

Faculté de Pharmacie

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 2 octobre 2023

Par

Marion CASTRO

Née le 7 janvier 1996 à Tulle

**Médicament et Santé environnementale : les résidus de
médicaments dans l'eau
Quelles perspectives pour réduire ce risque ?**

Thèse dirigée par Mr le Professeur Franck SAINT-MARCOUX

Examineurs :

M. Franck SAINT-MARCOUX, Professeur des Universités, président du jury

M. Bertrand COURTIoux, Professeur des Universités, juge

Mme. Elisabeth CARLES, Docteur en pharmacie, juge



Faculté de Pharmacie

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 2 octobre 2023

Par Marion CASTRO

Née le 7 janvier 1996 à Tulle

**Médicament et Santé environnementale : les résidus de
médicaments dans l'eau
Quelles perspectives pour réduire ce risque ?**

Thèse dirigée par Mr le professeur Franck SAINT-MARCOUX

Examineurs :

M. Franck SAINT-MARCOUX, Professeur des Universités, Président du jury

M. Bertrand COURTIoux, Professeur des Universités, juge

Mme. Elisabeth CARLES, Docteur en pharmacie, juge



Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges

Le 1^{er} janvier 2023

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

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

Professeurs des Universités – Universitaires

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

Mme VIANA Marylène Pharmacie galénique

Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier (*) Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme. CHAUZEIX Jasmine Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. JOST Jérémie Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Maitres de Conférences des Universités – Universitaires

M. BASLY Jean-Philippe (*) Chimie analytique et bromatologie

Mme BEAUBRUN-GIRY Karine Pharmacie galénique

Mme BÉGAUD Gaëlle Chimie analytique et bromatologie

M. BILLET Fabrice Physiologie

Mme BONAUD Amélie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. CALLISTE Claude Biophysique et mathématiques

M. CHEMIN Guillaume Biochimie et biologie moléculaire

Mme CLÉDAT Dominique Chimie analytique et bromatologie

M. COMBY Francis Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Mme DELEBASSÉE Sylvie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme DEMIOT Claire-Elise (*) Pharmacologie

M. FABRE Gabin Biophysique et mathématiques

M. LABROUSSE Pascal (*) Botanique et cryptogamie

Mme LAVERDET Betty Pharmacie galénique

M. LAWSON Roland Pharmacologie

M. LÉGER David Biochimie et biologie moléculaire

Mme MARRE-FOURNIER Françoise Biochimie et biologie moléculaire

M. MERCIER Aurélien	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme MILLOT Marion (*)	Pharmacognosie
Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia	Pharmacie galénique
Mme POUGET Christelle (*)	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. TOUBLET François-Xavier	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. VIGNOLES Philippe (*)	Biophysique et mathématiques

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

Assistant Hospitalo-Universitaire

Mme MARCELLAUD Elodie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
------------------------------	---

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche

Mme KENE MALAHA Angéladine	Épidémiologie, statistique, santé publique
M. NASSER Mohamad	Pharmacognosie, botanique et mycologie

Enseignants d'anglais

M. HEGARTY Andrew	Chargé de cours
Mme VERCELLIN Karen	Professeur certifié

Remerciements

Aux membres du jury,

A Monsieur le Professeur Franck SAINT-MARCOUX,

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider et de diriger cette thèse, malgré ma longue mise en route pour débiter ce travail de recherche. Merci pour vos conseils et votre disponibilité.

A Monsieur le Professeur Bertrand COURTIoux, Doyen de la Faculté,

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de faire partie de mon jury. Merci pour vos enseignements tout au long de ces études.

A Madame Elisabeth CARLES, Docteur en Pharmacie,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci de m'avoir accueillie dans votre officine et de m'avoir fait découvrir la réalité du métier de pharmacien au quotidien.

A Monsieur Olivier MARQUET, Docteur en Pharmacie,

Merci de m'avoir accueillie dans votre officine et de m'avoir fait partager votre expérience.

A vous et à Babeth merci pour vos conseils et votre écoute. Merci de m'avoir intégré dès le premier jour à cette deuxième famille.

Françoise et Caroline, merci pour cette équipe remplie de bonne humeur et de bienveillance.

Merci également à toutes les personnes avec qui j'ai pu travailler : Cécile, Dominique, Guillaume.

A mes parents,

Un grand merci pour votre soutien permanent sans faille durant toute mon existence.

