie analytique et bromatologie
<b>M. CARDOT Philippe</b>	Chimie analytique et bromatologie
<b>M. COURTIoux Bertrand</b>	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
<b>M. DESMOULIERE Alexis</b>	Physiologie
<b>M. DUROUX Jean-Luc</b>	Biophysique et mathématiques
<b>Mme FAGNÈRE Catherine</b>	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
<b>M. LIAGRE Bertrand</b>	Biochimie et biologie moléculaire
<b>Mme MAMBU Lengo</b>	Pharmacognosie
<b>M. TROUILLAS Patrick</b>	Biophysique et mathématiques
<b>Mme VIANA Marylène</b>	Pharmacie galénique

Amélie JEAN | Thèse d'exercice | Université de Limoges | 2023

## **Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires**

<b>M. BARRAUD Olivier (*)</b>	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
<b>Mme. CHAUZEIX Jasmine</b>	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
<b>M. JOST Jérémy</b>	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

## **Maitres de Conférences des Universités – Universitaires**

<b>M. BASLY Jean-Philippe (*)</b>	Chimie analytique et bromatologie
<b>Mme BEAUBRUN-GIRY Karine</b>	Pharmacie galénique
<b>Mme BÉGAUD Gaëlle</b>	Chimie analytique et bromatologie
<b>M. BILLET Fabrice</b>	Physiologie
<b>M. CALLISTE Claude</b>	Biophysique et mathématiques
<b>M. CHEMIN Guillaume</b>	Biochimie et biologie moléculaire
<b>Mme CLÉDAT Dominique</b>	Chimie analytique et bromatologie
<b>M. COMBY Francis</b>	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
<b>Mme COOK-MOREAU Jeanne</b>	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
<b>Mme DELEBASSÉE Sylvie</b>	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
<b>Mme DEMIOT Claire-Elise (*)</b>	Pharmacologie
<b>M. FABRE Gabin</b>	Biophysique et mathématiques
<b>M. FROISSARD Didier</b>	Botanique et cryptogamie
<b>Mme JAMBUT Anne-Catherine (*)</b>	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
<b>M. LABROUSSE Pascal (*)</b>	Botanique et cryptogamie
<b>Mme LAVERDET Betty</b>	Pharmacie galénique
<b>M. LAWSON Roland</b>	Pharmacologie
<b>M. LÉGER David</b>	Biochimie et biologie moléculaire

Amélie JEAN | Thèse d'exercice | Université de Limoges | 2023

<b>Mme MARRE-FOURNIER Françoise</b>	Biochimie et biologie moléculaire
<b>M. MERCIER Aurélien</b>	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
<b>Mme MILLOT Marion (*)</b>	Pharmacognosie
<b>Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia</b>	Pharmacie galénique
<b>Mme POUGET Christelle (*)</b>	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
<b>M. TOUBLET François-Xavier</b>	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
<b>M. VIGNOLES Philippe (*)</b>	Biophysique et mathématiques

**(\*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)**

**Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche**

<b>Mme AUDITEAU Émilie</b>	Épidémiologie, statistique, santé publique
----------------------------	--

**Enseignants d'anglais**

<b>M. HEGARTY Andrew</b>	Chargé de cours
<b>Mme VERCELLIN Karen</b>	Professeur certifié





*À mon grand-père,  
À ma grand-mère,*



## Remerciements

---

Je tiens tout particulièrement à remercier mon directeur de thèse, M. BASLY Jean-Philippe, d'avoir accepté de m'accompagner dans cette thèse, la dernière de sa carrière. Je le remercie pour son aide dans mes recherches, sa réactivité à mes mails et rendez-vous. Et d'avoir lu ce document un nombre incalculable de fois.

Je remercie M. DAGOT Christophe de m'avoir aiguillé au sein de ce travail, et de s'être rendu disponible pour m'aider.

J'exprime ma reconnaissance à Mme FAGNERE Catherine et M. SAVI Vincent pour avoir accepté de juger ce travail et participé à mon jury de soutenance.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour :

Mme ALLEMANE, Chargée d'étude et de formation à l'Office Internationale de l'Eau, qui m'a été d'une grande aide. Je tiens à la remercier de m'avoir accordé du temps au sein de nombreux échanges, d'avoir trouvé des interlocuteurs dans mon domaine d'étude quand personne n'a su me renseigner, et d'avoir permis de finaliser ce travail.

Mme METTOUX-PETCHIMOUTOU Anne-Paule, Chargée d'étude et de projets à l'Office Internationale de l'Eau, d'avoir accepté de partager ses résultats d'étude.

M. BETZER Laurent, Chargé d'étude et de formation à l'Office International de l'Eau, d'avoir accepté de partager ses diaporamas de formation.

M. BERTAUX Jordan, Ingénieur commercial Ecoflow Sud France chez Véolia, d'avoir accepté d'échanger sur ma problématique et répondu à mes questions.

M. et Mme MORICHON Pierre et Ninon d'avoir diffusé mon questionnaire au niveau national dans les officines, et de s'être investis personnellement dans ce travail.

Les secrétaires et présidents des syndicats de pharmaciens d'avoir accepté et diffusé mon questionnaire dans leur départements respectifs.

Je tiens également à remercier ma famille et mes amis d'avoir contribué de près ou de loin à ce travail, et de m'avoir soutenue durant toutes mes années d'étude.

## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Liste des abréviations

---

**ADME** : Administration, distribution, métabolisme, élimination

**AMM** : Autorisation de mise sur le marché

**ANC** : Assainissement non collectif

**ANEPF** : Association nationale des étudiants en pharmacie de France

**ANSM** : Agence nationale de sécurité du médicament

**ARS** : Agence régionale de santé

**BFP** : Bonne pratique de fabrication

**CAS** : American chemical society

**CE50** : Concentration efficace médiane

**CEC** : Concentration environnementale Critique

**CEP** : Comité d'experts nationale de priorisation

**CMR** : Cancérogène, mutagène, reprotoxique

**CNUED** : Conférence des Nations Unies sur l'environnement et le développement

**DASRIA** : Déchets d'activité de soins à risques infectieux et assimilés

**DCE** : Directive cadre sur l'eau

**DIMED** : Déchets issus du médicament

**E1** : Oestrone

**E2** : 17- $\beta$ -estradiol

**E3** : Estriol

**EE2** : Ethinylestradiol

**EH** : Equivalent Habitant

**EMA** : European Medicines Agency

**EPFL** : Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne

**ERA** : Evaluation du Risque pour l'Environnement

**HAD** : Hospitalisation à domicile

**HAS** : Haute Autorité de santé

**HPLC** : Chromatographie en phase liquide à haute performance

**INERIS** : Institut National de l'Environnement et des risques industriel

**IQVIA** : Multinationale américaine experte des données de santé

**LEEM** : Syndicat professionnel du milieu pharmaceutique

**MBBR** : Moving Bed Biofilm Réacteur

**MNU** : Médicament non utilisé

**MS** : Spectrométrie de masse

**NQE** : Normes de qualité environnementale

**OCDE** : Organisation de coopération et de développement économiques

**OCE** : Office for climat education

**OMS** : Organisation mondiale de la santé

**ONEMA** : Office national de l'eau et les milieux aquatiques

**ONG** : Organisation non gouvernementale

**PNEC** : Concentration prévue sans effet

**POCIS** : Pollar organic chemical integratine sampler

**PUI** : Pharmacie à usage intérieur

**RSE** : Responsabilité sociétale des entreprises

**SAGE** : Schéma d'aménagement et de gestion de l'eau

**TP** : Produit de transformation

**TROD** : Test rapide d'orientation diagnostique



## Table des matières

---

Contexte.....	1
Introduction .....	3
I. Répartition de la consommation des médicaments humains .....	7
I.1. En officine .....	7
I.2. A l'hôpital .....	12
II. Observations et conséquences environnementales.....	17
II.1. Les stations d'épuration .....	17
II.1.1. Fonctionnement.....	17
II.1.2. Les limites des traitements d'une station d'épuration .....	21
II.2. Méthodes d'analyse .....	24
II.2.1. Substances concernées et priorisation .....	24
II.2.2. Méthodes de prélèvement de l'eau .....	26
II.2.3. Analyses physico-chimiques.....	28
II.2.4. Analyses biologiques.....	31
II.2.5. Les limites des méthodes d'analyse .....	32
II.3. Concentration selon les eaux .....	34
II.3.1. Concentration dans les eaux de rivière.....	34
II.3.2. Concentration dans les eaux souterraines.....	35
II.3.3. Concentrations dans les eaux marines .....	36
II.3.3.1. Zones côtières, baies et mers peu profondes.....	36
II.3.3.2. Haute mer .....	37
II.4. Conséquences sur la faune et la flore aquatique.....	39
II.4.1. Disparition des invertébrés .....	39
II.4.2. Perturbation de la reproduction.....	41
II.4.2.1. Les oestrogènes .....	41
II.4.2.2. Les progestatifs.....	42
II.4.3. Modification des comportements de survie .....	43
III. Les solutions et l'éducation.....	47
III.1. Les solutions .....	47
III.1.1. Gestion industrielle .....	47
III.1.1.1. La chimie verte.....	47
III.1.1.2. La législation .....	50
III.1.1.3. La fédération européenne des associations et des industries pharmaceutiques .....	52
III.1.1.4. L'évolution des bonnes pratiques de fabrication .....	53
III.1.2. Gestion officinale .....	54
III.1.2.1. Cyclamed.....	54
III.1.2.2. Délivrance à l'unité des antibiotiques .....	55
III.1.2.3. Médicament à dispensation adaptée .....	58
III.1.2.4. La prévention .....	59
III.1.2.5. L'indice PBT et l'indice de risque.....	61
III.1.2.6. Création d'un nouveau marché du médicament : la redistribution des MNU.....	62
III.1.3. Gestion hospitalière .....	62
III.1.3.1. Gestion des médicaments non utilisés .....	63
III.1.3.2. Les médicaments cytotoxiques et cytostatiques .....	63

III.1.3.3. Les médicaments non cytotoxiques et non cytostatiques .....	64
III.1.3.4. Les médicaments issus de la médecine nucléaire et radiopharmacie.....	64
III.1.3.5. Les médicaments issus des essais cliniques.....	65
III.1.3.6. Les stupéfiants .....	65
III.1.3.7. Traitement des effluents hospitaliers .....	69
III.1.3.8. Collecte des sécrétions .....	69
III.1.3.9. Intégration de nouveaux critères à l'achat des médicaments .....	70
III.1.3.10. Evaluation des résultats thérapeutiques suite à une prescription .....	70
III.1.3.11. Amélioration du logiciel d'aide à la prescription .....	71
III.1.3.12. Proposition d'une méthode de substitution de molécules dangereuses pour l'environnement aquatique (projet SIPIBEL-RILACT).....	71
III.1.4. Autres méthodes .....	73
III.1.4.1. La médecine personnalisée .....	74
III.1.4.2. Masques et gestes barrières .....	75
III.1.4.3. Les toilettes séparées .....	76
III.1.4.4. Les nouvelles technologies dans les stations d'épuration.....	78
III.1.4.5. L'Ecotaxe et autres plans financiers .....	81
III.2. Education.....	82
III.2.1. La population générale .....	82
III.2.1.1. Etude sociologique.....	83
III.2.1.2. Outils de communication, état des lieux .....	85
III.2.1.3. Expérimentation .....	88
III.2.1.4. Propositions de projets.....	89
III.2.2. Les étudiants en santé .....	90
III.2.3. Les professionnels de santé .....	92
III.2.3.1. Une formation à la prise de poste.....	92
III.2.3.2. Le développement professionnel continu .....	93
Conclusion .....	97
Références bibliographiques .....	99
Annexes .....	107
Serment De Galien.....	129



## Table des illustrations

---

Figure 1 : Ventas en officines en unité standard par habitant, de 2009 à 2021 [17].	7
Figure 2 : Fréquence à laquelle les français se rendent en pharmacie pour acheter des médicaments en 2015 [18].	8
Figure 3 : Evaluation des ventes en officines et de la consommation à l'hôpital de médicaments 2017-2021 [17].	9
Figure 4 : Part des français consommant des médicaments tous les jours en France de 2012 à 2019 [19].	9
Figure 5 : Distribution de la consommation de médicaments par aire thérapeutique pour cinq pays européens [17].	10
Figure 6 : Nombre et effectif par quinzaines des délivrances sur ordonnances de médicaments antidépresseurs et anxiolytiques 2018, 2019, 2020 et 2021 [20] avec :	11
Figure 7 : Evolution de la consommation de médicaments à l'hôpital entre 2017 et 2021 [17].	12
Figure 8 : Principe de fonctionnement d'une station d'épuration [21].	18
Figure 9 : Répartition des stations de traitement des eaux usées urbaines par niveau de traitement et par tranche d'obligation à laquelle l'agglomération est soumise, en 2018 [27].	20
Figure 10 : Comparaison de la contamination réelle d'un échantillonnage ponctuel versus passif [41].	27
Figure 11 : Répartition des sites d'échantillonnage, selon la classe de qualité de l'Indice Poisson Rivière (IPR), sur la période 2016-2017 (en %) [49].	32
Figure 12 : Les rôles respectifs des éléments de qualité dans la classification de l'état écologique, conformément aux termes de DCE (définitions normatives de l'annexe V.1.2) [51].	33
Figure 13 : Ecotoxicité d'antibiotiques couramment utilisés vis-à-vis de différents groupes d'organisme en fonction des concentrations efficace médiane (CE50) [59].	39
Figure 14 : Répartition mondiale des œstrogènes dans les eaux fluviales et de surface [61].	41
Figure 15 : Logigramme de tri des différents DIMED dans les établissements avec ou sans PUI [85].	68
Figure 16 : Nombre par quinzaine des délivrances sur ordonnances d'antibiotiques en 2018, 2019, 2020, 2021 – comparaison observée sur attendu [20].	76
Figure 17 : La théorie du comportement planifiée considère que les changements de comportement résultent d'une intention de l'individu qui est elle-même influencée par trois facteurs [109].	83
Figure 18 : Etude des axes motivationnels favorisant le retour des MNU à l'officine à Limoges [95].	84
Figure 19 : Connaissance de la problématique des résidus médicamenteux dans les eaux [95].	85

Figure 20 : Répartition des réseaux sociaux en fonction de l'âge. ....	87
Figure 21 : Etat des lieux de la connaissance du dispositif Cyclamed à Limoges en 2015 [95] .....	87
Figure 22 : Répartition des habitants ne connaissant pas Cyclamed par catégories d'âges, à Limoges en 2015 [95]. ....	88
Figure 23 : Schéma de la démarche d'autoévaluation continue [92]. ....	93
Figure 24 : Répartition de l'âge des participants. ....	94

## Table des tableaux

---

Tableau 1 : Rendement d'élimination pour les boues activées (pour les molécules quantifiées à plus de 100 ng/L dans les eaux usées brutes), selon la synthèse AMPERES, 2010.....	22
Tableau 2 : Nombre de substances (classées par groupe) détectées à une concentration supérieur à 0.1 µg/L en sortie des différents traitements de la station d'épuration de Lausanne en Suisse en 2011. (Le dosage d'ozone était de 6,7 mgO <sub>3</sub> /L et le dosage de charbon actif de 20 mgCAP/L)[30].....	23
Tableau 3 : Décision d'exécution (UE) n° 2018/840 de la Commission du 05/06/18 établissant une liste de vigilance relative aux substances soumises à surveillance à l'échelle de l'Union dans le domaine de la politique de l'eau en vertu de la directive 2008/105/CE du Parlement européen et du Conseil et abrogeant la décision d'exécution (UE) 2015/495 de la Commission. ....	29
Tableau 4 : Décision d'exécution (UE) 2020/1161 de la Commission du 4 août 2020 établissant une liste de vigilance relative aux substances soumises à surveillance à l'échelle de l'Union dans le domaine de la politique de l'eau en vertu de la directive 2008/105/CE du Parlement européen et du Conseil. ....	30
Tableau 5 : Extrait des concentrations des molécules pharmaceutiques en fonction de leur PNEC dans les eaux marines [57]. Avec LOQ : Limite de quantification et MDL : Limite de détection minimale. ....	38
Tableau 6 : Comparaison de la CE50 des antibiotiques et de leur concentration dans les eaux [60]. ....	40
Tableau 7 : Liste des 22 classes thérapeutiques pouvant bénéficier d'une dispensation adaptée. Source : Vidal .....	58
Tableau 8 : Différentes sources de DIMED identifiées dans les établissements [88]. ....	66
Tableau 9 : Les recommandations de la valeur seuil de l'indice BCF [92].....	72
Tableau 10 : Avantages et inconvénients des différentes options pour traiter les résidus pharmaceutiques dans les stations d'épurations [11].....	79



## Contexte

---

L'Histoire de l'industrie pharmaceutique commence dès la fin du XVIII<sup>e</sup> siècle. Auparavant, le pharmacien avait uniquement une activité botanique. C'est au XVI<sup>e</sup> siècle que le domaine de la chimie se développe et s'impose comme un support de développement durable au sein du secteur du médicament.

Une des étapes clés dans l'Histoire de l'industrie pharmaceutique est la loi Germinal de 1803. Elle est à l'origine de l'obligation d'un pharmacien responsable au sein de l'industrie pharmaceutique. La production industrielle, dès la fin du XVIII<sup>e</sup> siècle, est fondée sur les préparations chimiques standardisées. La découverte des principes actifs au sein des plantes, notamment suite aux travaux de Pelletier sur la quinine et Robiquet sur la codéine, permettent le développement de cette industrie. Ils créent en 1830, la Maison des produits chimiques. Progressivement, cela permet une ouverture à grande échelle de l'industrie pharmaceutique à partir de la première moitié du XIX<sup>e</sup> siècle. En effet, ces nouvelles substances isolées des plantes mettent en difficulté le pharmacien d'officine qui ne peut réaliser lui-même l'extraction et l'isolement de ces molécules actives. Nous rentrons alors dans l'ère de l'industrialisation.

De multiples entreprises, essentiellement de petite taille, sont alors créées et coexistent jusqu'en 1920. La Première Guerre mondiale permet d'identifier plusieurs difficultés au sein de l'industrie pharmaceutique. L'une d'entre elles concerne l'absence de quantité suffisante de nombreux médicaments suite à une faible production. En cause, l'absence de recherche active suffisante et d'industrie chimique puissante pouvant subvenir aux besoins sur le champ de bataille. Il est développé à la sortie de la Guerre 1914-1918 des formations pratiques en chimie. La recherche et le développement sont désormais réalisés au sein des entreprises et plus seulement dans le cadre universitaire. Durant l'entre-deux guerres, la consommation de spécialités pharmaceutiques s'accroît. Un statut est créé suite à une loi de 1941. Il est alors réalisé une différenciation entre les spécialités commerciales avec des annonces publicitaires à visée du grand public, et les spécialités médicales prescrites par le médecin. Durant les Trente Glorieuses, l'évolution de l'industrie pharmaceutique s'accélère. Le développement de nouveaux médicaments est durant cette période, en plein essor ainsi que leur consommation notamment suite aux séquelles de la Guerre. La création et la généralisation de l'assurance maladie permet alors de financer cette demande de soins. Cela a donc permis un accès à la population des molécules plus coûteuses (antibiotiques, vitamines, hormones, corticoïdes et antihistaminiques). Le public accorde progressivement plus d'attention à leur santé et cela d'autant plus que désormais les progrès permettent de mieux soigner. Le budget des ménages entre 1950 et 1960 destiné à la pharmacie double durant cette période pour atteindre 2,2 % [1]. Le prix des médicaments ayant peu varié durant cette période, il est estimé un volume d'achat multiplié par trois. Cette croissance de la consommation a également été encouragée par la croissance démographique suite aux natalités ayant des besoins importants en santé. La diversité de l'offre médicamenteuse, la protection sociale, le baby-boom et l'augmentation de l'activité économique du pays sont un ensemble de facteurs ayant contribué à la surconsommation médicamenteuse.

La consommation des produits pharmaceutiques a peu à peu évolué au cours des décennies et n'a cessé d'augmenter. On observe, une mutation des modes de vie avec l'utilisation excessive d'excitants comme le tabac et l'alcool, ainsi que l'augmentation du stress au sein

de la population. Certains médicaments jusqu'alors en usage restreint, comme les benzodiazépines, ont été prescrits de manière plus fréquente et intensive à la population générale. De plus, avec le vieillissement de la population sont apparues des maladies chroniques, avec un essor des maladies cardio-vasculaires, mais également une demande importante d'accès au confort. La douleur physique et psychique est de moins en moins bien tolérée, tout comme les effets indésirables des médicaments ne sont plus acceptés. Cette exigence pousse donc les industries pharmaceutiques à développer de nouveaux médicaments. L'industrie pharmaceutique devient alors le 6<sup>e</sup> marché mondial avec une croissance annuelle moyenne de 5 % [2]. Elle produit aujourd'hui plus de 4 000 principes actifs humains et vétérinaires confondus. Grâce aux nouvelles technologies, aux avancées et découvertes scientifiques, cette industrie continue de se développer. A l'aide de techniques plus performantes dans le domaine analytique, de nombreux produits pharmaceutiques ont été identifiés dans divers milieux à l'échelle mondiale comme les eaux, les sols et l'air.

L'Europe met en place ses premières normes environnementales appliquées aux usages de l'eau (baignade, eau potable) entre 1970 et 1990. A cette même période, la France créa le 1<sup>er</sup> ministère de l'environnement en 1971 et établit en 1992 la 2<sup>e</sup> loi sur l'eau conciliant développement économique et gestion qualitative de l'eau. Ce dispositif de traitement des eaux est insuffisant pour obtenir ces ressources en bon état. Emerge alors la Direction de l'eau. Cette dernière s'ajoute aux différents acteurs créés lors de la 1<sup>ère</sup> loi sur l'eau qui consiste en sa gestion *via* 6, puis 12 grands bassins (découpage géographique). On retrouve quatre acteurs : le Comité de bassin (gestion des politiques et actions à mener ainsi que la lutte contre la pollution), l'Agence de l'eau (établissement public de l'Etat percevant les redevances des usagers de l'eau associé à la pollution émise ainsi qu'une aide pour l'exécution des travaux de lutte contre la pollution), le Préfet coordinateur de bassin et l'instance nationale qui est le comité national de l'eau. Afin de parvenir à cet objectif de dépollution des eaux, de nouvelles lois sont adoptées. La 3<sup>e</sup> loi sur l'eau et les milieux aquatiques, actée en 2006 (LEMA) a apporté deux avancées conceptuelles majeures : la reconnaissance du droit à l'eau pour tous et la prise en compte de l'adaptation au changement climatique dans la gestion des ressources en eau. Ce texte central de la politique française met en œuvre la Directive Cadre sur l'Eau (DCE) en France, texte adopté depuis 2000 en Europe, afin de reconquérir la qualité biologique, chimique et physique des eaux (rivières, lacs, eaux souterraines, littoraux) et de veiller au bon fonctionnement écologique des milieux aquatiques associés. LEMA est ensuite renforcé par la loi Grenelle en 2009 avec de nombreux plans nationaux. Comme par exemple, le plan national sur les résidus médicamenteux de 2010 à 2015 afin « d'acquérir les connaissances scientifiques et techniques relatives à la présence, au devenir et aux effets de ces médicaments sur l'environnement et sur la santé humaine ». Ce plan traite également de la « gestion des risques environnementaux et sanitaires afin de contrôler et réduire les émissions de résidus pharmaceutiques dans l'environnement mais aussi de renforcer et structurer les actions de recherche » [3]. Ce plan est actuellement poursuivi dans le Plan national micropolluant 2016-2021, reconduit tous les 6 ans jusqu'à l'obtention des résultats souhaités.

L'eau fait l'objet d'un des Objectifs de Développement Durable (l'ODD n°6), cela lui permet d'occuper une place privilégiée au sein des discussions internationales. Les « Perspectives de l'environnement de L'OCE à l'horizon de 2050 » mettent en relief de nombreux axes dans la gestion de l'eau qu'il devient urgent de traiter. L'eau devient un défi majeur pour les prochaines années.

## Introduction

---

Un cours d'eau est considéré en bon état lorsqu'il « permet une vie animale et végétale riche et variée, s'il contient peu de produits toxiques et qu'il dispose d'une quantité suffisante d'eau pour satisfaire les usages des humains mais aussi les besoins des milieux naturels, des animaux et des végétaux qui y habitent » [4]. Cette notion est citée pour la première fois en 1992 au Sommet de la Terre à Rio, aussi appelé conférence des Nations Unies sur l'environnement et le développement (CNUED). Ces rencontres décennales entre dirigeants politiques, diplomates, scientifiques, représentants des médias et des organisations non gouvernementales (ONG), ont pour but de concilier l'impact des activités socio-économiques humaines et l'environnement, en définissant des moyens de stimulation du développement durable au niveau mondial [5].

Quatre causes principales sont responsables de la dégradation d'un cours d'eau. Les pollutions liées aux rejets des polluants et d'eaux usées non traitées, les pollutions liées aux pratiques de l'agriculture intensive, les constructions et aménagements de l'Homme qui modifient la morphologie des cours d'eau, ainsi que des prélèvements trop importants de cette ressource. Ce dernier entraîne une diminution du débit des écoulements naturels portant préjudice aux espèces [4]. Nous nous intéresserons ici à la première cause citée soit : les pollutions liées aux rejets des polluants et d'eaux usées non traitées, et plus particulièrement la présence des résidus médicamenteux humains.

Pour mieux comprendre l'origine de la présence des molécules pharmaceutiques à destination humaine dans le milieu aquatique, il est nécessaire de retracer le cycle de vie du médicament. Le cycle de vie du médicament est composé de plusieurs étapes.

Dans un premier temps, il s'agit de la recherche et du développement par les industries pharmaceutiques. La recherche fondamentale va permettre la découverte d'une molécule d'intérêt thérapeutique. A cette dernière s'en suit une phase d'évaluation préclinique qui consiste à évaluer les effets et la toxicité de la molécule sur des animaux, des modèles cellulaires et informatiques. Puis, une fois les résultats obtenus concluants, le médicament est évalué sur l'aspect clinique. Il s'agit de l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité chez l'Homme sur des personnes volontaires [6]. Ce sont les essais cliniques. Dans cette première partie de recherche et de développement, nous pouvons distinguer plusieurs sources de pollution. Les solvants et les résidus chimiques polluants suite à la recherche fondamentale constituent les eaux de procédés après des opérations d'extraction, et se retrouvent dans les eaux de déchet. Il existe une deuxième source de pollution médicamenteuse en industrie, il s'agit des eaux de lavage des cuves de mélange lors de la mise en forme du médicament. Durant son processus de fabrication, une industrie pharmaceutique rejette en moyenne 1 à 5 % de produit fini qui correspond à plusieurs tonnes [7]. Malgré un traitement important effectué sur ces eaux, des traces de ces substances peuvent être retrouvées.

Dans la seconde partie de recherche et de développement, suite à l'administration animale puis humaine de ces néo médicaments, tout le médicament n'est pas entièrement absorbé par l'organisme. Après avoir successivement subi les phases d'administration, de distribution, de métabolisme et enfin de d'élimination (ADME), le médicament va avoir ou non plusieurs modifications selon sa structure chimique. On estime d'un médicament absorbé, qu'environ 50 à 90 % de ce dernier seront excrétés et inchangés [8]. Les formes inchangées (molécules actives) et ses métabolites seront excrétés principalement par la voie urinaire et la voie biliaire, appelé également voie intestinale [9]. Concernant la voie urinaire, la filtration glomérulaire est

un phénomène purement passif, indépendant des pressions exercées autour du glomérule. L'excrétion va s'effectuer selon la dimension des molécules, laissant passer toutes les substances inférieures à 65 000 Daltons. Malgré que la fraction fixée aux protéines plasmatiques soit un facteur limitant de la filtration glomérulaire, car seule la fraction libre peut être filtrée, ceci ne change en rien la problématique environnementale. La quantité éliminée sera tôt ou tard présente dans les eaux usées. Contrairement à la filtration glomérulaire, la filtration tubulaire est un phénomène actif. En effet, cette dernière va utiliser des transporteurs et de l'énergie ce qui rend ce système saturable. Ce système est utilisé par exemple par la pénicilline, les antiviraux ou la metformine. La seconde voie d'élimination est biliaire. Elle permet d'éliminer les molécules métabolisées ou non par les hépatocytes. D'autres voies d'élimination existent même si elles sont plus accessoires. Il y a notamment l'élimination pulmonaire qui concerne les produits volatils comme les anesthésiques par exemple [9]. Il existe de nombreux paramètres d'élimination comme la clairance plasmatique ou la demi-vie d'élimination du médicament, mais ces paramètres n'influencent pas la pollution des eaux usées.

Dans la conception du dossier pour l'Autorisation de Mise sur le Marché du médicament (AMM), il existe depuis 2006 une rubrique concernant l'étude environnementale évaluant la toxicité de la substance sur le milieu naturel [10]. En effet, le volet « Evaluation du risque pour l'Environnement » (ERA) fait désormais partie des critères d'évaluation d'un médicament par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA). Cette nouvelle réglementation ne s'applique que sur les nouveaux médicaments[10]. Il n'existe aucune obligation d'évaluation de la toxicité environnementale pour les médicaments ayant déjà obtenu l'AMM. Il n'y aura donc pas d'interdiction à ce qu'un médicament ayant déjà obtenu l'AMM avant cette date soit produit et administré malgré sa forte toxicité. Actuellement, 88 % des médicaments humains n'ont pas de données complètes concernant leur toxicité sur le milieu naturel [11].

Après l'autorisation de mise sur le marché, les médicaments sont accessibles à la population avec ou sans ordonnance pour des pathologies aiguës ou chroniques. Nous retrouvons alors tout le système ADME avec une élimination dans les eaux usées beaucoup plus importante des résidus médicamenteux. Outre les quantités émises, certains mécanismes d'action sont également néfastes.

Ces micropolluants sont considérés comme étant des substances préoccupantes voire dangereuses pour l'environnement selon la communauté scientifique.

On regroupera sous le terme « résidus médicamenteux » : la molécule-mère, les métabolites excrétés par le corps humain ainsi que les métabolites environnementaux ayant subi des processus de transformation dans l'environnement sur les molécules excrétées [12].

Lors de ce travail, nous étudierons dans un premier temps la proportion des principaux traitements humains administrés en ville puis à l'hôpital que l'on retrouve sous forme de résidus dans l'eau. Nous nous concentrerons par la suite sur les observations environnementales. Après avoir étudié le fonctionnement et la réglementation d'une station d'épuration afin de comprendre les limites de ce système, nous identifierons l'impact biologique de ces résidus médicamenteux sur la flore et la faune aquatique. Afin de remédier à cette problématique, lors du dernier chapitre, des solutions seront proposées pour chacun des acteurs présents dans la vie d'un médicament.



## **Chapitre I**

# **REPARTITION DE LA CONSOMMATION DES MEDICAMENTS**



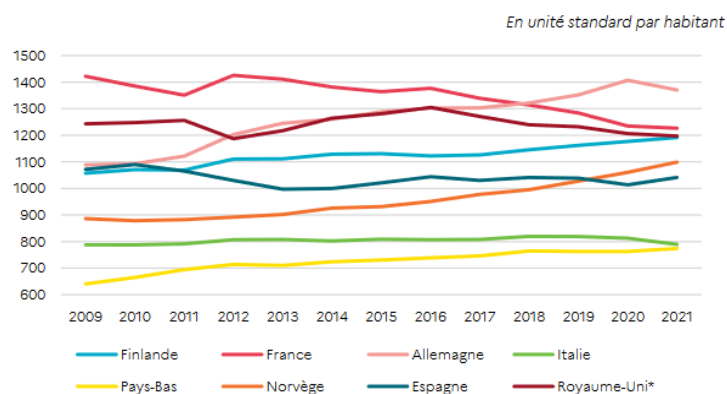
La consommation mondiale des médicaments est très hétérogène selon le niveau de développement de chaque pays. Dans son rapport de 2023, l'IQVIA observe une augmentation de 36 % de la consommation mondiale entre 2012 et 2021 [13]. Cette croissance est notamment due à un meilleur accès des produits pharmaceutiques aux populations des pays émergents. Malgré une absence de croissance en 2021-2022 suite à la pandémie de la Covid-19, l'IQVIA estime une augmentation en moyenne de 1,6 % par an entre 2023 et 2027 [13]. Excepté l'Afrique et le Moyen Orient où l'augmentation de la consommation de médicaments est en corrélation avec la croissance démographique, dans le reste du monde, c'est le nombre de médicaments par habitant qui augmente [13].

Pourtant, la France semble réaliser la démarche inverse en enregistrant une baisse ces dernières années.

### I.1. En officine

Le volume de médicaments délivrés ou vendus en officine peut avoir diverses origines. Il peut s'agir d'une délivrance suite à un conseil par le pharmacien, d'une prescription initiale pour une pathologie aiguë, d'un renouvellement pour une pathologie chronique, ou de l'automédication.

En seulement 14 ans (2000-2014), la consommation de produits pharmaceutiques dans l'Union Européenne par habitant a doublé voire presque triplé [14]. La France a longtemps été le premier consommateur de médicament en Europe et en 2017 est le 5<sup>e</sup> pays au monde [15]. Pourtant, l'étude menée en 2019 par IQVIA, pour le LEEM, a montré une diminution des consommations de médicaments de 16 % en France entre 2009 et 2019 [16]. Il s'agit du seul pays de l'Union Européenne dont la consommation a diminué. L'écart avec les autres pays européens s'est fortement réduit malgré la stabilité de certains et l'augmentation d'autres. Cependant, la France n'a gagné qu'une seule place dans le classement européen. Elle présente en 2019, un volume de 1 227 unités standard par habitant alors que malgré une augmentation, les Pays Bas n'atteignent pas les 800 unités standards par habitant (Figure 1).



\* Hors ventes ne passant pas par les officines, importantes au Royaume-Uni.  
Lecture > En France, en 2009, la vente en officines de médicaments était en moyenne de 1 422 unités standards par habitant. Elle est en 2021 de 1 227 unités standards.

Figure 1 : Ventes en officines en unité standard par habitant, de 2009 à 2021 [17].

Cette diminution est expliquée dès 2012 par la mise en place de campagnes de sensibilisation sur le bon usage du médicament ainsi qu'une campagne pour limiter la consommation d'antibiotiques [13]. Malgré ces efforts, la France est encore considérée comme un modèle de surconsommation. Parmi ces usages, l'achat de médicaments par les français se démarque majoritairement à une fréquence de « quelques fois par an » pour la moitié de la population, puis « quelques fois par mois » pour 37 % d'entre eux (Figure 2). Ce dernier peut se révéler inquiétant car la prise de médicaments n'est plus occasionnelle et cela peut mener à une surconsommation voire un mésusage.

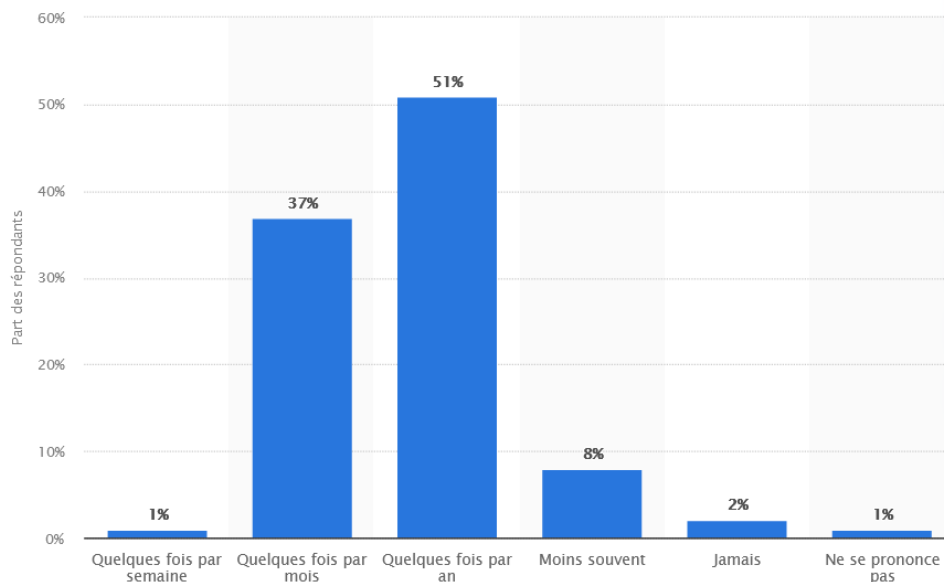


Figure 2 : Fréquence à laquelle les français se rendent en pharmacie pour acheter des médicaments en 2015 [18].

En ce qui concerne le traitement des pathologies aiguës, son évolution est principalement saisonnière. En effet, nous pouvons observer sur le graphique ci-dessous (Figure 3), une forte augmentation lors des premiers trimestres de chaque année représentée. La saison hivernale induit une baisse de l'immunité et des barrières physiologiques, la présence de virus résistants aux températures ainsi que l'augmentation de la promiscuité. L'ensemble de ces paramètres accroissent les pathologies aiguës dont la vente des traitements s'ajoute aux traitements chroniques. La variation est stable d'année en année pour l'ensemble des pays étudiés, à l'exception du premier trimestre de 2020, où une forte augmentation du volume de vente est observée. Cela correspond au « phénomène de stockage » provoquée par les patients atteints de maladies chroniques. Cette réaction est due à une crainte de rupture d'approvisionnement en médicaments suite aux limitations des échanges entre les pays, et aux fermetures des frontières. Mais également, par une anticipation du nombre de sorties car ces patients sont plus fragiles, et donc les plus à risque en cas d'infection par la Covid-19.

Ce sur-stockage associé au confinement, aux gestes barrières et au port du masque qui ont par la suite été imposés, diminuent drastiquement les contaminations. Cela provoque une chute 14 % de la consommation au 2<sup>e</sup> trimestre 2020 dans les officines françaises [17].

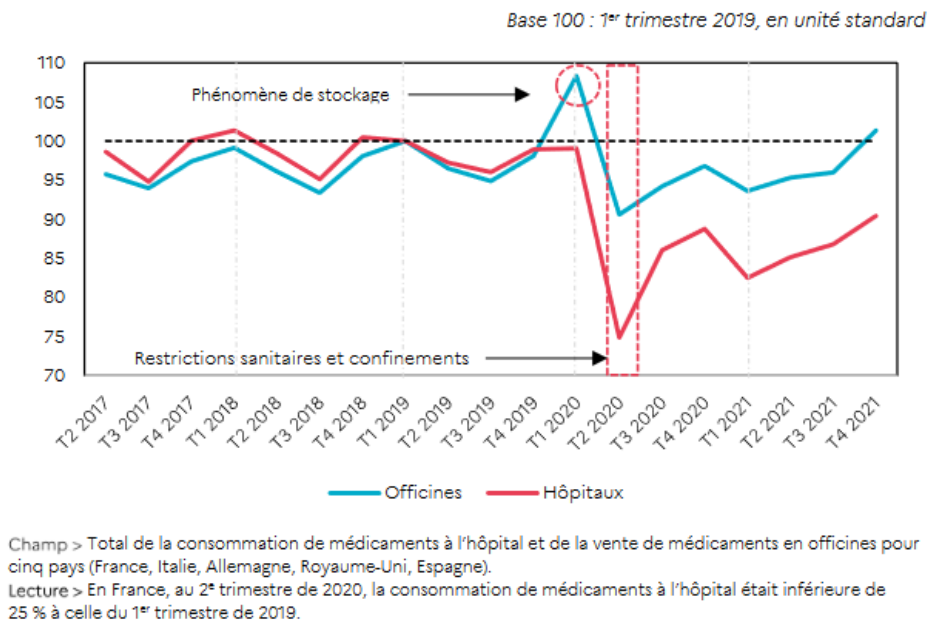


Figure 3 : Evaluation des ventes en officines et de la consommation à l'hôpital de médicaments 2017-2021 [17].

La surconsommation des molécules pharmaceutiques s'observe également dans l'utilisation quotidienne de ces produits. En effet, au-delà de l'achat ponctuel de médicaments, de nombreux patients ont des traitements chroniques. Entre 2012 et 2019, la variation est globalement stable avec une moyenne de 44 % des français prenant au moins un médicament par jour (Figure 4). Cette chronicité des traitements induit de nombreux rejets, et de ce fait des concentrations plus importantes de résidus médicamenteux dans l'eau. Un effort peut être réalisé pour limiter cette surconsommation chronique mais elle reste cependant limitée.

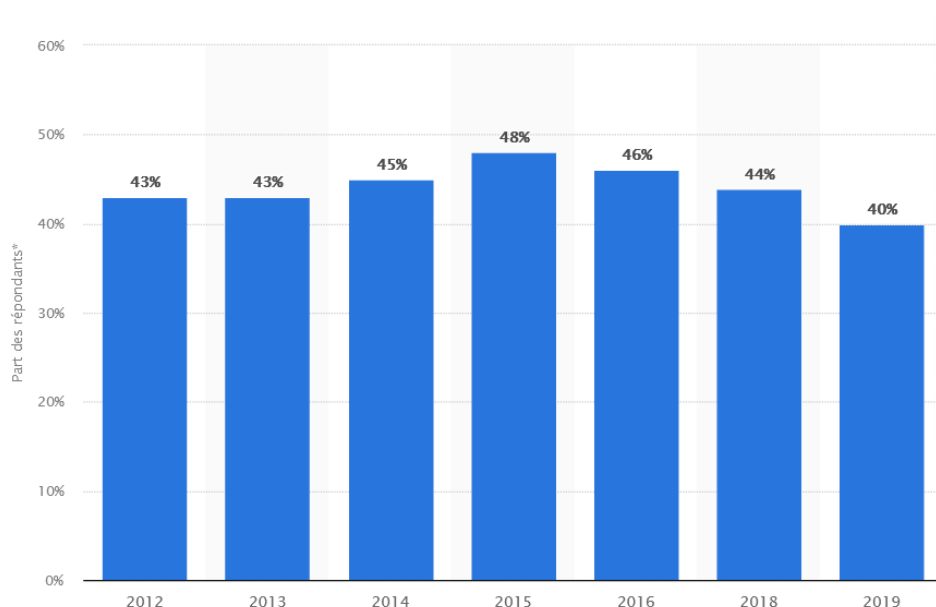
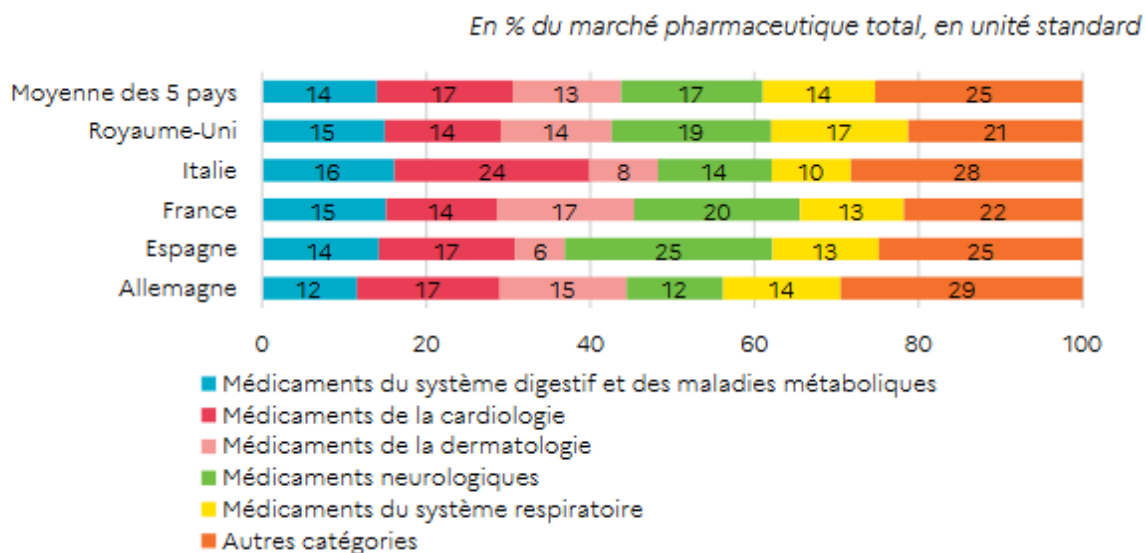


Figure 4 : Part des français consommant des médicaments tous les jours en France de 2012 à 2019 [19].

Parmi les traitements chroniques des français, certains domaines thérapeutiques sont prédominants. Ces derniers sont répartis en 5 catégories majoritairement, la 6<sup>e</sup> regroupe l'ensemble des catégories minoritaires. D'après la Figure 5, on observe que la France est au-dessus de la moyenne des 5 pays étudiés en Europe, pour les traitements dermatologiques et neurologiques, respectivement de 4 % et 3 %.



Note > Selon la classification ATC : La catégorie « autres médicaments » inclut les catégories ATC B (sang et organes hématopoïétiques), G (système génito-urinaire et hormones sexuelles), H (hormones systémiques), J (anti-infectieux), L (antinéoplasiques et agents immunomodulants), M (système musculo-squelettique), P (antiparasitaires), S (organes sensoriels) et V (divers). À titre indicatif, ces catégories correspondent en moyenne et respectivement à 4,1 %, 2 %, 2,8 %, 1,2 %, 0,5 %, 4,6 %, 0,1 %, 7,4 % et 2,4 % de la catégorie « autres médicaments ».

Champ > Ne sont pris en compte que les cinq pays qui fournissent des données pour les officines et les hôpitaux (France, Allemagne, Italie, Espagne et Royaume-Uni).

Lecture > En France, en 2021, les médicaments neurologiques représentent 20 % du marché pharmaceutique total. En moyenne pour les cinq pays étudiés, ils ne représentent que 17 % du marché.

Figure 5 : Distribution de la consommation de médicaments par aire thérapeutique pour cinq pays européens [17].

Au sein des traitements neurologiques, nous allons nous intéresser plus particulièrement aux antidépresseurs et aux anxiolytiques. Ces deux classes pharmacologiques sont habituellement (2018 et 2019) consommées de manière équivalente en France, soit entre 1 600 000 et 1 800 000 patients. Nous pouvons observer sur les courbes présentées ci-dessous (Figure 6), une forte augmentation du nombre de patients traités suite aux restrictions et confinements imposés dans le pays lors de la pandémie de la Covid-19. En effet, il a été enregistré une hausse des instaurations des traitements antidépresseurs de 23 % et de 15 % pour les anxiolytiques [20]. Cette croissance continue de s'accroître en 2021 [20]. L'évènement est d'autant plus marquant chez la population jeune (entre 0 et 19 ans).

L'ensemble des traitements a dépassé les estimations et a été maintenu dans le temps. Seuls les anxiolytiques à destinées de la jeune population ont été présents de manière ponctuelle, ce qui est en corrélation avec ses recommandations (prescription de 3 mois maximum). Ces prescriptions massives accroissent la surconsommation des neuroleptiques qui s'avère difficile à réduire *a posteriori*.

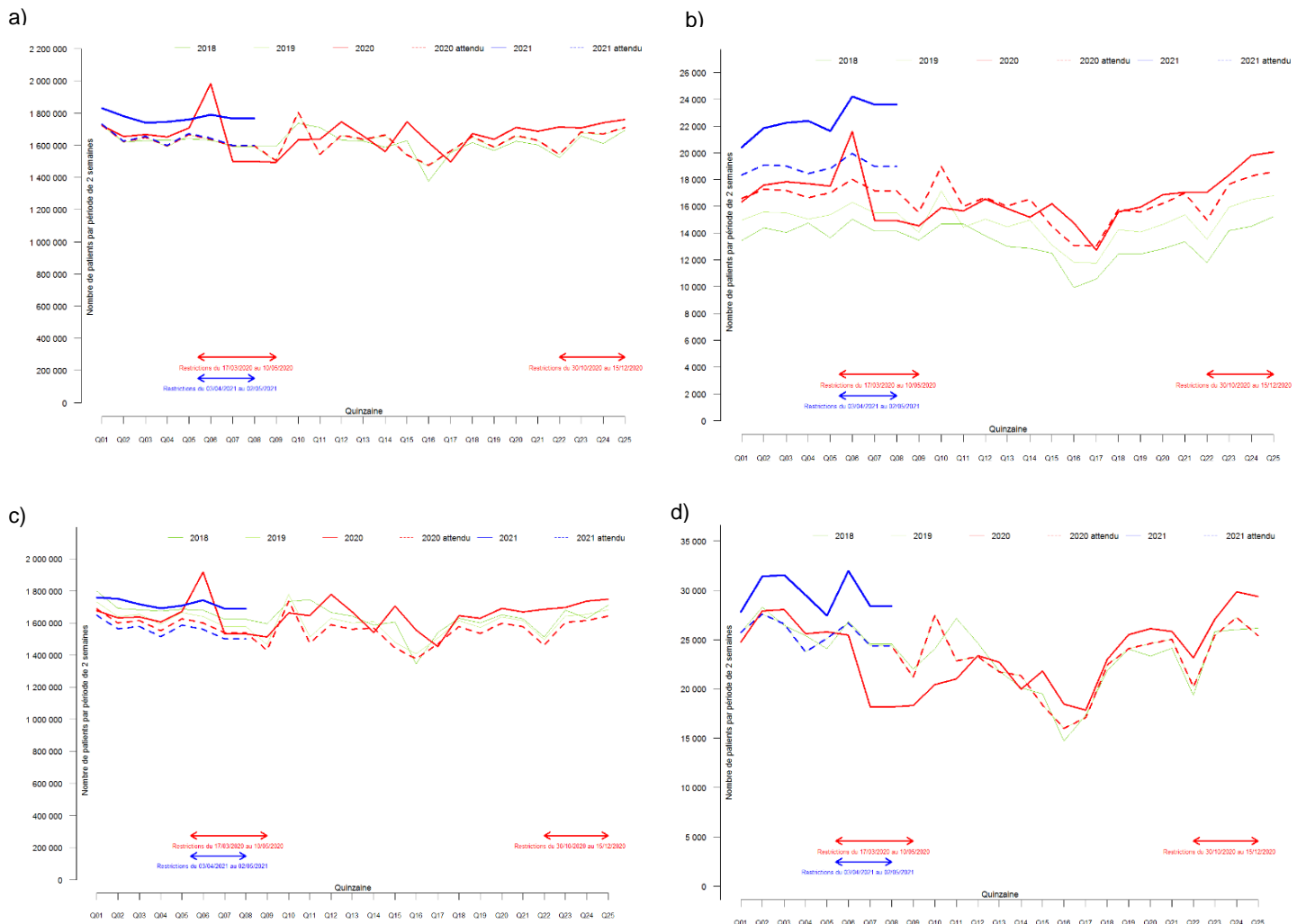


Figure 6 : Nombre et effectif par quinzaines des délivrances sur ordonnances de médicaments antidépresseurs et anxiolytiques 2018, 2019, 2020 et 2021 [20] avec :

- Nombre par quinzaine des délivrances sur ordonnance d'antidépresseurs en 2018, 2019, 2020 et 2021 par comparaison observé sur attendu [20].
- Effectif par quinzaine de personnes de 0-19 ans ayant eu une délivrance sur ordonnance d'un antidépresseur en 2018, 2019, 2020 et 2021 (tous régime) [20].
- Nombre par quinzaine des délivrances sur ordonnance de médicaments anxiolytique 2018, 2019, 2020 et 2018 par comparaison observé sur attendu [20].
- Nombre par quinzaine des délivrances sur ordonnance de médicaments anxiolytique 2018, 2019, 2020 et 2018 par comparaison observé sur attendu [20].

Au-delà de l'impact psychologique majeur induit par la pandémie, la sédentarité a également été responsable de nombreuses pathologies. Il a été observé une augmentation de l'instauration des antidiabétiques ainsi que des traitements destinés aux troubles lipidiques et aux préventions cardiovasculaires. En effet, il a été enregistré une hausse de 11 % pour les antidiabétiques et de 24 % pour les statines [20]. Cela est probablement dû à la diminution de

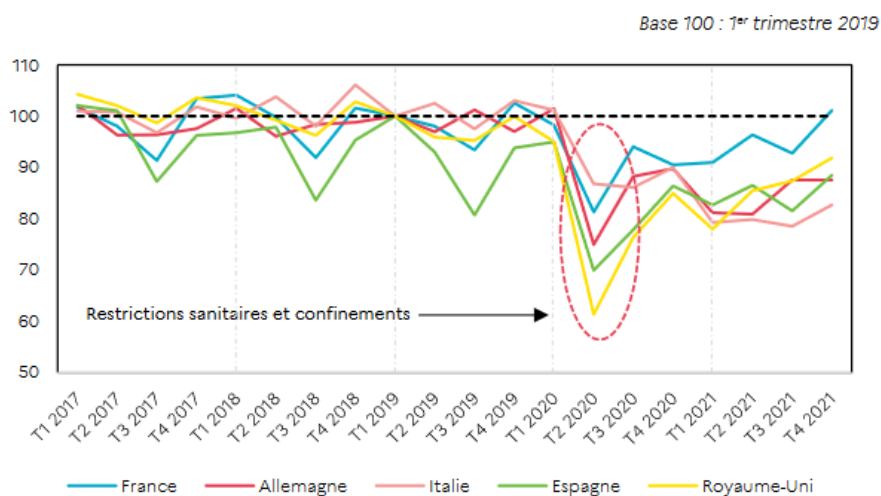
l'activité physique et sportive, à une éventuelle modification de l'alimentation et à la prise de poids générale des français.

Enfin, la dernière composante influençant les critères de consommation de médicaments dans la population est l'automédication. Il s'agit de la consommation de médicaments initiée par la personne elle-même sans l'avis médical suite à l'observation de symptômes simples et connus, à l'aide de traitements issus de précédentes délivrances. Il est alors difficile de quantifier ces usages. Cette pratique pose des problèmes de mésusage et d'antibiorésistance lorsqu'il s'agit d'antibiotiques.

L'observation de l'usage des médicaments chez les français permet d'identifier la source principale des résidus médicamenteux dans l'environnement aquatique. Même si des efforts ont été réalisés, la France doit continuer à mettre en place des solutions pour diminuer sa consommation. La pandémie de la Covid-19 a considérablement augmenté certaines classes pharmacologiques destinées à des traitements chroniques, ce qui aggrave le phénomène. Au cœur de cette crise sanitaire, le milieu hospitalier a également été impacté.

## I.2. A l'hôpital

Le deuxième secteur permettant la délivrance médicaments est le milieu hospitalier. Au sein de l'établissement, diverses techniques nécessitent l'utilisation des produits pharmaceutiques. La diversité pharmaceutique au sein des pharmacies hospitalières est très importante. D'un point de vue européen, la France a subi avant la crise sanitaire des variations plus importantes dans la consommation de médicaments à l'hôpital que les autres pays référencés (Figure 7). La saisonnalité et les pathologies associées régissent les volumes d'achat. Cependant, dès le deuxième trimestre de 2020 correspondant aux restrictions sanitaires et aux confinements, on observe une décroissance de cette consommation de 19 % (Figure 7) [17].



Champ > Total de la consommation de médicaments à l'hôpital et de la vente de médicaments en officines pour cinq pays (France, Italie, Allemagne, Royaume-Uni, Espagne).  
Lecture > En France, au 2<sup>e</sup> trimestre de 2020, la consommation de médicaments à l'hôpital était inférieure de 19 % à celle du 1<sup>er</sup> trimestre de 2019.

Figure 7 : Evolution de la consommation de médicaments à l'hôpital entre 2017 et 2021 [17].



Cette diminution de la consommation de produits pharmaceutiques peut s'expliquer par une diminution de la diversité et du volume des soins, priorisant les patients gravement atteints par l'infection au Covid-19 [17]. De plus, la détection et le diagnostic de maladies tel que le cancer par exemple, ont été moins réalisés et de ce fait non traités [17]. Après la crise sanitaire, seule la France a retrouvé sa consommation en médicaments initiale.

Malgré la priorisation des produits pharmaceutiques pour le milieu hospitalier durant la pandémie, ce dernier a également été impacté par cette crise sanitaire. Les soins, la gestion des stocks et l'approvisionnement en médicaments, déjà en difficulté auparavant, ont été accentués par la pandémie et continue encore aujourd'hui.

A l'officine comme à l'hôpital, la consommation de médicaments subit de nombreuses variations selon les politiques mises en place, les marchés et la situation sanitaire mondiale. L'inflation et la pression exercée sur les budgets contribuent aux ruptures d'approvisionnement. Cependant, il est indispensable que toutes les populations puissent avoir accès aux médicaments pour se soigner, tout en préservant l'environnement et encourageant l'innovation. Tout l'enjeu se situe dans cet équilibre car la quantité de médicaments consommés est, en partie, directement lié aux concentrations de médicaments retrouvées dans les eaux. En effet, une fois administrée, ces derniers vont être excrétés par l'Homme sous forme de résidus médicamenteux qui se disperseront dans les eaux.



## **CHAPITRE II**

# **OBSERVATIONS ET CONSEQUENCES ENVIRONNEMENTALES**



---

Les résidus médicamenteux seront ensuite dirigés via les eaux usées dans les stations d'épuration. Leur fonctionnement, leur efficacité sur ces éléments et leurs limites seront abordés grâce à l'étude de la qualité de l'eau et ses divers paramètres. Cette dernière associée aux concentrations des substances pharmaceutiques dans les différentes eaux conditionnent l'impact sur la faune et la flore aquatique.

## **II.1. Les stations d'épuration**

Il existe deux types d'assainissement : L'assainissement individuel ou non collectif (ANC) et l'assainissement collectif. L'ANC consiste à des installations de traitement des eaux domestiques pour une partie de la population non desservies par le réseau public de collecte des eaux usées. L'assainissement collectif est un réseau communal de canalisation, appelé le « tout-à-l'égout », desservant la majorité des domiciles, les industries, les lieux publics et le réseau pluvial afin d'acheminer les eaux usées vers les stations d'épuration. Les stations d'épuration sont des structures visant à séparer les eaux usées des substances indésirables, avant de les rejeter dans le milieu naturel. Elles sont constituées d'une succession d'installations permettant d'extraire, en plusieurs étapes, les différents polluants contenus dans les eaux. De ce fait, elles ont un rôle déterminant dans l'élimination des résidus médicamenteux aquatiques.

### **II.1.1. Fonctionnement**

Les stations d'épuration sont conçues pour subvenir aux besoins du territoire concerné. La composition d'une station et de ses traitements dépend de la nature et de la quantité de pollution dans l'eau, ainsi que des volumes hydraulique (pluie) et de biomasse (boue) à traiter.

Les eaux usées sont acheminées par les égouts aux stations d'épuration. Elles subiront alors 2 phases successives de traitement : Le prétraitement et le traitement biologique.

Ces étapes sont schématisées dans la Figure 8. Selon la population concernée et donc la taille de la station d'épuration, un traitement tertiaire peut être utilisé.

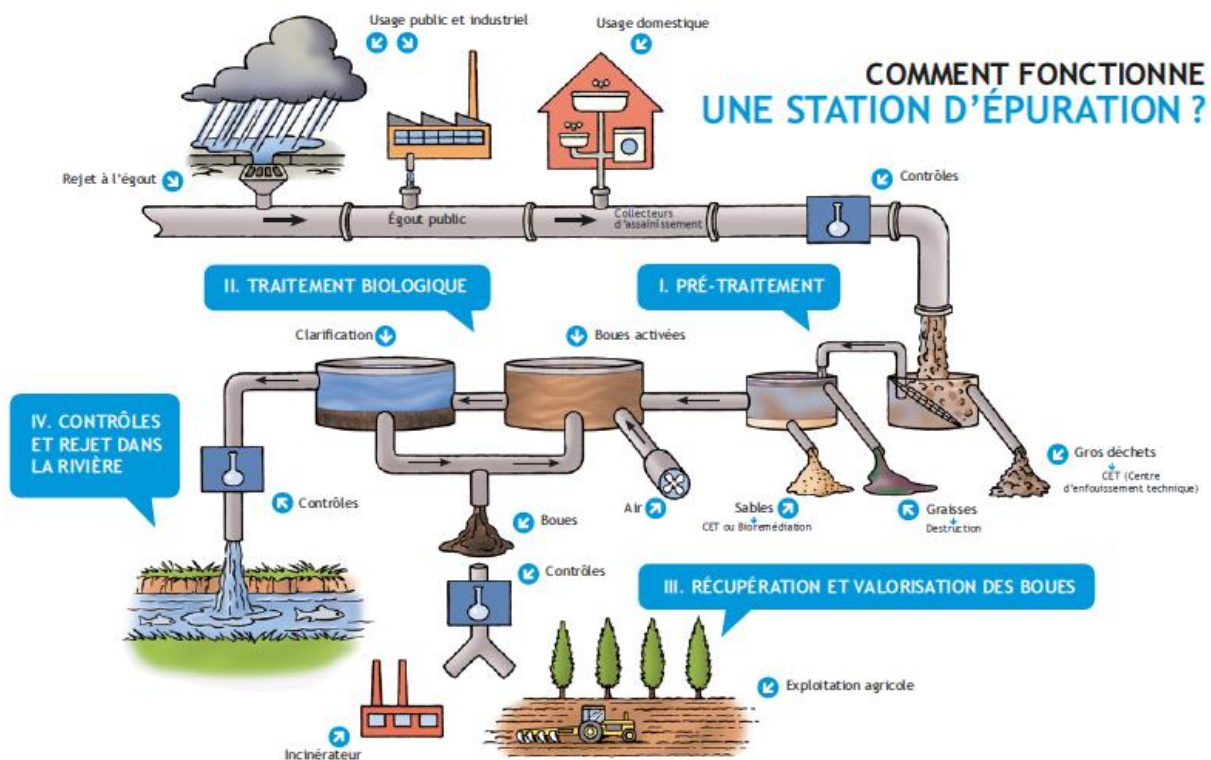


Figure 8 : Principe de fonctionnement d'une station d'épuration [21]

Durant la phase de prétraitement (également appelé traitement primaire), la première étape est le dégrillage. Constituée de grilles, les plus gros déchets, flottant ou non à la surface de l'eau, peuvent alors être récupérés. Ces déchets seront donc collectés afin d'être incinérés. Le second dégrillage est composé d'un maillage plus fin afin de rassembler des déchets plus petits. L'eau est ensuite acheminée vers l'étape de dessablage. Grâce au phénomène de décantation, le sable se dépose au fond, il sera ensuite raclé puis aspiré pour être recyclé. Ensuite, l'eau va être dégraissée grâce à la technique de flottation. Cette dernière émet de nombreuses fines bulles d'air afin de faciliter la remontée des graisses à la surface qui seront ensuite raclées puis brûlées.

La seconde phase présente dans la station d'épuration est le traitement biologique (traitement secondaire). Dans ce bassin, plusieurs phénomènes vont être concomitants. La décantation concerne cette fois-ci les matières organiques présentes sous forme de particules dans l'eau. Le traitement biologique est réalisé à l'aide de bactéries. Ces bactéries permettent à la station d'épuration d'accomplir son rôle en éliminant les atomes d'azote, de carbone et de phosphore des composés organiques. Ces derniers sont également présents dans les médicaments pourtant plus difficilement dégradables. Les bactéries se nourrissent de la pollution de l'eau. Il en existe deux types, les bactéries aérobies et anaérobies. Les bactéries anaérobies vivent dans un milieu privé d'oxygène alors que les bactéries aérobies utilisent de l'oxygène et rejettent du gaz carbonique, de l'eau et de l'azote. Cet oxygène est introduit dans le bassin à l'aide de surpresseur diffusant de l'air. La bactérie est alors mise en contact avec la pollution qu'elle va dégrader grâce à sa consommation puis sa digestion.

Provenant des boues, ce micro-organisme va réaliser la première étape de l'élimination biologique de l'azote : la nitrification. Afin de réguler les concentrations en nitrates, et donc la prolifération excessive des végétaux, un traitement de dénitrification est ensuite réalisé grâce à un procédé chimique ou à l'aide de bactéries dénitrifiantes [22].

En ce qui concerne le carbone, il est dégradé en condition aérobie. Il sera éliminé de manière concomitante à l'azote lors de l'action des bactéries dans le bassin d'aération [23].

Le phosphore, quant à lui, est éliminé par des bactéries subissant des variations de conditions environnementales afin de créer un stress. Elles vont alors enrichir les boues de manière inhabituelle en phosphore. Le phosphore non traité biologiquement est éliminé chimiquement grâce à l'ajout de chlorure ferrique ou de lait de chaux provoquant sa précipitation.

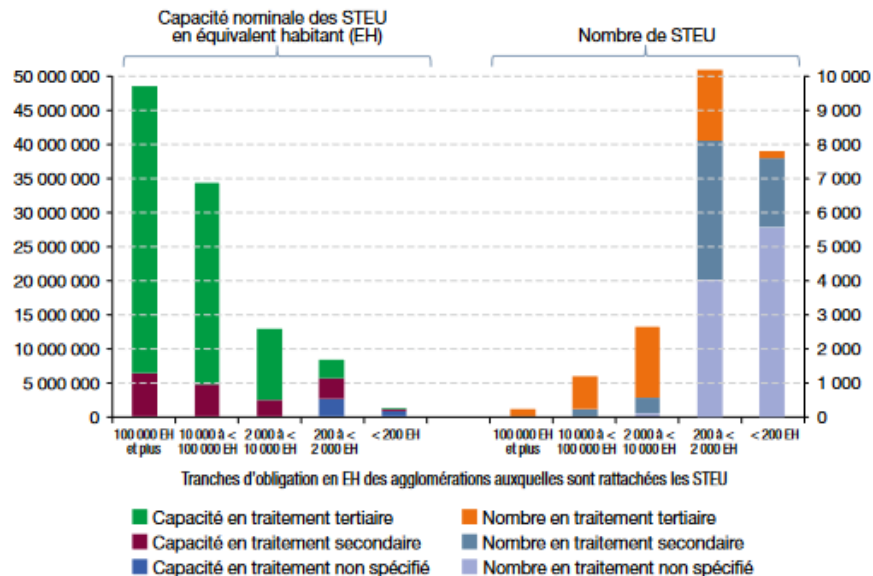
L'ensemble des bactéries va alors continuer à se développer et à se diviser successivement et former des boues. Les boues activées permettent l'élimination de 45 % des molécules pharmaceutiques. Au sein d'une même famille pharmacologique, les taux d'élimination peuvent être très différents. Concernant les anti-inflammatoires, les valeurs s'étendent de 20-25 % (diclofénac) à 97 % (ibuprofène), de 26 % (acide clofibrique) à 62 % (pravastatine) pour les hypolipémiants, jusqu'à atteindre des éliminations très faibles, moins de 10 % pour les bêta-bloquants (sotalol). Le sulfaméthoxazole et la carbamazépine sont, quant à eux, faiblement éliminés avec un taux très variable [24]. Cependant, le traitement du sulfaméthoxazole par les bactéries anaérobies est controversé selon les articles [24,25].

Les bactéries anaérobies interviennent également dans dernière étape du traitement biologique : la clarification. L'eau stagnante dans le bassin permet aux dernières impuretés de tomber au fond. Elles vont alors se concentrer et se transformer en boues. Les boues seront ensuite renvoyées au bassin d'aération où sont présentes les bactéries pour consommer de nouvelles quantités de pollution. Les boues excédentaires peuvent être incinérées, produire du bio-gaz ou devenir une source d'engrais agricole.

A la sortie de la clarification, l'eau est rejetée dans l'environnement naturel.

Selon la population concernée et donc la taille de la station d'épuration, un traitement tertiaire peut être utilisé. Concernant les petites stations d'épuration, c'est-à-dire allant de 200 à 2000 équivalent habitant (EH), ce traitement sera principalement appliqué occasionnellement lors d'une dérive de la station d'épuration. Il s'agit d'un déséquilibre quantitatif de ses micro-organismes. Le traitement secondaire est alors impacté et ne peut plus être réalisé dans les conditions optimales. Le traitement tertiaire est très efficace mais l'utilisation est parfois délicate. En dessous de 200 EH, le traitement tertiaire est absent au sein des stations. Il est retrouvé de manière plus courante pour les stations de traitement gérant les déchets organiques pour plus de 2000 EH.

En effet, nous observons sur la Figure 9 ci-dessous, que malgré une capacité de traitement secondaire quasi-constante quelle que soit la taille de la station d'épuration, la capacité en traitement tertiaire est d'autant plus élevée que la station est importante. Quant aux traitements non spécifiques, ces derniers ne sont utilisés en majorité que pour les plus petites stations.



*Note : la directive européenne 91/271/CEE relative au traitement des eaux résiduaires urbaines distingue deux niveaux de traitement par les stations de traitement des eaux usées (STEU). Un traitement primaire correspond à un procédé physique (filtrage, décantation...) ou chimique permettant une réduction de 50% au moins des matières en suspension et de 20% au moins de matière organique. Un traitement secondaire correspond à un procédé (généralement biologique) conduisant schématiquement à l'élimination de 70% au moins de la matière organique dissoute et des matières en suspension. On parle de traitement tertiaire lorsqu'un procédé destiné à l'élimination de l'azote (N) et du phosphore (P) est appliqué en plus du traitement secondaire.*

Figure 9 : Répartition des stations de traitement des eaux usées urbaines par niveau de traitement et par tranche d'obligation à laquelle l'agglomération est soumise, en 2018 [27]

Le traitement tertiaire comprend des techniques très différentes.

Il existe l'ozonation, une oxydation à l'ozone. Ce procédé agit soit directement par l'ozone, soit par les radicaux hydroxyles créés par la décomposition de l'ozone. Ce traitement supprime seulement les résidus médicamenteux qui y sont sensibles. Ce procédé permet notamment d'éliminer certaines molécules persistantes comme les agents cytostatiques, des hormones, certains agents de contraste, et acide clofibrique (métabolite de trois régulateurs lipidiques : l'étofibrate, l'étofyllinclofibrate et le clofibrate). Cela nécessite des concentrations suffisantes en fonction de la demande chimique en oxygène (5 à 15 mg/L) et un temps de contact compris entre 5 et 15 min [28].

D'autres types de traitement peuvent être utilisés dans la phase tertiaire. Le procédé d'oxydation avancée, par exemple, met en relation deux ou trois réactifs oxydants produisant des radicaux hydroxyles très réactifs et non sélectifs. Ce dernier critère permet la dégradation des molécules issues des résidus médicamenteux les plus résistants aux traitements biologiques et chimiques. Enfin, le charbon actif en poudre ou en grain est un système de filtration permettant l'adsorption des débris dégradables par les bactéries.

Les stations de traitement des eaux usées n'étant pas identiques les unes aux autres, nous pouvons retrouver parfois des systèmes plus avancés en technologie comme par exemple le traitement par membrane, ou bien des systèmes plus rustiques comme les lits de roseaux. Dans les traitements alternatifs, nous retrouvons aussi des traitements complémentaires tels que les filtres à argile expansés, à zéolite ou charbon actif agissant par un système de filtration.



Les stations d'épuration sont un maillon indispensable à la bonne qualité de l'eau. Ces structures plus ou moins complexes ont pourtant une efficacité limitée sur les résidus médicamenteux notamment.

### II.1.2. Les limites des traitements d'une station d'épuration

Les stations d'épuration sont conçues pour éliminer les matières organiques mais également les substances dissoutes provenant des toilettes. Elles n'ont pas été créées dans l'objectif de traiter les molécules pharmaceutiques. C'est pourquoi, malgré leur conformité à la directive européenne 91/271/CEE (Annexe 1) relative au traitement des eaux urbaines résiduaires, certains micropolluants ne sont pas traités. Cette réglementation exige un niveau de traitement minimum pour chaque station d'épuration ainsi que des contrôles sur les équipements de la structure (capacité maximale de traitement) et leurs performances (efficacité du traitement).

En 2010, une étude a évalué les concentrations des substances, le flux à l'entrée et à la sortie de la station d'épuration, mais également l'élimination des micropolluants [29]. D'après ce programme de recherche AMPERES, certaines molécules atteignent plus de 70 % d'élimination. Cela concerne notamment les hormones (oestrone, oestriol, oestradiol), les bêta-bloquants (nadolol, acébutolol, bisoprolol, bétaxolol), les bronchodilatateurs (clenbutrol), les hypolipémiants (gemfibrozil), les antidépresseurs (imipramine) et les analgésiques (ibuprofène, paracétamol, kétoprofène, naproxène, aspirine) [29]. Le traitement biologique est très efficace sur certaines molécules pharmaceutiques pouvant aller parfois jusqu'à 96 % d'élimination [26]. Il s'agit par exemple du cas des hormones oestrogéniques et glucocorticoïdes. Pourtant, malgré cette importante élimination, les concentrations résiduelles induiraient des conséquences négatives sur la biodiversité aquatique.

De plus, selon cette étude, certains ne sont éliminés qu'entre 30 et 70 %. Il s'agit par exemple des bêta-bloquants (métoprolol, timolol, aténolol), des antidépresseurs (amitriptyline, fluoxétine) et des antibiotiques (sulfaméthoxazole, roxithromycine).

Enfin, d'autres molécules ne sont pratiquement pas traitées par les stations d'épuration. En effet, leur taux d'élimination est inférieur à 30 %. Cela implique des bêta-bloquants (oxprénolol, propranolol, sotalol), des bronchodilatateurs (salbutamol, terbutaline), des analgésiques (diclofénac) et des antidépresseurs (carbamazépine, diazépam, nordiazépam, doxépine) comme le montre le Tableau 1.

De plus, il est possible de retrouver des concentrations plus élevées à la sortie de la station d'épuration qu'à l'entrée [26]. C'est notamment le cas de certains médicaments réfractaires au traitement comme la carbamazépine, le diclofénac et l'éconazole. Cela s'explique par des réactions de déconjugaison et de complexation chimique.

Il faut considérer également une fluctuation non négligeable du taux d'abattement (taux d'élimination) pour une même molécule qui est observée en sortie de la station d'épuration. Elle est en moyenne de 23 % [30]. Ces résidus pharmaceutiques se retrouvent soit directement dans l'eau sortant de la station d'épuration, soit dans les boues activées utilisées dans l'épandage agricole. En effet, il existe des phénomènes d'absorption sur les boues représentant environ 60 % selon les propriétés physico-chimiques de la molécule considérée

[31]. En France, les stations d'épuration produisent en moyenne 1 tonne de matière sèche par an qui vont être utilisées sur les surfaces agricoles à hauteur de 2,5 % soit 750 000 hectares [31]. Cet épandage des boues libère les micropolluants renfermés par les boues activées qui transfèrent et contaminent ensuite les eaux superficielles et souterraines.

Des limites sont également observées au sein de ces études. En effet, ces dernières se portent uniquement sur le traitement par les boues activées. Les autres procédés sont peu étudiés. L'étude des phases particulières ou des boues activées constitue une matrice complexe pour mesurer et analyser des résidus médicamenteux. Le traitement secondaire possède aussi des limites au sein de son fonctionnement lorsque toutes les conditions ne sont plus réunies. En effet, la dénitrification s'arrête en milieu aérobie. La concentration en nitrate doit rester modérée. Toutes concentrations excessives rendent les bactéries inopérantes. S'ajoute à cela la fragilité des bactéries. Elles peuvent être détruites suite à l'imprégnation de détergents non désirables dans l'eau (solvant, eau de javel, dérivés pétroliers ou de synthèse, peintures...).

Tableau 1 : Rendement d'élimination pour les boues activées (pour les molécules quantifiées à plus de 100 ng/L dans les eaux usées brutes). selon la synthèse AMPERES. 2010

Famille	Substances
Analgésiques	diclofenac
Analgésiques	ibuprofène, paracétamol, ketoprofène, naproxène, aspirine
Antibiotiques	sulfaméthoxazole, roxithromicine
Antidépresseurs	carbamazépine, diazepam, nordiazepam, doxépine
Antidépresseurs	Amitriptyline, fluoxétine
Antidépresseurs	imipramine, bromazepam
Hypolipémiants	Gemfibrozil
Bronchodilatateurs	clenbuterol
Bronchodilatateurs	salbutamol, terbutaline
Bétabloquants	oxprenolol, propranolol, sotalol
Bétabloquants	metoprolol, timolol, aténolol
Bétabloquants	nadolol, acébutolol, bisoprolol, betaxolol
Hormones	estrone, estriol, estradiol (Ea2, Eb2)

Légende :

	Rendement élimination > 70%	<b>gras : substances prioritaires de la DCE</b>
	Rendement élimination 30% - 70%	<i>italique : substances &lt; 100 ng/l dans les eaux usées brutes</i>
	Rendement élimination < 30%	

L'Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL) a démontré une efficacité nettement supérieure lorsque l'on utilise une des deux méthodes du traitement tertiaire, c'est-à-dire la technique d'ozonation couplée à la filtration sur sable ou le charbon actif en grain associé à la séparation [24]. L'étude a été menée sur une cinquantaine de résidus médicamenteux. Malgré des différences spécifiques dues aux propriétés physico-chimiques de ces résidus, pour chacune des techniques utilisées, la rétention des molécules était supérieure à 80 % [24]. Concernant les traitements biologiques avec nitrification, ils n'excèdent pas les 45 %, et 25 % sans nitrification [24]. Ces traitements avancés resteraient simples à intégrer dans une station existante, malgré le coût que cela engendrerait pour l'installation. Le charbon actif provoque cependant une production de boues plus importante et l'ozonation des sous-produits d'oxydation. La dépense énergétique est également plus élevée. En effet, l'EPFL retrouve une augmentation des coûts de 25 % pour le charbon actif en poudre car il nécessite un traitement *a posteriori* pour éliminer les éléments absorbés. L'ozonation, quant à elle, provoquerait une augmentation des coûts de 16 % [24]. Cette augmentation s'appliquerait alors directement sur la facture du consommateur.

Une autre limite est identifiée avec l’ozonation : le risque d’incendie et d’explosion. Même si l’ozone n’est pas un combustible, il contribue à la combustion d’autres éléments [32].

Actuellement, on retrouve 90 % des molécules pharmaceutiques rejetées dans le milieu naturel à des concentrations supérieures à 100 ng/L [29]. Les stations d’épuration ont été créées afin de traiter la matière organique à des concentrations de l’ordre de la dizaine à la centaine de milligrammes par litre d’eau usées. La grande variété des résidus médicamenteux confère des concentrations variant du milligramme au nanogramme par litre. Ces concentrations sont très inférieures aux capacités de traitement des stations d’épuration (Tableau 2). Cet élément associé aux multiples facteurs physico-chimiques caractérisant ces molécules (non volatiles, biodégradables plus ou moins réfractaires au traitement biologique, hydrophobes ou hydrophiles, affinité plus ou moins importante à l’ozone) ajouté aux différents mécanismes d’élimination et une réponse variable envers l’oxydation biologique et chimique, explique le manque d’efficacité des structures traitant les eaux usées actuellement [26]. En effet, le taux de traitement global de ces résidus n’excède pas 50 à 60 %.

Tableau 2 : Nombre de substances (classées par groupe) détectées à une concentration supérieur à 0.1 µg/L en sortie des différents traitements de la station d’épuration de Lausanne en Suisse en 2011. (Le dosage d’ozone était de 6,7 mgO<sub>3</sub>/L et le dosage de charbon actif de 20 mgCAP/L)[30].

Groupes de substances	# de substances en entrée	# sortie			Substances >100 ng/l	
		LF >100 ng/l	O <sub>3</sub> >100 ng/l	CAP-UF >100 ng/l	Sortie O <sub>3</sub>	Sortie CAP-UF
Pharmaceutiques	17	13	1	2	Gabapentine	Gabapentine, diclofénac
Antibiotiques	9	6	1	1	Ciprofloxacine	Azithromycine*
Produits de contraste	5	5	5	5	Acide diatrizoïque/iotalamique, iohexol, ioméprol, iopamidol, iopromide	
Substances à effet hormonal	4	1	1	1	Nonylphénol	Nonylphénol
<b>Total</b>	<b>47</b>	<b>30</b>	<b>10</b>	<b>10</b>		

\* Concentration d’environ 100 ng/l mais inférieure à la LQ.

De plus, une surconsommation d’une substance pharmaceutique dans les pays développés entraîne des concentrations élevées en amont puis en aval de la station d’épuration même si l’épuration est efficace pour cette molécule. Ces concentrations ne sont pas dénuées d’effets sur l’environnement.

Selon la conception de la station d’épuration, les résidus médicamenteux peuvent se retrouver à l’état de trace sous différentes formes. Ils peuvent être sorbés sur les floccs, c’est-à-dire dans des amas de bactéries filamenteuses empêchant la séparation des boues de la phase aqueuse. Suite à ce phénomène, ils ne seront plus détectables dans l’eau mais éventuellement dans les boues destinées à l’épandage. Il existe deux types d’adsorption : sélective ou non sélective. Les résidus médicamenteux peuvent être également volatilisés suite à leur passage dans le bassin d’aération selon les propriétés des molécules. Enfin, les résidus pharmaceutiques peuvent subir d’autres mécanismes chimiques tels que l’oxydation, la photolyse, la réduction, l’hydrolyse etc... [31]. Il en résultera alors des sous-produits de métabolisme ou une minéralisation. Le métabolisme peut aussi avoir lieu grâce à une source de carbone extérieure.

Outre le fonctionnement de la station d'épuration en elle-même et ses limites en capacité de traitement, leur nombre est à prendre également en compte. En France, le nombre et la taille des stations d'épuration est proportionnelle à la population, comme l'indique la Figure 9 vue précédemment. La présence ou non de structures de soins et d'industrie est aussi considérée. Même si l'accès au médicament et son administration est majoritaire dans les pays développés, sa production en est limitée. En effet, les industries pharmaceutiques qui produisent 80 % des substances actives et 40 % des médicaments finis commercialisés en Europe se trouvent en Asie [33]. La Chine et l'Inde sont les principaux pays producteurs de médicaments au monde. L'Inde étant un pays en voie de développement, les structures permettant le traitement des effluents des industries pharmaceutiques est à ce jour limité. En 2007, une équipe suédoise analysait déjà jusqu'à 30 mg/L d'antibiotiques soit 100 000 à 1 millions de fois plus élevé que les concentrations identifiées dans les eaux non traitées en Europe [34]. Ceci peut s'expliquer par des rejets directs des industries pharmaceutiques dans les nombreux lacs et rivières, mais également par la saturation des stations d'épuration présentes dans le pays. Les structures sont insuffisantes et les politiques pour la protection de l'environnement sont très peu contraignantes.

Malgré des efforts constants d'amélioration des techniques utilisées pour les traitements des eaux usées au sein des stations d'épuration européennes, et l'intégration de technologies plus performantes, ces dernières ne permettent pas, à l'heure actuelle, de traiter entièrement l'ensemble des résidus médicamenteux. Les effluents des stations d'épuration contiennent encore des molécules d'origine pharmaceutique. Certaines d'entre elles ont fait l'objet de priorités vis-à-vis des autorités européennes. Une surveillance est donc mise en place afin de contrôler les émissions humaines dans l'environnement et limiter leur impact.

## **II.2. Méthodes d'analyse**

C'est en 1977 que l'on retrouve pour la première fois des résidus pharmaceutiques dans l'eau avec en premier lieu de l'acide salicylique et de l'acide clofibrigue dans les eaux d'une station d'épuration située dans le Missouri [35].

L'un des points clés de l'amélioration des connaissances de la contamination environnementale en micropolluants a été l'obtention de nouveaux outils analytiques permettant l'analyse des molécules organiques à l'état de traces dans les matrices environnementales.

### **II.2.1. Substances concernées et priorisation**

Les traitements au sein des stations d'épuration ne permettent pas actuellement une élimination totale de tous les résidus médicamenteux. Il est donc impossible de rechercher, dans les divers compartiments aquatiques, l'ensemble des molécules-mères, des métabolites, ni même les produits de transformation en complexe moléculaires, au vue de leur

diversité. L'environnement aquatique est parfois encore non identifié. En 2019, on ne compte pas moins de 631 principes actifs détectés dans les eaux du monde [36]. Ces derniers sont principalement des molécules mères. Les métabolites et complexes moléculaires issus de réactions biotiques ou abiotiques sont encore très peu connus. C'est pourquoi certaines molécules sont désignées par les autorités afin de contrôler l'efficacité des procédés et de garantir une qualité relative du rejet.

Les molécules sont choisies en fonction de critères d'estimation du risque et/ou de leur persistance environnementale. La priorisation des molécules se base sur plusieurs éléments : la consommation, l'occurrence déjà renseignée, les caractéristiques physico-chimiques et les propriétés de danger. Ces dernières concernent notamment les propriétés toxiques et écotoxiques. Leur identification dépend du compartiment environnemental, de la prise en compte des contraintes analytiques et des ressources financières pour mettre en place les campagnes d'échantillonnage et d'analyse. Les analyses sont principalement réalisées au sein des eaux de surface ou des eaux souterraines. Plusieurs listes priorisées peuvent être réalisées selon l'objectif à atteindre. Il peut s'agir d'une surveillance régulière, de campagnes exploratoires, de développement analytique ou de recherche en toxicologie. Cette mission revient au comité d'experts national de priorisation (CEP) qui a été créée par l'Office national de l'eau et des milieux aquatiques (ONEMA devenu l'Agence française de la biodiversité) associé à l'Institut national de l'environnement et des risques industriels (INERIS) dans le cadre du Plan micropolluant 2009-2013 [37]. Pour mener cette mission à bien, il est nécessaire de quantifier les risques afin de déterminer et suivre les molécules les plus dangereuses pour l'environnement.

Actuellement, il existe 3 listes : les substances dangereuses (comprenant 8 molécules), les substances prioritaires (45 molécules) et les substances sous vigilance. Le nombre de micropolluants appartenant à ces listes évolue. La liste de vigilance relative aux substances soumises à surveillance a intégré en 2015 les premières molécules pharmaceutiques : le 17- $\alpha$ -éthynylestradiol et le  $\beta$ -estradiol (deux hormones) ainsi que le diclofénac (un anti-inflammatoire non stéroïdien) et trois antibiotiques macrolides qui sont l'érythromycine, la clarithromycine et l'azithromycine. Ces derniers voient leur concentration maximale autorisée dans les eaux s'appliquer dès 2018 [31]. Même si certains médicaments ont pu intégrer la liste des substances à surveiller pour la qualité de l'eau « sur la base de preuves scientifiques attestant qu'elles peuvent présenter des risques pour la santé » suite au vote en 2012 par le Parlement européen, la proposition de la Commission européenne d'ajouter ces 6 médicaments aux 45 substances prioritaires à surveiller dans l'eau a été refusé par les Etats membres. Concernant la liste de vigilance, la Commission européenne a intégré en 2020 (2020/1161), 7 nouveaux médicaments car ils ont été reconnus comme « susceptibles de présenter un risque significatif pour l'environnement aquatique et pour lesquelles des données de surveillance sont nécessaires pour juger le risque réel ». Parmi les classes pharmacologiques ajoutées, nous retrouvons 2 antibiotiques, le sulfaméthoxazole (sulfamide) et le triméthoprime (diaminopyrimidine) ainsi qu'un antidépresseur, la venlafaxine et le O-desméthylvenlafaxine son métabolite et trois composés azolés qui sont le clotrimazole, le fluconazole et le miconazole. Actuellement, aucun médicament ou métabolite n'appartient à la liste des substances prioritaires à surveiller malgré les études démontrant leur impact sur l'environnement.

Afin de réaliser la surveillance de ces résidus médicamenteux dans l'eau, des méthodes de prélèvement uniformisées ont été mises en place pour récolter les échantillons à analyser.

## II.2.2. Méthodes de prélèvement de l'eau

Le milieu aquatique est l'un des milieux les plus contaminés par les xénobiotiques. Certains médicaments éliminés sous forme inchangée et d'autres après métabolisation au sein du corps humain, deviennent polaires et ont donc une très haute affinité pour l'eau. Le programme de surveillance de l'état des eaux permet de les évaluer et de suivre leur évolution. Il s'applique sur une durée de 6 ans, et détermine pour chaque type d'eau, les mesures physico-chimiques qui doivent être réalisées ainsi que la localisation et la fréquence auxquelles elles doivent être effectuées. Outre ce programme, les prélèvements sont également réalisés dans le cadre de la collectivité par les conseils départementaux, des structures porteuses de SAGE (Schéma d'Aménagement et de Gestion des Eaux) mais également par des professionnels ou particuliers grâce à des laboratoires publics ou privés.

La connaissance environnementale est indispensable afin de proposer des échantillons représentatifs de la contamination du milieu étudié. Cela détermine plusieurs étapes dans le processus de prélèvement : le choix du lieu, les observations des conditions de terrain lors de la captation et les mesures de terrain [38]. Les bonnes pratiques de prélèvement encadrent la conduite à tenir pour réaliser un échantillon représentatif. Il est possible d'étudier la composition qualitative et quantitative à différentes profondeurs dans l'eau.

Dans un cours d'eau, il est préférable de réaliser le prélèvement dans sa partie médiane. Un prélèvement doit être réalisé à environ 30 cm de profondeur sous la surface et environ à 50 cm au-dessus du fond. Pour les étendues d'eau douce, il sera effectué à mi-profondeur [38]. Concernant le milieu marin, les micropolluants sont présents sous forme dissoute ou particulaire à l'état de traces et d'ultra-traces due à la très forte dilution qu'ils ont subi [39]. Au vue des faibles concentrations, les prélèvements et les conditionnements des échantillons doivent être particulièrement minutieux afin de ne pas altérer les contaminations initiales. Selon la recherche à effectuer sur l'échantillon, les protocoles et les précautions à prendre seront différents. Le volume d'eau récolté sera déterminé en fonction de la limite de détection ou de quantification recherchée pour chaque substance [39]. Les échantillons peuvent être prélevés sous la surface et jusqu'à 140 m de profondeur.

Les eaux souterraines, quant à elles, ont un processus d'extraction nécessitant des actions supplémentaires comme le forage si les puits sont inexistantes sur le site. Mais cet acte perturbe l'écoulement naturel du à la création de communication des aquifères. Les caractéristiques chimiques de l'eau récupérée sont celles d'un mélange d'eaux à connexion verticale [40]. Le pompage des puits est la méthode la plus utilisée pour prélever les échantillons d'eau souterraine. L'échantillonnage est optimal lorsque des puits sur plusieurs niveaux sont utilisés. Un autre modèle de puit existe, il s'agit de puits avec plusieurs crépines fixées avec de l'argile. Cela permet alors de réaliser des prélèvements à différentes profondeurs définies.

Diverses méthodes existent pour prélever des échantillons dans cette matrice environnementale. L'échantillon ponctuel est prélevé en un endroit, pour une profondeur et un moment donné [38]. Les échantillons peuvent être multipliés pour un même site, cela contribue à valider le bilan de l'analyse grâce à plusieurs mesures successives (Figure 10).

Concernant l'échantillon composite, il s'agit d'un mélange de plusieurs échantillons distincts, de volumes égaux ou pondérés [38]. Ces échantillons initiaux permettant le mélange sont récoltés dans plusieurs points du site étudié. Ces points peuvent concerner un même endroit avec des profondeurs différentes, ou bien plusieurs endroits du site étudié pour réaliser une étude longitudinale.

La troisième méthode consiste à l'échantillonnage passif. Initialement utilisé pour les recherches en laboratoire, ce nouveau prototype a récemment été breveté (2021-2022) par une start-up Limougeaude Ecométrique, en partenariat avec l'Université de Limoges afin de rendre cette technologie accessible à tous. Cette technique repose sur un échantillonneur placé durant quelques jours à plusieurs semaines dans le milieu où doit être effectué le prélèvement d'eau de surface. Ce dispositif est stable (il sera accroché à un arbre par exemple) et va accumuler les substances durant toute la durée du prélèvement. L'accumulation des composés organiques est alors proportionnelle au temps de prélèvement (Figure 10). Afin d'obtenir le résultat de l'analyse, une moyenne des concentrations est réalisée. Cette accumulation permet de diminuer les seuils de détection et de quantification. En effet, les concentrations retrouvées pour certains micropolluants seront plus importantes et donc aisément détectables (de l'ordre du ng/L).