A toute ma famille,

Merci à vous tous pour vos encouragements et votre présence.

A mes amies,

Mélanie, Marion, Emma, Elsa, Julie, Nadège, Marine, Amélie, Natacha, merci pour votre aide et votre amitié.

A toutes les personnes croisées sur les bancs de la faculté, à Humani'Lim, à la Corpo, à l'ANEPF,

Merci pour ces incroyables années passées, pour ces expériences associatives et festives.

Plus particulièrement à ma Maman, Mélanie, Antoine et Olivier,

Merci pour le temps consacré à la relecture de cette thèse.

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

AASQA : Association Agréée de Surveillance de la Qualité de l'Air

ADME : Absorption, Distribution, Métabolisation, Élimination

AINS : Anti-Inflammatoire Non-Stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMPERES : Analyse de Micropolluants Prioritaires et Émergents dans les Rejets et les Eaux Superficielles

AMR : Résistance Aux Antimicrobiens

ANSES : Agence Nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

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

ARMISTIQ : Amélioration de la réduction des micropolluants dans les stations de traitement des eaux usées domestiques

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

AVK : Antivitamine K

CAG : Charbon Actif en Grain

CAP : Charbon Actif en Poudre

CEMAGREF : Centre national du Machinisme Agricole du Génie Rural des Eaux et des Forêts

CEPS : Comité Économique des Produits de Santé

CHAL : Centre Hospitalier Alpes Léman

COV : Composés Organiques Volatils

CSBM : Consommation de Soins et de Biens Médicaux

DCE : Directive Cadre sur l'Eau

DCSMM : Directive Cadre Stratégie Milieu Marin

ECHA : Agence Européenne des Produits Chimiques

EDCH : Eaux Destinées à la Consommation Humaine

EH : Équivalent Habitant

EMA : Agence Européenne des Médicaments

EPA : Agence de Protection de l'Environnement

EPP : Effet de Premier Passage hépatique

ERA : Évaluation des Risques pour l'Environnement

HAP : Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques

HAS : Haute Autorité de Santé

INERIS : Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques

IRSTEA : Institut national de Recherche en Science et Technologie pour l'Environnement et l'Agriculture

ISPR : Intérêt de Santé Publique Rendu

LCSQA : Laboratoire Central de Surveillance de la Qualité de l'Air

LHN : Laboratoire d'Hydrologie de Nancy

MF : Microfiltration

MNU : Médicament Non Utilisé

NF : Nanofiltration

NQE : Norme de Qualité Environnementale

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONEMA : Office National de l'Eau et des Milieux Aquatiques