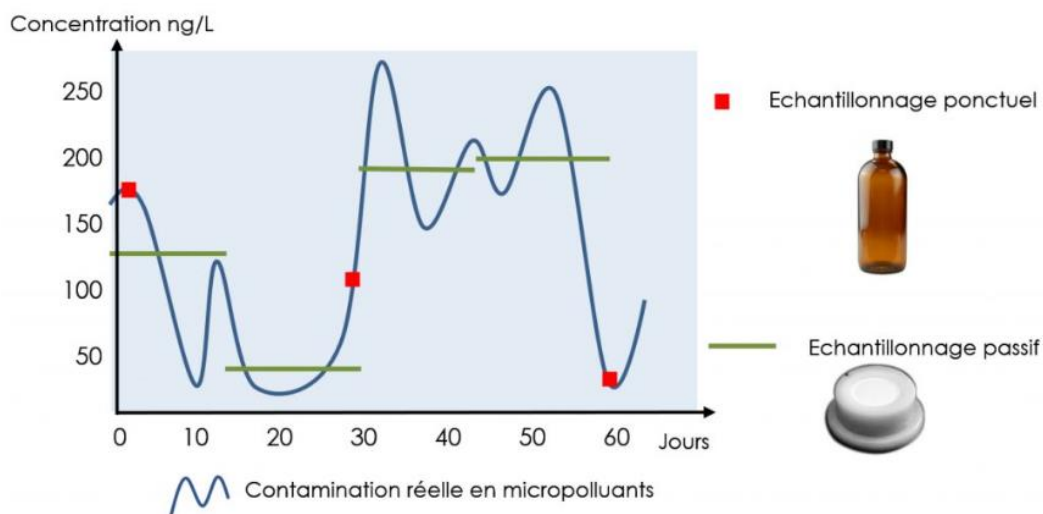


Figure 10 : Comparaison de la contamination réelle d'un échantillonnage ponctuel versus passif [41]

Parmi les échantillonneurs passifs, le POCIS (Polar Organic Chemical Integrative Sampler) est pertinent pour mesurer des micropolluants hydrophiles comme notamment les résidus médicamenteux ou hormones. Il est constitué d'une phase absorbante microporeuse qui contribue à concentrer les molécules après avoir été piégées. Ce dispositif permet une analyse de l'eau sur environ 15 jours. Il permet d'évaluer les concentrations et les trajectoires des composés organiques polluants [41].

Le prélèvement est réalisé par un spécialiste quel que soit le type d'eau concerné. Le prélèvement des eaux de surface sera alors effectué manuellement ou de manière

automatique avec un appareil programmé [38]. L'échantillonneur, outil permettant de réaliser l'échantillonnage, peut être utilisé lors de conditions opérationnelles très variées. Il est fonctionnel sur tous les types d'eau (surface, souterraine etc..) à des postes fixes ou portables, de manière ponctuelle ou régulière et avec des quantités d'eau variables. Il peut être de différentes tailles, de différents diamètres et matériaux [42]. Ce dispositif doit également prévenir les risques d'aération et de contamination. Les résidus pharmaceutiques étant à l'état de traces, toute contamination provoque un résultat erroné de l'analyse. Un suivi des échantillons est effectué grâce aux fiches de prélèvement associées. Cette traçabilité est indispensable. Suite au prélèvement de l'eau, une durée maximale réglementaire doit être respectée pour réaliser l'analyse des échantillons. Elle est définie par la norme NF EN ISO 19458. De plus le transport doit être aussi réalisé sans chocs. L'échantillon est réfrigéré dès son prélèvement. La conservation s'effectue entre 1 et 5°C (ou 5°C ± 3°C pour l'eau marine) et à l'abri de la lumière [43].

Les bonnes pratiques de prélèvement auront une influence sur la validité des analyses et donc de l'interprétation des résultats. Deux types d'analyses pourront être ensuite effectués pour identifier les résidus pharmaceutiques dans l'eau : les analyses physico-chimiques et les analyses biologiques.

### **II.2.3. Analyses physico-chimiques**

L'innovation technologique et le développement des techniques d'extraction et d'analyse ont amélioré la spécificité et la sensibilité des outils afin d'accéder à des concentrations de résidus médicamenteux de l'ordre du ng/L. Elles sont également capables désormais de détecter et d'identifier un grand nombre de molécules simultanément. Il y a une optimisation des conditions d'analyse grâce au nombre de molécules références et homologues créés. En effet, cela permet d'éviter l'effet interférent des matrices [10].

L'analyse physique consiste à déterminer les paramètres de turbidité, de goût, de couleur, de solides en suspension, de température ou de conductivité.

L'analyse chimique quant à elle, va identifier le pH, l'acidité de l'eau, des éléments comme par exemple les nitrates et sulfates (résidus de pesticides) mais également des substances toxiques, organiques ou inorganiques (arsenic, plomb) et le taux de radioactivité [44].

Afin d'affiner la performance de l'analyse, la chromatographie liquide haute performance (HPLC) sera couplée à la spectrométrie de masse (MS). La HPLC permet la polyvalence de la séparation sur un aspect qualitatif et quantitatif. La MS, quant à elle, détecte et identifie les composés organiques par mesure de leur masse et caractérise leur structure chimique [45]. Il s'agit également d'un outil permettant la séparation des molécules, mais de manière plus sensible et plus spécifique que les autres méthodes pouvant être utilisées.

Pour chaque principe actif, une méthode d'analyse indicative ainsi que la limite maximale acceptable de détection de la méthode (en ng/L) a été définie dans la liste de surveillance des substances à surveiller par la Commission européenne. Ces méthodes sont présentées dans les Tableaux 3 et 4 (directive 2008/105/CE en 2018 et en 2020).



Tableau 3 : Décision d'exécution (UE) n° 2018/840 de la Commission du 05/06/18 établissant une liste de vigilance relative aux substances soumises à surveillance à l'échelle de l'Union dans le domaine de la politique de l'eau en vertu de la directive 2008/105/CE du Parlement européen et du Conseil et abrogeant la décision d'exécution (UE) 2015/495 de la Commission.

Nom de la substance/du groupe de substances	Numéro CAS <sup>(1)</sup>	Numéro UE <sup>(2)</sup>	Méthode d'analyse indicative <sup>(3)</sup> <sup>(4)</sup>	Limite maximale acceptable de détection de la méthode (en ng/l)
17-Alpha-éthynylestradiol (EE2)	57-63-6	200-342-2	SPE Grand volume - LC-MS-MS	0,035
17-Bêta-estradiol (E2), Estrone (E1)	50-28-2 53-16-7	200-023-8	SPE - LC-MS-MS	0,4
Antibiotiques macrolides <sup>(5)</sup>			SPE - LC-MS-MS	19
<del>Méthiocarbe</del>	2032-65-7	217-991-2	SPE - LC-MS-MS ou GC-MS	2
<del>Néonicotinoïdes <sup>(6)</sup></del>			SPE - LC-MS-MS	8,3
<del>Métaflumizone</del>	139968-49-3	604-167-6	LLE - LC-MS-MS ou SPE - LC-MS-MS	65
Amoxicilline	26787-78-0	248-003-8	SPE - LC-MS-MS	78
Ciprofloxacine	85721-33-1	617-751-0	SPE - LC-MS-MS	89

<sup>(1)</sup> Chemical Abstracts Service.

<sup>(2)</sup> Numéro Union européenne - n'existe pas pour toutes les substances.

<sup>(3)</sup> Pour assurer la comparabilité des résultats obtenus par les différents Etats membres, la surveillance de toutes les substances doit avoir lieu sur des échantillons d'eau entiers.

<sup>(4)</sup> Méthodes d'extraction:

**LLE**— extraction liquide-liquide

**SPE**— extraction en phase solide

Méthodes d'analyse:

**GC-MS**— chromatographie en phase gazeuse-spectrométrie de masse

**LC-MS-MS**— chromatographie en phase liquide et spectrométrie de masse triple quadripolaire (en tandem)

Tableau 4 : Décision d'exécution (UE) 2020/1161 de la Commission du 4 août 2020 établissant une liste de vigilance relative aux substances soumises à surveillance à l'échelle de l'Union dans le domaine de la politique de l'eau en vertu de la directive 2008/105/CE du Parlement européen et du Conseil.

Nom de la substance/du groupe de substances	Numéro CAS <sup>(1)</sup>	Numéro UE <sup>(2)</sup>	Méthode d'analyse indicative <sup>(3)</sup> <sup>(4)</sup>	Limite maximale acceptable de détection de la méthode (en ng/l)
Métaflumizone	1 39968-49-3	604-167-6	LLE-LC-MS-MS ou SPE-LC-MS-MS	65
Amoxicilline	26787-78-0	248-003-8	SPE-LC-MS-MS	78
Ciprofloxacine	85721-33-1	617-751-0	SPE-LC-MS-MS	89
Sulfaméthoxazole <sup>(5)</sup>	723-46-6	211-963-3	SPE - LC-MS-MS	100
Triméthoprime <sup>(5)</sup>	738-70-5	212-006-2	SPE - LC-MS-MS	100
Venlafaxine et O-desméthylvenlafaxine <sup>(6)</sup>	93413-69-5 93413-62-8	618-944-2 700-516-2	SPE - LC-MS-MS	6
<i>Composés azolés <sup>(7)</sup></i>			SPE - LC-MS-MS	
Clotrimazole	23593-75-1	245-764-8		20
Fluconazole	86386-73-4	627-806-0		250
Imazalil	35554-44-0	252-615-0		800
Ipconazole	125225-28-7	603-038-1		44
Metconazole	125116-23-6	603-031-3		29
Miconazole	22916-47-8	245-324-5		200
Penconazole	66246-88-6	266-275-6		1 700
Prochloraz	67747-09-5	266-994-5		161
Tébuconazole	107534-96-3	403-640-2		240
Tétraconazole	112281-77-3	407-760-6		1 900
Dimoxystrobine	149961-52-4	604-712-8	SPE - LC-MS-MS	32
Famoxadone	1 31807-57-3	603-520-1	SPE - LC-MS-MS	8,5

(1) Chemical Abstracts Service

(2) Numéro Union européenne

(3) Pour assurer la comparabilité des résultats obtenus par les différents États membres, la surveillance de toutes les substances doit avoir lieu sur des échantillons d'eau entiers.

(4) Méthodes d'extraction:

LLE – extraction liquide-liquide

SPE – extraction en phase solide

Méthodes d'analyse:

LC-MS-MS – chromatographie en phase liquide et spectrométrie de masse triple quadripolaire (en tandem).

(5) Le sulfaméthoxazole et le triméthoprime sont analysés ensemble dans les mêmes échantillons mais leur concentration est déclarée individuellement.

(6) La venlafaxine et O-desméthylvenlafaxine sont analysées ensemble dans les mêmes échantillons mais leur concentration est déclarée individuellement.

(7) Les composés azolés sont analysés ensemble dans les mêmes échantillons mais leur concentration est déclarée individuellement.

Enfin, les laboratoires d'analyse spécialistes de l'étude de l'eau et des milieux aquatiques ont désormais l'obligation de quantifier certains résidus médicamenteux afin d'obtenir leur agrément.

Les analyses physico-chimiques sont les plus utilisées et fournissent une grande justesse des mesures obtenues. Il existe cependant l'analyse biologique, présente dans une moindre mesure.

## II.2.4. Analyses biologiques

L'observation de l'écosystème aquatique est également un indicateur de la qualité de l'eau. Il détermine l'état biologique, c'est-à-dire sa structure et son fonctionnement. Suite aux indications de la DCE, tous les systèmes sont désormais considérés dans l'évaluation de la qualité de l'eau. Cela comprend l'eau, la faune, la flore et les habitats. Son fonctionnement est caractérisé par trois critères :

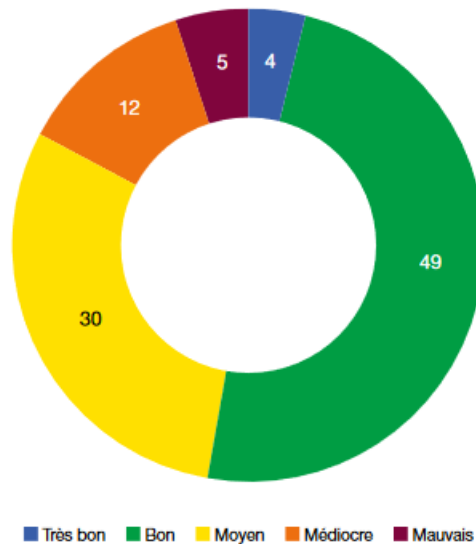
- L'état physico-chimique recherche la présence et la concentration de substances polluantes voire dangereuses déterminées selon une liste préétablie. Ces dernières sont identifiées par la directive-cadre sur l'eau (DCE). Des seuils limites sont fixés pour chaque substance afin de respecter des normes de qualité environnementale (NQE). Il comprend les phosphates, les nitrates et l'acidité dont les méthodes d'analyses ont été citées précédemment (chapitre II.2.3.). Il étudie également les conditions du milieu tel que la quantité d'oxygène et de matière organique [4].
- L'état hydromorphologique permet la description de l'état de la rive. Elle correspond à la diversité des écoulements, à leur profondeur, à l'aspect morphologique etc [4]. Selon la masse d'eau considérée (cours d'eau, eau sous terrain, lac ...), il existe des « conditions de référence » pour chacune d'entre elles. Cependant, cet aspect ne sera pas décrit au sein de ce travail puisque les résidus médicamenteux n'influencent pas la morphologie des cours d'eau ;
- La qualité biologique comprend les animaux tels que les poissons, les macro-invertébrés, mais aussi les végétaux comme les plantes aquatiques (macrophytes) ou plus discrètement le phytoplancton et les diatomées (algues microscopiques unicellulaires) [46].

Les eaux de surface sont principalement concernées par cette méthode analytique, dont majoritairement les rivières et les grands plans d'eau. Cela a été décidé en raison du nombre conséquent de plans d'eau existant en France métropolitaine et de l'impossibilité d'effectuer des mesures dans chacun d'entre eux. Une analogie des résultats obtenus sera donc réalisée. L'analyse biologique en rivière et des plans d'eau permet d'identifier leur qualité et d'évaluer leur état écologique selon le texte de la DCE [47]. Elle prend en compte quatre critères basés sur des organismes fixés ou libres vivant dans ces eaux douces superficielles [47] : l'indice poisson-rivière, l'indice macro-invertébré, l'indice diatomée et l'indice macrophyte. L'ensemble de ces indices est comparé à une situation de référence (situation où l'influence des activités humaines serait absente). L'écart observé entre la situation de référence et le lieu étudié déterminera l'état écologique. Plus l'écart est petit, plus ce dernier est bon. Au contraire, plus l'écart est important, plus l'état écologique est considéré comme dégradé. Les caractéristiques naturelles du lieu d'analyse seront considérées afin de le comparer à une situation de référence semblable. Il s'agit notamment de la taille du plan d'eau, de la profondeur et de l'altitude [46].

Le poisson est un indicateur très fiable concernant la qualité des eaux. Cet animal est un organisme intégrateur situé en dernière position dans la chaîne alimentaire. De plus il se déplace sur de longues distances, incluant un territoire conséquent lui permettant d'absorber de nombreuses variabilités environnementales à différents niveaux spatio-temporels. Ce dernier a une bonne résistance aux modifications de son environnement. Cependant, il reste très sensible aux contaminations aiguës ainsi qu'aux modifications durables de son environnement comme les résidus médicamenteux. Il sera observé une disparition brutale de certaines espèces, puis un nouvel équilibre de l'écosystème va se mettre en place. Ce dernier

se créé suite à la modification des espèces existantes ou à l'apparition de nouvelles espèces [48]. Ce bio-indicateur permet donc une étude sur l'ensemble des perturbations du milieu aquatique.

Sur la période 2016-2017, on observe que 47 % des rivières en France métropolitaine ne sont pas considérées en bon état grâce à cet Indice Poisson Rivière (Figure 11).



*Note : la valeur de l'IPR est calculée sur 1 760 stations à partir des opérations d'échantillonnage réalisées au cours des années 2016 et 2017. Dans le cas de stations échantillonnées à plusieurs reprises sur la période, la classe de qualité est évaluée d'après la moyenne des indices.  
Champ : France métropolitaine, hors Corse.*

Figure 11 : Répartition des sites d'échantillonnage, selon la classe de qualité de l'Indice Poisson Rivière (IPR), sur la période 2016-2017 (en %) [49]

Plus localement, certaines régions énoncent des résultats plus dramatiques. En 2020, la Marne et la Loire possèdent 68 % de ses cours d'eau qui ne sont pas en bon état et 0 % en très bon état [50]. Cet état des lieux a été effectué sur 29 lieux échantillonnages sur 75 au total présents dans la région. En effet, tous les sites d'étude ne sont pas échantillonnés chaque année.

Les analyses biologiques des divers milieux aquatiques permettent d'estimer la qualité de sa biodiversité malgré la contamination des eaux par les résidus médicamenteux. Ces bio-indicateurs permettent alors d'évaluer la santé et le cycle de vie des êtres vivants.

## II.2.5. Les limites des méthodes d'analyse

Les méthodes d'analyses des résidus médicamenteux dans le milieu aquatique comportent plusieurs limites.

Dans un premier temps, le nombre de molécules mères recherchées est non exhaustif vis-à-vis des molécules disponibles sur le marché. De plus, les métabolites et les sous-produits sont peu identifiés et donc non recherchés. Enfin, les résultats analysés concernent

uniquement les molécules dont l'humain est aujourd'hui capable d'échantillonner sans altérer, d'extraire lorsque les outils le permettent et d'identifier des concentrations comprises dans les limites des capacités des appareils. L'Homme peut également altérer chacune de ces étapes suite à des manipulations non adaptées.

Les conclusions des résultats actuels doivent alors considérer l'ensemble de ces paramètres et encourager les efforts d'amélioration des techniques et outils.

L'étude de l'impact de l'environnement des résidus médicamenteux humains sur l'environnement aquatique nécessite de prendre en compte le terrain, l'ensemble des analyses physico-chimiques et biologiques afin de pouvoir déterminer la qualité de l'eau (Figure 12).

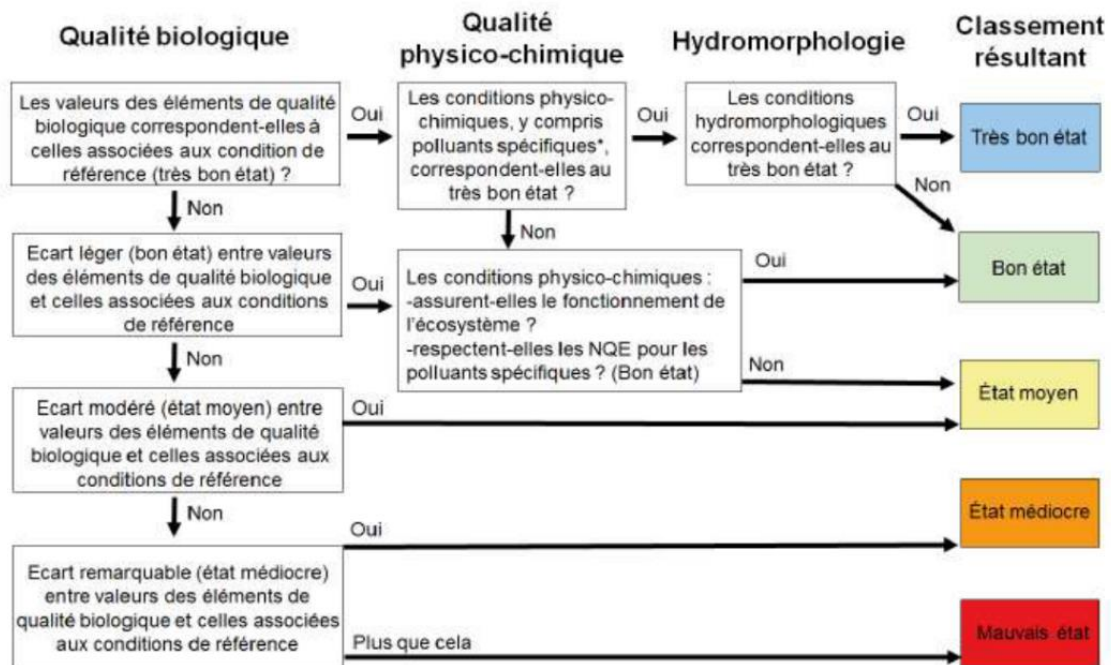


Figure 12 : Les rôles respectifs des éléments de qualité dans la classification de l'état écologique, conformément aux termes de DCE (définitions normatives de l'annexe V.1.2) [51].

## II.3. Concentration selon les eaux

L'environnement aquatique est composé de diverses eaux (douces, salées), de volumes variables (rivières et hautes mers) et plus ou moins proche de la surface du globe terrestre (eaux souterraines).

### II.3.1. Concentration dans les eaux de rivière

Les eaux des rivières sont le premier milieu récepteur naturel des résidus pharmaceutiques. Les molécules et leur concentration peuvent varier selon la région géographique suite à divers facteurs. C'est ce qu'une étude a démontré en étudiant 1 052 sites dans 104 pays, soit plus de 50 % des pays du monde, dont 36 jamais étudiés jusqu'ici [52].

Parmi les 61 molécules actives recherchées, cette étude a montré qu'une de ces substances pharmaceutiques, le paracétamol, était présente sur tous les continents [52]. Cette dernière est également la molécule avec la plus forte concentration identifiée à 227 µg/L en Bolivie, ce site étant le plus pollué de l'étude [52]. Cependant, nous retrouvons 14 principes actifs différents sur tous les continents si l'Antarctique est exclu [52]. Il a été identifié la carbamazépine (antiépileptique) dans 62 % des sites étudiés à travers le monde et la metformine (anti-hyperglycémiant) dans 50 % d'entre eux [52]. L'aténolol (bétabloquant), la cétirizine et le fexofénadine (anti-histaminique), la gabapentine (anticonvulsivant), la lidocaïne (anesthésique), le naproxène (anti-inflammatoire), la sitagliptine (anti-hyperglycémiant), témazépam (benzodiazépine hypnotique), le triméthoprime (antibiotique), le citalopram ainsi que la venlafaxine et la desvenlafaxine (antidépresseur) ont également été observés. Cependant, il est possible que certaines molécules ne soient pas identifiées car les limites de détection de l'outil sont atteintes. De plus, la molécule chimique peut avoir une instabilité hydrolytique et/ou des propriétés physico-chimiques qui ne permettent pas son identification [52].

Il a été observé que certaines régions du monde ont des concentrations cumulatives plus élevées que d'autres (Annexe 2). C'est notamment le cas de l'Afrique subsaharienne, de l'Asie du Sud ou de l'Amérique du Sud [52]. Des corrélations peuvent être réalisées entre ces concentrations et la réglementation limitée autour du médicament, l'absence de surveillance de ces molécules dans les eaux, la prévalence de la maladie et le niveau socio-économique [52]. En effet, les pays en voie de développement avec un niveau socio-économique intermédiaire peuvent accéder à de nombreux des médicaments, contrairement à ceux avec un faible niveau économique. Cependant, ils n'ont pas suffisamment de ressources pour mettre en place des infrastructures de traitements des eaux performantes [52]. Cela contribue à l'augmentation de ces concentrations dans les eaux. Par exemple, 29 % des concentrations détectées dans les eaux sont des analgésiques et 15 % des antibiotiques, alors que les pays développés présentent des concentrations de l'ordre de 11 % et 4 % respectivement [52]. De plus, la tendance est inversée pour les antidépresseurs et les anti-hyperglycémiants [52]. Cela est en relation avec les différences de rythmes de vie et d'alimentation de la population.

*A contrario*, seulement deux sites ne possèdent aucune molécule pharmaceutique dans leurs eaux de rivières. Il s'agit de l'Islande et d'un village peuplé d'autochtones au Venezuela (Yanomani) n'ayant jamais utilisé de médicaments modernes [52].

Certaines molécules spécifiques comme l'artémésine (antipaludéen) et le cotrimoxazole (antibiotique) sont uniquement retrouvées en Afrique. Il en est de même pour l'Asie avec l'oseltamivir (antiviral) et kétoconazole (antifongique). Certaines fréquences de détection sont similaires sur tous les continents comme par exemple la carbamazépine, la metformine et le paracétamol [52]. Cependant, ces deux dernières molécules ainsi que le féxofénadine, le sulfaméthoxazole, le métrodazole (antibiotique) et la gabapentine sont les traitements ayant les plus fortes concentrations détectées dans les rivières du monde [52]. Même si actuellement ces molécules ne sont pas considérées comme problématiques, en l'état actuel des connaissances nous ignorons leur impact dans l'environnement aquatique lorsqu'elles sont associées. C'est notamment le cas sur le site de Kai Tak à Hong Kong, où le plus grand nombre de molécules a été identifié au même endroit, soit 34 sur les 61 recherchées [52].

Cette étude a permis de mettre en valeur la contamination de résidus médicamenteux humains à l'échelle mondiale et son importance. Les sites non étudiés jusqu'ici ceux sont révélés les plus touchés par cette pollution invisible à l'œil nu. De nombreuses molécules pharmaceutiques ont été détectées à des concentrations inférieures à celles identifiées comme non préjudiciables pour l'environnement à l'exception du sulfaméthoxazole (antibiotique), du propranolol (bêtabloquant), la loratadine (antihistaminique), l'amitriptiline (antidépresseur), le vérapamil (inhibiteur canaux calciques), kétoprofène (anti-inflammatoire), le citalopram et le féxofénadine (antidépresseur) [52]. Ces molécules sont ensuite acheminées par les rivières vers les eaux souterraines et marines.

### **II.3.2. Concentration dans les eaux souterraines**

Les eaux souterraines sont des eaux se trouvant sous la surface du sol dans une roche poreuse et perméable au sous-sol.

La commission européenne a modifié en 2022 la Directive Cadre sur l'Eau, afin d'ajouter des normes de qualités environnementales (NQE) pour les concentrations des substances se trouvant dans les eaux souterraines, dont notamment les médicaments [54, 55]. Désormais, la valeur limite de la carbamazépine est de 0,25 µg/L. Le sulfaméthoxazole ne doit pas dépasser 0,01 µg/L. De plus, la totalité des concentrations médicamenteuses ne doit pas excéder 0,25 µg/L quelle que soit la valeur des concentrations individuelles. Cette dernière catégorie comprend l'ensemble des molécules mères, des métabolites considérés comme pertinents et des produits de dégradation [53].

Une étude menée à l'île El Hierro, aux îles Canaries, a analysé la concentration en carbamazépine dans son aquifère qui est de 20,54 ng/L [53]. Cette dernière est en dessous des valeurs seuils imposées par la commission européenne, tout comme le sulfaméthoxazole observé à 1,65 ng/L [53]. Cependant, la somme des concentrations médicamenteuses, quant à elle, dépasse largement la limite imposée 0,25 µg/L (soit 250 ng/L). En effet, en ce qui

concerne les anti-inflammatoires non stéroïdiens par exemple, ces dernières sont analysées à 25 000 ng/L pour l'acide salicylique, 2 513 ng/L pour l'acide méfénamique et 243 ng/L pour le diclofénac [53]. De plus, le triméthoprim et l'ofloxacine (deux antibiotiques) sont retrouvés dans l'ensemble des échantillons analysés [55]. La problématique de l'antibiorésistance est présente en plus des concentrations identifiées.

L'acide salicylique ne devrait pas être retrouvé à des concentrations si importantes, car il est sensible au milieu aqueux ce qui induit une dégradation rapide de la molécule [55]. Cependant, la forte consommation de ce médicament entraîne ces fortes concentrations. D'autres principes actifs comme l'acide méfénamique et la carbamazépine ont des propriétés leur permettant une résistance et une persistance importante dans les sols et l'eau [55]. L'environnement souterrain favorise également la persistance des molécules, et limite leur biodégradation. En effet, la diminution des réactions d'oxydoréduction ainsi que la diminution du nombre de bactéries, et la présence d'un gradient de concentration mobile vers ce réservoir naturel, entraînent l'accumulation des concentrations [55]. L'étude a également mis en évidence que les concentrations des molécules actives augmentaient avec la profondeur.

Les eaux souterraines sont également contaminées par les résidus médicamenteux humains. Dans cet environnement particulier, les paramètres physico-chimiques et biologiques sont modifiés, ce qui impacte la dégradation des molécules. Une surveillance et une gestion des concentrations est alors indispensable.

### **II.3.3. Concentrations dans les eaux marines**

Les eaux marines sont composées des différentes zones telles que les baies, les zones côtières, la mer peu profonde et la haute mer. Globalement l'ensemble des concentrations des substances pharmaceutiques sont décroissantes de la rivière vers la baie puis les zones côtières et la mer. Les concentrations peuvent varier selon les régions en fonction des lieux d'émission, des processus environnementaux et des conditions marines complexes [56]

#### **II.3.3.1. Zones côtières, baies et mers peu profondes**

Une étude a été menée en Chine afin de comparer les concentrations de médicaments dans la rivière, la baie de Jianozhou, la mer Jaune et la mer de Chine Orientale plus importante. Ici, les concentrations reflètent celles d'un pays avec de nombreuses industries pharmaceutiques, dont un taux d'exportation de 60 %, et utilisant 45 % de la consommation mondiale d'antibiotiques [56].

L'étude a recherché 15 antibiotiques dans les différentes eaux. L'ensemble de ces molécules ont été retrouvées dans la rivière, 12 d'entre elles ont été détectées dans la baie et 6 sont présentes dans la mer Jaune et la mer de Chine Orientale [56]. Parmi elles, il a été identifié la fosfomycine, l'aztréonam, l'ofloxacine, la céfuroxime, la norfloxacine et la



sulfamonométhoxine dans chacune des eaux analysées. Les  $\beta$ -lactames et les fluoroquinolones représentent 90 % des concentrations totales d'antibiotiques analysés, dont 60 % est l'amoxicilline suivi de la norfloxacine en deuxième position [56]. Ces concentrations sont en moyenne de 515 ng/L dans la rivière, de 115 ng/L dans la baie, de 35 ng/L dans la mer Jaune et de 32 ng/L dans la mer de Chine Orientale [56]. On observe une décroissance de ces concentrations totales en antibiotiques. Cela est dû au phénomène de dégradation associé à une dilution de plus en plus importante.

D'autres molécules ont également été étudiées comme les œstrogènes. Ces derniers sont beaucoup plus répandus car ils étaient présents sur l'ensemble des sites et dans tous les échantillons recueillis ; contrairement aux antibiotiques, où seule l'amoxicilline a eu une fréquence de détection de 100 % [56].

Les eaux marines peu profondes concentrent de nombreuses molécules pharmaceutiques dont les concentrations sont très variables mais importantes.

### II.3.3.2. Haute mer

La haute mer est définie par l'ensemble des eaux situées à plus de 370,4 km de la côte. Ces eaux sont également plus profondes, et le volume d'eau plus important.

Malgré le volume de dilution important, des molécules pharmaceutiques ont été détectées jusque dans les zones les plus retirées, comme la zone hadale [57]. Cette zone est l'endroit le plus profond de l'océan allant de – 6 000 m à – 11 000 m. Les fosses marines ont longtemps été des lieux de décharge de déchets pharmaceutiques, comme notamment la fosse de Porto Rico où l'on estime 387 000 tonnes de déchets déversés entre 1973 et 1978 [57]. La majorité des molécules actives étaient des antibiotiques. Actuellement, il n'existe plus de sites connus à cet effet.

Aujourd'hui, les rejets dans la haute mer sont dus aux déversements des rivières (via les fleuves) dans la mer, ou des rejets d'égouts débouchant directement dans les eaux côtières [57]. Les classes pharmaceutiques les plus retrouvées sont les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), suivis des antibiotiques [57]. En ce qui concerne les AINS, une étude a été menée en mer Méditerranée dans des profondeurs comprises entre – 300 m et – 1000 m. Les concentrations analysées sont plus importantes pour le fénoprophène avec 750 ng/L puis l'ibuprofène avec 630 ng/L et enfin le diclofénac avec 420 ng/L (Tableau 5). Cependant, la concentration prévue sans effet (PNEC) sur les organismes marins pour le diclofénac est de 5 ng/L et 110 ng/L pour l'ibuprofène (Tableau 5). Les concentrations analysées dépassent largement ces valeurs. De plus, il a été observé entre – 50 m et – 90 m de profondeur, des concentrations 100 fois plus faibles (5,3 ng/L) que dans les hautes profondeurs. Il est donc nécessaires de poursuivre les études dans la zone mésopélagique (photique) car les médicaments atteignent et s'accumulent dans les profondeurs les plus importantes.

D'autres molécules pourraient être concernées comme la carbamazépine, gemfibrozil et les hormones (Tableau 5).

Tableau 5 : Extrait des concentrations des molécules pharmaceutiques en fonction de leur PNEC dans les eaux marines [57]. Avec LOQ : Limite de quantification et MDL : Limite de détection minimale.

Classe thérapeutique	Molécules pharmaceutiques	Occurrence	PNEC eau marine
Antibiotique	Amoxicilline	<LOQ 81.9 ng/L	78 ng/L (NORMAN, 2022)
Anticonvulsivant	Carbamazépine	7–12 ng/L	5 ng/L (NORMAN, 2022)
AINS	Diclofénac	< MDL – 0.42 µg/L	5 ng/L (NORMAN, 2022)
	Fenoprofen	< MDL – 0.75 µg/L	0.47 µg/L (NORMAN, 2022)
	Ibuprofène	0.06–0.63 µg/L	0.11 µg/L (NORMAN, 2022)
Régulateur lipidique	Gemfibrozil	0.97–1.83 µg/L	0.05 µg/L (NORMAN, 2022)
Hormone	Estrone	< MDL – 1.21 µg/L	0.36 ng/L (NORMAN, 2022)
	17β-estradiol	< MDL – 0.54 µg/L	0.1 ng/L (NORMAN, 2022)
	17α-éthynylestradiol	0.34–0.75 µg/L	0.075 ng/L (NORMAN, 2022)

En effet, certaines molécules présentées ci-dessus (Tableau 5) ont des concentrations observées au-dessus des PNEC. Pour les autres, leur limite de quantification et de détection minimale ne permettent pas d'identifier si les concentrations sont néfastes.

Les grandes profondeurs sont également concernées par les résidus médicamenteux humains. Parfois ces derniers ont des concentrations plus importantes que dans les eaux souterraines, comme le diclofénac par exemple.

La concentration des médicaments dans les divers milieux aquatiques sont dépendants de la consommation humaine, des lieux d'émissions et de rejets de ces produits, des réglementations en vigueur, des surveillances et des corrections mises en place pour pallier cette problématique ainsi que la présence d'un milieu défavorable à la dégradation. Cependant, quel que soit le milieu aquatique analysé, les PNEC de nombreuses molécules pharmaceutiques sont dépassées provoquant des effets néfastes sur la biodiversité aquatique.

## II.4. Conséquences sur la faune et la flore aquatique

Les médicaments sont composés de principes actifs ayant pour l'objectif d'agir sur un organisme vivant à faible dose, en l'occurrence ici l'Homme. Ces cibles biologiques peuvent être cependant présentes chez de nombreuses espèces sauvages qui subiront également cet effet thérapeutique devenu alors, un effet indésirable sur l'environnement aquatique. C'est dans ce procédé que réside toute la complexité du sujet. Afin d'évaluer la toxicité auprès des organismes marins, une nouvelle rubrique au sein de l'AMM a été créée pour les nouveaux principes actifs. Ces derniers seront testés pour identifier leur impact sur la croissance des cyanobactéries et des algues vertes, ainsi que la reproduction des invertébrés et des poissons. Pour cela, la PNEC est utilisée ainsi que la concentration environnementale critique (CEC). D'autres outils sont utilisés pour évaluer les risques des substances pharmaceutiques comme le quotient de risque total, et l'indice de priorisation à haut risque écologique.

### II.4.1. Disparition des invertébrés

Les antibiotiques sont des substances naturelles, synthétiques ou héli-synthétiques dont les mécanismes d'actions permettent de tuer, d'inhiber la croissance ou le métabolisme d'une bactérie. Cependant, seuls 30 % à 90 % des antibiotiques sont absorbés par l'organisme, ce qui provoque leurs excréctions dans l'environnement aquatique [58].

Certains invertébrés comme les cyanobactéries et les algues vertes sont très sensibles aux antibiotiques. Les cyanobactéries, anciennement appelées algues bleues, sont des procaryotes. Elles sont, par cette caractéristique, sensibles aux antibiotiques. Les algues vertes, quant à elles, sont composées d'organites tels que les chloroplastes et les mitochondries qui sont d'origine procaryote. Une étude a mis en évidence cette sensibilité par rapport à de nombreux organismes aquatiques exposés à 6 antibiotiques fréquemment utilisés (Figure 13) [59].

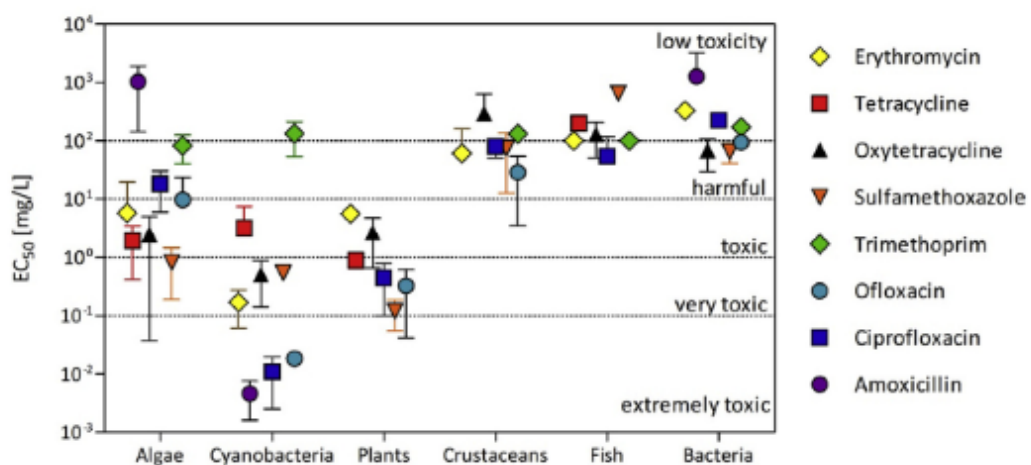


Figure 13 : Ecotoxicité d'antibiotiques couramment utilisés vis-à-vis de différents groupes d'organisme en fonction des concentrations efficace médiane (CE50) [59].

L'ensemble des antibiotiques étudiés sont considérés comme étant « très toxiques » pour au moins un organisme aquatique, à l'exception du triméthoprime. Les organismes les plus touchés sont les algues vertes, les cyanobactéries et les plantes. Ces algues et cyanobactéries sont cependant des producteurs primaires, c'est-à-dire qu'ils se situent à la base de la chaîne alimentaire. Une diminution de leur présence par les antibiotiques induit une perturbation de l'ensemble de l'écosystème aquatique. De plus, les cyanobactéries produisent de l'oxygène et fixent de l'azote. Une altération de leur développement cellulaire est susceptible de provoquer une diminution du développement de la flore, suite à la chute de la transformation de l'azote utilisé comme engrais.

En ce qui concerne les végétaux, la lentille d'eau est une famille très sensible aux antibiotiques. Une inhibition de croissance de cette dernière a été observée pour des concentrations efficaces médianes inférieures à 1 mg/L (Figure 13).

Certaines CE50 (concentration efficace médiane) de l'ordre du milligramme par litre, ne correspondent pas aux concentrations retrouvées à l'état naturel, mais peuvent être présentes dans les effluents des stations d'épuration.

De nombreuses études montrent cependant que certains antibiotiques sont détectés à des concentrations dans les eaux plus importantes que leur CE50 [60] (Tableau 6). Cela leur confère une forte puissance à de faibles concentrations, ce qui est préoccupant.

Tableau 6 : Comparaison de la CE50 des antibiotiques et de leur concentration dans les eaux [60].

Antibiotique	CE50	Concentrations détectées dans les eaux
ciprofloxacine	<i>Mycrocystis aeruginosa</i> entre 5 µg/L et 17 µg/L	14,33 µg/L en Afrique du Sud et 9,66 µg/L en France
Ofloxacine	<i>Vibrio fischeri</i> à 0,09 µg/L et <i>Pseudokirchnella subcapitata</i> à 4,74 µg/L	17,7 µg/L en Asie et jusqu'à 8,7 µg/L en Espagne
chloramphénicol, érythromycine, norfloxacine, l'oxytétracycline, streptomycine et tylosine	classés dans la catégorie «très toxique» pour les organismes aquatiques	concentrations supérieures à 1 µg/L

Les antibiotiques peuvent avoir un effet direct en provoquant une toxicité sur les algues vertes, les cyanobactéries et les plantes. Ces derniers induisent également la disparition de nombreuses bactéries présentes dans le milieu aquatique, essentielles à l'équilibre de l'écosystème. Des effets indirects sont également engendrés tels que l'antibiorésistance impactant autant la biodiversité aquatique que la santé publique au niveau mondial.

Les antibiotiques ne sont pas les seuls responsables de la disparition de certaines espèces. Le développement des larves de copépodes (crustacées) est inhibé par le tamoxifène. Ce traitement régule l'accès des œstrogènes aux récepteurs. Au contraire, les pilules contraceptives supplémentent en œstrogènes et/ou progestatifs, mais ces derniers ne sont pas dénués d'effet sur l'environnement aquatique.

## II.4.2. Perturbation de la reproduction

La reproduction est un élément fondamental pour la survie des espèces. Cependant, elle peut être altérée par des hormones utilisées chez la femme telles que les œstrogènes et les progestatifs.

### II.4.2.1. Les œstrogènes

Les œstrogènes comprennent des molécules naturelles telles que l'estrone (E1), le 17- $\beta$ -œstradiol (E2), l'estriol (E3) et l'estétrol (E4) principalement. Ces molécules ont initialement le rôle de favoriser la croissance et le développement des organes reproducteurs. Il existe également des molécules synthétiques comme l'éthinylestradiol (EE2). Cette dernière est utilisée en médecine à des fins de contraception ou traitement hormonaux substitutifs pour lutter contre la ménopause par exemple. Les œstrogènes sont détectés, aujourd'hui, dans les eaux du monde entier. L'absence de renseignements concernant l'Afrique et l'Amérique du Sud identifie un manque d'analyse de ces régions (Figure 14).

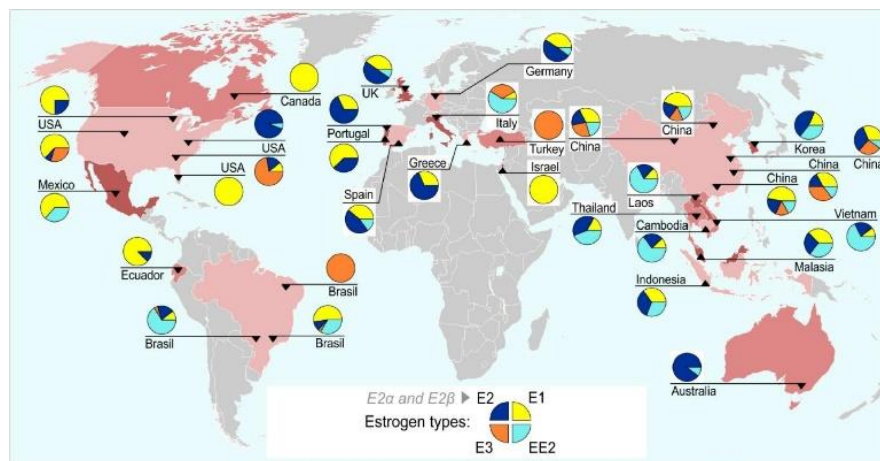


Figure 14 : Répartition mondiale des œstrogènes dans les eaux fluviales et de surface [61].

Cependant, l'utilisation excessive des œstrogènes induit un effet « perturbateur endocrinien ». Plusieurs phénomènes ont été observés sur de nombreuses espèces de poissons. Il a été identifié une intersexualité des poissons. En effet, l'exposition chronique aux œstrogènes pendant les phases embryo-larvaire et juvénile conduit à l'apparition des deux sexes chez un même individu. Cette modification a lieu dès une concentration supérieure ou égale à 10 ng/L équivalent E2 [61]. L'exposition aux perturbateurs endocriniens peut mener jusqu'à une féminisation complète des individus. Cela est dû à une augmentation d'une glycoprotéine stimulée par les œstrogènes, appelée vitellogénine. Cette molécule pénètre dans les ovocytes et permet leur développement grâce à leur fonction nutritive. Les œstrogènes impactent donc la reproduction, par un changement morphologique des organes sexuels primaires et secondaires et une chute du nombre de spermatozoïdes. La qualité des

œufs est également diminuée [62]. En effet, il a été observé un retard d'éclosion des œufs associé à une tératogénicité [62]. De plus, des troubles de la fertilité chez la descendance ont aussi été identifiés [62].

Enfin, un trouble comportemental peut se déclarer lors de la migration comme chez le saumon du Pacifique [61].

Les poissons ne sont pas les seuls touchés. Les amphibiens subissent aussi une féminisation de leurs individus mais également des troubles physiologiques, sensoriels et comportementaux [61]. Le phoque, quant à lui, subit un trouble de la reproduction [63]. De nombreuses espèces aquatiques sont concernées. Une corrélation peut être établie avec les concentrations en œstrogènes supérieures aux normes environnementales en vigueur en Europe [61].

Les œstrogènes provoquent des modifications morphologiques et des conséquences importantes sur la fertilité des individus notamment. Mais les œstrogènes ne sont pas les seules responsables de ces effets. D'autres molécules sont à l'origine des modifications irréversibles, les progestatifs.

#### **II.4.2.2. Les progestatifs**

Les progestatifs peuvent être naturels (progestérone) ou synthétiques (progestatif). Il existe une vingtaine de progestatifs utilisés en contraception orale, en traitement substitutif de l'insuffisance lutéale (pré-ménopause, endométriose, hémorragies fonctionnelles) ou lors de traitements anticancéreux notamment dans certains cancers du sein ou de l'endomètre [64].

Les perturbations de la reproduction des poissons sont liées à une interaction entre le récepteur à la progestérone et les hormones stéroïdiennes impliquées dans la gamétogenèse. En effet, le levonorgestrel a été dosé entre 8,5 et 12 ng/L dans le plasma de poissons. Ces dosages sont plus élevés que ceux analysés chez l'humain au cours de son traitement [65]. Ces concentrations ne sont pas dénuées d'effets chez l'animal, puisque l'on observe diverses modifications. Une diminution de la fertilité est identifiée associée à une diminution du nombre d'œufs produit. En lien avec cette problématique, la modification du sexe-ratio avec une dominance féminine est observée. Enfin, des modifications comportementales sont également remarquées. Le noréthindrone est un progestatif qui a la capacité de réguler les gènes concernant le développement testiculaire et ovarien [65]. Ce dernier synthétise de ce fait des hormones sexuelles inadaptées qui modifieront notamment le comportement lié à la parade nuptiale [65]. Au-delà des difficultés morphologiques et des capacités à se reproduire, le comportement permettant la reproduction de l'espèce est également menacé. Cependant une difficulté supplémentaire est identifiée avec les progestatifs. Ces molécules ont la capacité d'être persistantes dans l'environnement, alors qu'elles sont retrouvées dans des concentrations comprises entre quelques nanogrammes par litre et quelques centaines de nanogrammes par litre au sein des eaux usées [65].

La présence des perturbateurs endocriniens dans l'eau induit de nombreuses conséquences sur la biodiversité aquatique, quelle que soit leur indication initiale. Les atteintes sont diverses selon les espèces concernées, l'âge de l'individu et la molécule polluante. La féminisation des espèces est problématique pour la survie de l'espèce et l'équilibre dans la chaîne alimentaire.

### II.4.3. Modification des comportements de survie

Les traitements antidépresseurs sont caractérisés par leur capacité à moduler l'humeur et les comportements en influant sur les neurotransmetteurs. Il existe plusieurs classes pharmacologiques d'antidépresseurs : ISRS (inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine), IRSNA (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline), tricyclique (aussi appelé imipraminique), IMAO (inhibiteur de monoamine oxydase-A), autres (miansérine, tianeptine, mirtazapine, agomélatine, vortioxétine). Suite à une consommation croissante d'antidépresseurs dans le monde, ces derniers voient leur concentration augmenter dans les eaux.

Ces diverses structures chimiques induisent des mécanismes d'action différents, c'est pourquoi les conséquences associées aux molécules peuvent être différentes et espèces-dépendantes. Des atteintes similaires aux œstrogènes et progestatifs sont retrouvés tels que les troubles de la reproduction, du développement, ainsi que de l'expression des gènes et de la morphologie. Mais on identifie de nouveaux troubles notamment du comportement liés à la survie. En effet, les antidépresseurs induisent une diminution des capacités à nager des poissons avec une réduction du temps de nage et de la distance effectuée [66]. Cela provoque des difficultés pour l'alimentation de l'individu, et l'expose aux prédateurs car il y a une perte du réflexe de fuite [66]. De plus, les tests en laboratoire ont démontré qu'une exposition aux antidépresseurs après la fécondation réduit le réflexe de la nage spontanée à la naissance, et une hypoactivité est détectée [66]. D'autres comportements sont modifiés tels que la défense du nid [66]. Ces nombreuses modifications sont problématiques quant à la survie des espèces, ce qui déséquilibre toute la chaîne alimentaire et l'écosystème aquatique.

Enfin, les antidépresseurs affectent les vertébrés mais aussi les invertébrés. En effet, au sein des moules marines, il a été analysé 5 ISRS différents qui ont été accumulés (fluoxétine, norfoxétine, citalopram, n-desméthylcitalopram et norsertraline) [66]. En ce qui concerne le citalopram par exemple, il est retrouvé à une concentration variant entre 9,4 et 14,1 µg/kg de matière sèche [66]. Actuellement, très peu d'études sont réalisées sur l'effet cocktail et les conséquences sur la biodiversité. Mais une accumulation des substances actives (molécules mères ou métabolites) au sein des individus contaminent aussi la chaîne alimentaire.

Les antidépresseurs participent à la modification des comportements de survie et donc à la disparition des espèces. Des impacts peuvent être également détectés suite à l'exposition sur plusieurs générations [66].

Seuls quelques exemples ont été présentés précédemment. L'ensemble des effets provoqués par l'imprégnation aux molécules pharmaceutiques est largement sous-estimé. Ces

impacts sont très vastes et connus que partiellement. Les études réalisées sont limitées dans le temps et dans l'espace malgré que les sites soient accessibles à l'Homme. Cependant, l'impact sur les organismes marins des très grandes profondeurs est inconnu. En effet, les contraintes techniques et les coûts financiers freinent les études malgré les tonnes de déchets pharmaceutiques déversés durant plusieurs années et les concentrations identifiées actuellement. De plus, de nombreuses recherches sont nécessaires pour étudier l'effet cocktail et son impact sur la biodiversité aquatique.

Même si l'ensemble des molécules et leurs métabolites ne sont pas recherchées (priorisation) ou identifiées (altération du prélèvement, limites de détection), toutes les eaux (surfaces, souterraines ou marines) du monde entier (à quelques exceptions près) sont contaminées par les résidus pharmaceutiques. De nombreux facteurs en sont à l'origine. Cependant, des solutions peuvent être apportées pour chacun d'entre eux afin de pallier cette problématique environnementale.



## **Chapitre III**

# **SOLUTIONS ET EDUCATION**



---

L'objectif de ce chapitre est de proposer diverses solutions pouvant lutter contre la contamination des eaux par les résidus médicamenteux humains et leurs conséquences. Mais également, de mettre en abîme le rôle de l'éducation au sein des enjeux environnementaux.

### III.1. Les solutions

L'ensemble des acteurs du cycle de vie du médicament et du cycle de l'eau sont concernés par la lutte contre les résidus médicamenteux dans l'environnement aquatique. Les différents secteurs pharmaceutiques (industrie, hospitalier et officinal), les prescripteurs ainsi que les patients, les associations et les gestionnaires de l'eau seront abordés afin de mettre en lumière les différentes possibilités à mettre en place et leurs limites.

#### III.1.1. Gestion industrielle

L'industrie pharmaceutique est composée de divers secteurs tels que la recherche, la fabrication et la commercialisation des produits pharmaceutiques. Chacun d'entre eux a un rôle à jouer pour limiter l'impact des résidus médicamenteux dans l'environnement aquatique.

##### III.1.1.1. La chimie verte

La chimie verte est née aux Etats Unis en 1990 suite à l'adoption de la loi de prévention de la pollution [67]. Elle a pour objectif « de concevoir et de développer des produits et des procédés chimiques permettant de réduire ou d'éliminer l'utilisation et la synthèse de substances dangereuses (physique, toxicologique, global) » néfaste pour l'environnement [67].

Ce concept a été développé en douze principes en 1998 [68] :

1. **Prévention des déchets** : L'objectif est de privilégier l'absence de production de déchets plutôt que d'essayer de trouver un moyen de les traiter ou les éliminer. En effet, dans de nombreux cas, plus de 100 kg de coproduits sont créés par kilogramme de substance active désirée. Pour cela deux rapports ont été mis en place : la mesure du facteur E et l'intensité massique. Il est alors observé jusqu'à dix fois moins de coproduits.
2. **L'économie d'atome** : Ce procédé a pour but d'intégrer l'ensemble des atomes présents initialement pour la réaction chimique dans le produit final. De ce fait, il n'y a

plus de déchets produits par la réaction. En chimie traditionnelle, seuls 50 % des atomes entrent dans la composition du produit final. L'étude des réactifs est alors indispensable, mais il est également nécessaire d'être vigilant sur les solvants et agents de transition qui rentrent aussi dans la réaction.

- 3. Conception de méthodes de synthèse moins dangereuses** : Malgré une réaction cinétique et thermodynamique favorable pour les produits toxiques, il est souhaitable que les produits utilisés ou finaux par la réaction chimique ne soient pas toxiques pour l'Homme ou l'environnement.
- 4. Conception de produits chimiques plus sûrs** : L'objectif est de garantir avec ces nouveaux éléments chimiques une conservation de la fonction et de l'efficacité du principe actif. Pour cela, l'étude est pluridisciplinaire (chimie, toxicologie, science environnementale). En chimie traditionnelle, plusieurs problématiques sont présentes. L'utilisation de produits hautement réactifs est très efficace pour influencer une réaction mais ils comportent le risque d'interagir avec les êtres vivants de manière non intentionnelle. De plus, les éléments eux-mêmes de la réaction peuvent être nocifs pour l'environnement. Ces derniers doivent être caractérisés, évalués et gérés lors de la création de la réaction chimique. Enfin, le dernier axe de développement de ce 4<sup>e</sup> principe est l'étude des mécanismes de toxicité. Mieux comprendre ces réactions permettra de guider les chimistes dans le choix des molécules.
- 5. Solvants et auxiliaires (agent de séparation de masse) moins polluants** : Ces éléments permettent un transfert d'énergie et de masse rendant la réaction très efficace. Seulement, la masse du solvant n'est présente qu'entre 50 % et 80 % au sein du produit final. De plus, les solvants représentent 75 % des impacts environnementaux sur l'ensemble du cycle de vie d'une conception chimique.
- 6. Recherche du rendement énergétique** : En chimie traditionnelle, l'énergie fossile est favorisée par rapport à l'énergie biomasse. Pourtant actuellement, seules 3,5 % de la biomasse végétale est exploitée par l'Homme. Il est estimé que seules 25 % de la production annuelle est nécessaire pour être bioéconomique.
- 7. Utilisation de ressources renouvelables** : L'objectif de ce 7<sup>e</sup> principe est d'avoir une bioénergie, biosourcée et économiquement viable. En ce qui concerne l'aspect biosourcé, les matières premières renouvelables sont privilégiées. Mais il est nécessaire d'étudier les substances chimiques et matériaux issus du développement durable afin de s'assurer de leur innocuité envers la santé et l'environnement.
- 8. Réduction du nombre de dérivés** : Les dérivés se composent de groupes de blocage, de protection/déprotection, et de modification temporaire des processus physiques ou chimiques. L'ensemble de ces dérivés ont besoin de réactifs supplémentaires qui sont à l'origine des déchets. En ce qui concerne les groupes protecteurs, les enzymes sont une alternative naturelle très efficace car elles agissent spécifiquement sur les sites moléculaires. Actuellement, cette méthode est utilisée pour la fabrication des antibiotiques dont notamment l'amoxicilline et l'ampicilline [68].

9. **Catalyse** : Les réactifs catalytiques permettent la réalisation d'une réaction chimique qui n'aurait pas lieu en condition normale. De plus, ils ont la capacité de réaliser cette action sans être modifiés. Ce paramètre est très intéressant dans une démarche de développement durable car ils peuvent être recyclés perpétuellement. De plus, une faible quantité est nécessaire au bon déroulement de la transformation chimique. On distingue 3 catégories : les organocatalyseurs hétérogènes, les organocatalyseurs homogènes et les enzymes (catalyseurs naturels).
10. **Conception pour la dégradation** : Suite à la réaction chimique et après leur utilisation, les produits doivent être biodégradables et se décomposer en éléments inoffensifs et sans persistance dans l'environnement. En effet, le risque provient de la molécule en elle-même, mais également de son exposition auprès d'un organisme vivant quel que soit le danger initial de la molécule. Selon ses propriétés, le produit chimique peut se disperser dans l'environnement via la sorption des particules ou dans les organismes vivants via la solubilité dans les graisses. Afin d'éviter ce processus, les produits chimiques utilisés doivent être biodégradables, sensibles à la photolyse ou l'hydrolyse. Pour identifier au mieux les caractéristiques permettant cette élimination, il est nécessaire de comprendre les mécanismes qui aboutissent à la dégradation et l'élimination de la persistance. Les voies de rejet et de transport sont alors étudiées. Elles seront ensuite transposées au compartiment environnemental concerné avec un rythme de contamination représentatif.
11. **Analyse en temps réel pour la prévention de la pollution** : L'objectif serait de développer un procédé analytique qui permettrait la surveillance et le contrôle en temps réel des contaminations chimiques. Il identifierait un changement de la réaction avant qu'elle ne soit plus contrôlable ou un empoisonnement d'un catalyseur qui mettrait en péril l'environnement.
12. **Une chimie intrinsèquement plus sûre pour la prévention des accidents** : Les molécules chimiques et leurs formes doivent être choisies en fonction des risques ou non encourus en cas d'accident dans l'industrie pharmaceutique. Cela permet la mise en sécurité du personnel et de l'environnement.

Afin de faciliter la recherche des derniers produits chimiques issus du développement durable, et d'encourager leur utilisation, le American Chemical Society (CAS) a créé une indexation. Il s'agit du plus grand recueil mondial relatif aux réactions chimiques écoresponsables [69]. Elle en concentre plus de 45 000 [69]. Le but étant de limiter les complications que peuvent rencontrer les scientifiques. En effet, toute la difficulté réside dans la découverte de nouvelles réactions nécessitant un rendement équivalent aux anciennes. Il serait intéressant de créer et de proposer des documents d'orientation pour chaque domaine de l'industrie pharmaceutique pour faciliter la mise en œuvre, dans le respect des normes de qualité environnementale [11].

Parmi les avancées majeures dans le domaine de la chimie verte, un prix Nobel a été décerné en 2018 pour une recherche sur des enzymes permettant la création de nouveaux médicaments anti-cancéreux. D'autres découvertes ont eu lieu telles qu'une nouvelle génération d'antibiotiques biodégradables qui diminuent par conséquent les résistances bactériennes. Egalement, une des innovations est la chimiothérapie par l'ifosfamide est pour alternative le glucofosfamide. Cette dernière est à 70 % biodégradable mais elle est également

mieux absorbée par l'intestin. Pourtant, cette molécule écologique est faiblement présente sur le marché.

Malgré cette révolution technologique, la chimie verte fait face à de nombreux obstacles. Dans un premier temps, peu d'investissement par les producteurs sont réalisés dans le domaine de la prévention des pollutions et de la pharmacie verte [11]. La mise en place de réglementations favoriserait les contrôles et imposerait à l'industriel des mesures correctrices.

De plus, il existe également un obstacle économique et financier car la chimie verte est onéreuse et le marché est peu important [11]. L'équilibre économique doit être atteint afin de proposer une activité rentable pour espérer une mise en place par les industries pharmaceutiques [11]. Au-delà de la création de nouvelles molécules, il est possible de modifier des formulations existantes pour devenir plus écologiques. Afin de compenser l'investissement, ces modifications doivent être plus économiques que la fabrication des substances actives initiales [11]. Enfin, les derniers obstacles sont de l'ordre de la technique (incertitude, expertise, métriques) [11].

La chimie et l'ingénierie se sont beaucoup développées et influencent la politique, l'exercice professionnel ainsi que le comportement du consommateur. Malgré cela, les industries ont des difficultés à utiliser ces nouveaux procédés. En effet, actuellement 98 % des produits chimiques organiques proviennent encore du pétrole [70]. Au-delà de la difficulté pour les chimistes à s'adapter aux nouvelles méthodes, les industries sont limitées par la rentabilité de ces dernières malgré leur prise de conscience.

### **III.1.1.2. La législation**

La législation est un levier indispensable pour la prise en charge de la protection de l'environnement par les industries pharmaceutiques. La réglementation permet d'amorcer la dynamique de l'industrie verte et des engagements pour agir en faveur de l'environnement. Au niveau international, les Nations Unies se sont exprimées sur le sujet suite à la déclaration ministérielle en 2017, et la mise en place d'un programme de développement durable ayant pour objectif 2030 [71]. L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) et le G7/G20 se sont accordés sur la lutte contre les résistances microbiennes qui fait partie des trois principales menaces sanitaires, selon le communiqué de publié en 2022 [73, 72].

Le niveau international favorise la coopération entre les nations qui émettent leurs engagements. L'Union Européenne prend alors des mesures politiques en ce sens, et permet les premières actions sur le plan national dans le domaine de l'industrie pharmaceutique.

Suite à l'article 8 de la directive sur les substances prioritaires publié en 2008 et modifié en 2013, l'Union européenne est dans l'obligation via une commission, d'émettre des propositions concernant les produits pharmaceutiques dans l'environnement. Une approche stratégique à ce sujet est publiée en 2019 [71]. Elle sera mise en place dès 2020.

L'ensemble des objectifs ont pour projet d'être mis en place d'ici 2030. Ces derniers sont au nombre de quatre [71]:

- Etat des lieux des mesures à mettre en place, et des études plus approfondies si nécessaire, pour traiter les éventuelles menaces liées aux résidus médicamenteux dans l'environnement. Cet objectif sera utilisé notamment dans la lutte contre la résistance aux antibiotiques.
- Encourager l'innovation dans le traitement des menaces et l'économie circulaire.
- Identifier les manquements dans les connaissances et les combler.
- S'assurer que l'ensemble des mesures prises pour protéger l'environnement ne diminue pas l'accès aux médicaments pharmaceutiques sûrs et efficaces.

Ces objectifs se déclinent en six axes reprenant les principes de la chimie verte cités précédemment. Cependant, certaines actions spécifiques qui les composent n'ont pas été abordées. La commission européenne propose notamment un échange entre les autorités compétentes pour envisager une politique de marché publique [71]. Cela favoriserait une conception et une fabrication plus respectueuse de l'environnement. Ce dialogue est aussi encouragé au-delà des frontières, pour influencer les comportements et les actions notamment dans les pays tiers hébergeant les industries pharmaceutiques [71].

En ce qui concerne, le partage et l'actualisation des nouvelles connaissances sur les molécules, la commission cherche l'équilibre entre rendre accessible publiquement les résultats majeurs des études sur la menace environnementale, et le respect de la réglementation de la protection des données [71]. La collecte et la gestion des données dépendent des politiques européennes et des budgets qui y sont alloués [71].

L'aspect marketing dans les industries pharmaceutiques est également traité. En effet, pour limiter le gaspillage de médicaments, la commission européenne demande d'évaluer l'optimisation des tailles d'emballage, afin que les quantités délivrées correspondent aux besoins [71]. De plus, le prolongement des dates de péremption sur les emballages des médicaments est également envisagé, si la sécurité de ces derniers est conservée [71]. Parmi les Etats membres, la Suède demande une modification de sa législation afin d'intégrer des critères environnementaux et mettre en place un écolabel [11]. Ce pictogramme serait placé sur les boîtes de médicaments dont le cycle de vie est respectueux de l'environnement pour qu'ils soient mieux identifiés par les patients, notamment pour les médicaments en vente libre [11].

Enfin, l'approche stratégique recommande de considérer le bilan de qualité des autres législations en vigueur, telles que les produits chimiques, par leur proximité avec celle des médicaments sur le plan environnemental [71]. Cependant des nuances sont à apporter. Les produits pharmaceutiques n'ont pas d'obligation à respecter les dispositions émises par la législation générale européenne pour les produits chimiques [71]. Néanmoins, les dispositions faisant référence aux restrictions des molécules utilisées dans les industries sont obligatoires sauf dans certains cas. Si la molécule choisie n'est pas dans la liste, mais qu'elle rentre dans la composition du produit final, alors elle est exemptée de cette réglementation [71]. Cette loi s'applique uniquement lorsque la molécule constituera un déchet [71]. De ce fait, elle sera enregistrée, évaluée selon REACH (règlement de l'union européenne) et étudiée pour une éventuelle restriction [71]. Actuellement, peu de résultats suite aux restrictions sont encourageants, mais la législation étant récente, il y a peu de recul pour avoir des résultats représentatifs. Cependant, l'approche stratégique de la commission européenne s'est récemment étendue aux perturbateurs endocriniens.

D'autres réglementations complémentaires à celles énoncées sont proposées par l'OCDE. Cette organisation a pour rôle de recommander des politiques d'amélioration.

En ce qui concerne l'AMM, cette dernière a été récemment réformée afin d'intégrer dans son dossier des données environnementales (évaluation et risques) relatives au nouveau médicament. Pour favoriser le développement des médicaments « verts », l'organisation mondiale suggère certains privilèges tels qu'une accélération du processus d'étude de l'AMM et une exclusivité plus longue de la molécule [11].

De plus, dans le cadre de la fabrication du médicament par les industries pharmaceutiques, l'OCDE propose de mettre en place une autorisation de rejet des effluents relative aux critères de protection de la biodiversité aquatique [11]. En cas de non-respect des conditions, l'industrie pharmaceutique aura une amende ou un retrait de l'autorisation d'exploitation [11]. Enfin, la dernière réglementation évoquée concerne l'interdiction totale de l'utilisation des produits pharmaceutiques problématiques non essentiels [11].

Influencée par les politiques internationales, la législation européenne est un outil qui permet d'amorcer les actions et la coopération en faveur de l'environnement. Elles donnent les lignes directrices aux Etats membres qui s'engagent à respecter une politique de développement durable au sein de leur pays.

### **III.1.1.3. La fédération européenne des associations et des industries pharmaceutiques**

L'initiative « Eco-pharmaco stewardship » (EPS) a été créée par la fédération européenne des associations et industries pharmaceutiques (EFPIA) [10]. Cette démarche concerne tout le cycle du médicament ainsi que les rôles et responsabilités de chaque acteur. L'objectif est d'améliorer l'évaluation et la prévention des dangers environnementaux lors de la fabrication des médicaments [10]. Cette démarche est réalisée sur le volontariat des entreprises.

L'EPS est composée de trois groupes de travail [10] :

- Le premier est issu d'un projet interne qui a pour objectif d'identifier les potentiels impacts négatifs des principes actifs sur l'environnement. Des méthodes d'évaluation spécifiques sont alors nécessaires. Un classement par ordre de priorité des nouvelles molécules est établi ;
- Le second groupe travaille sur la sensibilisation, la diffusion des méthodes et des recommandations pour la gestion des effluents industriels ;
- Le dernier groupe a pour mission d'améliorer les outils et processus d'évaluation des dangers afin que ces derniers soient mis à jour régulièrement. Dès la présence de nouvelles informations, l'adaptation des prévisions d'exposition doit être mise en œuvre. L'ensemble des produits contenant le principe actif doit être actualisé.

Ces groupes de travail tendent à améliorer la fabrication dans les industries pharmaceutiques.



### III.1.1.4. L'évolution des bonnes pratiques de fabrication

L'industrie pharmaceutique est régie par les bonnes pratiques de fabrication (BPF) lors de la conception du médicament. Cette obligation est mise en place par la Commission européenne dans le cadre de l'assurance qualité. L'industrie pharmaceutiques est tenue de fabriquer un produit adapté à l'utilisation du patient, tout en respectant les spécifications décrites dans son AMM [73]. Elle doit assurer la sécurité, la qualité et l'efficacité du produit pharmaceutique [73].

L'OCDE s'est intéressée à cette législation car elle touche l'ensemble des industries pharmaceutiques souhaitant exporter leur produit [11]. Toute modification de son contenu a un large impact. L'OCDE propose une évolution de cette réglementation afin d'y intégrer des critères environnementaux, tels que le contrôle des émissions de polluants lors de la fabrication et établir des normes pour les rejets des effluents industriels [11]. Au-delà des normes limitant la quantité des molécules actives dans les eaux, la Suède souhaiterait intégrer dans les directives de l'UE, la diminution du nombre de ces substances dans l'environnement aquatique [11]. Pour ce faire, l'OMS pourrait présélectionner les molécules pharmaceutiques disponibles à l'achat [11]. Le marché public donnerait alors la priorité aux molécules les moins polluantes, ce qui inciterait les industriels à s'orienter vers une production plus écologique au-delà des frontières européennes [11]. Il sera nécessaire de réaliser ces mesures subtilement afin d'éviter que les pays ne se retirent de l'accord des BPF suite à des changements trop contraignants [11].

Le second axe d'évolution à développer dans la fabrication est la mise en place de meilleures pratiques disponibles (MTD) intégrant les critères environnementaux. Il s'agit de documents d'orientation qui participent à faciliter les opérations de fabrication [11]. Ce guide n'impose pas une méthodologie mais propose des solutions pour atteindre la norme environnementale. Ce document considère également l'aspect économique de ces techniques [11].

Parmi toutes les solutions proposées pour améliorer la qualité des eaux, l'Union Européenne favorisera dans un premier temps la prévention du risque à l'aide des nombreuses techniques énoncées.

L'industrie pharmaceutique a un rôle à jouer dans la protection de la biodiversité aquatique. De la recherche au produit final, chacune des étapes est concernée. Une fois vendue aux grossistes-répartiteurs, ces médicaments sont achetés par les officines.

### III.1.2. Gestion officinale

L'enjeu est de diminuer, voire supprimer les résidus médicamenteux dans l'environnement aquatique afin de limiter leur impact sur la biodiversité. En effet, une étude aux Pays Bas en 2018 estime que 40 % des médicaments non utilisés (MNU) et périmés pourraient être évités [74]. Parmi les différents acteurs, le pharmacien d'officine a un rôle primordial dans la prévention et la gestion des médicaments tout au long de son activité professionnelle : lors du conseil, de la dispensation et de la collecte des médicaments non utilisés.

#### III.1.2.1. Cyclamed

Créée en 1993, l'association Cyclamed dirige un programme national destiné à trier et valoriser les MNU à usage humain périmés ou non. Agréé par les pouvoirs publics, son dernier renouvellement a eu lieu le 22 décembre 2021 pour une durée de 6 ans [75]. L'objectif de ce programme est double. Il présente, dans un premier temps, un intérêt de santé public. En effet, il est nécessaire de sécuriser la santé du patient (erreur médicamenteuse, ingestion de médicament périmé) ainsi que celle de son entourage (confusion, ingestion accidentelle). Le second objectif est la protection de l'environnement. En effet, les médicaments sont jetés dans les éviers ou les toilettes. Cela entraîne une contamination des eaux usées. Malgré leur passage dans les stations d'épuration, ces dernières n'ont pas la capacité d'éliminer ces molécules quelle que soit leur concentration. Les médicaments peuvent aussi être jetés dans la poubelle domestique. Les déchets ménagers sont soit incinérés, soit acheminés dans les décharges où ils peuvent être enterrés. L'exposition à ciel ouvert peut entraîner, suite aux intempéries, une décomposition et un ruissèlement de ces molécules médicamenteuses vers les sols et les eaux par infiltration. Il en est de même si le médicament est enterré. Ces molécules polluent les sols, les rivières et les nappes phréatiques entraînant des conséquences négatives sur la biodiversité aquatique. Cyclamed permet d'éviter la dissémination dans l'environnement des médicaments grâce à la récupération des MNU. On estime qu'une élimination inappropriée des MNU représente 10 % de la charge environnementale totale [76].

Cette démarche est réalisable grâce aux pharmaciens officinaux. Initialement basée sur le volontariat, cette mission est désormais obligatoire depuis la loi n°2007-248 acceptée en 2007 dont le décret d'application est effectif depuis le 17 juin 2009 [77]. Faisant partie intégrante de leur mission, les pharmaciens doivent assurer la sécurité du patient vis-à-vis du médicament, de sa dispensation à son élimination. La collecte des MNU auprès des patients est gratuite. Le pharmacien a également un rôle d'éducation envers sa patientèle afin de les informer sur la procédure à suivre concernant l'élimination du médicament. Ces derniers doivent être rapportés sans leur carton, notice et emballage. Lors de la réception de la poche, les médicaments peuvent être avec ou sans blister, mais une vigilance particulière doit être apportée sur les aiguilles et seringues. En effet, un circuit particulier, appelé DASRI, est utilisé pour ces dispositifs considérés comme dangereux. En 2022, 87 % des français déclarent déposer leurs médicaments non utilisés en pharmacie [78]. D'après l'étude menée en 2021, ces français sont majoritairement des personnes de plus de 65 ans (93 %) et vivant en milieu

rural (93 %) [79]. Le pharmacien est le 1<sup>er</sup> acteur permettant la connaissance de ce dispositif auprès du grand public pour la troisième année consécutive (45 %) devant les médias qui ne représentent que 30 % [75].

Une fois réceptionnée par l'équipe officinale, les MNU sont déposés dans des cartons Cyclamed spécifiques prévus à cet effet. Une fois remplis, ils sont fermés puis remis au grossiste-répartiteur lors de ses tournées quotidiennes en pharmacie pour les livraisons. Ils sont ensuite transportés dans l'un des cinquante sites conformes aux normes environnementales permettant de restituer de l'énergie après l'incinération des MNU. L'incinération est actuellement la seule alternative permettant de détruire les MNU en toute sécurité et de manière réglementaire. L'énergie produite permet d'éclairer et de chauffer des milliers de logements et établissements publics tout au long de l'année. Ce système est entièrement financé par les cotisations des industries du médicament.

Le pharmacien est donc le principal acteur dans la récolte des MNU, l'éducation des patients sur les médicaments, la sécurité sanitaire domestique et la protection de l'environnement. Ces axes ont été aussi soutenus par l'ANEPF (association nationale des étudiants en pharmacie de France) dans le cadre des travaux de refonte du Code de déontologie des pharmaciens concernant leurs nouvelles missions [80]. Pour la classe des antibiotiques, l'objectif est de limiter les MNU pour éviter l'antibiorésistance des bactéries. Pour cela il a été expérimenté la délivrance à l'unité.

### **III.1.2.2. Délivrance à l'unité des antibiotiques**

A ce jour, la délivrance de médicaments à l'unité est obligatoire pour les stupéfiants uniquement. Cependant elle est encouragée pour les antibiotiques. Cette classe thérapeutique a été choisie afin de pallier deux problématiques : l'automédication ayant pour conséquence une antibiorésistance et une mise en danger du patient, ainsi qu'un impact environnemental dû au non-respect des règles d'élimination des MNU.

En 2014, la ministre de la Santé Marisol TOURAINE, lance une expérimentation sur la dispensation à l'unité des antibiotiques après sa publication dans le journal officiel [81]. Cette étude est réalisée dans 4 régions de France : le Limousin, la région PACA, la Lorraine et l'Île de France. L'objectif de cette étude est d'évaluer la faisabilité et l'impact du changement du mode de dispensation. Sur l'ensemble des régions concernées, seulement 100 pharmacies se sont portées volontaires. Parmi elles, 25 officines ont gardé une délivrance des boîtes complètes afin de représenter les pharmacies témoins. L'étude se porte sur 3 axes principaux : l'évaluation du nombre de comprimés économisés, les gains potentiels pour l'environnement et l'adhésion du patient au traitement. La dispensation à l'unité a été limitée à 14 antibiotiques : l'amoxicilline/acide clavulanique, céfixime, cefpodoxime, céfotiam, ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine, loméfloxacine, péfloxacine, moxifloxacine, norfloxacine, enoxacine, fluméquine, thiamphénicol [81]. L'expérimentation s'est portée sur trois périodes d'un mois. Ensuite, une enquête téléphonique a été réalisée sur des patients sélectionnés parmi les 1 183 ayant participé à l'expérience. On observe que 80 % des patients ont accepté ce nouveau mode de délivrance, ce qui a permis une diminution de 60 % du nombre de comprimés délivrés

[81]. Il s'agit donc de 60 % de comprimés en moins réutilisés en automédication provoquant une antibio-résistance, et de MNU en dehors du parcours Cyclamed contaminant l'environnement. Cependant, l'Académie de Pharmacie conclut que « le retour d'expérience n'a rien prouvé sur la protection de l'environnement » [77]. Cependant, la démarche étant réalisée sur une courte durée, limitée géographiquement et numériquement, il sera nécessaire de réévaluer l'impact de cette mesure en la renouvelant à l'échelle nationale et sur le long terme.

Suite aux résultats de l'étude, un arrêté a été publié le 1<sup>er</sup> mars 2022 autorisant la délivrance des antibiotiques à action systémique ayant la présentation précisée dans l'article R.5132-42-3 du code de santé publique. Soutenue par le ministère de l'Economie, des Finances et de la Relance ainsi que le ministère des Solidarités et de la Santé, cet article énonce que seules les spécialités présentées sous blisters ou sachets-dose sont concernées. Cet article succède à la loi du 10 février 2020 visant à lutter contre le gaspillage et la recherche de l'économie circulaire. Toutes les pharmacies peuvent désormais réaliser cet acte qui s'inscrit dans une démarche écologique.

Afin de mettre en place cette nouvelle mission, l'officine doit respecter les modalités suivantes [82] :

- Prélever les unités de prise correspondant à la prescription dans le conditionnement initial, le tout en garantissant leur intégrité ;
- Transférer ces unités dans un nouveau conditionnement adapté aux formes pharmaceutiques, au volume à délivrer ainsi qu'au transport et la conservation de ces dernières afin d'empêcher toute déperdition ;
- Le nouveau conditionnement ne contient pas de spécialités appartenant à différents lots ;
- Si le conditionnement initial contient le nombre d'unités prescrites, alors ce dernier sera délivré tel quel ;
- Si les unités délivrées sont les dernières du conditionnement initial, alors celui-ci peut être remis directement au patient sans nouveau conditionnement ;
- Si la délivrance à l'unité concerne un patient aveugle ou malvoyant, elles seront dispensées uniquement dans le conditionnement initial écrit en braille ;
- Lors du déconditionnement, une nouvelle étiquette doit être imprimée puis collée sur le nouveau conditionnement. Elle doit contenir de manière lisible, compréhensible et indélébile :
  - o Le nom du médicament, le dosage, la forme pharmaceutique et éventuellement le destinataire tel que « nourrisson », « enfant », « adulte »
  - o La dénomination commune internationale sera mentionnée lorsque la spécialité possède au maximum 3 principes actifs
  - o La date de péremption et éventuellement les conditions de conservation
  - o Le numéro de lot de fabrication
  - o La date de délivrance du traitement
  - o Le nombre d'unités de prises délivrées
  - o La posologie et la durée du traitement
  - o L'identité du patient (nom et prénom)
- La notice de la spécialité est donnée en format papier ou en version dématérialisée après l'accord du patient et l'indication des modalités d'accès.

Cependant, les pharmacies sont confrontées à quelques difficultés pour mettre en place cette mesure. Sur le plan organisationnel, ce mode de délivrance entraîne une charge supplémentaire de travail et impose une nouvelle gestion du temps et du matériel, avec un certain coût financier [77]. De plus, le patient subira un temps d'attente plus important. Concernant le plan réglementaire, les obligations imposées par la loi telles que la traçabilité grâce au Data Matrix (2011), la sérialisation (2019) et la stabilité de la forme galénique (AMM) ne sont plus respectées [77]. Enfin, la responsabilité civile du pharmacien est engagée si un manquement est réalisé lors de la dispensation entraînant un mésusage ou un préjudice du patient [77]. Quant au fabricant, sa responsabilité est engagée pour défaut du produit en cas de préjudice [77].

La délivrance à l'unité des antibiotiques peut être réalisée à la suite d'une dispensation conditionnelle. En effet, les antibiotiques peuvent également être régulés à l'aide de dispositifs tels que les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD). Désormais, il est observé sur de nombreuses ordonnances, une prescription d'antibiotique accompagnée d'une mention explicitant la délivrance ou non selon le résultat obtenu par le TROD. Cela permet d'identifier une origine bactérienne ou virale de la pathologie et d'adapter au mieux le traitement sans risquer de développer des résistances [83]. Ce dispositif a été récemment mis en place (2021) notamment pour les angines à streptocoque A, et ne peut être réalisé par un pharmacien formé sur un patient éligible [83]. La dispensation conditionnelle est une nouvelle mesure permettant la régulation des antibiotiques qu'ils soient délivrés ou non à l'unité.

La délivrance à l'unité des antibiotiques a permis une réflexion sur les catégories de médicaments pouvant se prêter à cet exercice [77].

Concernant les médicaments d'une affection aiguë et de courte durée, il a été proposé :

- Les antalgiques, les hypnotiques et les anxiolytiques pour prévenir une addiction ;
- Les corticoïdes, ce qui permettrait d'anticiper le dopage ;
- Les anti-inflammatoires prescrits sur ordonnance seulement.

Concernant les médicaments pour une affection chronique :

- Les anti-cancéreux par voie orale, permettant d'allier économie financière (traitement coûteux) et accompagnement individuel des patients particulièrement lors du début du traitement ;
- Les antidiabétiques et les antihypertenseurs lors d'une adaptation de posologie durant l'initiation du traitement.

Ces classes pharmacologiques pourront, un jour, être amenées à être délivrées à l'unité si la phase d'expérimentation et d'évaluation sont concluantes. Alors une campagne d'accompagnement médiatique sera associée afin d'informer la population.

La délivrance à l'unité est une mesure complémentaire à l'ensemble des actions mises en place pour réduire les MNU, notamment ceux qui sont hors du circuit de Cyclamed. De nombreuses molécules peuvent être concernées par ce nouveau mode de dispensation plus respectueux de la biodiversité.

### III.1.2.3. Médicament à dispensation adaptée

Les missions du pharmacien évoluent afin de s'adapter au mieux aux besoins de la population et aux manques de professionnels de santé de proximité. En effet, elles ont pour objectif de faciliter l'accès aux soins, de coordonner l'ensemble des professionnels de santé autour des patients, d'informer et de rendre le patient acteur de ses soins [84]. Les mesures ayant un impact indirect sur l'environnement aquatique reposent sur l'amélioration de l'observance via l'éducation et la sensibilisation des patients (entretien pharmaceutique), une adaptation des spécialités prescrites (conciliation médicamenteuse, bilan de médication) et une régulation du nombre boîtes dispensé (dispensation adaptée).

La dispensation adaptée par le pharmacien d'officine a été autorisée dans le cadre de la convention nationale pharmaceutique le 1<sup>er</sup> juillet 2020 pour une durée de 2 ans. Cela concerne 22 classes thérapeutiques identifiées dans le Tableau 7 ci-dessous.

Tableau 7 : Liste des 22 classes thérapeutiques pouvant bénéficier d'une dispensation adaptée. Source : Vidal

Code EPHMRA	Classe EPHMRA
A01A2	ANTISEPTIQUES ET ANTI-INFECTIEUX POUR TRAITEMENT BUCCAL
A01A5	AUTRES PREPARATIONS STOMATOLOGIQUES
A02A1	ANTIACIDES NON ASSOCIES
A02A4	ANTIACIDES AVEC ANTIPLATULENTS OU MEDICAMENTS CARMINATIFS
A02A7	ANTIPLATULENTS ET/OU MEDICAMENTS CARMINATIFS AVEC D'AUTRES SUBSTANCES
A03A	ANTISPASMODIQUES ET ANTICHOLINERGIQUES NON ASSOCIES
A03F	MEDICAMENTS DE LA MOTRICITE DIGESTIVE
A06A1	EMOLLIENTS INTESTINAUX
A06A2	LAXATIFS STIMULANTS
A06A3	LAXATIFS DE LEST
A06A4	LAVEMENTS
A06A6	LAXATIFS OSMOTIQUES
A07A	ANTIARRHEIQUES ANTI-INFECTIEUX INTESTINAUX
A07H	INHIBITEURS DU TRANSIT
A07X	AUTRES ANTIARRHEIQUES
D02A	EMOLLIENT, PROTECTEUR
D08A	ANTISEPTIQUE ET DESINFECTANT
M01A1	ANTIRHUMATISMAUX NON STEROIDIENS NON ASSOCIES
M01A3	COXIBS NON ASSOCIES
M02A	ANTIRHUMATISMAL TOPIQUE ET ANALGESIQUES
N02B	NON NARCOTIQUES ET ANTIPYRETIQUES
S01K1	LARMES ARTIFICIELLES ET LUBRIFIANTS OCULAIRES

Cette dispensation doit avoir lieu dans le respect de la prescription médicale et seulement sur les médicaments concernés par cette mesure (Annexe 3 liste exhaustive). Ces spécialités n'ont pas de posologie fixe, le prescripteur indique un dosage minimum et maximum à respecter. Suite à l'échange entre le patient et le pharmacien, ce dernier délivre le nombre de boîtes nécessaire en fonction des symptômes perçus et le choix du patient tout en respectant l'objectif thérapeutique. Trois axes majeurs sont alors analysés :

- Evaluer, dans le cadre d'un traitement chronique, le nombre de prises par jour en moyenne consommée par le patient durant les dernières semaines ;

- Evaluer les besoins en déterminant le nombre de boîtes présente chez le patient pour une spécialité donnée ;
- Evaluer le nombre de boîtes nécessaire pour l'ensemble de la durée du traitement, sans perte de chance pour le patient.

Le pharmacien doit réaliser « une dispensation efficiente renforçant le bon usage, l'observance, la lutte contre le gaspillage et la diminution du risque iatrogénique » [77]. Il est possible qu'aucune boîte ne soit délivrée. Au-delà de l'ajustement des boîtes estimées suffisantes pour le traitement, le pharmacien doit prendre en compte les courts délais de conservation, comme les collyres par exemple. Le nombre de boîtes sera alors indépendant des quantités ou des volumes. Ce mode de délivrance est réalisable quel que soit l'âge du patient et quel que soit le prescripteur (médecins toutes spécialités confondues et autres professions autorisées à prescrire). Suite à la réalisation de cette nouvelle mission, le pharmacien rédige une « intervention pharmaceutique ». Contrairement aux autres actions que le pharmacien d'officine peut mener pour lutter contre la contamination de l'environnement aquatique, ce mode de dispensation est rémunéré.

Le bilan de l'expérimentation est en cours de traitement. Il permettra d'évaluer si la dispensation adaptée est pérenne dans le temps. Cependant, les pharmaciens souhaitant continuer à pratiquer la dispensation adaptée sont autorisés à la réaliser et rémunérés. Le contrôle de la dispensation est un des axes majeurs pour lutter contre les MNU et favoriser l'observance. Dans cette même dynamique, l'OCDE envisage des conditionnements adaptés grâce à une diminution du volume des boîtes qui s'adapterait au mieux aux durées des traitements [74].

Au-delà du nombre de boîtes, la délivrance des spécialités à l'unité impose la volonté d'aller plus loin dans la démarche de lutte contre le gaspillage et à la protection de la biodiversité. Le pharmacien peut agir en faveur de l'environnement lors de la dispensation mais également lors de la prévention.

#### **III.1.2.4. La prévention**

La prévention est définie en 1948 par l'OMS comme étant « l'ensemble de mesures visant à éviter ou réduire le nombre et la gravité des maladies, des accidents et des handicaps ». Elle agit sur trois niveaux : la prévention primaire, secondaire et tertiaire.

La prévention primaire peut être réalisée par tous les acteurs de la santé ainsi que les autorités publiques. En effet, cette dernière consiste à diminuer l'ensemble des facteurs de risques provoquant une maladie. Elle s'exerce en amont de la déclaration de la pathologie afin de diminuer le nombre de nouveaux cas (incidence). Elle peut être réalisée individuellement ou collectivement.

En 2018, un rapport a été publié par l'Ordre national des pharmaciens énonçant 15 propositions pour renforcer la prévention par les pharmaciens d'officines [85].

En ce qui concerne la prévention primaire dans le cadre de la réduction de la consommation des médicaments :

- « Formaliser l'intervention du pharmacien par un entretien de prévention à différents âges de la vie ;
- Détecter et prévenir le mésusage et l'usage détourné des médicaments ;
- Renforcer la promotion par le pharmacien d'une alimentation saine, d'une activité physique régulière et d'une diminution de la sédentarité. ;
- Renforcer l'implication des pharmaciens dans l'information du public et le suivi vaccinal ;
- Simplifier le parcours vaccinal et promouvoir la vaccination de la population adulte par les pharmaciens. »

L'amélioration de la santé publique grâce à la prévention a un impact direct sur la consommation de médicaments à visée curative et donc la contamination des eaux.

A propos de la prévention secondaire, elle a pour objectif de diminuer le nombre de cas ayant une pathologie donnée quelle que soit l'ancienneté. Pour cela la mise en place du dépistage est indispensable. Elle permet de détecter précocement la pathologie afin de la traiter rapidement. Dans ce cas, les médicaments utilisés peuvent être moins nocifs pour l'environnement, mais surtout le temps d'exposition à la molécule sera plus court pour le patient et par conséquent dans l'eau également. L'Ordre national des pharmaciens propose dans le cadre de la prévention secondaire :

- « Promouvoir l'implication des pharmaciens dans le dépistage précoce des cancers ;
- Promouvoir l'implication des pharmaciens dans le dépistage précoce du diabète ;
- Promouvoir l'implication des pharmaciens dans le dépistage précoce du VIH et hépatites B et C ;
- Promouvoir l'implication des pharmaciens dans le dépistage des angines à streptocoque en prévention de l'antibiorésistance. »

Enfin, la prévention tertiaire permet de diminuer la progression et l'apparition de complications et de rechute d'une pathologie existante. Cette dernière intervient sur les effets ou séquelles d'une maladie ainsi que son traitement. Cette prévention est pluridisciplinaire, elle concerne le plan social, médical et psychologique. Au sein du rapport de l'Ordre national des pharmaciens, les propositions suivantes sont énoncées :

- « Promouvoir le repérage des personnes âgées en situation de fragilité par les pharmaciens, en articulation avec le dispositif PAERPA (parcours de santé de personnes âgées en risque de perte d'autonomie) ;
- Elargir le champ des entretiens pharmaceutiques ;
- Renforcer la conciliation médicamenteuse et le lien ville-hôpital ;
- Constituer un observatoire des interventions pharmaceutiques effectuées en officine. »

Dans le cadre de la santé publique, la prévention a une place majeure. Elle agit à différents niveaux et concerne autant les malades que les non malades. En tant que premier acteur de proximité en santé, le pharmacien a un rôle déterminant. L'amélioration de la santé de population a des conséquences directes sur la consommation des médicaments et leur impact sur l'environnement. Le pharmacien peut également agir lors de l'achat des médicaments de son officine.



### III.1.2.5. L'indice PBT et l'indice de risque

L'indice de Persistance, Bioaccumulation et Toxicité (PBT actuellement renommé hazard score) est une méthode proposée par la Suède dans la publication de son livret « Stockholm County Council » en 2014-2015, utilisée par cette dernière depuis 2005. Cette démarche est actuellement expérimentée en France. Elle a pour objectif de privilégier certaines molécules pharmaceutiques par rapport à d'autres selon leur impact environnemental aquatique. Elle vise à sensibiliser les médecins, pharmaciens et vétérinaires à prescrire et dispenser des alternatives moins nocives sur l'environnement, tout en conservant la qualité du soin. Pour cela, l'alternative se portera sur des molécules de la même classe chimique possédant les mêmes propriétés pharmacologiques, les mêmes indications et à efficacité équivalente. Le pharmacien d'officine pourra alors orienter ses achats en médicament en prenant en compte les critères d'évaluation des molécules. Il pourra également orienter ses conseils au comptoir vers des molécules plus respectueuses de l'environnement aquatique.

Suite au référencement des 765 molécules suédoises présentes dans ce livret, 40 % sont présentes en France. Parmi elles, l'indice de PBT a pu être défini que pour 58 % des molécules étant donné de l'absence d'informations écotoxiques disponibles. La persistance, la bioaccumulation et la toxicité sont évaluées pour chaque médicament de 0 à 3. Plus la substance est proche de 3, plus elle est dégradée lentement (persistance), plus son potentiel de biodégradation est important (bioaccumulation) et est extrêmement toxique pour la biodiversité aquatique (toxicité).

L'indice de risque environnemental correspond au rapport entre la concentration prédite dans l'environnement et la concentration prédite sans effet toxique. La majorité des molécules (58,5 % soit 445 molécules) ont été classées dans « ne pouvant être exclu ». Cette catégorie recense l'ensemble des médicaments où le manque de données et d'études ne permettent pas de conclure au risque que représentent ces molécules pour l'environnement aquatique. Elles ne peuvent cependant pas être considérées comme insignifiantes.

Les vitamines, les électrolytes, les acides aminés, les peptides, les protéines, les sucres, les lipides, les vaccins et les plantes officinales n'ont pas été étudiés car ils sont considérés sans risque par les auteurs.

Une éducation doit être également réalisée auprès du public afin de ne pas perturber l'observance des patients. Cela est également l'un des rôles du pharmacien d'officine, associé à l'activité des médias.

Cette démarche est pour le moment, et avec ses limites, une initiative pionnière et unique dans le monde. La pertinence du principe des indices développé dans le livret suédois n'a fait l'objet d'aucune validation européenne ou internationale à ce jour, mais d'une réflexion engagée par la Commission européenne [86]. L'Académie Nationale de Pharmacie, notamment, souligne l'importance et l'intérêt de cette démarche de sensibilisation et de gestion des molécules actives et de leurs métabolites sur l'environnement aquatique. Elle doit cependant s'effectuer après des analyses objectives des risques environnementaux et sanitaires, associées à une estimation du rapport coût/bénéfice reconnu par la communauté scientifique [86]. Elle recommande également de promouvoir plus d'études écotoxicologiques [86]. En effet, les anciennes molécules n'ont pas bénéficié de la modification de l'AMM imposant ces nouveaux critères. De plus, les nouvelles molécules présentent des études discutables. Cette méthode est à ce jour en cours d'étude sur le territoire français.

Parmi ses multiples missions, le pharmacien d'officine a également un rôle d'éducation auprès de la population générale. De nombreux sujets sont concernés comme la protection de l'environnement. La prise de conscience de l'impact du médicament sur l'environnement, en particulier sur la biodiversité aquatique, permet la poursuite de mesures et d'études afin d'améliorer sa prise en charge. Pour cela, une mobilisation générale est nécessaire par tous les acteurs : « les pouvoirs publics (campagnes de sensibilisation et d'accompagnement), les prescripteurs (rationalisation des prescriptions), les industriels (renforcement de la communication en vue du respect des AMM), les patients et les pharmaciens d'officine » selon l'Académie de Pharmacie [10]. L'éducation est l'un des piliers majeurs pour permettre aux mesures d'être efficaces et d'évoluer vers une conscience plus écologique et respectueuse de l'environnement en santé.

### **III.1.2.6. Création d'un nouveau marché du médicament : la redistribution des MNU**

Actuellement, des études sont réalisées aux Pays Bas afin d'estimer la possibilité d'introduire sur le marché la redistribution de MNU de médicaments très coûteux tels que les traitements anti-cancéreux [74]. Cette démarche tend à s'étendre car l'OCDE propose comme solution contre le gaspillage, la création d'un marché destiné à des médicaments non utilisés non périmés [74]. Cela concernerait tous types de médicaments dont la date de péremption n'est pas dépassée. Réutiliser les dates courtes de péremption, les proposer à la revente et à la redistribution posent cependant quelques problématiques : la présence de contrefaçons, l'assurance qualité et les contraintes juridiques [74].

Suite à la découverte de molécules médicamenteuses et de leurs conséquences sur l'environnement aquatique, de nombreux axes se développent afin de pallier cette dérive. A différentes échelles, de la demande d'AMM à l'administration, des solutions sont recherchées et expérimentées.

L'officine n'est pas le seul acheteur de médicaments, l'industrie pharmaceutique ouvre également son marché aux structures hospitalières.

### **III.1.3. Gestion hospitalière**

Le terme « hôpital » regroupe l'ensemble des établissements sanitaires et médico-sociaux. L'hospitalisation à domicile (HAD) n'est pas retenue dans la définition, elle sera associée aux activités en ville car les résidus médicamenteux qui en émanent sont traités via le réseau collectif et la station d'épuration de la commune.

L'hôpital est responsable de 20 % de la pollution par les résidus médicamenteux dans l'environnement aquatique [87]. Malgré une faible proportion, les médicaments concernés sont très nocifs pour l'environnement. Au sein de l'hôpital, plusieurs classes médicamenteuses sont présentes : Les médicaments humains cytotoxiques et cytostatiques, les médicaments humains non cytotoxiques et cytostatiques, les médicaments issus de la médecine nucléaire

et de la radiopharmacie, les médicaments issus d'essais cliniques et les stupéfiants [88]. L'établissement de santé doit alors conjuguer soin et environnement. En 2015, 96 % des établissements déclaraient que le développement durable faisait partie de leur préoccupation, et qu'il est présent au quotidien dans leur gestion (85 % l'ont inclus dans leurs projets stratégiques) [88].

### **III.1.3.1. Gestion des médicaments non utilisés**

Les MNU sont présents sous diverses formes à l'hôpital [88]. L'établissement fabrique des médicaments et des préparations aux formes pharmaceutiques ou aux concentrations indisponibles sur le marché. Les matières premières ou les substances actives non utilisées constituent alors un déchet médicamenteux. Il est également considéré comme MNU, l'ensemble des matériels et dispositifs médicaux à usage unique ayant eu un contact avec des molécules actives. Ces derniers sont utilisés lors des préparations avant l'administration ou lors de l'administration du médicament au patient. Enfin, la dernière catégorie de MNU à l'hôpital concerne les médicaments devenus impropres à l'usage auxquels ils sont destinés. Parmi eux, nous retrouvons les médicaments périmés, altérés, dilués, incomplets, partiellement utilisés, non administrés ou non utilisés [88]. Ces déchets médicamenteux sont produits par l'hôpital mais ils peuvent également provenir des patients. Ces derniers peuvent les apporter à la PUI (pharmacie à usage intérieure) de manière spontanée ou à l'occasion d'une consultation ou d'une hospitalisation. La PUI a l'obligation de les accepter gratuitement même si l'organisme Cyclamed est réservé aux officines [88].

Ces déchets médicamenteux conservent toutefois leurs propriétés pharmacologiques, physico-chimiques et toxicologiques. De ce fait, selon leur composition ou l'usage qui a été réalisé, les propriétés des MNU peuvent être traitées par conséquent par diverses codifications du Code de l'environnement pour leur prise en charge [88].

### **III.1.3.2. Les médicaments cytotoxiques et cytostatiques**

Un médicament est classé cytotoxique lorsqu'il a la capacité d'être toxique pour les cellules et engendre leur destruction. Même si l'objectif du traitement est le même pour un médicament cytostatique, ce dernier agira de façon à bloquer le cycle cellulaire. Tous deux présentent des propriétés cancérogènes, mutagènes et reprotoxiques (CMR), ils sont alors classés comme dangereux. En 2006, une circulaire ministérielle définit les modalités de traitements de ces déchets [88]. Les déchets issus du médicament (DIMED) cytotoxique et cytostatique appartiennent à la filière des déchets dangereux. Que ces derniers soient liquides ou solides, ils doivent être incinérés à 1200°C. Cette température est définie et obligatoire car elle est considérée comme optimale pour détruire ces substances actives. Cependant, la configuration de l'incinérateur et la technique utilisée ne sont pas précisées [88]. Concernant les déchets contaminés par ces molécules, comme les dispositifs médicaux et matériels utilisés lors de l'administration au patient, ils seront traités par la filière DASRIA

(déchets d'activité de soins à risques infectieux et assimilés). Cette fois-ci, la température de l'incinération est de 850°C [88].

Cependant les MNU cytotoxiques ou cytostatiques ramenés à la PUI par des particuliers sont traités avec les autres médicaments, et n'entrent pas dans la filière qui leur sont dédiés suite à une absence de tri au préalable [88]. Afin de pallier à cette problématique, une réflexion sur ce sujet est engagée.

### **III.1.3.3. Les médicaments non cytotoxiques et non cytostatiques**

Classés comme non dangereux, les DIMED non cytotoxiques et non cytostatiques sont retournés à la PUI pour y être traités. Cette catégorie n'impose pas de réglementation particulière concernant leur destruction.

### **III.1.3.4. Les médicaments issus de la médecine nucléaire et radiopharmacie**

La radioactivité est utilisée à l'hôpital à des fins de diagnostic in vivo (détection de cancers, scintigraphie), de thérapeutiques (radiographie interne vectorisée) ou de recherche [88].

Les déchets radioactifs seront réceptionnés, triés et traités en milieu liquide puisqu'ils sont majoritairement retrouvés dans les urines des patients hospitalisés [88]. Le tri à la source nécessite des conditionnements adaptés et facilement identifiables. La gestion des déchets de radioactivité est réalisée selon qu'il s'agisse d'une période courte ou d'une période longue.

Si la période du radionucléide est courte, c'est-à-dire inférieure à 100 jours, alors il sera stocké dans les dispositifs de collecte ou dans une cuve spécifique afin d'y réaliser sa décroissance [88]. C'est le cas par exemple du technétium-99 et de l'iode-123. Ensuite un contrôle de l'activité radionucléaire sera réalisé, puis ces déchets seront triés selon leurs propriétés physico-chimiques. Ces derniers rejoindront ensuite le réseau d'assainissement s'il s'agit de déchets aqueux, sinon ils seront orientés vers les déchets chimiques en cas de solvants [88]. Le déversement de ces déchets dans les eaux usées est encadré par le Code de la Santé Publique et soumis à l'autorisation du maire ou du président de l'établissement public [88].

Si le radionucléide a une période supérieure à 100 jours, elle est alors considérée comme une période longue. Le tritium et le carbone 14 par exemple, font partie de cette catégorie. Les déchets radioactifs seront pris en charge par l'Agence nationale pour la gestion des déchets radioactifs [88]. Ces déchets y seront stockés afin d'y être incinérés ou triés pour rejoindre un centre d'entreposage [88].

La radiopharmacie émet également des déchets radioactifs. Ces derniers seront entreposés dans des cuves de décroissance [88]. Il existe des seuils limites pour réaliser leur vidange. Les laboratoires, quant à eux, ont à disposition des bonbonnes [88].

Quelle que soit la période du radionucléide, il est nécessaire d'atteindre au moins 10 périodes radioactives pour que les déchets soient orientés vers d'autres filières de traitement en fonction de leur nature [88]. L'activité doit être inférieure à 10 Bq/L pour tous les radionucléides sauf l'Iode 131 (inférieure à 100 Bq/L) lors du contrôle [88]. Une traçabilité de l'ensemble des déchets est obligatoire.

Lorsqu'il s'agit de produits radioactifs périmés dans une source scellée ou en fin d'utilisation, ces derniers ne sont pas considérés comme des déchets par l'Autorité de Sureté Nucléaire (ASN). Ils seront retournés aux fournisseurs qu'ils soient sous forme liquide, solide ou gazeuse [88].

### **III.1.3.5. Les médicaments issus des essais cliniques**

Les essais cliniques sont réalisés dans le cadre de la recherche ou de la demande d'AMM (Autorisation de mise sur le marché) pour un nouveau médicament au sein de l'établissement. Lors de cette activité, l'ANSM (Agence Nationales de Sécurité du Médicament et des produits de santé) oblige la personne à l'initiative de cette étude à mettre en place un protocole pour la gestion des DIMED et leur traçabilité [88]. En effet, la destruction s'accompagne de documents et registres à conserver et à mettre à jour. Le protocole de destruction des molécules actives au cours de l'expérimentation doit être proposé par l'organisme producteur puis validé par la structure [88]. Le promoteur porte l'entière responsabilité. Cependant, il n'est pas dans l'obligation de réaliser lui-même la destruction, cette tâche peut être déléguée à la PUI [88].

### **III.1.3.6. Les stupéfiants**

Les stupéfiants sont des médicaments possédant des propriétés psychoactives pouvant induire une pharmacodépendance suite à l'usage détourné ou d'abus de ces molécules [89]. Ces substances actives sont donc soumises à une réglementation particulière pour sécuriser leur prescription et leur délivrance.

En ce qui concerne les établissements possédant une PUI, les stupéfiants altérés, périmés, incomplets ou retournés sont détruits selon le protocole suivant. Le pharmacien gérant de la PUI est accompagné d'un de ses confrères d'une autre PUI qui sera choisi par le Conseil national de l'ordre des pharmaciens [88]. Une attestation justifiant de la dénaturation des produits stupéfiants sera transmise au directeur général de L'ARS (Agence Régionale de Santé). Ce document est sous la responsabilité du directeur de la structure et conservé par le pharmacien gérant de la PUI. Il doit être disponible pour être présenté lors de tout contrôle des autorités [88].

La mise en œuvre de la dénaturation des stupéfiants est laissée au choix du pharmacien en charge de cette mission [88]. Cependant, l'incinération est recommandée. En effet, le plâtre est difficile à brûler et il est possible de produire des substances dangereuses [88].

Lorsque les établissements n'ont pas de PUI, leur MNU, quels qu'ils soient, sont remis à la pharmacie d'officine. Pour dénaturer les stupéfiants, le pharmacien titulaire de l'officine doit être accompagné d'un autre pharmacien qui sera missionné par le Conseil régional de l'ordre des pharmaciens [88]. La dénaturation sera réalisée dans du plâtre selon les modalités publiées par le Conseil de l'Ordre des Pharmaciens. Une fois réalisée, si le poids total est inférieur ou égal à 5 kg, alors ce dernier sera « collecté avec les médicaments identifiés comme à détruire » [88]. Si le poids total est supérieur à 5 kg alors il sera incinéré avec les déchets identifiés comme non dangereux, ou enfouis dans un centre spécialisé [88].

Toutes les molécules actives des différentes catégories vues précédemment ne sont pas présentes au sein de l'hôpital. Cela dépend de son activité et de la présence ou non de certains services tels que la PUI, les laboratoires de biologie médicale et de recherche ainsi que du service de médecine nucléaire comme le démontre le Tableau 8. La gestion du tri des substances actives sera en fonction de chaque domaine, elle est donc différente d'un établissement à l'autre.

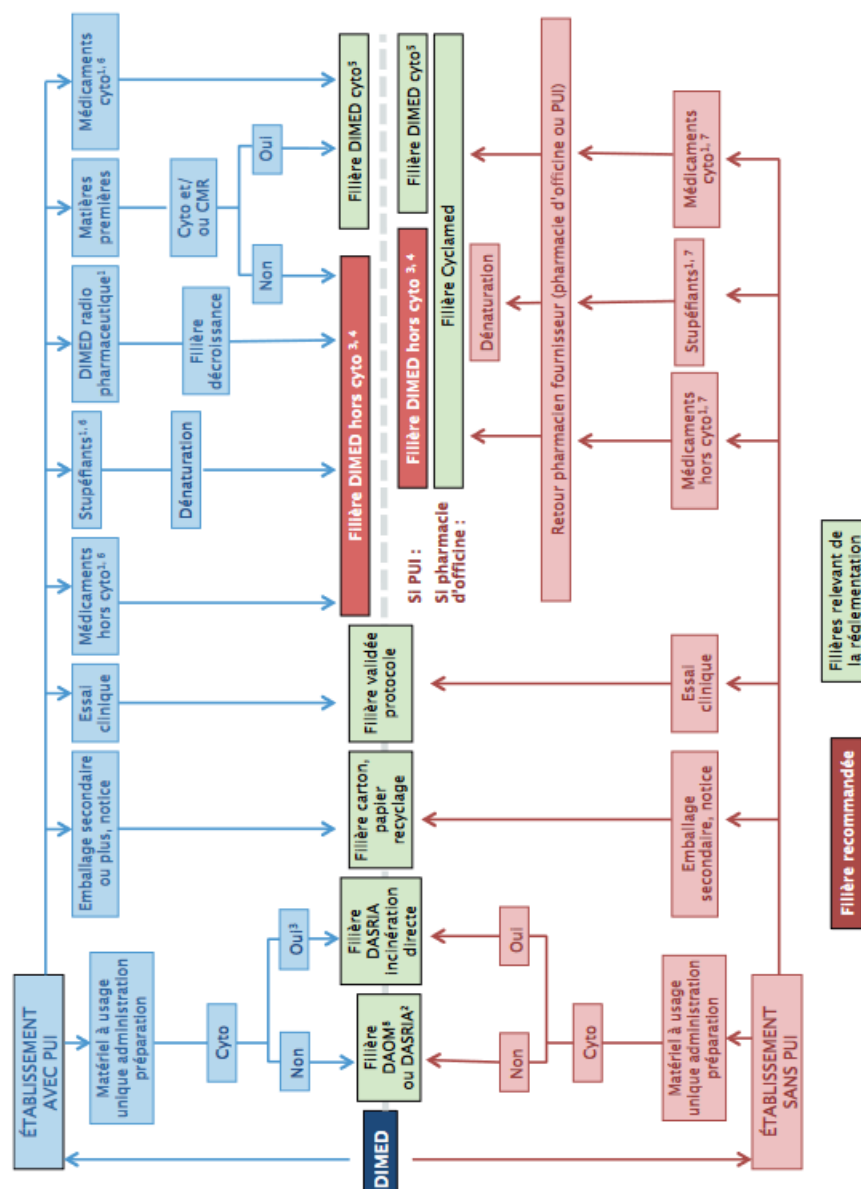
Tableau 8 : Différentes sources de DIMED identifiées dans les établissements [88].

DIMED	Sources de production
Matières premières à usage pharmaceutique (substances et mélanges utilisés pour la fabrication des médicaments et les préparations)	PUI
MNU (médicaments apportés par les particuliers à la PUI ou par les patients consultants ou hospitalisés)	PUI (via le retour des patients), établissement médico-social
Médicaments impropres à l'usage : <ul style="list-style-type: none"> <li>• périmés (date de péremption dépassée) ;</li> <li>• altérés (tout médicament rendu impropre à l'usage auquel il est destiné) ;</li> <li>• incomplets, non administrés, non utilisés (tout médicament utilisé ou non, dont le reste est impropre à l'usage auquel le médicament est destiné).</li> </ul>	PUI, services de soins et de diagnostic, laboratoires de recherche et de pharmacotoxicologie, animalerie, établissement médico-social
Conditionnements primaires vidés (tout conditionnement vide ayant été en contact direct avec le médicament ou la préparation)	PUI, services de soins et de diagnostic, laboratoires de recherche et de pharmacotoxicologie, animalerie, établissement médico-social
Matériels et dispositifs à usage unique utilisés pendant la préparation préalable à l'administration, souillés de médicaments (tout matériel et dispositif utilisé lors de la préparation d'un médicament en vue de son administration au patient, ayant été en contact avec ce médicament, et destiné à être jeté)	PUI, services de soins et de diagnostic, laboratoires de recherche et de pharmacotoxicologie, animalerie, établissement médico-social
Matériels et dispositifs à usage unique utilisés pendant l'administration, souillés de médicaments (tout matériel et dispositif utilisé pour l'administration d'un médicament, ayant été en contact avec ce médicament, et destiné à être jeté)	Services de soins et de diagnostic, laboratoires de recherche et de pharmacotoxicologie, animalerie, établissement médico-social

A l'hôpital ces DIMED sont triés à la source. L'ensemble du circuit en interne concernant le tri des molécules actives est divisé en deux filières : DIMED cytotoxiques/cytostatiques et les DIMED non cytotoxiques/cytostatiques. Cette démarche est réalisée grâce à des conditionnements adaptés aux déchets. Cela assure la sécurité du personnel et des patients, et facilite le tri. Ces conditionnements ont pour caractéristiques : un usage unique, étanche, solide, identifiable par la couleur avec un marquage du risque des molécules destinées à ce conditionnement, et une identification du producteur de déchets [88]. En fonction du type et des quantités de DIMED générés par l'établissement, une fois le tri réalisé, ces déchets peuvent être orientés vers d'autres filières présentant les mêmes obligations.

Si l'établissement ne présente de PUI, seuls les matériels à usage unique pour la préparation ou l'administration et les essais cliniques seront traités séparément (réciproquement par DASRIA et une filière dont le protocole a été validé). En effet, les DIMED cytotoxiques/cytostatiques et les DIMED non cytotoxiques/cytostatiques seront rapportés à l'officine afin d'être traité par la filière Cyclamed.

L'ensemble du dispositif du tri des déchets médicamenteux hospitaliers est représenté par la Figure 15 ci-dessous.



### Légende

1. Et emballages primaires.
2. Il est à noter que la filière DASRIA peut comporter un prétraitement par un appareil de prétraitement par désinfection, et que les DASRIA prétraités sont ensuite collectés et traités par les communes ou les groupements de communes sans sujétions techniques particulières (article R. 1335-8 du CSP et article L. 2224-14 du Code général des collectivités territoriales). Ces DASRIA prétraités, considérés comme des déchets ménagers, peuvent être éliminés, à l'exclusion du compostage et selon les filières locales de gestion des déchets, soit par stockage dans une installation de stockage de déchets non dangereux, soit par incinération dans une usine d'incinération de déchets non dangereux. Seule cette dernière assure *in fine* la destruction des résidus médicamenteux présents initialement à l'état de traces sur le matériel à usage unique ayant servi à l'administration ou à la préparation.
3. Déchet pouvant aussi rejoindre la filière « DIMED cyto ».
4. Déchet pouvant aussi rejoindre la filière DECHID traités par incinération.

5. Déchet pouvant aussi rejoindre la filière CMR des DECHID traités par incinération (voir le chapitre 3 relatif aux déchets à risque chimique).
6. Sont assimilés aux MNU les médicaments rapportés par les patients dans les services de soins lors d'une consultation ou d'une hospitalisation.
7. Dans le cas où le médicament est fourni par la PUI d'un autre établissement, c'est la PUI de l'établissement fournisseur qui est responsable de la gestion des DIMED.
8. Les matériels et dispositifs à usage unique utilisés pendant la préparation préalable à l'administration des médicaments hors cytotoxiques cytotostatiques sont susceptibles d'évoquer une activité de soins, d'avoir un impact psychémotionnel. En conséquence, ils peuvent être orientés vers la filière de traitement des DASRIA compte tenu d'un possible tri manuel des ordures ménagères dans certaines collectivités. L'orientation vers la filière DASRIA peut être évitée par une concertation entre l'établissement et le prestataire de collecte ou la collectivité, permettant une prise en charge par la filière DAOM dans des conditions efficaces de ces déchets.

Figure 15 : Logigramme de tri des différents DIMED dans les établissements avec ou sans PUI [85].



### III.1.3.7. Traitement des effluents hospitaliers

Les établissements hospitaliers sont soumis au système « pollueur-payeur ». L'établissement doit payer une redevance établie et perçue par l'Agence ou l'Office de l'eau en fonction de ce qu'il utilise et déverse dans l'environnement [88]. Ce dernier peut être éligible à la pollution domestique, la pollution non domestique et à la modernisation des réseaux de collecte [88].

Concernant les résidus médicamenteux générés par l'hôpital, ces derniers peuvent être pris en charge par un système d'assainissement des eaux usées associé à l'établissement de soin. Toutes les structures de soins ne sont pas équipées de station d'épuration, cela est taille-dépendant. L'association d'une station d'épuration est remise en question quant à la pertinence sur l'impact environnemental (étude PILLS et NO PILLS [90]) et les perturbations non fondées des traitements au sein de la station (étude SIPIBEL [91]). Même si cette association ne semble pas concluante, les traitements ou la collecte des molécules spécifiques hospitalières et leurs métabolites sont envisagés.

### III.1.3.8. Collecte des sécrétions

Même s'il existe un traitement des sécrétions humaines grâce à un système d'épuration affilié à l'hôpital, ce dernier ne peut traiter que les rejets des patients hospitalisés.

Actuellement, de plus en plus de patients ont accès aux soins en ambulatoire. Ce système permet aux patients d'avoir accès aux traitements de l'hôpital et à la surveillance nécessaire sans être hospitalisé. En effet, suite à leur prise en charge, ces derniers réintègrent le domicile familial dans la même journée. Un problème subsiste avec ce fonctionnement, car tous patients ayant eu une injection de produits radiopharmaceutiques, de produits de contraste radiologiques, un traitement anticancéreux cytotoxique ou cytostatique, vont rejeter leurs sécrétions (urines et fèces) dans le réseau d'eaux usées de la ville. L'une des propositions du projet SIPIBEL-RILACT pour limiter les rejets polluants médicamenteux d'une structure de soin est la collecte des sécrétions humaines radioactives. Cela concerne notamment les urines qui recueillent majoritairement les métabolites des molécules actives [92]. Cette démarche demande cependant des moyens financiers importants, une organisation complexe et une réglementation stricte qui lui soit associée [92].

La collecte des urines et/ou fèces recueillant les excréments des métabolites est difficile à mettre en place. Cependant il est possible d'agir en amont, en choisissant les molécules administrées.

### III.1.3.9. Intégration de nouveaux critères à l'achat des médicaments

Pour alimenter la structure de soin en médicament, les pharmaciens définissent les besoins en molécules actives puis lancent un marché auprès des industriels pharmaceutiques du monde entier.

Le système utilisé est celui de l'offre et de la demande. En effet, plus les quantités sont importantes, plus les négociations tarifaires sont intéressantes. Le prix dépend alors de l'accord passé entre l'industrie et l'établissement hospitalier. Afin de l'estimer, le pharmacien consacre 70 % du prix à la valeur technique du médicament, c'est-à-dire l'efficacité dont il fait preuve, la sécurité d'utilisation, et les aptitudes du fournisseur à gérer sa logistique [92]. Puis les 30 % restants représente le coût du médicament [92]. Dans ce schéma, le projet SIPIBEL-RILACT propose d'intégrer une composante environnementale. Cela permettrait aux pharmaciens de privilégier, lorsque cela est possible, des molécules moins dangereuses pour l'environnement. Cette proposition peut intervenir lors de 2 étapes de l'achat : lors de l'allotissement qui définit les besoins et lors des marchés [92]. En effet, des indices développés sur l'impact environnemental peuvent être intégrés. Cela peut également encourager les industriels à réaliser des études afin de déterminer l'impact environnemental de leur molécule pour répondre à une demande [92]. Cette méthode peut être utilisée pour des molécules actives de la même classe pharmacologique, mais cela reste limité si elles ont des indications différentes [92].

L'achat de molécules actives plus écologiques démontre une volonté d'améliorer l'impact environnemental de l'hôpital auprès du personnel. Cela encourage à développer de nouvelles méthodes tout au long du parcours du médicament, comme la réévaluation du résultat thérapeutique suite à une prescription.

### III.1.3.10. Evaluation des résultats thérapeutiques suite à une prescription

L'un des principaux leviers pour lutter contre la pollution des résidus médicamenteux dans l'environnement aquatique est l'étude des pratiques de prescription.

En effet, il est nécessaire de comprendre la corrélation entre les prescriptions réalisées et l'activité de l'établissement de santé pour y déceler des anomalies de prescription [92]. Afin de pallier ces défauts, et d'améliorer les bonnes pratiques de prescription médicamenteuses, une proposition a été émise par le projet SIPIBEL-RILACT. Elle est basée sur la réévaluation *a posteriori* des prescriptions d'antibiotiques (48-72h dans un premier temps puis 7-10 jours) afin d'éviter les antibiorésistances [92]. Cela permet d'identifier relativement tôt un éventuel échec de la molécule active, une intolérance ou d'arrêter un médicament inutile. [92] Ce système de réévaluation de la prescription peut être applicable aux substances actives identifiées comme ayant un impact sur l'environnement aquatique.

Même si cette proposition peut se révéler chronophage, la réévaluation de la prescription permet, cependant, de prescrire le bon médicament à la bonne dose sans altérer l'environnement. En complément de cette méthode, le médicament peut être également choisi à l'aide du logiciel de prescription intégrant des critères plus respectueux de la biodiversité.

### **III.1.3.11. Amélioration du logiciel d'aide à la prescription**

L'établissement de soin est doté d'un logiciel permettant de réaliser les prescriptions et de faire le suivi de la gestion des médicaments. Le projet SIPIBEL-RILACT se base également sur ce logiciel pour faire évoluer les choix et les pratiques de prescriptions.

En effet, elle propose d'intégrer au sein du logiciel un indice environnemental associé à la molécule [92]. Cette indication permet d'influencer les choix du médecin entre deux traitements et de l'orienter vers des molécules plus respectueuses de l'environnement aquatique [92]. Cette méthode est non contraignante dans sa pratique. Elle permet également de responsabiliser les médecins sur leur impact environnemental. Afin d'être efficace, cette méthode doit être associée à des campagnes de sensibilisation et d'information [92].

### **III.1.3.12. Proposition d'une méthode de substitution de molécules dangereuses pour l'environnement aquatique (projet SIPIBEL-RILACT)**

Lors du projet SIPIBEL-RILACT réalisé en 2015, une méthodologie est proposée pour aboutir à une proposition de substitution de molécules dangereuses pour l'environnement en faveur de substances actives moins nocives [92].

L'objectif de la substitution est de trouver une alternative avec les mêmes caractéristiques que le médicament initialement prescrit : la famille thérapeutique, le sous-groupe, la forme galénique, la voie d'administration, la posologie et la cinétique d'action [92]. Pour cela, plusieurs étapes sont proposées dans le processus [92] :

- **Identification des molécules problématiques et des principes actifs remplaçables :**

Toutes les molécules actives ne peuvent pas être substituées. En effet, certaines ne possèdent pas de médicaments équivalents, et d'autres, comme les anti-cancéreux, sont très codifiés et nombreux ce qui permet de répondre spécifiquement à un type de cancer pour un patient donné. Ces molécules seront alors exclues de cette démarche car cela peut mettre en péril toutes les chances de rémissions ou de guérisons du patient.

- **Comparaison du risque environnemental entre les molécules initiales et substitutives :**

Afin de déterminer des médicaments plus écologiques, trois indices ont été créés :

- **L'indice PBT :**  
 Décrit précédemment (chapitre III.1.2.5.) cet indice définit grâce à des scores la Persistance, la Bioaccumulation et la Toxicité de la molécule dans l'environnement aquatique. Seul l'indice de risque n'est pas applicable en France. Ce dernier est défini par des études menées en Suède dont les pratiques de consommation médicamenteuse et les milieux récepteurs sont très différents du modèle français.
- **L'indice PNEC (Predicted No Effect Concentration) :**  
 Cet indice définit la concentration pour laquelle le médicament n'induit aucun effet sur les organismes vivants étudiés. En dessous de ce seuil, la molécule est jugée sans effet néfaste sur l'environnement aquatique, tandis qu'au-dessus, elle peut représenter un risque. Toutes les molécules ne sont actuellement pas référencées sous cet indice.
- **L'indice BCF (Bio-Concentration Factor) :**  
 Cet indice apprécie la capacité d'une molécule médicamenteuse à se concentrer dans un organisme aquatique suite à la contamination de l'eau. Plusieurs recommandations ont été émises afin de déterminer la valeur pour laquelle une molécule est bioaccumulable dans un organisme vivant (Tableau 9).

Tableau 9 : Les recommandations de la valeur seuil de l'indice BCF [92].

Origine de la recommandation	UNECE (Commission Economique pour l'Europe des Nations Unies), 2003	Commission européenne, 2003	UNEP (Programme des Nations Unies pour l'Environnement), 2006
Seuil préconisé	« Bioaccumulable » si BCF >500	« Bioaccumulable » si BCF >2000 « Très bioaccumulable » si BCF > 5000	« Bioaccumulable » si BCF >5000

L'approbation de la pertinence de ces indices par la communauté scientifique est en cours au niveau national et européen. Simultanément, l'académie de médecine et de pharmacie étudie l'indice PBT.

- **Sélection des molécules :**

Une fois l'ensemble des données recueillies, il est possible de déterminer les éventuelles molécules de remplacement grâce à des indicateurs plus favorables pour l'environnement aquatique. De ce fait, l'indice PBT et BCF doivent être plus faibles, tandis que le PNEC doit être plus élevé. Si l'ensemble de ces indices sont respectés, la molécule peut substituer le médicament initial. Par contre, si la molécule active ne possède qu'un seul critère, aucune conclusion ne peut être affirmée quant à un effet

moins nocif. Cette démarche permet cependant de créer une réflexion autour de la substitution et d'influencer la recherche vers ce domaine.

- **Indicateur de coût :**

La substitution du médicament doit être en faveur de l'environnement mais aussi pour l'établissement de santé. En effet, cette démarche n'est effective que lorsque le prix a un coût équivalent ou légèrement différent de la molécule initiale. Si après négociations, la molécule est obtenue à un coût plus faible, cela devient un argument favorable pour inciter les médecins à prescrire cette molécule et la démarche sera soutenue par la structure. Cependant si cet objectif financier n'est pas atteint, l'établissement supportera difficilement cette charge, d'autant plus que les molécules choisies sont les plus prescrites. Il est difficile d'estimer le coût d'une molécule car les marchés hospitaliers ne sont pas de prix publics mais des prix négociés. Ces derniers varient d'une industrie à l'autre, selon les volumes et les accords passés.

Cette proposition de méthodologie pour substituer une molécule pharmaceutique en faveur d'une autre non nocive pour l'environnement aquatique a permis d'identifier quelques résultats concluants. On retrouve notamment l'oméprazole qui est une molécule moins persistante que le pantoprazole [92]. Le lisinopril pourrait remplacer le ramipril. D'autres molécules attendent plus de précisions dans leurs caractéristiques, comme le nadolol dont l'indice PNEC est plus faible que le propranolol et dont l'indication n'est pas identique donc la substitution ne serait que partielle [92]. La ciprofloxacine, quant à elle, pourrait remplacer l'ofloxacine si le comparatif des antibiorésistances s'avère favorable [92].

La gestion des déchets médicamenteux par les établissements de soin est réalisée grâce à des filières de tri. Ils permettent de collecter puis de détruire l'ensemble des déchets générés quelle que soit leur nature, tout en garantissant la sécurité du personnel. Ce système s'intègre dans la démarche de la Responsabilité Sociétales des Entreprises (RSE). Pourtant, certaines limites ont pu être observées, notamment avec la médecine ambulatoire. Pour pallier cela, les établissements peuvent s'inscrire dans une démarche préventive afin d'informer les patients et de participer aux « bonnes pratiques à domicile ». L'éducation et la sensibilisation des patients et professionnels sont indispensables à la mise en place de ces nouvelles démarches. De nombreuses propositions, dans tous les secteurs hospitaliers, émergent afin d'apporter des solutions à cette problématique.

#### **III.1.4. Autres méthodes**

D'autres axes permettant la diminution des résidus médicamenteux dans le milieu aquatique existent. L'effort concerne autant l'approche du médicament par les médecins et les patients, que la création de nouvelles technologies dans les stations d'épuration et l'implication de la population générale revenant ou non d'hospitalisation.

### III.1.4.1. La médecine personnalisée

Au-delà du choix de la molécule pharmaceutique selon son impact environnemental, comme vu précédemment, les médecins ont la capacité d'agir en amont de la prescription. Tout comme le pharmacien, ils ont un rôle de prévention. Mais ils peuvent également mettre en place une médecine personnalisée.

Au sein de notre société, l'ordonnance a une place particulière. En effet, il existe un usage « socio-culturel » du médicament et de la prescription [93]. La légitimité professionnelle du médecin généraliste par le patient est associée à la présence d'une prescription avec des médicaments. Cela juge de sa capacité à poser un diagnostic et à associer le bon traitement [94]. Cette perception par le patient est propre à la France. En effet, selon la sociologue Sophia ROSMAN, le modèle français identifie le médicament avec « une logique de réparation » [94]. L'utilisation de ce dernier est immédiate pour obtenir un rétablissement instantané. Cela favorise la prescription de médicaments malgré une guérison spontanée en quelques jours de la pathologie bénigne. Des alternatives sont possibles comme le démontre les Pays Bas avec un taux de prescription et de consommation de médicaments les plus bas d'Europe [93]. Plusieurs études montrent que 43 % des consultations au Pays Bas se terminent par une ordonnance avec au moins un médicament contrairement aux 78 à 90 % en France. Vis-à-vis du médicament, les hollandais ont « une logique de restriction » [94]. L'utilisation des molécules pharmaceutiques est limitée. De plus, ces derniers se veulent indépendants du médicament et souhaitent en maîtriser la dépense [94]. La représentation du médicament par les patients a une origine multifactorielle selon la sociologue Sylvie FAINZANG. Elle est influencée par le milieu social, politique, l'origine culturelle et religieuse du patient [94].

Le médecin possède lui aussi un biais cognitif via la représentation du médicament. La sociologue Anna VEGA identifie « une représentation optimiste et une tradition positiviste du progrès médical » [93]. Les effets secondaires du médicament sont peu pris en compte par rapport à la réponse pharmacologique et psychologique qu'il peut apporter. De plus, l'incertitude et l'impuissance du médecin face à la perplexité d'un diagnostic sera diminué grâce à la prescription d'un médicament. Malgré la multitude de solutions thérapeutiques pouvant être apportées dans les pathologies bénignes, le médicament est privilégié.

Des solutions peuvent être mises en place afin de limiter les prescriptions. Elles ont été proposées par Limoges Métropole à la suite d'une étude sociologique sur la prescription en 2015 [95] :

- Avoir une date de début et de fin du traitement ;
- Proposer une visite de contrôle et un suivi ;
- Améliorer la diffusion des informations ;
- Développer des groupes interprofessionnels ;
- Améliorer la formation.

Actuellement, de nombreux médicaments pour traiter les affections aiguës sont intégrés à la prescription initiale d'une maladie chronique et renouvelés avec elle. Ces traitements n'ont pas vocation à être pris à long terme pourtant, en pratique, ces derniers sont peu supprimés par la suite. Deux phénomènes expliquent cela : la pression qu'exerce le patient sur le médecin pour maintenir la molécule suite à une amélioration, ainsi que l'oubli du professionnel de la retirer. Dans ce cadre, identifier une date de début et de fin du traitement peut faciliter la démarche. De plus, le pharmacien peut apporter son expertise en réalisant une conciliation

médicamenteuse. Cette pratique est réalisée sur l'ordonnance afin de limiter le nombre de molécules, en ne conservant uniquement celles identifiées comme efficaces et nécessaires pour un patient donné. De ce fait, les médicaments à courtes durées d'utilisation pourront être supprimés ainsi que les médicaments ayant des interactions médicamenteuses importantes suite à de multiples prescripteurs. La conciliation médicamenteuse se fait en collaboration avec le médecin. Ce dernier prend également en compte la polymédication de son patient et proposera une prescription rationalisée et précise. Afin d'aider les professionnels à réaliser cette démarche, l'HAS (Haute Autorité de Santé) a publié un guide en 2018 [96].

Enfin, une médecine personnalisée peut être réalisée grâce à :

- L'identification du motif de consultation ne nécessitant pas une prescription médicale ;
- Le développement de l'accompagnement personnalisé ;
- Le développement de la prise en charge non médicamenteuse.

Chacune de ces démarches peut être réalisée grâce une éducation auprès des étudiants en médecine dans les facultés afin de mieux les former à ces pratiques et aller à l'encontre de leur représentation [93]. Elle peut être également intégrée dans les formations continues pour les médecins en activité.

Une médecine personnalisée c'est également adapter les dosages du médicament lorsqu'il est nécessaire, afin qu'il soit optimisé, plus ciblé et mieux adapté pour un patient donné [11]. Cette proposition émise par l'OCDE en 2019, permettrait une amélioration des résultats thérapeutiques, une diminution des effets indésirables ainsi que des ressources utilisées et du budget en santé [11]. Même si cette proposition est difficile à mettre en place, elle a l'avantage d'exposer le corps humain à des concentrations moins importantes, et donc des excrétions moins élevées dans l'environnement aquatique.

De plus, la prescription par le médecin va évoluer puisque les thérapies individuelles grâce au séquençage du génome se développent. A long terme, la thérapie génique sera plus accessible et le coût moins élevé, ce qui permettra d'adapter spécifiquement les traitements [11].

Une évolution des croyances, des habitudes et des comportements est à engager auprès des professionnels et des patients grâce à l'éducation. Adopter de nouvelles habitudes peut même participer à la lutte contre l'antibiorésistance.

### **III.1.4.2. Masques et gestes barrières**

Suite à l'épidémie de la Covid-19, la France a imposé des mesures sanitaires telles que le port du masque obligatoire et la mise en place de gestes barrières. Ces derniers comprennent l'utilisation régulière du gel hydroalcoolique à l'entrée et à la sortie de tout espace public, ou un lavage régulier des mains, d'éviter tout contact direct de moins d'un mètre ainsi que tousser ou éternuer dans son coude, et d'utiliser les mouchoirs à usage unique puis les jeter.

Au cours du second trimestre 2020, il a été observé une chute des maladies contagieuses comme notamment la grippe saisonnière et la gastro-entérite [17]. En effet, les anti-diarrhéiques ont diminué de 20,4 % en officine et 24,7 % à l'hôpital [17]. Il en est de même

pour les décongestionnants nasaux ayant baissé de 8,4 % en officine et 34,7 % à l'hôpital [17]. Mais la classe thérapeutique la plus touchée est celle des antitussifs dont le nombre de vente en officine a réduit de 60 % [17]. Au-delà de la diminution des contaminations virales, les transmissions des maladies bactériennes ont également été diminuées. De ce fait, entre S12 de 2020 et S16 de 2021, on enregistre un total de -13 millions de traitements antibiotiques délivrés [20]. Cette tendance est également représentée dans la Figure 16 ci-dessous.

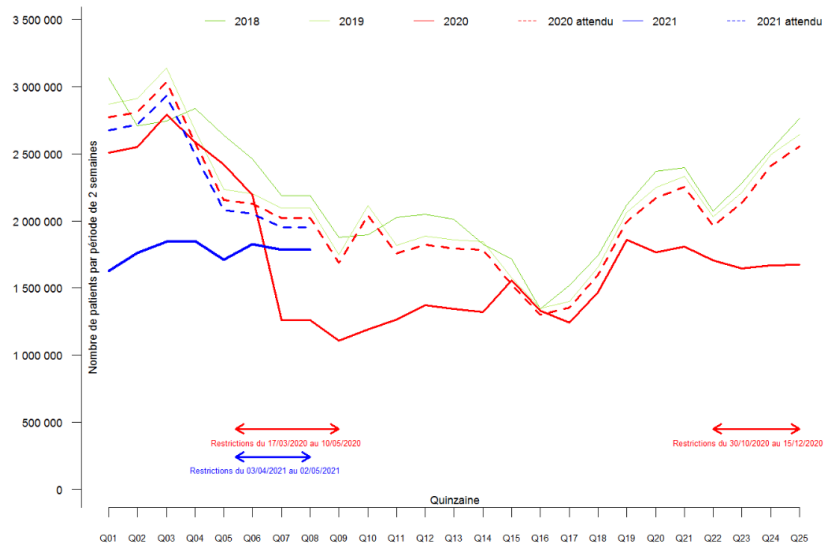


Figure 16 : Nombre par quinzaine des délivrances sur ordonnances d'antibiotiques en 2018, 2019, 2020, 2021 – comparaison observée sur attendu [20].

Le port du masque et les gestes barrières se sont révélés être des principes fondamentaux pour lutter contre l'antibiorésistance. Les résultats ont atteint des objectifs inespérés, dépassant ceux de la campagne « les antibiotiques c'est pas automatique » pourtant instauré depuis 20 ans (2002) [20]. Ces observations sont des pistes intéressantes pour les futurs politiques à mettre en place.

La diminution de l'utilisation des antibiotiques participe également à la réduction des résidus médicamenteux dans les eaux. La protection de l'environnement aquatique peut donc être réalisée en amont par la diminution de la consommation, l'utilisation des masques et des gestes barrières, mais aussi en aval grâce aux toilettes séparées.

### III.1.4.3. Les toilettes séparées

Majoritairement, l'excrétion des médicaments par l'organisme humain a lieu dans les urines. C'est pourquoi, séparer les urines des eaux usées permettrait de mieux prendre en charge cette pollution et limiter sa présence dans l'environnement aquatique.



Les toilettes séparées émergent en France. Elles sont expérimentées dans une résidence de 23 logements à Grenoble depuis 2017 [97]. La métropole de Bordeaux propose de tester le premier réseau urbain de collecte à la source en disposant des toilettes sèches individuellement chez des particuliers grâce à l'association La Fumainerie. Ce concept est étudié de juillet 2020 à août 2022 [98]. Enfin, à plus grande échelle, cette alternative a montré des résultats concluants lors d'un festival comptant près de 600 participants [97]. Contrairement à la séparation des sécrétions dans le milieu hospitalier, vue précédemment (chapitre III.1.3.8.), les toilettes séparées ne concernent pas que les patients avec un traitement à haut risque pour l'environnement, mais l'ensemble de la population.

Les urines sont séparées à la source des fèces dès la cuvette ou grâce au principe de gravité. Le conditionnement, le transport et le traitement doivent également être réalisés de manière distincte. Le traitement des résidus médicamenteux dans les urines peut être réalisé de plusieurs manières. La première méthode est le stockage des liquides biologiques durant au moins un mois selon les recommandations de l'OMS [99]. Ce procédé dépend des molécules pharmaceutiques concernées. Certaines sont éliminées à plus de 90 % tandis que d'autres ne sont pas sensibles [99]. Il est possible d'utiliser d'autres méthodes comme le charbon actif, l'ozone ou la précipitation. Cette dernière aboutit à une poudre d'excrétas humain décontaminée et enrichie en phosphore destinée à de l'engrais agricole [97]. Ce type d'installation est onéreux. Cela nécessite une installation chez les particuliers, une construction de nouveaux réseaux, la mise en place d'une logistique pour la collecte et le stockage ainsi que de nouveaux aménagements pour le traitement des urines [97]. Cet investissement contribuerait cependant à diminuer les coûts de traitement des eaux usées pour la commune, grâce à des concentrations d'azote et du phosphore moins importantes [97]. Le consommateur aurait alors une baisse de sa facture d'eau. Mais cette installation est dépendante du modèle d'urbanisme et du système d'assainissement présents dans la commune [97]. La rentabilité économique pour la ville ne serait présente qu'après une dizaine d'années et sous condition que l'utilisateur prenne à ses frais le dispositif [97].

Il est intéressant d'exploiter ce procédé dans le cadre d'une hospitalisation à domicile (HAD). Ces patients sont souvent polymédicamentés et excrètent de nombreux résidus médicamenteux. La collecte de leurs urines et fèces aurait donc un fort intérêt à être réalisée. Plusieurs difficultés ont été observées : la logistique de la collecte des excrétas, le développement d'un sentiment de gêne provenant du patient et du soignant [97]. Dans un premier temps, il serait nécessaire définir les objectifs prioritaires avec l'ensemble des personnes concernées par la mise en place de ce projet [97]. Puis de prioriser les molécules pharmaceutiques les plus nocives pour l'environnement. Et enfin, de déterminer les caractéristiques techniques, organisationnelles, administratives et financières de cette alternative [97].

A ce jour, ce procédé est en cours d'expérimentation en France. Aucune réglementation n'encadre cette démarche prometteuse. Malgré une approche délicate auprès des patients, il est nécessaire de mettre en avant ses atouts afin de permettre son développement. Les excrétas humains peuvent être traités par des alternatives mais les stations d'épuration sont majoritaires sur le territoire. Il devient alors indispensable de faire évoluer leurs techniques de traitement afin qu'elles soient plus performantes.

#### III.1.4.4. Les nouvelles technologies dans les stations d'épuration

L'amélioration des stations d'épuration est un complément de l'ensemble des actions permettant la diminution des résidus médicamenteux dans l'environnement aquatique. La station d'épuration à elle seule ne peut pas assumer cet objectif. Des techniques existantes sont associées pour mieux performer, alors que d'autres sont issues de la recherche.

Actuellement, l'association du charbon actif et de l'ozonation ont montré des résultats concluants sur leur efficacité. De ce fait, la Suisse équipe avec ce dispositif 135 stations d'épuration sur 700 entre 2015 et 2035 [100]. Cela représente plus de 70 % des eaux usées et plus de 50 % de la population [100]. La Suisse est actuellement le seul pays, selon l'OCDE, à mettre en œuvre les techniques les plus performantes pour lutter contre la pollution médicamenteuse dans l'environnement. Certaines villes contiennent aujourd'hui un quatrième niveau de traitement en lien avec cette dynamique.

En France, équiper l'ensemble des stations d'épuration par ce dispositif n'est pas réalisable à court ou moyen terme. En effet, cela provoquerait une augmentation des tarifs pour la collectivité de 5 à 15 euros supplémentaires par personne et par an [100]. De plus, des contraintes techniques sont également à envisager telles que le surcoût énergétique, une maintenance complexe et de nouveaux résidus à traiter par exemple [100].

D'autres alternatives à cette association ont été développées. Dans un premier temps, l'utilisation des bactéries permettant la consommation et donc l'élimination de la pollution a été optimisée grâce au procédé MBBR (Moving Bed Biofilm Reactor). Les bactéries sont sur un support permettant un déplacement au sein de l'eau à traiter grâce à la fluidisation [101]. Ces bactéries vont alors créer un biofilm qui a la capacité d'être plus tolérant aux variations de charge hydraulique et organique [101]. D'autres avantages sont apportés par cette technique comme notamment la compacité (l'augmentation du nombre de bactéries présentes pour un même volume permet une élimination plus importante de la pollution) et le taux de remplissage sur le support est variable selon la quantité de pollution à traiter [101]. De plus, il n'est pas nécessaire de réaliser un lavage pour éliminer la biomasse et ce dispositif est aussi simple à utiliser que les stations avec des boues activées [101].

Dans un second temps, il est étudié en recherche des systèmes de filtration plus performants. Le traitement biologique et membranaire a pour objectif d'être le plus fin possible. Pour cela, il a été développé 2 types de filtres : les nanotubes de carbone et les membranes imitant les branchies des poissons [100].

De nombreuses techniques sont actuellement étudiées et expérimentées. Leurs limites sont représentées dans le Tableau 10 ci-dessous.

Tableau 10 : Avantages et inconvénients des différentes options pour traiter les résidus pharmaceutiques dans les stations d'épurations [11].

Advanced treatment	Advantages	Drawbacks
UV light with hydrogen peroxide (UV / H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate-good pharmaceutical removal at lab/pilot scale</li> <li>Also effective as disinfection process</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Formation of oxidation transformation products</li> <li>No full-scale evidences on removal</li> <li>Higher energy consumption compared to ozonation, specifically when high organic matter concentration acts as inner filter for UV radiation.</li> </ul>
Photo-Fenton	<ul style="list-style-type: none"> <li>High pharmaceutical removal</li> <li>Use of solar irradiation</li> <li>Also effective as disinfection process</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Formation of oxidation transformation products</li> <li>No full-scale evidences on pharmaceutical removal</li> <li>At neutral pH 7 addition of chelating agents necessary.</li> <li>Large space requirements for solar collectors</li> </ul>
UV light with titanium dioxide (UV / TiO <sub>2</sub> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>High pharmaceutical removal</li> <li>Use of solar irradiation</li> <li>Also effective as disinfection process</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low kinetics</li> <li>Formation of oxidation transformation products</li> <li>Catalyst removal</li> <li>Large space requirements for solar collectors</li> </ul>
Ozonation	<ul style="list-style-type: none"> <li>High pharmaceutical removal</li> <li>Full scale evidence on practicability</li> <li>Partial disinfection</li> <li>Lower energy demand compared to UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and membranes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Formation of by-products and other unknown oxidation transformation products</li> <li>Need for a subsequent biological treatment (e.g., slow sand filtration) to remove organic by-products</li> </ul>
Powdered activated carbon (PAC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>High pharmaceutical removal</li> <li>Full scale evidence on practicability</li> <li>Additional dissolved organic carbon removal</li> <li>No formation of by-products</li> <li>Partial disinfection possible by the combination with membrane filtration (UF)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PAC must be disposed</li> <li>Post-treatment required (membrane, textile or sand filter) to prevent discharge of PAC</li> <li>Production of PAC needs high energy</li> <li>Adsorption capacity may fluctuate with each batch</li> </ul>
Granular activated carbon (GAC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>High pharmaceutical removal</li> <li>Full scale evidence on practicability</li> <li>Additional dissolved organic carbon removal</li> <li>No formation</li> <li>An existing sand filtration can relatively easily be replaced by GAC</li> <li>GAC can be regenerated</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Production of GAC needs high energy</li> <li>Still under investigation if more activated carbon is needed compared to PAC</li> <li>Less flexible in operation than PAC and ozonation to react to changes in wastewater composition</li> <li>Adsorption capacity may fluctuate with each batch</li> </ul>
Nanofiltration (NF) and Reverse Osmosis (RO)	<ul style="list-style-type: none"> <li>High pharmaceutical removal</li> <li>RO can reduce salinity</li> <li>Effective disinfection</li> <li>Full rejection of particles and particle-bound substances</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>High energy requirements</li> <li>High investment and re-investment costs</li> <li>Disposal of concentrated waste stream</li> <li>Need for pre-treatment to remove solids</li> </ul>

Source: (Rizzo et al., 2019<sup>[48]</sup>).

L'ensemble de ces techniques sont difficilement comparables sur leur efficacité par un manque de normalisation des tests réalisés [11]. Cependant, il est nécessaire d'utiliser plusieurs technologies pour englober l'ensemble des profils chimiques des différentes substances pharmaceutiques [11].

Enfin, la société Biostart expérimente une nouvelle technologie réalisée à base d'un polymère biosourcé. En effet, la cyclodextrine est extraite de l'amidon de pomme de terre ou de maïs [102]. Elle a la capacité d'encapsuler un large spectre de micropolluants aquatiques dont les résidus médicamenteux [102]. Ce procédé s'inscrit dans une démarche de développement durable puisqu'il est totalement recyclable et réutilisable avec la même efficacité [102]. Si les méthodes de recyclage sont écoresponsables et les tests à grande échelle concluants, cette nouvelle technologie sera prometteuse.

En ce qui concerne les effluents hospitaliers, deux systèmes ont été étudiés : un bioréacteur à membrane et l'ozonation catalytique [97]. Le bioréacteur à membrane est une membrane de microfiltration ou ultrafiltration permettant de séparer l'eau dépolluée des amas bactériens [103]. L'ozonation catalytique, quant à elle, se distingue de l'ozonation simple car elle améliore l'échange de l'ozone et l'élimination de carbone organique [104]. De nombreux hôpitaux possèdent une station d'épuration décentralisée par rapport à la commune. Elle traite l'ensemble des eaux usées de l'hôpital dont de nombreuses molécules spécifiques et/ou à risque élevé pour l'environnement [11]. Cependant selon les études, l'amélioration de ces stations n'est pas rentable économiquement [11].

La recherche s'intéresse également aux produits de transformation (TP) suite aux traitements des stations d'épuration quels qu'ils soient. En effet, les contaminants chimiques organiques vont être partiellement dégradés et engendrer des produits de transformation. Ces derniers sont relativement stables et toxiques [105]. Actuellement, il y a peu de connaissances sur leur nature, leur formation ou leur devenir une fois rejetés dans l'environnement aquatique. Pour pallier cette méconnaissance, le projet pluridisciplinaire TRANSPRO est réalisé entre 2019 et 2022 [105]. Il comporte plusieurs objectifs [106] :

- « Méthodologie de caractérisation des TP ;
- Amélioration des connaissances :
  - o sur la nature, l'origine, la dynamique et l'effet toxique des TP
  - o sur les processus de formation, de persistance, d'occurrence et donc de pertinence environnementale
  - o quant aux procédés de traitement des eaux usées et au devenir des micropolluants (MP)
- Classement des procédés de STEU en fonction de leur capacité à générer des TP et aideront à sélectionner les processus les plus efficaces non seulement en termes de dégradation des contaminants natifs (MP) et mais aussi de formation minimale de TP ;
- Meilleure caractérisation de la qualité de l'eau (protection/amélioration) ;
- Etablissement de listes de MP/TP plus pertinentes pour la surveillance des performances des STEP ».

Cette recherche est fondamentale et déterminante pour la biodiversité aquatique. Une solution ne peut être efficace que si le problème est identifié. Cela pourra donc aboutir à une amélioration et au choix des techniques de traitements des stations d'épuration, ainsi qu'à l'innovation de nouveaux procédés spécifiques.

De nombreuses techniques sont recherchées et développées afin d'améliorer le traitement des résidus médicamenteux dans les stations d'épuration. Ce progrès est limité par l'absence de réglementation concernant leur surveillance dans les eaux, leur analyse et les normes de qualité nécessaires à la protection de l'environnement. Cependant, une compensation financière de cette pollution reste une éventualité.

### III.1.4.5. L'Écotaxe et autres plans financiers

Afin de responsabiliser le producteur et le consommateur sur l'impact environnemental des molécules pharmaceutiques, il est envisagé de les faire participer financièrement.

L'écotaxe est une taxe qui s'applique dans le cadre où le produit utilisé possède un impact négatif sur l'environnement. Elle vise à limiter et/ou diminuer les répercussions et contribue à prendre en charge leur réparation. Elle peut se présenter sous 3 formes : les taxes affectées, les taxes incitatives ou les écotaxes fiscales.

- La taxe affectée, également appelée redevance, a été créée afin de financer les actions mises en place pour diminuer la présence des polluants dans le milieu [107]. Dans le cas de notre sujet, il s'agit des méthodes pour le traitement de l'eau. Elle peut être payée par le particulier lors du règlement de sa consommation en eau.
- En ce qui concerne la taxe incitative, l'objectif est de changer le comportement des producteurs et/ou consommateurs selon à qui elle est destinée [107]. Cette dernière doit être suffisamment élevée pour produire l'effet escompté.
- Enfin, Les écotaxes fiscales permettent une augmentation de l'enveloppe budgétaire notamment pour les dépenses liées à l'environnement [107].

Ces méthodes politiques peuvent également être envisagées lorsque les industriels ne respectent pas les normes environnementales et utilisent dans leur processus de fabrication des produits toxiques [108]. Les stations d'épuration pourraient être aussi concernées. L'OCDE propose une taxe lorsque ces dernières n'ont pas mis en place les nouvelles technologies nécessaires à la diminution des résidus médicamenteux dans l'eau [11].

L'écotaxe devient un indicateur pour le consommateur sur les conditions de production et les dommages causés suite à l'utilisation du produit. Cela peut lui permettre de modifier son comportement et ses modes de consommations.

D'autres axes financiers peuvent être développés pour protéger l'environnement, selon l'OCDE [11].

Dans un premier temps, il est proposé de mettre en place des subventions ou des incitations fiscales afin de développer la recherche vers des traitements moins nocifs pour l'environnement, les thérapies biologiques personnalisées et des médicaments plus ciblés [11]. L'objectif est d'avoir des produits pharmaceutiques biodégradables (chimie verte), ou avec une courte demi-vie (thérapies biologiques) afin de ne pas impacter l'environnement.

De plus, d'autres subventions sont suggérées afin d'encourager les engagements environnementaux au sein du secteur privé [11]. Il s'agit notamment de modifier les méthodes de production ou les molécules utilisées pour favoriser une diminution des polluants grâce à la chimie verte par exemple [11].

Enfin, il est énoncé que les stations d'épuration pourraient au même titre bénéficier de subventions pour favoriser l'investissement, la promotion, la recherche et l'amélioration du traitement des eaux usées [11].

Dans un second temps, l'OCDE propose d'inclure de nouveaux acteurs tels que l'assurance maladie. Il s'agirait de répartir l'enveloppe budgétaire en fonction de l'impact sur la biodiversité aquatique. Les médicaments les plus polluants seraient déremboursés [95] et pourraient être substitués par un médicament « vert » à efficacité équivalente, qui serait pris

en charge [11]. D'autres alternatives pourraient également bénéficier d'un remboursement telles que les traitements non médicamenteux ou l'éducation à la santé [11].

L'ensemble de ces propositions financières permettent une réflexion plus globale autour du médicament éco-responsable et du système de santé français ainsi que la prise de la responsabilité de chaque partie prenante.

Les solutions pour lutter contre la contamination du milieu aquatique par les résidus médicamenteux humains sont diverses et variées. Elles concernent des domaines très différents tels que l'économie, la sociologie, la législation, les sciences dures, l'informatique, la recherche, l'ingénierie. Ces derniers vont au-delà des sciences médicales comme pourrait l'imaginer la population générale. Celle-ci a également un rôle très important dans cette lutte pour la protection de l'environnement. L'éducation est alors indispensable pour apporter les connaissances nécessaires, et comprendre l'importance du changement de comportement.

## **III.2. Education**

De nombreuses actions peuvent être mises en place par différents acteurs, comme vu précédemment (chapitre III.1.) pour limiter la présence des résidus médicamenteux et leur impact dans l'environnement aquatique. L'ensemble de ces mesures touchent l'aspect pratique. Cependant, les efforts doivent également être menés sur l'apport de connaissances et la sensibilisation auprès de la population, des étudiants et des professionnels en santé. L'éducation est un pilier indispensable à l'action collective pour lutter contre cette pollution invisible à l'œil nu.

### **III.2.1. La population générale**

L'éducation de la population générale permet d'avoir théoriquement un impact à grande échelle. En effet, nous allons voir grâce aux études en Sciences Humaines et Sociales, que de nombreux aspects sont à prendre en compte en amont et en aval de l'information qui est promulguée. L'information qui est donnée, son auteur et son canal de diffusion ont également une grande importance. L'éducation du grand public est d'une grande complexité notamment de par la diversité des profils : situation familiale, sociale, professionnelle, mode de vie et de pensée. Le grand public sera défini comme étant l'ensemble des personnes n'exerçant pas son activité professionnelle dans le domaine.

### III.2.1.1. Etude sociologique

Les Sciences Humaines et Sociales aident à mieux comprendre l'Homme et sa complexité afin de mieux l'aborder pour l'informer. Elles permettent d'identifier les perceptions et les freins du grand public. Elles reconnaissent les éléments favorisant les changements de comportement, et les accompagnent dans leur transition [109]. Cette discipline regroupe plusieurs domaines tels que la sociologie, les sciences politiques, l'anthropologie, la géographie et la psychosociologie. Ensemble, ils déterminent les valeurs et les normes imposées par la société, la législation ou le référentiel professionnel [109]. Ces dernières influencent les pratiques et les limites liées au changement.

La personne doit consciemment vouloir modifier son comportement pour opérer cette action [109]. Pour cela, de nombreux éléments rentrent en compte (Figure 17). Dans un premier temps, l'individu doit avoir connaissance de la problématique. Ensuite, il doit être capable de la désigner. Enfin, il doit comprendre en quoi son comportement n'est pas adapté [109].

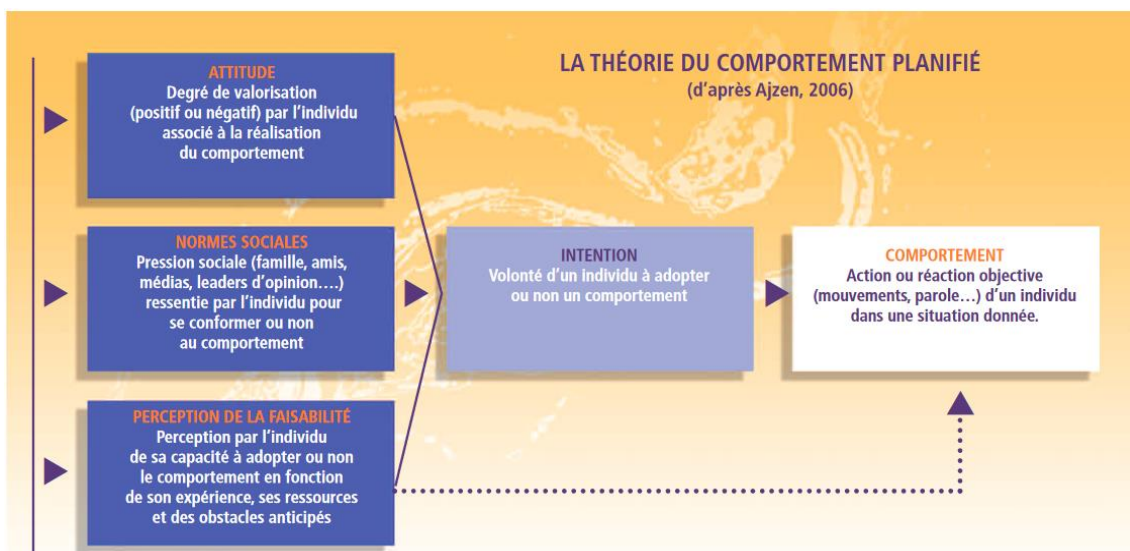


Figure 17 : La théorie du comportement planifiée considère que les changements de comportement résultent d'une intention de l'individu qui est elle-même influencée par trois facteurs [109].

Au sein de la population, la majorité considère que la pollution du milieu aquatique est due aux industriels et aux agriculteurs. La notion que le médicament puisse polluer cet environnement provoque des réflexions mais aucun avis franc sur la question [109]. Ce doute correspond à l'absence de désignation. De plus, les personnes déclarent que la première mesure à prendre pour pallier ce problème est de l'ordre réglementaire [109]. La notion d'une modification du comportement individuel n'est pas envisagée en premier recours, il s'agit de l'absence d'identification d'un comportement à risque. Une prise de conscience et un bon niveau d'information sont alors nécessaires pour pallier ce manquement. Pourtant, chez les individus engagés dans la protection de l'environnement, on peut observer un paradoxe. En effet, malgré qu'ils aient les outils nécessaires, l'action de modifier un comportement n'est pas toujours présente. Cela s'explique au travers de divers paramètres. Dans un premier temps, il peut exister une incohérence entre le discours entretenu par l'individu lors d'un sondage et leurs actes [109]. La pression sociale influence le discours qui n'est alors plus représentatif et

fausse les résultats d'un sondage [109]. Ensuite pour favoriser le changement de comportement, ce dernier doit être facile à réaliser sans contraintes, ni difficultés, avec la certitude que l'action est un résultat [109]. De plus, il se doit cohérent dans la démarche [109] avec un engagement des acteurs considérés comme plus influents tels que les industries pharmaceutiques ou la réglementation par exemple. En effet, on observe lors de l'étude menée par Limoges Métropole en association avec l'Université et l'Office International de l'Eau, que l'efficacité du changement de comportement suite aux campagnes de sensibilisation de Cyclamed n'est pas efficace (Figure 18) [95].

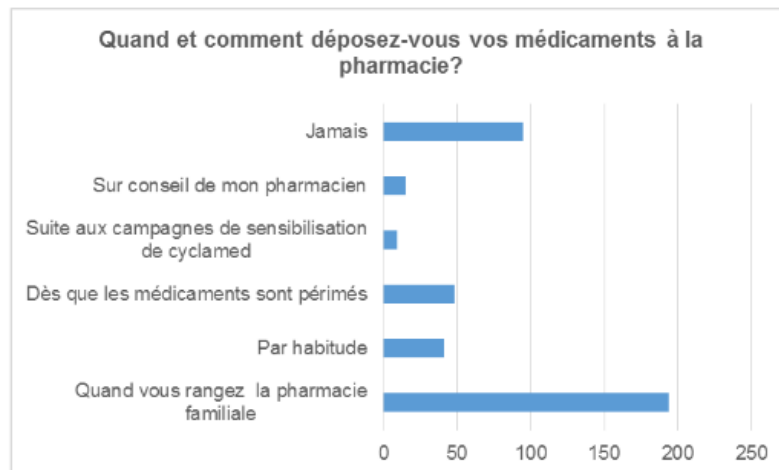


Figure 18 : Etude des axes motivationnels favorisant le retour des MNU à l'officine à Limoges [95].

Afin d'encourager cette action individuelle, l'étude évoque :

- L'intérêt d'améliorer la communication sur la législation existante et l'action des pouvoirs publics [109]. Cela éviterait que les personnes sous estiment le danger lié aux résidus médicamenteux car ces derniers sont associés aux soins et à la guérison [109]. De plus, la faible communication des autorités publiques peut être interprétée comme une absence de substances dangereuses autorisées sur le marché [109]. Les initiatives des collectivités peuvent également être présentées, ainsi que les actions qui restent à mener, pour montrer l'importance du sujet et du problème ;
- D'expliquer le lien entre santé humaine et santé environnementale. En effet, le grand public semble plus sensible et préoccupé par la santé humaine que celle de la biodiversité. Il est donc intéressant de travailler sur ce levier afin de faire prendre conscience des conséquences encourues par la société s'il y a une rupture de l'équilibre de l'écosystème ;
- L'ensemble des obstacles doivent être anticipés pour que l'individu puisse facilement adhérer à ses nouvelles habitudes.

L'éducation a un rôle important dans la réduction des résidus médicamenteux dans l'environnement aquatique. Cependant il est nécessaire dans un premier temps, de prendre en compte les aspects sociologiques, d'identifier les freins et de faciliter la transition vers un



comportement écologique. Ensuite, il sera possible de mettre en place les divers supports pour la transmission des informations.

### III.2.1.2. Outils de communication, état des lieux

La transmission de l'information pour éduquer la population générale peut utiliser divers canaux de diffusion. Afin de sensibiliser le plus grand nombre, l'information doit être adaptée au public avec un contenu marquant, un support attractif et un moyen de communication à haute audience.

Une étude a été menée par Limoges Métropole en 2015 pour évaluer la connaissance de la problématique des résidus médicamenteux dans l'eau (Figure 19). L'ensemble des 402 habitants interrogés ont également défini le moyen de communication qui leur a transmis l'information (Figure 19).

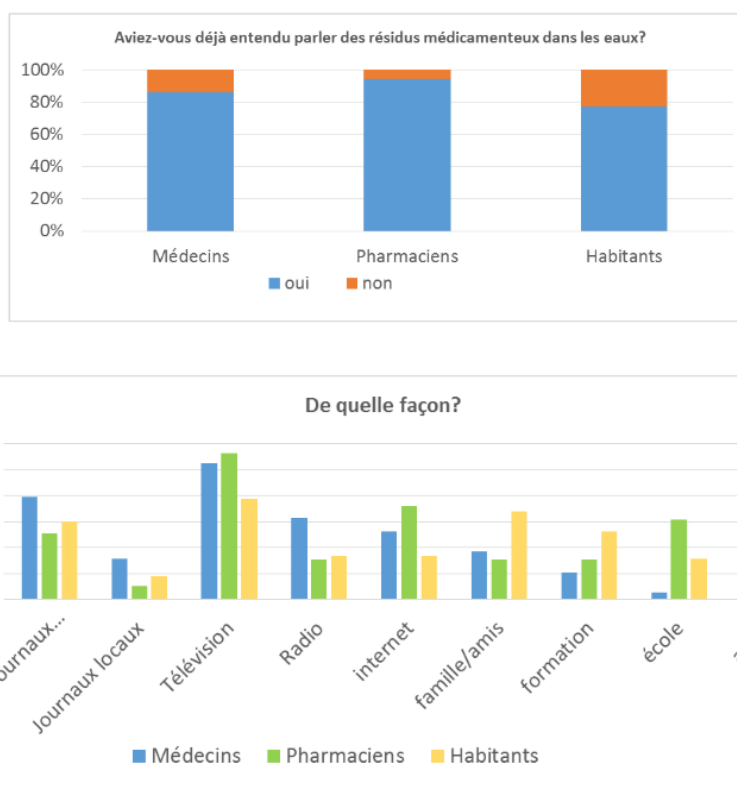


Figure 19 : Connaissance de la problématique des résidus médicamenteux dans les eaux [95]

Au sein de cette étude, nous pouvons observer que 80 % de la population a connaissance de cette problématique. L'ensemble des médias ont été représentés. Une prédominance est pour la télévision (29 %) et l'échange via l'entourage (17 %). L'école est peu représentée (7 %) alors que de nombreuses propositions soulignent la nécessité de commencer cette éducation dès le plus jeune âge, et de la poursuivre au sein des différents cycles scolaires [95]. Cela peut être réalisé à l'aide d'outils de référence pour divers

intervenants ayant pour fonction la pédagogie et la sensibilisation à cet enjeu environnemental. Ces propositions d'activités et d'outils pédagogiques peuvent être adaptées à chaque tranche d'âge de la population.

Les auteurs de ces interventions ont également ont un rôle important. Les études sociologiques ont identifié une prédominance des spécialistes de santé publique tels que les médecins, les toxicologues, les épidémiologistes [109]. Cependant ces spécialités abordent majoritairement les effets nocifs sur l'Homme et non sur l'environnement. Il en est de même pour les autres porte-paroles comme les associations par exemple. Pour pallier cela, il serait intéressant de choisir des interlocuteurs du domaine de l'écotoxicologie, des écologues, des hydrologues urbains, ou des spécialistes du domaine de l'eau et de la biodiversité aquatique [109].

Un effort peut être également réalisé sur le contenu des informations apportées. En effet, la communication est généralement axée sur des micropolluants précis [109]. Par exemple, en ce qui concerne les médicaments, l'approche est réalisée au travers des contraceptifs responsables de la féminisation des poissons. Cela peut prêter à confusion, car ce mode de communication sous-entend que seule cette classe pharmacologique est à risque. De plus, on observe que la communication sur l'antibiorésistance est majoritairement orientée sur les conséquences humaines et non environnementales.

Une autre limite peut être identifiée dans les contenus proposés dans les médias, notamment via les réseaux sociaux. Ces plateformes donnent un accès rapide et facile à l'information. Cependant les contenus proposés peuvent amener à des dérives de la consommation de médicaments. Des autodidactes peuvent transmettre une information sans que celle-ci soit sourcée ou vérifiée par les autorités compétentes dans le domaine abordé. De ce fait, ces pratiques peuvent amener à des mésusages, et de la surconsommation. Entre 2022 et 2023, de nombreuses molécules ont été concernées suite à l'influence des réseaux sociaux. C'est le cas notamment de l'OZEMPIC® (sémaglutide), un antidiabétique de type 2 (analogue GLP-1) utilisé pour la perte de poids [110]. Au-delà des risques encourus par les utilisateurs non diabétiques et les tensions d'approvisionnement pour les patients qui en ont besoin, les usagers excrètent de nombreux métabolites dans les eaux usées. Pourtant ce traitement est réglementé et nécessite une ordonnance, donc les professionnels de santé peuvent empêcher cette utilisation détournée. Ce contrôle est moins efficace pour les médicaments en vente libre malgré la vigilance des pharmaciens. Par exemple, PERIACTINE® (cyproheptadine), un antihistaminique, est plébiscité pour la perte de masse chez les sportifs et la BIAFINE®, une émulsion pour les brûlures superficielles est détournée en crème hydratante [110]. De par ces usages et ces modes de consommation, les réseaux sociaux induisent une problématique de santé publique et de santé environnementale. Pourtant ces outils de communication sont très utilisés actuellement, et peuvent être un moyen de communication efficace pour éduquer une grande partie de la population.

En France, on estime que la quasi-totalité de la population utilisant internet a moins de 60 ans (99 % ont entre 15 et 29 ans, 98 % se situent entre 30 et 44 ans et 93 % ont entre 45 et 59 ans) [111]. L'éducation des 15-59 ans doit être en majorité axée sur internet au vue de son utilisation. Parmi les 85,9 % d'internautes, 60 % utilisent les réseaux sociaux [112].

Afin de pouvoir optimiser leurs utilisations et proposer des contenus adaptés aux tranches d'âge, il est important d'évaluer la répartition de leurs utilisations en fonction de ce paramètre (Figure 20).

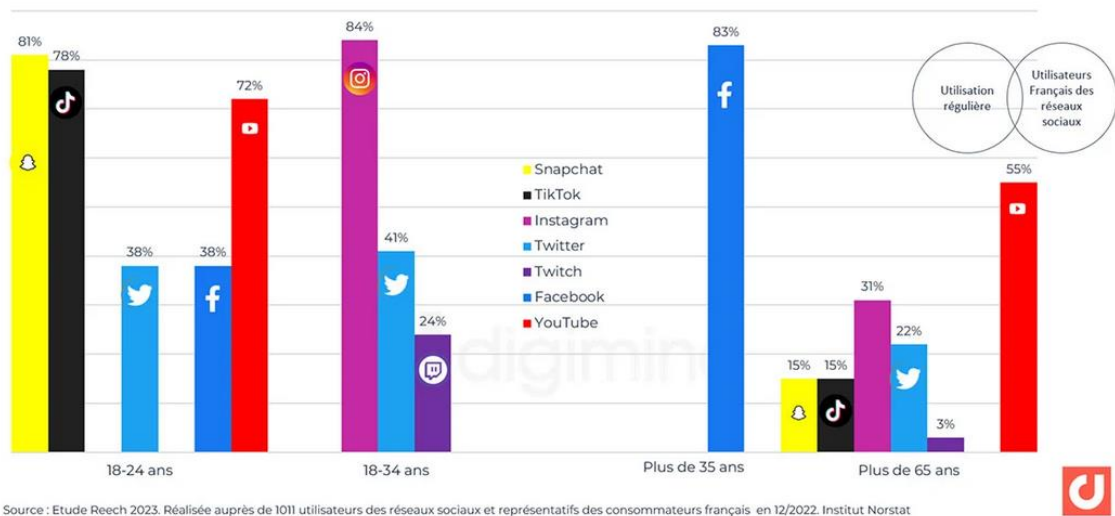


Figure 20 : Répartition des réseaux sociaux en fonction de l'âge.

Cette visibilité des informations via les réseaux peut combler le manque de connaissances concernant les actions individuelles à mener, comme retourner les MNU en pharmacie pour favoriser leur prise en charge par Cyclamed. En effet, l'étude réalisée par Limoge Métropole montre que la moitié des personnes interrogées ne connaissent pas ce dispositif (Figure 21)

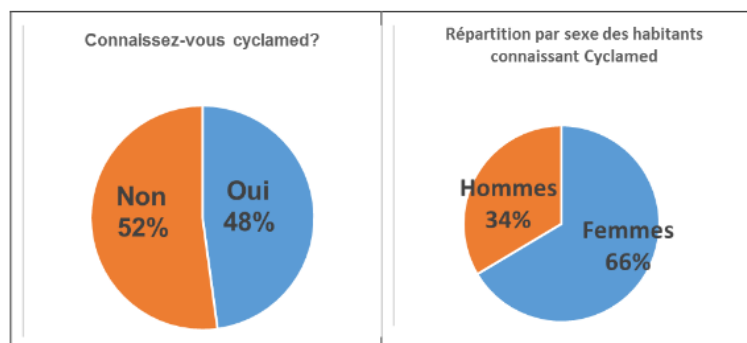


Figure 21 : Etat des lieux de la connaissance du dispositif Cyclamed à Limoges en 2015 [95]

L'étude de l'âge des personnes ne connaissant pas le dispositif Cyclamed permet d'orienter la communication sur les médias les plus utilisés par ces tranches d'âge. On observe une grande défaillance pour les 18-29 ans (72% environ) et les plus de 70 ans (58% environ) (Figure 22). En ce qui concerne les jeunes, les réseaux sociaux seront l'outil principal avec en priorité Instagram, Snapchat, Tiktok et Youtube respectivement.

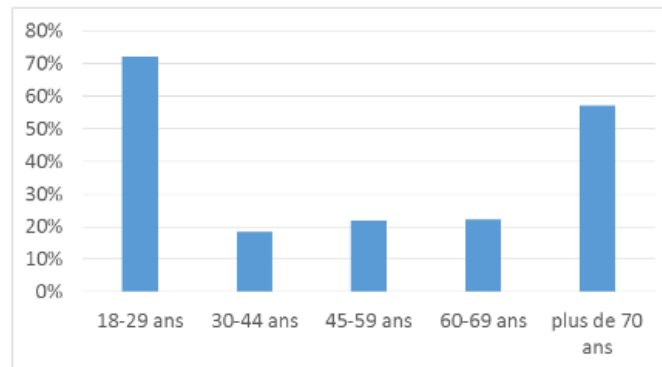


Figure 22 : Répartition des habitants ne connaissant pas Cyclamed par catégories d'âges, à Limoges en 2015 [95].

La communication est indispensable à la diffusion de l'information. Cependant une vigilance particulière doit être apportée, afin que cette dernière ne soit pas mal interprétée, au risque de créer un comportement anxigène voire un refus de prise de médicament. Une adaptation du contenu à l'âge cible pourra être réalisée et diffusée sur les médias les plus utilisés par la génération concernée. Avant de mettre en place les moyens financiers pour le réaliser, il est nécessaire d'évaluer la pertinence de cette méthode.

### III.2.1.3. Expérimentation

En Allemagne, une étude a été menée sur 2 ans dans une ville test nommée Dülmen, afin d'évaluer l'impact de l'éducation sur la population générale [11]. Plusieurs notions ont été abordées :

- Sensibiliser à la prise en charge non médicamenteuse ;
- Former à l'automédication ;
- Développer des fiches conseils pour les patients ;
- Limiter la surconsommation ;
- Prise de conscience de l'impact des médicaments dans l'environnement aquatique ;
- Aborder la notion de « au cas où » ;
- Aborder les solutions alternatives au traitement médicamenteux.

L'étude a sensibilisé 77 % de la population et est intervenue auprès de 13 écoles.

Le résultat de cette étude s'est avéré concluant car une diminution de la consommation des médicaments a été observée, notamment les analgésiques de 10 %. De plus, une croissance de 20 % du retour en pharmacie des MNU appropriés a été enregistrée.

Cette expérimentation encourage la mise en place d'une éducation auprès de la population générale. De ce fait, de nombreux axes et dispositifs sont proposés afin qu'elle soit réalisée.

#### III.2.1.4. Propositions de projets

L'ensemble des propositions définissent les objectifs à atteindre ainsi que les moyens d'y parvenir.

Toutes les notions abordées dans l'expérimentation allemande sont à prendre en compte pour l'éducation de la population générale. A ces dernières s'ajoute également les propositions émises par l'OCDE, en 2022, pour renforcer et encourager les changements de comportements [14, 75] :

- Réaliser des campagnes d'information sur la procédure à suivre pour les MNU.  
Par exemple, *Medsdisposal* est une initiative européenne permettant d'informer les patients sur la façon d'éliminer ses MNU en Europe. Plusieurs secteurs ont collaboré ensemble pour mettre en place ce dispositif (pharmaciens, industries, secteur de la santé européenne)[74].
- Création de mesures financières incitatives par les pharmacies pour améliorer le retour des MNU.  
La Suède a mis en place des crédits bonus dans de nombreuses pharmacies lors d'un retour de MNU[74].
- Identifier sur les packagings les modalités pour éliminer le médicament concourt à mieux faire connaître la filière pour les retours.
- Création d'un éco-label pour inciter à un comportement favorable pour l'environnement.

Les objectifs des missions étant définis, la concrétisation du projet sur le terrain peut être pensé et créé.

L'étude Rilact a élaboré un kit pédagogique composé de vidéos dessinées et de ressources documentaires complémentaires [113]. Cet outil contribue à diffuser une information succincte et structurée. Le kit est constitué de 5 vidéos qui reprennent l'ensemble du processus sociologique évoqué précédemment [113] :

- 1- « Le cycle : Que deviennent les résidus de médicaments dans l'eau ?
- 2- Les principes : Comment diminuer la quantité de médicaments dans l'eau ?
- 3- Les déchets : Les médicaments, des déchets pas tout à fait comme les autres !
- 4- La recherche : Où en est-on de la recherche ?
- 5- Les actions : Comment agir ? Que peut-on faire concrètement ? »

Souhaiter éduquer la population générale sur l'impact des résidus médicamenteux dans l'environnement aquatique et les solutions à mettre en place, doit prendre en compte de nombreux paramètres (sociologique, stratégie de communication, expérimentation et développement de projets). Ces critères sont également présents dans la sensibilisation des étudiants en santé afin qu'ils puissent être acteurs de ce combat dans leur vie professionnelle.

### **III.2.2. Les étudiants en santé**

Afin de former les professionnels de santé de demain à la prévention et à la diffusion de l'information auprès du grand public, il est indispensable de les sensibiliser et de leur enseigner la santé environnementale au sein de leurs années de formation.

En Finlande, à Helsinki, la faculté de pharmacie a créé une méthodologie permettant l'enseignement obligatoire des principes et des pratiques écologiques dans le programme scolaire [76]. Cette initiative a débuté en 2015 et mise en place pour l'année scolaire 2017-2018. La méthodologie contribuant à ce changement a été réalisée en 8 étapes [76]:

#### **1. Etablir le sentiment d'urgence.**

Cette première étape nécessite d'évoquer l'ensemble des menaces et opportunités écologiques à venir, et de promouvoir l'intérêt de la pharmacie verte afin de convaincre le corps enseignant de la nécessité de ces enseignements [76].

#### **2. Créer une coalition directrice.**

L'objectif est d'avoir un ensemble de personnes avec des profils très diversifiés autant dans le niveau d'études (intégration d'étudiants) et la qualité professionnelle que dans la reconnaissance par ses pairs (experts internationaux) [76]. Plus la diversité des profils est importante, plus les secteurs seront représentés et l'enseignement enrichi. Ce groupe contribue à l'avancement du projet et à veiller à sa construction [76].

#### **3. Développer une vision du changement.**

Un questionnaire court est mis à disposition des étudiants, des enseignants et des chercheurs via une plateforme en ligne. L'objectif est de déterminer les besoins, d'identifier les comportements, et d'interroger sur les modalités d'intégration de cet enseignement dans le programme [76]. Cette étude permet de mieux s'adapter et de faire perdurer par la suite leur adhésion.

#### **4. Communiquer sur la vision du changement.**

L'enseignement des principes verts peut être réalisé de plusieurs façons. Il est possible d'intégrer de la santé environnementale dans chaque module d'enseignement. D'après l'étude finlandaise, cela permettrait de concrétiser la relation entre l'environnement et la pharmacie [76]. De plus, cette intégration régulière dans le programme contribue à la sensibilisation et l'adhérence à long terme contrairement à la présence d'un seul module spécifique sur la santé

environnementale à un instant t [76]. De plus, la création d'une journée spécifique à ce thème inclus dans les enseignements obligatoire peut être réalisée [76].

#### **5. Habilitier une large base d'action.**

Ce point nécessite la collaboration de divers spécialistes dans le domaine de la santé environnementale. Cela contribue à partager les connaissances actuelles dans les différentes phases du cycle du médicament, l'évaluation des risques environnementaux et la classification des substances actives [76].

#### **6. Générer des gains à court terme.**

Ce point se compose de trois parties. Dans un premier temps, il définit l'évaluation des connaissances et des perceptions via le renouvellement du questionnaire initial [76]. Cela permet d'identifier si les attentes, et les besoins ont été déterminés correctement et comblés. Ensuite, il est nécessaire de continuer l'élaboration des programmes car les consciences environnementales se développent de plus en plus [76]. Enfin, l'étude a mis en évidence les points positifs de l'enseignement d'un étudiant à d'autres étudiants. Ce dernier s'adresse à son auditoire dans un vocabulaire similaire et adapté ce qui lui permet d'être compris. Cette méthode permet de développer divers compétences (réflexion, esprit critique ...) et améliore les interactions pour chacun d'entre eux [76].

#### **7. Consolider les acquis et produire plus de changement.**

Il est indispensable de réaliser un développement continu sur les programmes et le contenu des enseignements afin d'être à jour dans les connaissances actuelles [76]. De plus, ces enseignements en santé environnementale ont également été proposés à la faculté de médecine [76].

#### **8. Institutionnaliser le changement.** Le changement devient alors une norme.

Les résultats de cette étude se sont avérés concluants. De plus en plus de pays prennent conscience de l'importance de l'éducation des étudiants en santé. C'est notamment le cas de la France qui a fait un premier projet expérimental sur la base d'un module optionnel en 2009 à Strasbourg, pour les étudiants en médecine et en maïeutique.

En 2021, une étude a été réalisée sur 3 400 étudiants français et 84 % d'entre eux souhaiteraient avoir au sein de leur cursus, un enseignement sur la santé environnementale [114]. De plus, un rapport du ministère affirme également ce désir [115]. Dès la rentrée 2023-2024, ce module sera désormais obligatoire pour toutes les facultés de médecine en France [116]. Il sera composé d'une vingtaine de vidéos d'un total de 6h de visionnage. Dans ce cadre, le projet est pour l'instant orienté sur les pathologies liées à l'environnement. Mais nous pouvons espérer une évolution de ce dernier vers la rationalisation des prescriptions ou la prise en compte de l'indice PBT par exemple. De plus il serait souhaitable que ce module soit intégré aux études pharmaceutiques, et par extension, à l'ensemble des études en santé pour limiter l'impact des résidus médicamenteux sur l'environnement.

Avant de réformer l'ensemble des programmes de toutes les filières en santé, chacune d'entre elles peut être concernée grâce au service sanitaire. Le service sanitaire a été mis en place par l'arrêté du 12 juin 2018 [117]. Il est intégré dans tous les cursus en santé. Il permet

la formation et la préparation des étudiants à intervenir dans des classes de maternelle au BTS pour promouvoir la santé sur divers thèmes. « Santé-Environnement » peut être l'une des thématiques. C'est notamment le cas de la faculté de pharmacie Paris-Saclay [117]. Diverses approches peuvent être initiées à travers ce thème, dont notamment les conséquences environnementales des molécules médicamenteuses, et l'éducation au retour des MNU à la pharmacie par exemple.

L'éducation et la sensibilisation des futurs professionnels de santé sont fondamentales pour qu'ils puissent exercer leur profession dans le respect de l'environnement. L'évolution du métier et des mentalités débutent dès la formation initiale. Il s'agit notamment de l'un des 6 domaines énoncés dans l'approche stratégique publiée par l'Union européenne en 2019. Parmi eux, le développement de cette éducation au sein des professionnels diplômés est également souhaité.

### **III.2.3. Les professionnels de santé**

Les professionnels de santé ont un rôle de prévention et d'éducation à la santé environnementale. Il est indispensable que ces professions intègrent la prise en compte du risque environnemental dans leur pratique.

#### **III.2.3.1. Une formation à la prise de poste**

La formation lors d'une prise de poste dans un centre hospitalier est un moyen de s'assurer que l'ensemble du personnel soit sensibilisé à la santé environnementale, et respecte les directives mises en place pour réduire l'impact de l'hôpital.

Ce dispositif est l'un des outils mis en place lors de l'étude RILACT afin d'éviter les erreurs de tri, notamment lors d'un changement de médicaments en perfusion [92]. Cette formation peut être réalisée via une campagne d'information et de sensibilisation obligatoire à l'initiation de la prise de poste [92]. Elle est ensuite suivie d'un questionnaire d'auto-évaluation. Ce questionnaire est mis à disposition dès la prise de mission, et permet d'identifier si la gestion du tri des déchets est assimilée par le personnel [92].



L'hôpital réalisant cette étude a créé un questionnaire relatant l'ensemble des déchets hospitalier médicamenteux ou non. Il est ensuite disponible sur internet dès que le personnel le souhaite durant son parcours professionnel (Figure 23).



Figure 23 : Schéma de la démarche d'autoévaluation continue [92].

Ce processus évite les disparités concernant le tri au sein de l'hôpital. L'ensemble du système de gestion est présenté aux équipes et s'en suivra une formation continue afin de confirmer les connaissances ou de les rappeler si nécessaire.

### III.2.3.2. Le développement professionnel continu

Le développement professionnel continu est une obligation pour l'ensemble des professionnels de santé. Qu'ils exercent en milieu hospitalier ou en libéral, ces derniers doivent réaliser des formations tous les 3 ans au minimum. La sensibilisation et l'éducation à l'impact des médicaments dans la biodiversité aquatique pourraient être intégrées dans ce dispositif de plusieurs manières.

Dans un premier temps, le dispositif peut être mis en place sous la même présentation que les formations continues existantes. Il peut être présenté, pour les futurs cadres de santé, sous forme de séminaire et de formation [97]. Les autres professions peuvent être informées et sensibilisées lors de soirées dédiées [97].

Dans un second temps, des outils peuvent être développés tels qu'une vidéo « Lutte contre la pollution médicamenteuse » proposée par le CHU de Bordeaux [97]. Actuellement, au sein du projet RILACT, lors des séminaires, des kits pédagogiques ont été présentés avec des vidéos dessinées au sujet des médicaments et de l'antibiorésistance [97].

Puis, pour faciliter la démarche de cet enseignement, des kits ont été mis à disposition, via un téléchargement, grâce au projet RILACT ([Medicamentsdansleau.org](http://Medicamentsdansleau.org)). Le premier est destiné au grand public comme vu précédemment (chapitre III.2.1.4.) avec les 5 vidéos. Le

second a été créé spécifiquement pour les professionnels de santé afin d'engager le changement d'habitude [113]. Il s'agit de mises en situation avec divers corps de métier afin d'apprendre à adapter son exercice professionnel et les éventuelles évolutions [113]. Enfin, le troisième kit est spécifique à l'antibiorésistance et s'adresse autant aux professionnels de santé qu'aux particuliers [113].

L'ensemble des propositions pour la formation continue sont également réalisables dans le milieu officinal. En effet, suite à une étude réalisée au niveau national dans le cadre de cette thèse, nous pouvons observer un intérêt significatif concernant l'instruction sur cette thématique (80,7 %) indépendamment de l'âge ou du lieu d'exercice (Annexe 4). La répartition des participants par leur tranche d'âge est globalement homogène sur le questionnaire (Figure 24). Cette étude relève de 168 réponses réparties sur 11 anciennes régions. Etablie sous forme de questions à réponse unique dans un premier temps (10) afin d'identifier le profil du participant ainsi que son avis. Puis, des réponses ouvertes (2) ont été proposées dans un second temps afin d'identifier de nouvelles démarches mises en place pour limiter l'impact des résidus médicamenteux dans l'environnement aquatique, et leurs suggestions. Ce questionnaire a été réalisé numériquement et envoyé par mail aux pharmaciens titulaires. Cependant, l'ensemble des pharmaciens (titulaires et adjoints) sont concernés par cette étude (Annexe3).

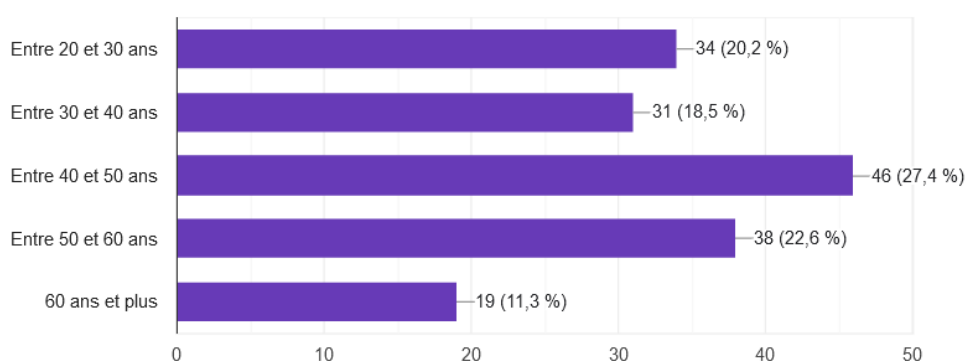


Figure 24 : Répartition de l'âge des participants.

Il est intéressant d'observer au sein de cette étude que parmi les 80,9 % favorable à l'éducation de cet impact, la majorité (48,2 %) ont coché la case « Plutôt oui » et non « Tout à fait ». Cette nuance est importante, car cela signifie que la démarche est favorable mais que le rôle du pharmacien dans la prévention des résidus médicamenteux dans l'environnement n'est pas acquise et sujette au doute. Il est nécessaire de démontrer aux pharmaciens que cette mission est légitime dans leur exercice. Ce raisonnement se confirme à la lecture des personnes qui se sentent concernées par cet impact (91,1 %) et les personnes qui souhaiteraient être éduquées sur le sujet (80,9 %), on observe une perte de 10,2 %. Cela s'explique peut-être par la prise de conscience naissante de cette problématique et l'augmentation de la sensibilité des personnes à l'écologie, mais la corrélation n'est pas faite entre l'acceptation d'une information sur laquelle un sentiment ou un jugement est éprouvé, et l'effort que l'action demande de faire. Cette même dynamique est observée avec 80,8 % des personnes qui souhaiteraient une évolution de la profession dans la prise en compte de cette problématique, soit une perte de 10,3 %.

Un effort doit être réalisé via l'éducation sur le rôle et l'importance du pharmacien dans la prévention de ces résidus auprès du grand public. Cependant cette étude est très encourageante car une grande majorité des personnes interrogées dans la profession sont concernées et souhaiteraient être instruites sur ce sujet.

De nombreuses méthodes sont proposées afin de faciliter l'éducation auprès de l'ensemble des professionnels de santé et de toutes les spécialités pharmaceutiques. Il est donc indispensable que les pharmaciens acceptent leur responsabilité professionnelle en réduisant l'impact des résidus médicamenteux sur l'environnement aquatique sur l'ensemble du cycle de vie du médicament [118].

L'ensemble des propositions convergent vers une réduction des résidus médicamenteux dans l'environnement aquatique afin de ne plus impacter sa biodiversité et son équilibre. De nombreux domaines sont concernés. L'industrie pharmaceutique peut tendre vers un développement et une production plus verte du médicament. Ces propositions amènent également à redéfinir le secteur économique notamment dans les taxes, les subventions, les remboursements/déremboursements et les priorisation des molécules vertes sur le marché pharmaceutique. L'évolution de la législation est indispensable pour amorcer les démarches. Des axes sont aussi présentés afin que les établissements de santé, les officines et les professionnels de ces secteurs tendent à améliorer leurs pratiques. Des représentations sociologiques sont également abordées afin de traiter le sujet dans toute sa complexité. Les patients et la population générale sont aussi concernés par cette problématique environnementale. La modification du comportement de chaque être humain influence le milieu aquatique. C'est pourquoi, il est indispensable d'apporter la connaissance et les outils nécessaires à chacun d'entre eux à l'aide de l'éducation.



## Conclusion

---

L'environnement aquatique comprend aujourd'hui de multiples résidus médicamenteux humains. Ces derniers appartiennent à de nombreuses classes pharmacologiques. Leur répartition est mondiale. Elle concerne tous les types d'eau (douce, salée), tous les volumes (rivières et hautes mers) et diverses localisations (eaux de surface, eaux souterraines). Quel que soit le milieu aquatique, leurs concentrations sont, pour beaucoup d'entre elles, considérées comme dangereuses pour la biodiversité. D'autres ne possèdent pas encore de conclusions à cause de la limite de détection de l'outil, ou suite à l'absence de données toxicologiques environnementales. Cependant, de nombreuses perturbations influent sur la qualité des eaux (physico-chimiques, biologiques). Les résidus médicamenteux impactent la flore et la faune aquatique quelle que soit sa structure (vertébré et invertébré), sa taille (unicellulaire ou multicellulaire) et son embranchement (procaryotes, végétaux, poissons, amphibiens, mammifères). L'ensemble de ces atteintes mettent en péril la survie de l'espèce. La perturbation de la reproduction, les modifications des comportements de survie et la disparition des invertébrés par contact avec les résidus médicamenteux, compromettent l'ensemble de la chaîne alimentaire, et donc l'équilibre de l'écosystème aquatique. Actuellement, très peu d'études sont réalisées pour déterminer l'impact du mélange des molécules pharmaceutiques, aussi appelé « l'effet cocktail ». Les conclusions pourraient alors être plus alarmantes que celles identifiées au sein de ce travail. L'origine de ces contaminations est multiple. L'augmentation de la consommation médicamenteuse par les populations, les effluents industriels et la mauvaise gestion des médicaments non utilisés en sont les principales causes. Les stations d'épuration ne sont pas en capacité de traiter ces principes actifs, leurs métabolites et les produits de transformation. Il est donc nécessaire de trouver de nouvelles solutions pour y parvenir. Pour cela, tous les acteurs du cycle de vie du médicament (industrie pharmaceutique, hôpital, officine, prescripteur et patient) sont concernés. Mais également les institutions législatives et économiques, les gestionnaires de l'eau, la recherche, les associations et la population générale. L'inclusion de normes de qualité environnementale à l'aide des critères comme le PBT, PNEC, BCF et l'indice de risque pour l'ensemble des molécules sur le marché, permettraient d'évaluer les risques réels de chaque molécule pour l'environnement. Ces normes imposeraient un cadre législatif plus strict pour la production et l'utilisation de ces molécules, ce qui encouragerait au financement de la recherche et du développement de nouvelles alternatives comme de la chimie verte par exemple. Afin de prendre conscience de l'importance et de la gravité du sujet, il est indispensable de sensibiliser et d'éduquer chacun des acteurs. Pour cela, divers paramètres doivent être pris en compte tels que l'évaluation des connaissances, l'identification des freins et des croyances ainsi que du moyen de communication le plus adapté à la génération ciblée. On estime de cette éducation doit avoir lieu dès le plus jeune âge au sein du système scolaire, et doit être entretenue au fur et à mesure des années. La considération de l'aspect sociologique est déterminante dans l'initiation du changement des comportements. Les institutions internationales, européennes et nationales s'accordent pour mettre en place des objectifs de développement durable liés à l'écotoxicité des résidus pharmaceutiques d'ici les prochaines années. De plus, l'Homme est également impacté par cette pollution chimique. En effet, l'antibiorésistance est désormais considérée comme l'une des 3 préoccupations mondiales en termes de santé publique.

L'eau est un élément indispensable à la survie de l'Homme. Cette dernière est traitée afin de pouvoir être consommée, mais qu'en est-il de la qualité de la filtration de l'eau et des impacts des résidus médicamenteux humains sur notre santé ?



## Références bibliographiques

---

- [1] S. Chauveau, « Médicament et société en France au 20<sup>e</sup> siècle », *Vingtième Siècle. Revue d'histoire*, vol. 73, n° 1, p. 169-185, 2002, doi: 10.3917/ving.073.0169.
- [2] « L'impact du cycle de vie d'un médicament sur l'environnement », *la conscience des étudiants*, 28 avril 2021. <https://laconsciencedesetudiants.fr/2021/04/28/limpact-du-cycle-de-vie-dun-medicament-sur-lenvironnement/> (consulté le 12 juin 2022).
- [3] « Plan national sur les résidus de médicaments dans les eaux (PNRM) 2010-2015 - Ministère des Solidarités et de la Santé ». <https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/les-plans-nationaux-sante-environnement/article/plan-national-sur-les-residus-de-medicaments-dans-les-eaux-pnrm-2010-2015> (consulté le 12 juin 2022).
- [4] « C'est quoi un cours d'eau "en bon état" ? », *France Nature Environnement*. <https://fne.asso.fr/dossiers/c-est-quoi-un-cours-d-eau-en-bon-etat> (consulté le 9 juin 2022).
- [5] U. Nations, « Conférence des Nations Unies sur l'environnement et le développement, Rio 1992 | Nations Unies », *United Nations*. <https://www.un.org/fr/conferences/environnement/rio1992> (consulté le 28 août 2022).
- [6] Haute Autorité de Santé, « Le parcours du médicament en France ».
- [7] CORVAISIER Nolwenn, « Les substances médicamenteuses rejetées dans les eaux usées urbaines ». février 2000.
- [8] MONTAGUE Peter, « Drugs in the water. Environmental Research Foundation. 1998. 5p. Available on internet : < URL:<http://www.sdearthtimes.com/et1098/et1098s5.html>> ».
- [9] « Excrétion ». <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament/71-excretion> (consulté le 24 août 2022).
- [10] Académie Nationale de Pharmacie, « Médicaments et environnement », 2019.
- [11] OECD, « Pharmaceutical Residues in Freshwater: Hazards and Policy Responses ». 2019.
- [12] Bouvier M, Durand F, Guillet R., « La régulation du médicament vis-à-vis du risque Environnemental. », Conseil général de l'environnement et du développement durable, 007058-01, 2010.
- [13] « Consommation de médicaments ». <https://www.iqvia.com/fr-fr/locations/france/newsroom/2023/01/consommation-de-medicaments> (consulté le 23 juin 2023).
- [14] R. Breton et A. Boxall, « Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: Regulatory Drivers and Research Needs », *QSAR & Combinatorial Science*, vol. 22, n° 3, p. 399-409, 2003, doi: 10.1002/qsar.200390030.
- [15] « IQVIA - 2017 ».
- [16] « Consommation : répartition et financement | Leem ». <https://www.leem.org/consommation-repartition-et-financement> (consulté le 12 juin 2022).
- [17] K. (DREES/OSAM/BES) Jabri, « Les dépenses de santé en 2019 > édition 2020 > DREES », 2021.
- [18] « Fréquentation des pharmacies pour l'achat de médicaments France 2015 », *Statista*. <https://fr.statista.com/statistiques/502978/frequence-frequentation-pharmacie-acquisition-medicaments-france/> (consulté le 26 août 2023).

- [19] « Consommation quotidienne de médicaments France 2012-2019 », *Statista*. <https://fr.statista.com/statistiques/534411/frequence-consommation-medicaments-france/> (consulté le 26 août 2023).
- [20] Alain Weill, Jérôme Drouin, David Desplas, Francois Cuenot, Rosemary et Dray-Spira, Mahmoud Zureik, « EPI-PHARE : Usage des médicaments de ville en France durant l'épidémie de la Covid-19 - point de situation jusqu'au 25 avril 2021. », mai 2021.
- [21] J. Delvaux, « Comment fonctionne une station d'épuration ? », *in BW*, 20 décembre 2017. <https://www.inbw.be/comment-fonctionne-une-station-depuration> (consulté le 31 août 2022).
- [22] « La qualité de l'eau et assainissement en France (annexes) ». <https://www.senat.fr/rap/l02-215-2/l02-215-228.html> (consulté le 31 août 2022).
- [23] « Le fonctionnement d'une station d'épuration », *Natura Sciences*, 25 mars 2016. <https://www.natura-sciences.com/comprendre/station-depuration-biologique.html> (consulté le 1 septembre 2022).
- [24] C. Dagot, « Traitement des résidus de médicaments dans les ouvrages d'épuration des eaux », *Environnement, Risques & Santé*, vol. 17, n° Hors-série, p. 47-58, 2018.
- [25] Z. Cetecioglu, B. Ince, D. Orhon, et O. Ince, « Anaerobic sulfamethoxazole degradation is driven by homoacetogenesis coupled with hydrogenotrophic methanogenesis », *Water Research*, vol. 90, p. 79-89, mars 2016, doi: 10.1016/j.watres.2015.12.013.
- [26] Gonzales Ospina A, Domenjoub B, Vuilliet E, et al., « Élimination des composés pharmaceutiques en station d'épuration par traitements biologiques et ozonation tertiaire. *TSM* 2016 ; 6 : 45-58. ».
- [27] « MTES, base de données Roseau. Traitements : SDES, 2020 ».
- [28] Ternes T, Joss A, Kreuzinger N, et al, « Removal of pharmaceuticals and personal care products: results of the POSEIDON project. *Proc Water Environ Fed Sess* 2005 ; 1-10 : 227-43. ».
- [29] Marina Coquery, Jean-Marc Choubert, Cécile Miège, « Synthèse du projet ANR AMPERES, Analyse de micropolluants prioritaires et émergents dans les rejets et les eaux superficielles, 2006-2009 », CEMAGREF, janv. 2010.
- [30] Margot J, Magnet A, Thonney D, Chèvre N, de Alencastro LF, Rossi L, « Traitement des micropolluants dans les eaux usées – Rapport final sur les essais pilotes à la STEP de Vidy (Lausanne). Ed. Ville de Lausanne », 2011.
- [31] Christophe Dagot, « Traitement des résidues de médicaments dans les ouvrages d'épuration des eaux », *CAIRN.INFO matières à réflexion*, vol. 17, n° Hors-série, p. 45 à 58, 2018.
- [32] « ICSC 0068 - OZONE ». [https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p\\_lang=fr&p\\_card\\_id=0068&p\\_version=2](https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_lang=fr&p_card_id=0068&p_version=2) (consulté le 23 juin 2023).
- [33] European Medicines Agency (EMA), « European and US regulators agree on mutual recognition of inspections of medicines manufacturers Transatlantic agreement will help to make better use of inspection capacity and reduce duplication ». 2017.
- [34] « Enquête sur les usines d'antibiotiques indiennes, fabriques d'antibiorésistance », *Le Monde.fr*, 10 décembre 2018. Consulté le: 16 septembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.lemonde.fr/sciences/article/2018/12/10/les-usines-d-antibiotiques-indiennes-sont-des-fabriques-d-antibioresistance\\_5395476\\_1650684.html](https://www.lemonde.fr/sciences/article/2018/12/10/les-usines-d-antibiotiques-indiennes-sont-des-fabriques-d-antibioresistance_5395476_1650684.html)
- [35] Hignite C et Azarnoff DL, « Drugs and drug metabolites as environmental contaminants: Chlorophenoxyisobutyrate and salicylic acid in sewage water effluent. *LifeSc*; 20: 337-41. », 1977.



- [36] Aus der Beek T, Weeber FA, et Bergmann A, « Pharmaceuticals in the environment. Global occurrence and potential cooperative action under the strategic approach to International Chemical Management (SAICM). German Environment Agency », 2016.
- [37] Dulio V et Andres S, « Référentiel méthodologique pour la priorisation des micropolluants des milieux aquatiques. Établi par le comité d'experts national pour la priorisation des micropolluants aquatiques (CEP). 58p. [Consulté le 3 juin 2018]. [https://www.aquaref.fr/system/files/2012\\_IIA01\\_point1a\\_INERIS\\_Referentiel\\_m%C3%A9thodo\\_CEP\\_25-03-2013\\_VF.pdf](https://www.aquaref.fr/system/files/2012_IIA01_point1a_INERIS_Referentiel_m%C3%A9thodo_CEP_25-03-2013_VF.pdf) ». 2012.
- [38] Agence de l'eau Loire-Bretagne, « Le prélèvement d'échantillons en rivière. Technique d'échantillonnage en vue d'analyses physico-chimiques. » 2006.
- [39] Isabelle AMOUROUX (IFREMER) et Didier CLAISSE (IFREMER), « Recommandations techniques. Opérations d'échantillonnage en milieu marin dans le cadre des programmes de surveillance DCE (matrices: eau, sédiment et biote) ». 2015.
- [40] « Echantillonnage de l'eau, quantité, méthodes, précautions ».
- [41] « Notre technologie – Ecométrieque ». <https://ecometrieque.com/notre-technologie> (consulté le 8 septembre 2022).
- [42] « Echantillonneur d'eau », *FranceEnvironnement*. <https://www.franceenvironnement.com/sous-rubrique/echantillonneur-d-eau> (consulté le 19 septembre 2022).
- [43] Services Santé Environnement des directions régionales et départementales des affaires sanitaires et sociales de la région Rhône-Alpes, « contrôle sanitaire des eaux. Guide de prélèvement ». 2006.
- [44] aquaman, « La qualité de l'eau : le rôle des laboratoires d'analyse », *Hydro*, 8 juillet 2020. <https://www.hydrologie-fc.fr/analyse-qualite-eau/> (consulté le 24 septembre 2022).
- [45] « Spectrométrie de masse », *Wikipédia*. 24 juin 2022. Consulté le: 21 septembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Spectrom%C3%A9trie\\_de\\_masse&oldid=194804709](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Spectrom%C3%A9trie_de_masse&oldid=194804709)
- [46] « La qualité des plans d'eau », *Eaufrance*. <https://www.eaufrance.fr/la-qualite-des-plans-deau> (consulté le 26 septembre 2022).
- [47] « European Commission. Directive 2000/60/EC of the European Parliament and of the Council. Official Journal L327 (2000) ».
- [48] « Indice Poissons Rivière en France », *geo.data.gouv.fr*. <https://geo.data.gouv.fr/fr/datasets/461f53487857e1827498ba87dfbf407b2ed31a29> (consulté le 23 septembre 2022).
- [49] OFB, « Traitements : OFB ». 2019.
- [50] « Indice poissons - Observatoire de l'eau (49) ». <https://eau.maine-et-loire.fr/surveiller-et-proteger/qualite-des-rivieres/indicateurs/indice-poissons> (consulté le 24 septembre 2022).
- [51] ecostat, « Guide européen « Approche générale de la classification de l'état écologique et du potentiel écologique » ». 2003.
- [52] John L. Wilkinson , Alistair B. A. Boxall , Dana W. Kolpin , Kenneth M. Y. Leung, « Pharmaceutical pollution of the world's rivers », *PNASS*, vol. 119, n° 8, 2022.
- [53] I. Egaña, S. Domingo-Echaburu, G. Orive, et U. Lertxundi, « Safe levels of pharmaceuticals in groundwater », *Science of The Total Environment*, vol. 886, p. 163990, août 2023, doi: 10.1016/j.scitotenv.2023.163990.
- [54] European commission, « ANNEXES to the Proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council amending Directive 2000/60/EC establishing a framework

for Community action in the field of water policy, Directive 2006/118/EC on the protection of groundwater against pollution and deterioration and Directive 2008/105/EC on environmental quality standards in the field of water policy », oct. 2022.

- [55] S. Gasco Cavero *et al.*, « First emerging pollutants profile in groundwater of the volcanic active island of El Hierro (Canary Islands) », *Science of The Total Environment*, vol. 872, p. 162204, mai 2023, doi: 10.1016/j.scitotenv.2023.162204.
- [56] S. Lu *et al.*, « Comprehensive profiling of the distribution, risks and priority of pharmaceuticals and personal care products: A large-scale study from rivers to coastal seas », *Water Research*, vol. 230, p. 119591, févr. 2023, doi: 10.1016/j.watres.2023.119591.
- [57] M. Pinheiro, I. Martins, J. Raimundo, M. Caetano, T. Neuparth, et M. M. Santos, « Stressors of emerging concern in deep-sea environments: microplastics, pharmaceuticals, personal care products and deep-sea mining », *Science of The Total Environment*, vol. 876, p. 162557, juin 2023, doi: 10.1016/j.scitotenv.2023.162557.
- [58] V. Lecomte, « Les médicaments sont-ils dangereux pour l'environnement ? », *Ecotoxicologie.fr*, 7 janvier 2013. <https://ecotoxicologie.fr/medicaments-dangereux-environnement> (consulté le 2 août 2023).
- [59] P. Kovalakova, L. Cizmas, T. J. McDonald, B. Marsalek, M. Feng, et V. K. Sharma, « Occurrence and toxicity of antibiotics in the aquatic environment: A review », *Chemosphere*, vol. 251, p. 126351, juill. 2020, doi: 10.1016/j.chemosphere.2020.126351.
- [60] P. Coulomb, « La pollution antibiotique des eaux de surface : occurrence et effets », *Fondation pour la recherche sur la biodiversité*, 21 juin 2019. <https://www.fondationbiodiversite.fr/la-pollution-antibiotique-sur-les-eaux-de-surface-occurrence-et-effets/> (consulté le 18 mars 2023).
- [61] M. Ciślak, I. Kruszelnicka, J. Zembrzuska, et D. Ginter-Kramarczyk, « Estrogen pollution of the European aquatic environment: A critical review », *Water Research*, vol. 229, p. 119413, févr. 2023, doi: 10.1016/j.watres.2022.119413.
- [62] E. S. Odinga *et al.*, « Distribution, ecological fate, and risks of steroid estrogens in environmental matrices », *Chemosphere*, vol. 308, p. 136370, déc. 2022, doi: 10.1016/j.chemosphere.2022.136370.
- [63] S. Bignon, « Évaluation de l'intersexualité des poissons en France ».
- [64] « Progestérone et Progestatifs », *Pharmacorama*, 11 août 2016. <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/hormones-cytokinesantigenes-anticorps/estrogenes-progestatifs-estroproggestatifs/progesterone-progestatifs/> (consulté le 6 août 2023).
- [65] J. S. Jenila *et al.*, « Deleterious effect of gestagens from wastewater effluent on fish reproduction in aquatic environment: A review », *Environmental Research*, p. 116810, août 2023, doi: 10.1016/j.envres.2023.116810.
- [66] D. G. Moreira, A. Aires, M. de Lourdes Pereira, et M. Oliveira, « Levels and effects of antidepressant drugs to aquatic organisms », *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, vol. 256, p. 109322, juin 2022, doi: 10.1016/j.cbpc.2022.109322.
- [67] « Introduction à la chimie verte », *CultureSciences-Chimie*. <https://culturesciences.chimie.ens.fr/thematiques/chimie-et-societe/environnement/introduction-a-la-chimie-verte> (consulté le 11 juillet 2023).
- [68] « 12 Principles of Green Chemistry », *American Chemical Society*. <https://www.acs.org/greenchemistry/principles/12-principles-of-green-chemistry.html> (consulté le 10 juillet 2023).

- [69] « La chimie verte dans l'industrie pharmaceutique : des horizons durables pour les innovateurs », CAS, 23 septembre 2022. <https://www.cas.org/fr/resources/cas-insights/sustainability/green-chemistry-pharma-industry> (consulté le 9 juillet 2023).
- [70] « Green Chemistry History », *American Chemical Society*. <https://www.acs.org/greenchemistry/what-is-green-chemistry/history-of-green-chemistry.html> (consulté le 9 juillet 2023).
- [71] Commission européenne, *COMMUNICATION DE LA COMMISSION AU PARLEMENT EUROPÉEN, AU CONSEIL ET AU COMITÉ ÉCONOMIQUE ET SOCIAL EUROPÉEN : Approche stratégique de l'Union européenne concernant les produits pharmaceutiques dans l'environnement*. 2019.
- [72] « Liste des trois principales menaces pour la santé auxquelles il faut se préparer », *European Commission - European Commission*. [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/ip\\_22\\_4474](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/ip_22_4474) (consulté le 12 juillet 2023).
- [73] ANSM, « Guide des bonnes pratiques de fabrication.pdf ». 2019.
- [74] OCDE, « Gestion des déchets pharmaceutiques des ménages, limiter l'impact environnemental des médicaments non utilisés ou périmés », 2022.
- [75] « Renouvellement de l'agrément de Cyclamed jusqu'en 2027 | Cyclamed », 6 janvier 2022. <https://www.cyclamed.org/renouvellement-de-lagrément-de-cyclamed-jusqu'en-2027-1047/> (consulté le 12 mars 2023).
- [76] M. Sivén, J. Teppo, O. Lapatto-Reiniluoto, E. Teräsalmi, O. Salminen, et T. Sikanen, « Generation Green – A holistic approach to implementation of green principles and practices in educational programmes in pharmaceutical and medical sciences at the University of Helsinki », *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, vol. 16, p. 100262, juin 2020, doi: 10.1016/j.scp.2020.100262.
- [77] G. Aulagner *et al.*, « MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL »:.
- [78] « Les chiffres du tri | Cyclamed », 22 octobre 2018. <https://www.cyclamed.org/cyclamed/en-chiffres/> (consulté le 12 mars 2023).
- [79] « Etude BVA 2021 : les Français et le tri des Médicaments Non Utilisés (MNU) | Cyclamed », 23 juin 2021. <https://www.cyclamed.org/etude-les-francais-et-le-tri-des-medicaments-non-utilises-mnu-10124/> (consulté le 25 mars 2023).
- [80] « Contribution l'éthique dans la profession pharmaceutique ».
- [81] « Dispensation d'antibiotiques à l'unité : les textes officiels sont parus, l'expérimentation peut commencer », VIDAL. <https://www.vidal.fr/actualites/14072-dispensation-d-antibiotiques-a-l-unite-les-textes-officiels-sont-parus-l-experimentation-peut-commencer.html> (consulté le 12 mars 2023).
- [82] « Autorisation de dispensation à l'unité pour les médicaments antibactériens à usage systémique », CNOP. <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/autorisation-de-dispensation-a-l-unite-pour-les-medicaments-antibacteriens-a-usage-systemique> (consulté le 12 mars 2023).
- [83] « Les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) et d'évaluation autorisés à l'officine », CNOP. <https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/pharmacien/pharmacien/mon-exercice-professionnel/les-fiches-professionnelles/les-tests-rapides-d-orientation-diagnostique-trod-et-d-evaluation-autorises-a-l-officine2> (consulté le 17 juillet 2023).
- [84] « Les missions du pharmacien d'officine ». <https://www.ameli.fr/haute-vienne/assure/sante/medicaments/missions-pharmacien> (consulté le 18 juillet 2023).
- [85] Ordre national des pharmaciens, « Développer la prévention en France, 15 propositions pour renforcer le rôle des pharmaciens », 2018.

- [86] R. Batista, C. Géraut, C. Hugnet, Y. Juillet, et J. P. Laplace, « ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE ».
- [87] « ICRAPHE : Une première conférence sur les résidus médicamenteux dans l'environnement - TSM ». <https://astee-tsm.fr/numeros/tsm-9-2016/assainissement/> (consulté le 7 septembre 2022).
- [88] Direction générale de la santé (DGS) et Ministère des Affaires sociales et de la Santé, « Pour une bonne gestion des déchets produits par les établissements de santé et médico-sociaux ». mars 2016.
- [89] « Stupéfiants et psychotropes », *Ministère de la Santé et de la Prévention*, 29 avril 2023. <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/stupefiants-et-psychotropes> (consulté le 29 avril 2023).
- [90] Emschergenossenschaft (DE), Waterschap Groot Salland (NL), Centre, de Recherche Public Henri Tudor (LU), Eawag (CH), Glasgow Caledonian, et University (UK) et Université de Limoges (FR), « PILLS : Les résidus pharmaceutiques dans le système aquatique - un défi pour l'avenir ».
- [91] « SIPIBEL, Synthèse des effluents hospitaliers médicaments ». 2016.
- [92] M. Laquaz, « MISE EN EVIDENCE DE SOLUTIONS POUR LIMITER LES REJETS POLLUANTS D'UN ETABLISSEMENT DE SOINS : Etude au Centre Hospitalier Alpes leman », 2015.
- [93] A. Vega, « Positivisme et dépendance : les usages socioculturels du médicament chez les médecins généralistes français », *Sciences sociales et santé*, vol. 30, n° 3, p. 71-102, 2012, doi: 10.1684/sss.2012.0305.
- [94] L. Bourbon, « La consultation sans prescription médicamenteuse: perceptions des médecins généralistes, obstacles à la non-prescription, et conditions pour une évolution des pratiques ».
- [95] A.-P. Mettoux-Petchimoutou, « ETUDE SOCIOLOGIQUE SUR LA PERCEPTION DE LA PROBLEMATIQUE DES RESIDUS MEDICAMENTEUX DANS LES EAUX. LIMOGES METROPOLE », 2015.
- [96] HAS, « Mettre en oeuvre la conciliation des traitements médicamenteux en établissement de santé. » 2018.
- [97] LECOMTE Vivien, STAUB Pierre-François, « Lutter contre les micropolluants dans l'eau, un enjeu pour le vivant ».
- [98] « La Fumainerie ». <https://www.lafumainerie.com/> (consulté le 29 juin 2023).
- [99] GOULAS Anais, DESCHAMPS Marjolaine, HOUOT Sabine, LEGRAND Marine, et ESCULIER Fabien, « Principaux enjeux liés à la présence de micropolluants organiques dans les urifertilisants (résidus médicamenteux, hormonaux et soins de personnes) », 2020.
- [100] « Lutter contre les micropolluants », *Veolia France*. <https://www.veolia.fr/gestion-leau-dechets-lenergie-solutions-veolia-territoires/lutter-contre-micropolluants> (consulté le 5 mars 2023).
- [101] FNDAE, « Les procédés MBBR pour le traitement des eaux usées ».
- [102] « Biostart: Révolution technologique dans la micro dépollution de l'eau ». <https://www.bio-start.fr/> (consulté le 8 juillet 2023).
- [103] « Trevi Environmental Solutions - Précipitation des phosphates ». <https://www.trevi-env.com/fr/eau-realizations/eau-overzicht/129-eau-techniekfiches-fr/258-precipitation-des-phosphates> (consulté le 1 septembre 2022).

- [104] C. Crousier, « Etude d'un procédé d'ozonation catalytique pour l'élimination des micropolluants dans les effluents urbains », phdthesis, INSA de Toulouse, 2015. Consulté le: 7 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-03510273>
- [105] « TRANSPRO », *REVERSAAL*, 11 avril 2019. <https://reversaal.inrae.fr/recherche/projets/optimisation-3-2/> (consulté le 31 août 2022).
- [106] J. M. Choubert *et al.*, « Vers des traitements des eaux usées plus durables : Prise en considération des Produits de Transformation des contaminants chimiques organiques - TRANSPRO », présenté à Eau et Santé, GRAIE, nov. 2019, p. 1. Consulté le: 7 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://hal.inrae.fr/hal-02610096>
- [107] « Les Ecotaxes: Mise en oeuvre at efficacité environnementale — Agence européenne pour l'environnement ». <https://www.eea.europa.eu/fr/publications/92-9167-000-6-sum/page001.html> (consulté le 7 juillet 2023).
- [108] France Assos Santé, *Positionnement lutte contre les penuries de médicaments*. 2023.
- [109] SOYER Mathilde, GAUTHEY Julien, « Lutter contre les micropolluants dans les milieux aquatiques : quels enseignements des études en sciences humaines et sociales ? », n° 32, 2018.
- [110] Anne-Solène NAUDON, « Détournement de médicaments et promotions de pratiques à risques sur les réseaux sociaux », *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, vol. 140, n° 1, p. i, mai 2023, doi: 10.1016/S1879-7296(23)00002-9.
- [111] « L'usage des technologies de l'information et de la communication par les ménages entre 2009 et 2022 – L'usage des technologies de l'information et de la communication par les ménages entre 2009 et 2022 | Insee ». <https://www.insee.fr/fr/statistiques/7619779?sommaire=6967865#tableau-figure1> (consulté le 21 juillet 2023).
- [112] D. Inc, « Les statistiques et chiffres essentiels 2023 pour comprendre les réseaux sociaux en infographies : Le Guide ». <https://landing.digimind.com/fr/guide-2021-chiffres-essentiels-social> (consulté le 21 juillet 2023).
- [113] « Médicaments dans l'eau ». <http://www.graie.org/mediates/index.html> (consulté le 22 juillet 2023).
- [114] N. Hervé, « Décarbonons la santé pour soigner durablement », 2021.
- [115] « Remise du rapport "Sensibiliser et former aux enjeux de la transition écologique et du développement durable dans l'enseignement supérieur" de Jean Jouzel », *enseignementsup-recherche.gouv.fr*. <https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/fr/remise-du-rapport-sensibiliser-et-former-aux-enjeux-de-la-transition-ecologique-et-du-developpement-83903> (consulté le 25 juillet 2023).
- [116] « Lancement du Module Pédagogique de Médecine et Santé Environnementale », *Université Claude Bernard Lyon 1*. <https://www.univ-lyon1.fr/actualites/lancement-du-module-pedagogique-de-medecine-et-sante-environnementale> (consulté le 25 juillet 2023).
- [117] flavien.etheve@universite-paris-saclay.fr, « Service sanitaire », *Faculté de Pharmacie*, 25 juin 2020. <http://www.pharmacie.universite-paris-saclay.fr/formation/service-sanitaire> (consulté le 26 juillet 2023).
- [118] FIP Bureau, « Fédération Internationale Pharmaceutique. Déclaration de politique de la FIP – Les pratiques pharmaceutiques durables pour l'environnement : la Pharmacie écoresponsable . La Haye, Pays-Bas : FIP ». 2016.



## Annexes

---

<b>Annexe 1.</b> Directive européenne 91/271/CEE, du 21 mai 1991, relative au traitement des eaux urbaines résiduaires.....	109
<b>Annexe 2.</b> Concentrations cumulatives décroissantes des molécules actives quantifiées dans les 137 bassins hydrographiques étudiés [52].....	117
<b>Annexe 3.</b> Liste des médicaments à dispensation adaptée.....	119
<b>Annexe 4.</b> Etude nationale sur la perception des pharmaciens d'officine sur l'impact et l'éducation des résidus médicamenteux humains dans l'environnement aquatique.....	121





## Annexe 1. Directive européenne 91/271/CEE, du 21 mai 1991, relative au traitement des eaux urbaines résiduaires

### 31991L0271

#### **Directive 91/271/CEE du Conseil, du 21 mai 1991, relative au traitement des eaux urbaines résiduaires**

*Journal officiel n° L 135 du 30/05/1991 p. 0040 - 0052*  
*édition spéciale finnoise: chapitre 15 tome 10 p. 0093*  
*édition spéciale suédoise: chapitre 15 tome 10 p. 0093*  
*édition spécial tchèque chapitre 15 tome 02 p. 26 - 38*  
*édition spéciale estonienne chapitre 15 tome 02 p. 26 - 38*  
*édition spéciale hongroise chapitre 15 tome 02 p. 26 - 38*  
*édition spéciale lituanienne chapitre 15 tome 02 p. 26 - 38*  
*édition spéciale lettone chapitre 15 tome 02 p. 26 - 38*  
*édition spéciale maltaise chapitre 15 tome 02 p. 26 - 38*  
*édition spéciale polonaise chapitre 15 tome 02 p. 26 - 38*  
*édition spéciale slovaque chapitre 15 tome 02 p. 26 - 38*  
*édition spéciale slovène chapitre 15 tome 02 p. 26 - 38*

#### DIRECTIVE DU CONSEIL

du 21 mai 1991

relative au traitement des eaux urbaines résiduaires

(91/271/CEE)

LE CONSEIL DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES,

vu le traité instituant la Communauté économique européenne, et notamment son article 130 S,

vu la proposition de la Commission [1],

vu l'avis du Parlement européen [2],

vu l'avis du Comité économique et social [3],

considérant que la résolution du Conseil du 28 juin 1988 sur la protection de la mer du Nord et d'autres eaux de la Communauté [4] a invité la Commission à présenter des propositions portant sur les mesures nécessaires au niveau de la Communauté en matière de traitement des eaux urbaines résiduaires;

considérant que la pollution due à un traitement insuffisant des eaux résiduaires dans un État membre influence souvent les eaux d'autres États membres et que, par conséquent, conformément à l'article 130 R, une action au niveau de la Communauté s'impose;

considérant que, pour éviter que l'environnement ne soit altéré par l'évacuation d'eaux urbaines résiduaires insuffisamment traitées, il est en général nécessaire de soumettre ces eaux à un traitement secondaire;

considérant qu'il est nécessaire d'exiger un traitement plus rigoureux dans les zones sensibles, tandis qu'un traitement primaire peut être jugé approprié dans des zones moins sensibles;

considérant que les eaux industrielles usées qui pénètrent dans les systèmes de collecte ainsi que l'évacuation des eaux résiduaires et des boues provenant des stations de traitement des eaux urbaines résiduaires devraient faire l'objet de règles générales, de réglementations et/ou d'autorisations spécifiques;

considérant que les rejets d'eaux industrielles usées biodégradables qui proviennent de certains secteurs industriels et qui ne pénètrent pas dans les stations de traitement des eaux urbaines résiduaires avant d'être déversées dans des eaux réceptrices devraient faire l'objet d'exigences appropriées;

considérant que le recyclage des boues provenant du traitement des eaux résiduaires devrait être encouragé; que le déversement des boues dans des eaux de surface devrait être progressivement supprimé;

considérant qu'il est nécessaire de surveiller les stations de traitement, les eaux réceptrices et l'évacuation des boues pour faire en sorte que l'environnement soit protégé des effets négatifs du déversement des eaux résiduaires;

considérant qu'il est important d'assurer l'information du public sur l'évacuation des eaux urbaines résiduaires et des boues, sous la forme de rapports périodiques;

considérant que les États membres devraient établir et présenter à la Commission des programmes nationaux en vue de la mise en œuvre de la présente directive;

considérant qu'un comité devrait être créé pour assister la Commission sur les questions ayant trait à la mise en œuvre de la présente directive et à son adaptation au progrès technique,

**A ARRÊTÉ LA PRÉSENTE DIRECTIVE:**

**Article premier**

La présente directive concerne la collecte, le traitement et le rejet des eaux urbaines résiduaires ainsi que le traitement et le rejet des eaux usées provenant de certains secteurs industriels.

La présente directive a pour objet de protéger l'environnement contre une détérioration due aux rejets des eaux résiduaires précitées.

**Article 2**

Aux fins de la présente directive, on entend par:

- 1) "eaux urbaines résiduaires": les eaux ménagères usées ou le mélange des eaux ménagères usées avec des eaux industrielles usées et/ou des eaux de ruissellement;
- 2) "eaux ménagères usées": les eaux usées provenant des établissements et services résidentiels et produites essentiellement par le métabolisme humain et les activités ménagères;
- 3) "eaux industrielles usées": toutes les eaux usées provenant de locaux utilisés à des fins commerciales ou industrielles, autres que les eaux ménagères usées et les eaux de ruissellement;
- 4) "agglomération": une zone dans laquelle la population et/ou les activités économiques sont suffisamment concentrées pour qu'il soit possible de collecter les eaux urbaines résiduaires pour les acheminer vers une station d'épuration ou un point de rejet final;
- 5) "système de collecte": un système de canalisations qui recueille et achemine les eaux urbaines résiduaires;
- 6) "un équivalent habitant (EH)": la charge organique biodégradable ayant une demande biochimique d'oxygène en cinq jours (DB05) de 60 grammes d'oxygène par jour;
- 7) "traitement primaire": le traitement des eaux urbaines résiduaires par un procédé physique et/ou chimique comprenant la décantation des matières solides en suspension ou par d'autres procédés par lesquels la DB05 des eaux résiduaires entrantes est réduite d'au moins 20 % avant le rejet et le total des matières solides en suspension des eaux résiduaires entrantes, d'au moins 50 %;
- 8) "traitement secondaire": le traitement des eaux urbaines résiduaires par un procédé comprenant généralement un traitement biologique avec décantation secondaire ou par un autre procédé permettant de respecter les conditions du tableau 1 de l'annexe I;
- 9) "traitement approprié": le traitement des eaux urbaines résiduaires par tout procédé et/ou système d'évacuation qui permettent, pour les eaux réceptrices des rejets, de respecter les objectifs de qualité retenus ainsi que de répondre aux dispositions pertinentes de la présente directive et d'autres directives communautaires;
- 10) "boues": les boues résiduaires, traitées ou non, provenant de stations d'épuration des eaux urbaines résiduaires;
- 11) "eutrophisation": l'enrichissement de l'eau en éléments nutritifs, notamment des composés de l'azote et/ou du phosphore, provoquant un développement accéléré des algues et des végétaux d'espèces supérieures qui entraîne une perturbation indésirable de l'équilibre des organismes présents dans l'eau et une dégradation de la qualité de l'eau en question;
- 12) "estuaire": la zone de transition à l'embouchure d'un cours d'eau entre l'eau douce et les eaux côtières. Les États membres établissent les limites extérieures (maritimes) des estuaires aux fins de la présente directive, dans le cadre du programme de mise en œuvre, conformément à l'article 17 paragraphes 1 et 2;
- 13) "eaux côtières": les eaux en dehors de la laisse de basse mer ou de la limite extérieure d'un estuaire.

**Article 3**

1. Les États membres veillent à ce que toutes les agglomérations soient équipées de systèmes de collecte des eaux urbaines résiduaires:

- au plus tard le 31 décembre 2000 pour celles dont l'équivalent habitant (EH) est supérieur à 15000

et

- au plus tard le 31 décembre 2005 pour celles dont l'EH se situe entre 2000 et 15000.

Pour les rejets d'eaux urbaines résiduaires dans des eaux réceptrices considérées comme des "zones sensibles", telles que définies à l'article 5, les États membres veillent à ce que des systèmes de collecte soient installés au plus tard le 31 décembre 1998 pour les agglomérations dont l'EH est supérieur à 10000.

Lorsque l'installation d'un système de collecte ne se justifie pas, soit parce qu'il ne présenterait pas d'intérêt pour l'environnement, soit parce que son coût serait excessif, des systèmes individuels ou d'autres systèmes appropriés assurant un niveau identique de protection de l'environnement sont utilisés.

2. Les systèmes de collecte décrits au paragraphe 1 doivent répondre aux prescriptions de l'annexe I point A. Ces prescriptions peuvent être modifiées selon la procédure prévue à l'article 18.

#### Article 4

1. Les États membres veillent à ce que les eaux urbaines résiduaires qui pénètrent dans les systèmes de collecte soient, avant d'être rejetées, soumises à un traitement secondaire ou à un traitement équivalent selon les modalités suivantes:

- au plus tard le 31 décembre 2000 pour tous les rejets provenant d'agglomérations ayant un EH de plus de 15000,

- au plus tard le 31 décembre 2005 pour tous les rejets provenant d'agglomérations ayant un EH compris entre 10000 et 15000,

- au plus tard le 31 décembre 2005 pour les rejets, dans des eaux douces et des estuaires, provenant d'agglomérations ayant un EH compris entre 2000 et 10000.

2. Les rejets d'eaux urbaines résiduaires dans des eaux situées dans des régions de haute montagne (à une altitude supérieure à 1500 mètres), où il est difficile d'appliquer un traitement biologique efficace à cause des basses températures, peuvent faire l'objet d'un traitement moins rigoureux que celui prescrit au paragraphe 1, à condition que des études approfondies indiquent que ces rejets n'altèrent pas l'environnement.

3. Les rejets des stations d'épuration des eaux urbaines résiduaires visées aux paragraphes 1 et 2 répondent aux prescriptions de l'annexe I point B. Ces prescriptions peuvent être modifiées selon la procédure prévue à l'article 18.

4. La charge exprimée en EH est calculée sur la base de la charge moyenne maximale hebdomadaire qui pénètre dans la station d'épuration au cours de l'année, à l'exclusion des situations inhabituelles comme celles qui sont dues à de fortes précipitations.

#### Article 5

1. Aux fins du paragraphe 2, les États membres identifient, pour le 31 décembre 1993, les zones sensibles sur la base des critères définis à l'annexe II.

2. Les États membres veillent à ce que les eaux urbaines résiduaires qui entrent dans les systèmes de collecte fassent l'objet, avant d'être rejetées dans des zones sensibles, d'un traitement plus rigoureux que celui qui est décrit à l'article 4, et ce au plus tard le 31 décembre 1998 pour tous les rejets provenant d'agglomérations ayant un EH de plus de 10000.

3. Les rejets provenant des stations d'épuration des eaux urbaines résiduaires visées au paragraphe 2 répondent aux prescriptions pertinentes de l'annexe I point B. Ces prescriptions peuvent être modifiées selon la procédure prévue à l'article 18.

4. Toutefois, les conditions requises d'une station d'épuration au titre des paragraphes 2 et 3 ne s'appliquent pas nécessairement aux zones sensibles, s'il peut être prouvé que le pourcentage minimal de réduction de la charge globale entrant dans toutes les stations d'épuration des eaux résiduaires urbaines de cette zone atteint au moins 75 % pour la quantité totale de phosphore et au moins 75 % pour la quantité totale d'azote.

5. Pour les rejets des stations d'épuration d'eaux urbaines qui sont situées dans les bassins versants pertinents des zones sensibles et qui contribuent à la pollution de ces zones, les paragraphes 2, 3 et 4 sont applicables.

Lorsque les bassins versants visés au premier alinéa sont situés, en totalité ou en partie, dans un autre État membre, l'article 9 s'applique.

6. Les États membres veillent à ce que la liste des zones sensibles soit revue au moins tous les quatre ans.

7. Les États membres veillent à ce que les zones identifiées comme sensibles à la suite de la révision prévue au paragraphe 6 se conforment aux exigences précitées dans un délai de sept ans.

8. Un État membre n'est pas tenu d'identifier des zones sensibles aux fins de la présente directive s'il applique sur l'ensemble de son territoire le traitement prévu aux paragraphes 2, 3 et 4.

#### Article 6

1. Aux fins du paragraphe 2, les États membres peuvent identifier, au plus tard le 31 décembre 1993, des zones moins sensibles sur la base des critères fixés à l'annexe II.

2. Les rejets d'eaux urbaines résiduaires provenant d'agglomérations ayant un EH compris entre 10000 et 150000 dans des eaux côtières et entre 2000 et 10000 dans des estuaires situés dans les zones visées au paragraphe 1 peuvent faire l'objet d'un traitement moins rigoureux que celui qui est prévu à l'article 4, sous réserve que:

- ces rejets aient subi au minimum le traitement primaire défini à l'article 2 paragraphe 7, conformément aux procédures de contrôle fixées à l'annexe I point D,
- des études approfondies montrent que ces rejets n'altéreront pas l'environnement.

Les États membres fournissent à la Commission toutes les informations pertinentes concernant ces études.

3. Si la Commission estime que les conditions énoncées au paragraphe 2 ne sont pas remplies, elle présente au Conseil une proposition appropriée.

4. Les États membres veillent à ce que la liste des zones moins sensibles soit revue au moins tous les quatre ans.

5. Les États membres veillent à ce que les zones qui ne sont plus considérées comme moins sensibles soient conformes aux exigences pertinentes des articles 4 et 5 dans un délai de sept ans.

#### Article 7

Les États membres veillent à ce que, au plus tard le 31 décembre 2005, les eaux urbaines résiduaires qui pénètrent dans les systèmes de collecte fassent l'objet, avant d'être déversées, d'un traitement approprié, tel que défini à l'article 2 point 9, dans les cas suivants:

- rejets, dans des eaux douces et des estuaires, provenant d'agglomérations ayant un EH de moins de 2000,
- rejets, dans des eaux côtières, provenant d'agglomérations ayant un EH de moins de 10000.

#### Article 8

1. Les États membres peuvent, dans des cas exceptionnels dus à des problèmes techniques et en faveur de groupes de population déterminés en fonction de considérations géographiques, présenter une demande spéciale à la Commission afin d'obtenir un délai plus long pour se conformer à l'article 4.

2. Cette demande, qui doit être dûment motivée, expose les problèmes techniques rencontrés et propose un programme d'actions à entreprendre selon un calendrier approprié afin d'atteindre l'objectif de la présente directive. Ce calendrier est inclus dans le programme de mise en œuvre visé à l'article 17.

3. Seuls des motifs techniques peuvent être acceptés et le délai plus long visé au paragraphe 1 ne peut dépasser le 31 décembre 2005.

4. La Commission examine cette demande et prend les mesures appropriées selon la procédure prévue à l'article 18.

5. Dans des circonstances exceptionnelles, lorsqu'il peut être prouvé qu'un traitement plus poussé ne présente pas d'intérêt pour l'environnement, les rejets, dans les zones moins sensibles, d'eaux résiduaires provenant d'agglomérations ayant un EH de plus de 150000 peuvent être soumis au traitement prévu à l'article 6 pour les eaux résiduaires provenant d'agglomérations ayant un EH compris entre 10000 et 150000.

En pareilles circonstances, les États membres soumettent au préalable un dossier à la Commission. La Commission examine la situation et prend les mesures appropriées selon la procédure prévue à l'article 18.

#### Article 9

Lorsque des eaux qui relèvent de la juridiction d'un État membre sont altérées par des rejets d'eaux urbaines résiduaires provenant d'un autre État membre, l'État membre dont les eaux sont touchées peut notifier les faits à l'autre État membre et à la Commission.

Les États membres concernés organisent, le cas échéant avec la Commission, la concertation nécessaire pour identifier les rejets concernés et les mesures à prendre à la source en faveur des eaux touchées afin d'en assurer la conformité avec la présente directive.

#### Article 10

Les États membres veillent à ce que les stations d'épuration des eaux urbaines résiduaires construites pour satisfaire aux exigences des articles 4, 5, 6 et 7 soient conçues, construites, exploitées et entretenues de manière à avoir un rendement suffisant dans toutes les conditions climatiques normales du lieu où elles sont

situées. Il convient de tenir compte des variations saisonnières de la charge lors de la conception de ces installations.

#### Article 11

1. Les États membres veillent à ce que, au plus tard le 31 décembre 1993, le rejet d'eaux industrielles usées dans les systèmes de collecte et les stations d'épuration des eaux urbaines résiduaires fasse l'objet de réglementations préalables et/ou d'autorisations spécifiques de la part des autorités compétentes ou des organes appropriés.
2. Les réglementations et/ou les autorisations spécifiques doivent être conformes aux prescriptions de l'annexe I point C. Ces prescriptions peuvent être modifiées selon la procédure prévue à l'article 18.
3. Les réglementations et autorisations spécifiques sont réexaminées et au besoin adaptées à intervalles réguliers.

#### Article 12

1. Les eaux usées traitées sont réutilisées lorsque cela se révèle approprié. Les itinéraires d'évacuation doivent réduire au maximum les effets négatifs sur l'environnement.
2. Les autorités compétentes ou les organes appropriés veillent à ce que le rejet des eaux usées provenant des stations d'épuration des eaux urbaines résiduaires soit soumis à des réglementations préalables et/ou à des autorisations spécifiques.
3. Les réglementations préalables et/ou les autorisations spécifiques, relatives aux rejets provenant des stations d'épuration des eaux urbaines résiduaires et effectués conformément au paragraphe 2 dans les agglomérations ayant un EH compris entre 2000 et 10000, dans le cas de rejets dans des eaux douces et dans des estuaires, et dans les agglomérations ayant un EH de 10000 ou plus, pour tous les rejets, définissent les conditions requises pour répondre aux prescriptions pertinentes de l'annexe I point B. Ces prescriptions peuvent être modifiées selon la procédure prévue à l'article 18.
4. Les réglementations et/ou les autorisations sont réexaminées et au besoin adaptées à intervalles réguliers.

#### Article 13

1. Les États membres veillent à ce que, au plus tard le 31 décembre 2000, les eaux industrielles usées biodégradables qui proviennent d'installations des secteurs industriels énumérés à l'annexe III et qui ne pénètrent pas dans les stations d'épuration des eaux urbaines résiduaires avant d'être déversées dans des eaux réceptrices répondent, avant leur rejet, aux conditions établies dans les réglementations préalables et/ou les autorisations spécifiques de l'autorité compétente ou de l'organe approprié pour tous les rejets provenant d'installations prévues pour un EH de 4000 ou plus.
2. Au plus tard le 31 décembre 1993, l'autorité compétente ou l'organe approprié de chaque État membre fixe les prescriptions pour le rejet de ces eaux usées en fonction de la nature de l'industrie concernée.
3. La Commission procède à une comparaison des prescriptions des États membres au plus tard le 31 décembre 1994. Elle publie ses conclusions dans un rapport et présente, au besoin, une proposition appropriée.

#### Article 14

1. Les boues d'épuration sont réutilisées lorsque cela s'avère approprié. Les itinéraires d'évacuation doivent réduire au maximum les effets négatifs sur l'environnement.
2. Les autorités compétentes ou les organes appropriés veillent à ce que, au plus tard le 31 décembre 1998, le rejet des boues provenant de stations d'épuration des eaux urbaines résiduaires fasse l'objet de règles générales ou soit soumis à enregistrement ou à autorisation.
3. Les États membres veillent à ce que, au plus tard le 31 décembre 1998, le rejet des boues d'épuration dans les eaux de surface par déversement à partir de bateaux, par rejet à partir de conduites ou par tout autre moyen soit supprimé.
4. Jusqu'à la suppression du type de rejet visé au paragraphe 3, les États membres veillent à ce que les quantités totales de substances toxiques, persistantes ou bioaccumulables contenues dans les boues déversées dans les eaux de surface soient soumises à autorisation et progressivement réduites.

#### Article 15

1. Les autorités compétentes ou les organes appropriés surveillent:
  - les rejets provenant des stations d'épuration des eaux urbaines résiduaires, afin d'en vérifier la conformité avec les prescriptions de l'annexe I point B suivant les procédures de contrôle fixées à l'annexe I point D,
  - les quantités et la composition des boues d'épuration déversées dans les eaux de surface.

2. Les autorités compétentes ou les organes appropriés surveillent les eaux réceptrices de rejets provenant de stations d'épuration des eaux urbaines résiduaires et de rejets directs tels que décrits à l'article 13, lorsqu'il y a lieu de craindre que l'environnement récepteur soit fortement altéré par ces rejets.

3. En cas de rejets soumis aux dispositions de l'article 6 et en cas d'évacuation de boues dans les eaux de surface, les États membres établissent une surveillance et effectuent toute étude éventuellement requise pour garantir que le rejet ou l'évacuation n'altère pas l'environnement.

4. Les informations recueillies par les autorités compétentes ou les organes appropriés conformément aux paragraphes 1, 2 et 3 sont conservées dans l'État membre et mises à la disposition de la Commission dans les six mois qui suivent la réception d'une demande à cet effet.

5. Les principes directeurs pour la surveillance visée aux paragraphes 1, 2 et 3 peuvent être fixés selon la procédure prévue à l'article 18.

#### Article 16

Sans préjudice de l'application de la directive 90/313/CEE du Conseil, du 7 juin 1990, concernant la liberté d'accès à l'information en matière d'environnement [5], les États membres veillent à ce que tous les deux ans les autorités ou organes concernés publient un rapport de situation concernant l'évacuation des eaux urbaines résiduaires et des boues dans leur secteur. Ces rapports sont transmis par les États membres à la Commission dès leur publication.

#### Article 17

1. Les États membres établissent, au plus tard le 31 décembre 1993, un programme de mise en œuvre de la présente directive.

2. Les États membres communiquent à la Commission, au plus tard le 30 juin 1994, les informations relatives au programme.

3. Au besoin, les États membres transmettent tous les deux ans à la Commission, au plus tard le 30 juin, une mise à jour des informations visées au paragraphe 2.

4. Les méthodes et modèles de présentation à adopter pour les rapports relatifs aux programmes nationaux sont déterminés selon la procédure prévue à l'article 18. Toute modification de ces méthodes et modèles de présentation est adoptée selon cette même procédure.

5. La Commission procède tous les deux ans à un examen et à une évaluation des informations qu'elle a reçues en application des paragraphes 2 et 3 et elle publie un rapport à ce sujet.

#### Article 18

1. La Commission est assistée par un comité composé de représentants des États membres et présidé par le représentant de la Commission.

2. Le représentant de la Commission soumet au comité un projet des mesures à prendre. Le comité émet son avis sur ce projet dans un délai que le président peut fixer en fonction de l'urgence de la question en cause. L'avis est émis à la majorité prévue à l'article 148 paragraphe 2 du traité pour l'adoption des décisions que le Conseil est appelé à prendre sur proposition de la Commission. Lors des votes au sein du comité, les voix des représentants des États membres sont affectées de la pondération définie à l'article précité. Le président ne prend pas part au vote.

3. a) La Commission arrête les mesures envisagées lorsqu'elles sont conformes à l'avis du comité.

b) Lorsque les mesures envisagées ne sont pas conformes à l'avis du comité, ou en l'absence d'avis, la Commission soumet sans tarder au Conseil une proposition relative aux mesures à prendre. Le Conseil statue à la majorité qualifiée.

Si, à l'expiration d'un délai de trois mois à compter de la saisine du Conseil, celui-ci n'a pas statué, les mesures proposées sont arrêtées par la Commission, sauf dans le cas où le Conseil s'est prononcé à la majorité simple contre lesdites mesures.

#### Article 19

1. Les États membres mettent en vigueur les dispositions législatives, réglementaires et administratives nécessaires pour se conformer à la présente directive au plus tard le 30 juin 1993. Ils en informent immédiatement la Commission.

2. Lorsque les États membres adoptent les dispositions visées au paragraphe 1, celles-ci contiennent une référence à la présente directive ou sont accompagnées d'une telle référence lors de leur publication officielle. Les modalités de cette référence sont arrêtées par les États membres.

3. Les États membres communiquent à la Commission le texte des dispositions essentielles de droit interne

qu'ils adoptent dans le domaine régi par la présente directive.

Article 20

Les États membres sont destinataires de la présente directive.

Fait à Bruxelles, le 21 mai 1991.

Par le Conseil

Le président

R. STEICHEN

[1] JO no C 1 du 4. 1. 1990, p. 20, et JO no C 287 du 15. 11. 1990, p. 11.

[2] JO no C 260 du 15. 10. 1990, p. 185.

[3] JO no C 168 du 10. 7. 1990, p. 36.

[4] JO no C 209 du 9. 8. 1988, p. 3.

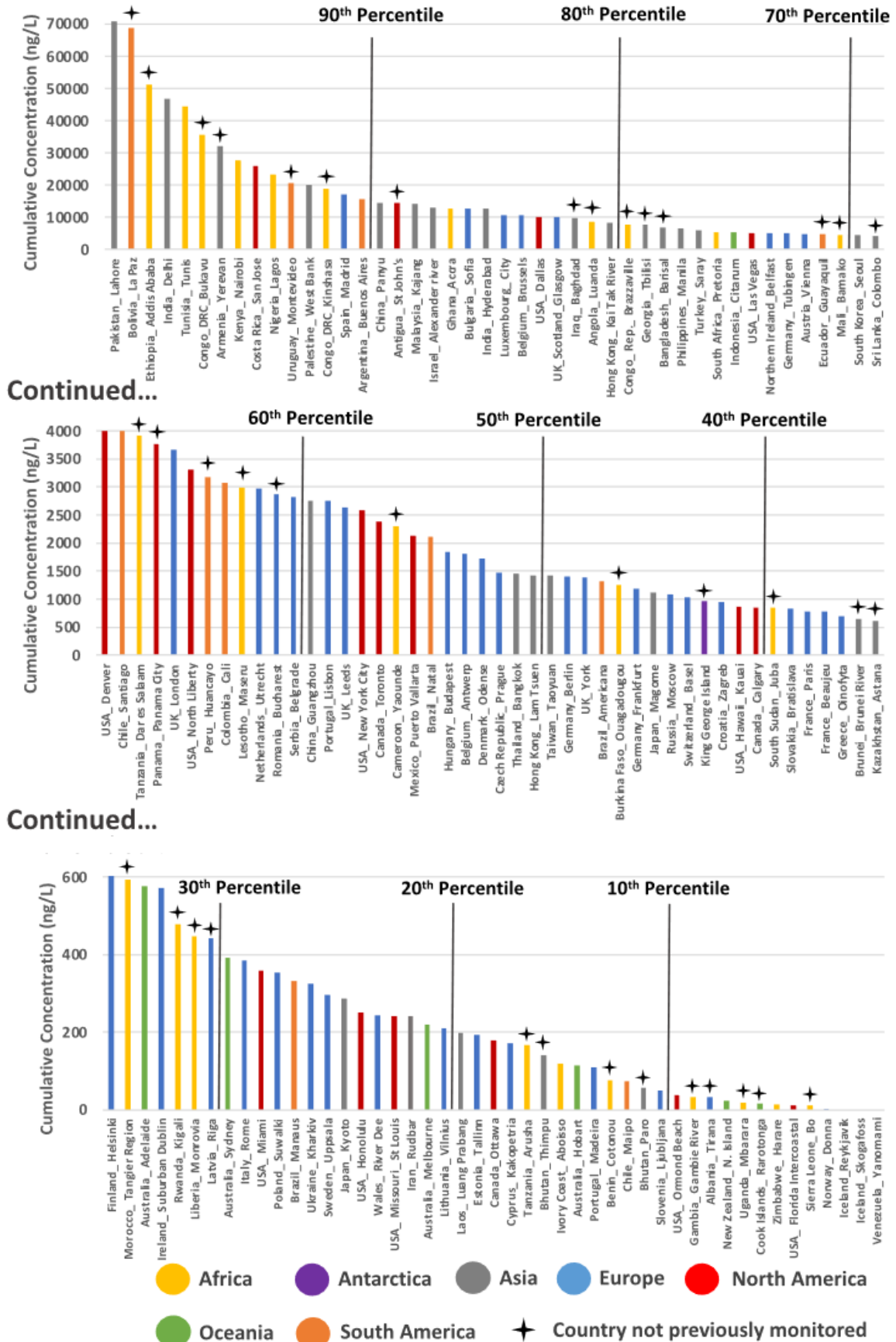
[5] JO no L 158 du 23. 6. 1990, p. 56.

-----





## Annexe 2. Concentrations cumulatives décroissantes des molécules actives quantifiées dans 137 bassins hydrographiques étudiés [52].





### Annexe 3. Liste des médicaments à dispensation adaptée.

## Dispensation adaptée : liste des médicaments Princeps & génériques : tous dosages, toutes formes remboursés



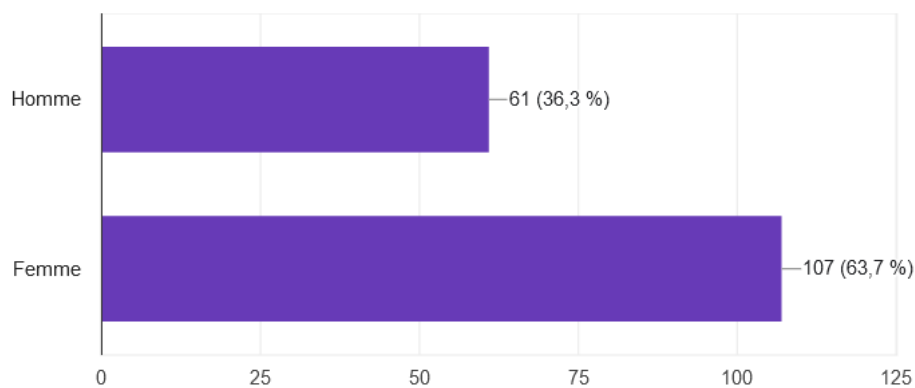
<b>A</b>	ACECLOFENAC ACUPAN ADVILMED ALEVETABS ALGINATE/BICAR SODIUM ANASIN ANTADYS ANTALNOX ANTARENE CODEINE ANTARENE APRANAX AQUAREST ARCOXIA ARNICA BOIRON PDE ARTELAC ARTHRROCINE ARTISIAL ASPEGIC ASPIRINE UPSA	EFFERALGANMED ELUDRIL ELUDRILPERIO ETORICOXIB	NIFLUGEL NIFLURIL NORMACOL LAVEMENT NORMACOL/NORMAFIBRE NUREFLEX NUTRIVISC
<b>B</b>	BETADINE BIODALGIC BIORGASEPT BIPROFENID BISEPTINE BREXIN BRUFEN	<b>F</b> FELDENE FLANID FLECTOR FLUIDABAK FORLAX	<b>O</b> <b>P</b> OROZAMUDOL PARACET/CODEINE PARACETAMOL PARALYOC PAROEX PHLOROGLUCINOL PHOSPHALUGEL PICOPREP PINAVERIUM PIROXICAM PLITICAN PLUREXID PONSTYL POVIDONE IODEE PREXIDINE PRIMPERAN PROFEMIG PROFENID PROKINYL PSYLIA
<b>C</b>	CARBOSYMAG CARTREX CEBUTID CELEBREX CELECOXIB CELLUVISC CHLORHEX/BENZ/ALC BENZO CHLORHEX/CHLOROBUTANOL CHLORHEXIDINE CHRONO-INDOCID CITRAFLÉET CLARADOL CLARADOL CAFEINE CLARADOL CODEINE CODOLIPRANE CONTRAMAL CYCLADOL CYTEAL	<b>G</b> GASTROPULGITE GAVISCON GELDENE GEL-LARMES GELOX GELUPRANE GLYCEROL/VASELINE/PARAFFINE	<b>R</b> RACECADOTRIL REFRESH RELISTOR ROCGEL SCOBUREN SCOPOLAMINE SEPTAL SEPTIVON SICCAFLUID SMECTA SPAGULAX SPASFON SPIFEN SULFARLEM SURGAM
<b>D</b>	DAFALGAN DAFALGAN CODEINE DAKIN DEBRIDAT DIASEPTYL DICETEL DICLOFENAC DISOMECTITE DOLIPRANE DOLKO DOMPERIDONE DOSISEPTINE DULCILARMES DUPHALAC	<b>I</b> IBUFETUM GEL IBUPROFENE IMODIUM IMPORTAL INDOCID INTETRIX IXPRIM IZALGI IZINOVA	<b>S</b> TAKADOL TIAPROFENIQUE AC TILCOTIL TIORFAN TIORFANOR TOPALGIC TOPREC TRAMADOL TRAMADOL/PARACETAMOL TRANSACALM TRANSILANE TRANSIPEG TRANSULOSE TRIMEBUTINE
<b>E</b>	EDUCTYL	<b>K</b> KETOPROFENE KETUM KLIPAL CODEINE	<b>T</b> UNIFLUID VOLTARENE XOLAAM ZALDIAR ZAMUDOL ZOFORA ZUMALGIC
		<b>L</b> LACRIFLUID LACRIGEL LACRINORM LACRYVISC LACTULOSE LAMALINE LARMABAK LARMES ARTIFICIELLES LINDILANE LIPOSIC LODINE LOPERAMIDE	
		<b>M</b> MACROGOL MEBEVERINE MELAXOSE MELOXICAM METEOSPASYL METEOXANE METOCLOPRAMIDE MINALFENE MOBIC MONOALGIC MONOCRIXO MOTILIMUM MOVICOL MOVIPREP MOXYDAR NABUCOX NALGESIC NAPROSYNE NAPROXENE	
		<b>N</b>	



## Annexe 4. Etude nationale sur la perception des pharmaciens d'officine sur l'impact et l'éducation des résidus médicamenteux humains dans l'environnement aquatique.

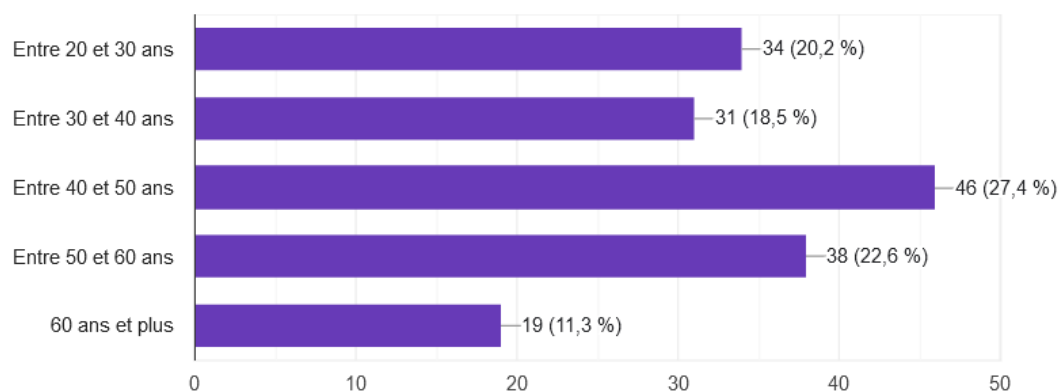
Vous êtes :

168 réponses



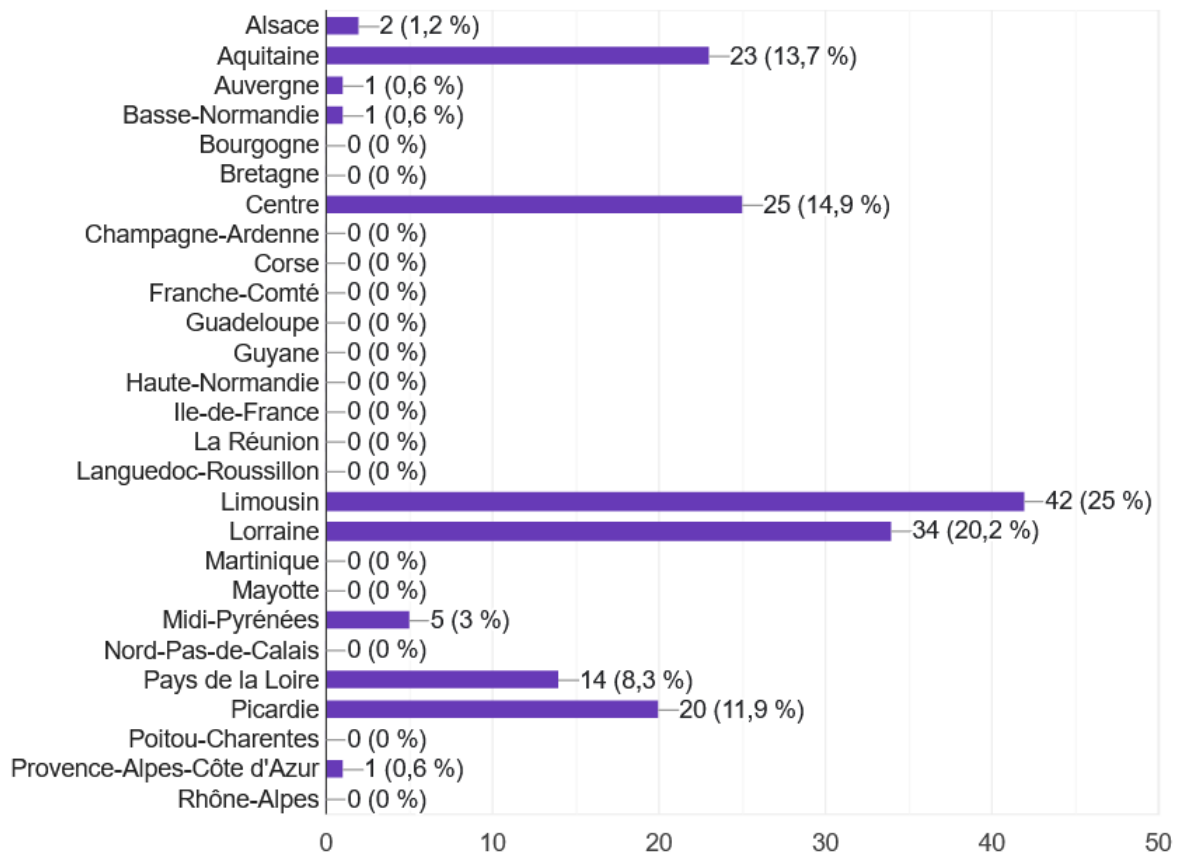
Vous avez :

168 réponses



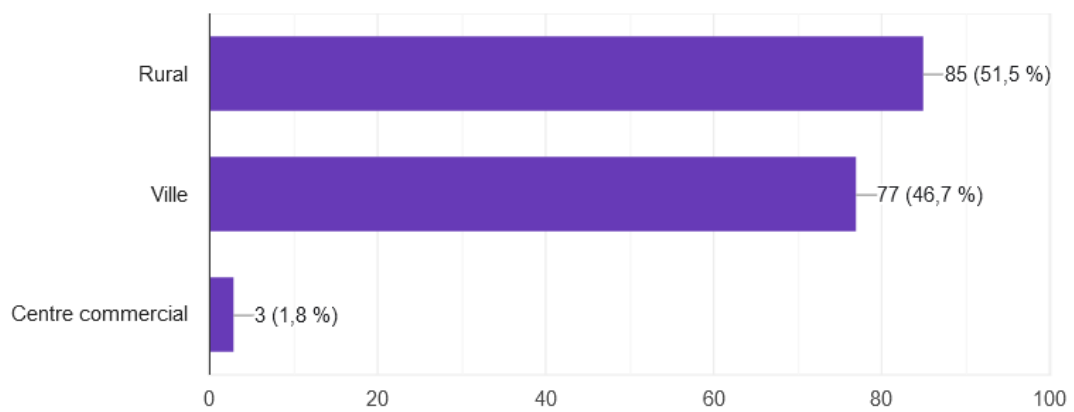
## Dans quelle ancienne région exercez-vous ?

168 réponses



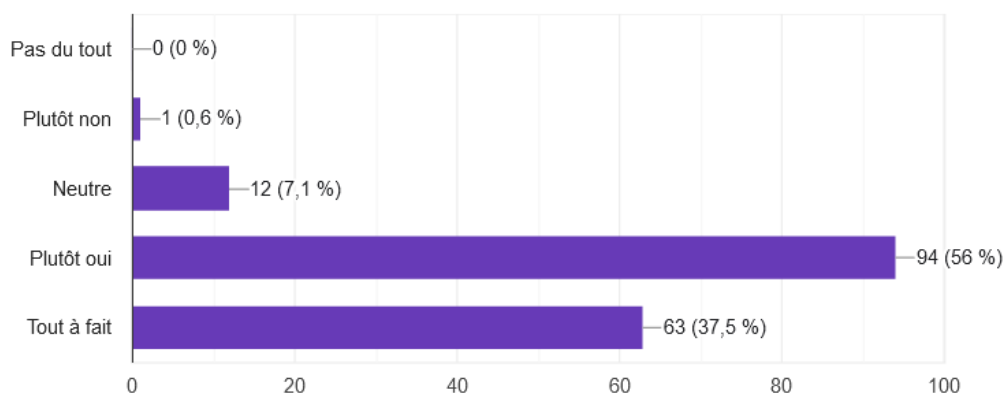
## Lieu d'exercice :

165 réponses



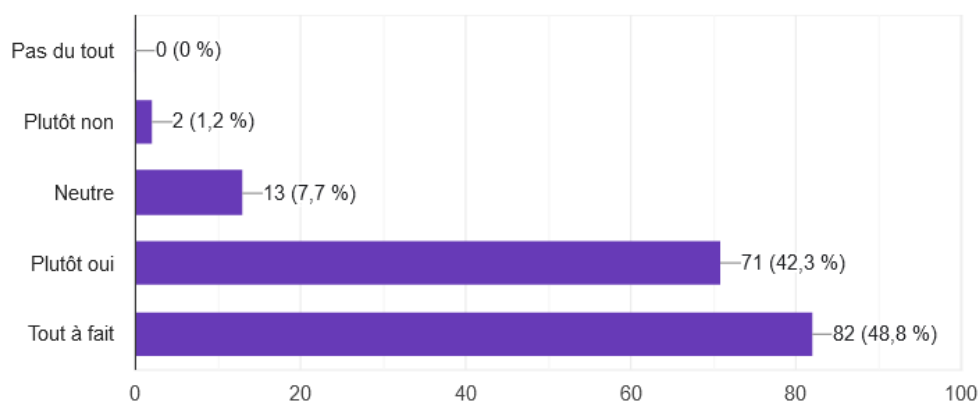
### L'écologie vous concerne ?

168 réponses



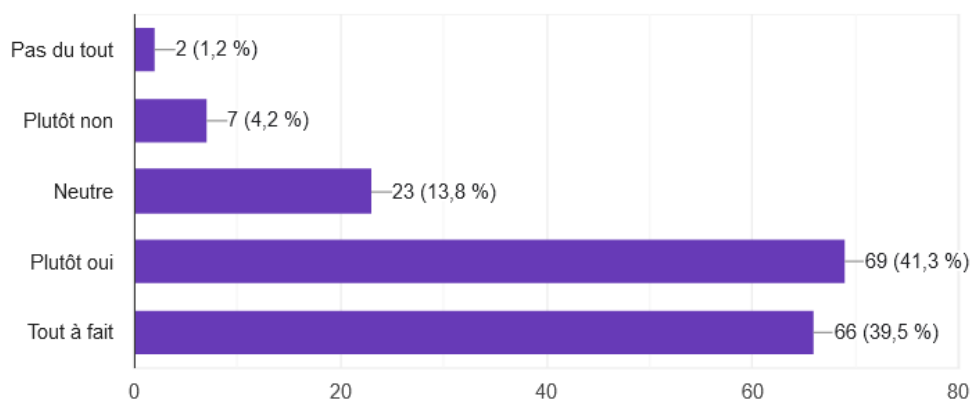
### L'impact des médicaments sur l'environnement vous concerne?

168 réponses



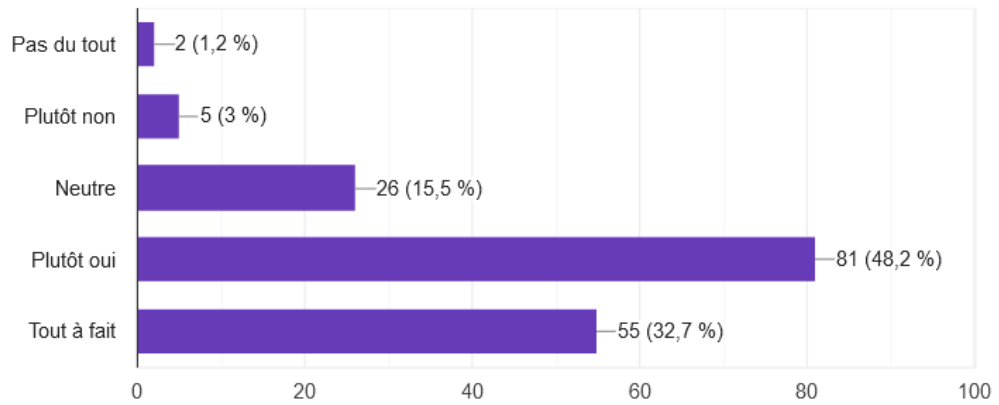
### Souhaiteriez-vous une évolution de la profession dans la prise en compte de cette problématique ?

167 réponses



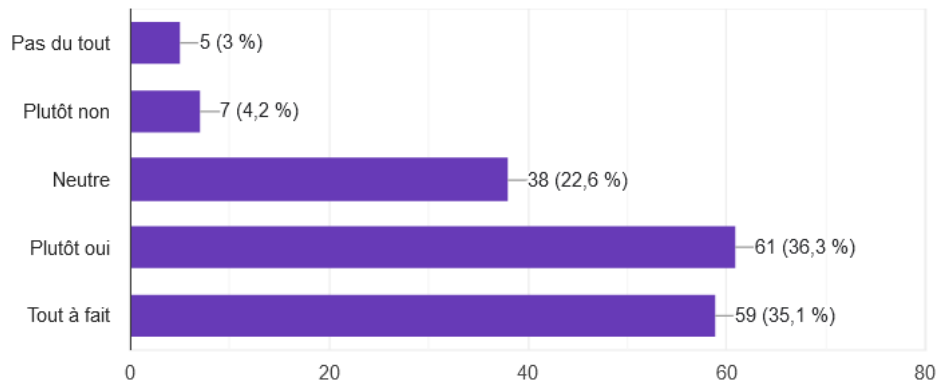
### Aimeriez-vous vous instruire à ce sujet?

168 réponses



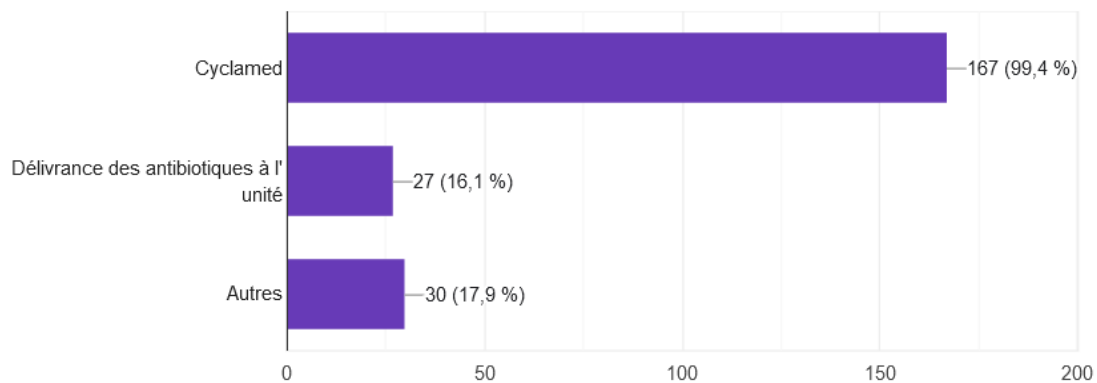
### Auriez-vous aimé que ce sujet soit traité dans vos études?

168 réponses



### Au sein de votre pharmacie, menez-vous des actions pour lutter contre la pollution médicamenteuse?

168 réponses





Si vous avez choisi la case "Autres", quelles sont les autres actions menées ?

32 réponses

Délivrance des quantités strictement nécessaires en s'informant des besoins du patient, choix des produits et conditionnements quand c'est possible. Moindre recours au direct labo mais plutôt aux plateformes qui nous livrent en bacs.

Tri des déchets de l'entreprise en général (papiers à recycler, recyclage de plastiques), covoiturage, limiter la climatisation et le chauffage. Travaux entrepris en 2017 qui nous a permis d'économiser la facture d'électricité par 2.

On organise des promotions sur des dates courtes plutôt que de faire perdre les boites

adaptation de la délivrance du nombre de boîte en fonction du besoin des patients systématique

diffusion de statistiques ou leaflets/relation avec la société des eaux

Dispensation adaptée

Sensibilisation des patients au gaspillage, choix des gammes de para en fonction de leur emballage eco responsable

côté référencement para ou micronutrition ce critère devient un critère de choix, par exemple référencement d'aboca et son positionnement à ce sujet

Sac réutilisable

Sensibilisation des patients sur l'observance de leur traitement

veiller à une délivrance adaptée, pas forcément à l'unité, mais faire prendre conscience aux patients que les stocks aux domiciles (faciles à constituer puisque le tiers payant rend indolore) sont inutiles, dépenses inutiles et pillage des ressources de la planète.

Dastri , tri des emballages

Informations au comptoir

information des patients

Recyclage papier, comptabilité digitale, changement éclairages, arrêt enseigne la nuit

éducation sanitaire,( importance de la destruction cyclamed des MNU) échanges divers..

Produits écologiques pour entretien officine,  
Limiter impressions feuilles, livraison à pied quand proche officine...

information au comptoir sur gestion du cyclamed et déchetterie

A chaque ordonnances, posez la question ; que reste t il a la maison ?

mettre de coté les cartons pour les mettre à la dechetterie et les emballages plastique idem

education des patients

sac réutilisable

on arrête l'utilisation de sac papier ou recyclable au mois de septembre

pharmacie sans sac. délivrance au plus juste.

lutte contre gadgets inutiles (ex clearblue digital est un scandal), sensibilisation équipe à la problématique, choix des produits / gamme (ex solaires, produits BB et senior) , eco / luminaire LED partout, climatisation limitée, chgt frigo, eco papier (tickets à la demande, sac à la demande), sac réutilisble

action avec Terracylce

Nous gardons les boîtes entamées de pansements pour dépanner les infirmiers ou faire des soins de premiers secours pour nos patients

nous trions et donnons à un dispensaire au Tchad les médicaments non périmés rendus par les patients

delivrance adaptee en quantite et education du patient sur l'observance

DASTRI

recyclage des radios en déchetterie et collecte des Dastri

Sensibiliser les pouvoirs publics sur les residus medicamenteux des particuliers et prevoir dans chaque maison des micros filtres pouvant bloquer les molecules medicamenteuses !  
Je tente cette action mais tres diddicile

## Avez-vous des remarques et des suggestions ?

19 réponses

non

La délivrance à l'unité pour laquelle nous avons été pharmacie test ( sans jamais être informé des résultats de l'étude) n'est pas forcément si vertueuse (impression notice, emballage, pb des lots à ne pas mélanger) une réévaluation des dates de péremption serait bien plus productive (il y a même des dates courtes sur des produits galéniques comme le NaCl qui vient de carrières ou il s'est déposé il y a des millions d'années!).

Nous pouvons à notre niveau influencer sur le bon usage, au plus juste du médicament, son recyclage mais je ne vois pas comment influencer sur son devenir dans l'environnement. A part inciter nos patients ruraux isolés à choisir une fosse avec épuration par roseaux ce sont les collectivités qui ont des marges de manoeuvre.

RAS

Dans votre question , " l'Ecologie vous concerne ?" sachez que je suis absolument contre l'écologie politique qui dévoie le vrai sens de ce terme. Mis à part cette remarque , la santé ne va pas sans écologie (préservation de l'environnement) , les pharmaciens doivent donc y être sensibilisés mais sans interférence de lobby ou considération économique .

une sensibilisation nationale de la population

très bon sujet de thèse

Non

surtout pas de délivrance à l'unité

Il faudrait sensibiliser la patientèle, les médecins ainsi que toute la chaîne.

c'est un sujet qui deviendra sensible et peut être dangereux pour la profession

Il faudrait mentionner sur chaque boîte de médicaments comment les patients doivent nous les ramener de manière à respecter le recyclage par cyclamed et le tri des poubelles jaunes et être sensibilisés (peut être verrons nous un jour un poisson déformé sur les boîtes de médicaments comme sur un paquet de cigarette mais juste qu'à présent je ne suis pas certaine que cette politique d'information est fonctionnée pour le tabac alors pour l'écologie et le reste, je doute )

il faut trouver des solutions pratiques et à des tarifs raisonnables. quand on veut traiter les déchets chimiques et qu'on annonce des coûts de traitement exorbitants.....!!!

le pharmacien doit utiliser ses compétences pour informer et conseiller / aux questions sur les formules (cas des solaires par ex, inefficacité des filtres minéraux), cas des répulsifs moustiques sans verser dans le tout bio, utiliser oui, avec parcimonie oui

Il serait important que les pharmaciens sensibilisent leurs clients aux résidus médicamenteux excrétés dans le milieu extérieur par les malades

Créer un système pr ne plus détruire les boîtes non entamées qu'on nous rapporte

Plus qu'aux pharmaciens, je pense que la responsabilité écologique du traitement des déchets/résidus médicamenteux incombe aux entreprises qui commercialisent ces derniers. Est-ce morale et éthique, qu'une entreprise ayant à sa connaissance le fait qu'elle produit des déchets impactant de manière irréversible l'environnement reporte la responsabilité de leur traitement aux pharmaciens, ou pire, aux patient qui n'ont pas les connaissances nécessaires afin de traiter de manière éclairée et convenable ces déchets ?

D'autre part, à qui doit incomber le coût économique de l'ensemble de la filière de tri, et de recyclage ou de destruction de manière écologique de ces déchets ?

responsable professionnel j'ai sensibilisé le Prefet du Tarn et j'attends .....

## Serment De Galien

---

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

## Résidus médicamenteux humains et environnement aquatique

---

Actuellement, plus de 4 000 molécules actives sont référencées avec une utilisation majoritaire pour la médecine humaine. Après administration, ces principes actifs, leurs métabolites et les produits de transformation sont rejetés dans les eaux usées. Les stations d'épuration ne sont pas en capacité de les éliminer. L'ensemble de ces résidus médicamenteux contaminent alors l'environnement aquatique à une échelle mondiale. Ces derniers provoquent de nombreux effets négatifs sur la biodiversité aquatique, mettant en péril l'ensemble de l'équilibre de cet écosystème. Cependant, des solutions peuvent être mises en place afin de protéger cet environnement. Elles concernent des domaines très différents tels que les sciences médicales, l'économie, la sociologie, la législation, les sciences dures, l'informatique, la recherche, l'ingénierie. La modification du comportement de la population générale est également incontournable. Afin de prendre conscience de l'importance et de la gravité du sujet, il est indispensable de sensibiliser et d'éduquer chacun des acteurs.

---

Mots-clés : résidus médicamenteux, environnement aquatique

## Human pharmaceutical residues and the aquatic environment

---

Currently, more than 4,000 active molecules are listed with a predominant use in human medicine. After administration, these active ingredients, their metabolites, and transformation products are discharged into wastewater. Wastewater treatment plants are not capable of removing them. As a result, all these pharmaceutical residues globally contaminate the aquatic environment. These residues have numerous negative effects on aquatic biodiversity, endangering the overall balance of this ecosystem. However, solutions can be implemented to protect this environment. They involve very different fields such as medical sciences, economics, sociology, legislation, hard sciences, computer science, research, and engineering. Changing the behavior of the general population is also essential. In order to raise awareness of the importance and seriousness of the issue, it is imperative to educate and inform all stakeholders.

---

Keywords : pharmaceutical residues, aquatic environment.