PA : Principe Actif

PAE : Programme d'Action pour l'Environnement

PCB : Polychlorobiphényle

PIB : Produit Intérieur Brut

PM : Particules ou poussières en suspension

PNEC : Valeurs de concentrations prédites sans effets sur l'environnement

PNRM : Plan National sur les Résidus de Médicaments

PNSE : Plan National Santé Environnement

POP : Polluant Organique Persistant

PRSE : Plans Régionaux Santé Environnement

PSEE : Polluants Spécifiques de l'État Écologique

RdM : Résidus de Médicaments

REACH : enRegistrement Évaluation et Autorisation des substances CHimiques

RO : Osmose inverse

SIPIBEL : Site Pilote de BELlecombe

SMR : Service Médical Rendu

SPAS : Substances Pertinentes A Surveiller

STEP/STEU : STation d'EPuration des Eaux Urbaines

TCD : Tubule Contourné Distal

TCP : Tubule Contourné Proximal

UF : Ultrafiltration

Table des matières

Introduction	16
I. Santé et Environnement.....	17
I.1. Le concept de la santé	17
I.1.1. La qualité de vie.....	17
I.1.2. La promotion de la santé	18
I.1.3. Les déterminants de la santé.....	19
I.2. L'environnement	21
I.2.1. Le milieu : Air	21
I.2.2. Le milieu : Sol	24
I.2.3. Le milieu : Eau	27
I.3. La santé environnementale	30
I.3.1. Quelques repères historiques	30
I.3.2. La notion d'exposition et d'exposome.....	32
I.3.3. Règlements	33
II. Le médicament.....	39
II.1. L'histoire du médicament.....	39
II.2. Cadre réglementaire	41
II.2.1. Définition	41
II.2.2. Autorisation de mise sur le marché.....	42
II.2.2.1. La commission de la transparence de la HAS	42
II.2.2.2. Le comité économique des produits de santé.....	42
II.2.2.3. L'évaluation du risque environnemental.....	43
II.2.3. Le règlement REACH	43
II.3. Pharmacocinétique	44
II.3.1. Absorption	45
II.3.2. Distribution	48
II.3.3. Métabolisation.....	49
II.3.4. Élimination	51
II.4. La consommation de médicaments en France.....	53
II.4.1. Les médicaments à usage humain	53
II.4.2. Les médicaments à usage vétérinaire	57
II.4.3. Les médicaments non utilisés.....	59
III. Les résidus de médicaments dans l'eau	62
III.1. Politique de l'eau	62
III.2. Règlementation applicable aux déchets liquides produits par les établissements de santé.....	64
III.3. Focus sur le projet SIPIBEL	64
III.4. Contamination des milieux aquatiques en France.....	67
III.4.1. Les eaux usées.....	68
III.4.2. Les eaux de surface.....	74
III.4.3. Les eaux souterraines.....	75
III.4.4. Les eaux côtières.....	76
III.4.5. Les eaux destinées à la consommation humaine	77
III.5. Contamination des milieux aquatiques dans le monde	78
IV. Perspectives	84

IV.1. Le développement de la chimie verte	84
IV.1.1. Exemple de chimie verte : la synthèse de l'ibuprofène	85
IV.1.2. Exemple du chitosane	86
IV.2. Différentes méthodes pour l'élimination des résidus de médicaments	86
IV.3. Quelques initiatives... ..	87
IV.3.1. En France	87
IV.3.2. En Suède : le guide de Stockholm	88
IV.4. La chimie analytique	88
Conclusion	90
Références bibliographiques.....	92
Annexes	100
Serment De Galien.....	102

Table des illustrations

Figure 1 : Charte d'Ottawa pour la promotion de la santé.....	19
Figure 2 : Les déterminants de la santé	20
Figure 3 : Principaux polluants d'origine anthropique et leurs sources	23
Figure 4 : Nombre de sites et sols pollués par région	26
Figure 5 : Risques sanitaires liés à l'eau potable	29
Figure 6 : L'exposome	33
Figure 7 : Devenir d'un principe actif dans l'organisme.....	45
Figure 8 : Les différentes voies d'administration	45
Figure 9 : Modalité de diffusion à travers la membrane plasmique.....	46
Figure 10 : Résorption par voie orale	47
Figure 11 : Vitesse d'absorption d'un médicament	47
Figure 12 : Notion de biodisponibilité	48
Figure 13 : Les différents types de réaction de métabolisation	50
Figure 14 : Biotransformations	51
Figure 15 : Principales fonctions du néphron	52
Figure 16 : Évolution de la part de consommation des soins et biens médicaux, et de la consommation de médicaments dans le PIB	53
Figure 17 : Taux d'évolution moyens annuels par classe 2011-2000	54
Figure 18 : Nombre de boîtes de médicaments délivrées en pharmacie de ville en 2014 par classe en France (en millions)	55
Figure 19 : Évolution de la consommation de médicaments en unité standard par habitants	56
Figure 20 : Montants remboursés en euros, par habitant, par âge et sexe en 2020.....	56
Figure 21 : Part du marché des médicaments vétérinaires, France (2019)	57
Figure 22 : Répartition du tonnage par famille d'antibiotique et par forme pharmaceutique (2021).....	58
Figure 23 : Tonnage par espèce et quantités d'antibiotiques par kilogramme de poids vif (2021).....	59
Figure 24 : Configuration de la station d'épuration de Bellecombe.....	65
Figure 25 : Contribution de l'effluent hospitalier (bleu foncé) et de l'effluent urbain (bleu clair) au flux total de résidus de médicaments entant dans la STEP de Bellecombe	66
Figure 26 : Sources et voies possibles de la présence de résidus de produits pharmaceutiques dans l'environnement aquatique.....	67
Figure 27 : Organisation du projet ARMISTIQ	69

Figure 28 : Coût relatif d'investissement des procédés complémentaires avancés par rapport à une référence définie par le traitement à l'ozone pour une STEU 60 000 EH (équivalent-habitant)	72
Figure 29 : Coût relatif de fonctionnement des procédés complémentaires avancés par rapport à une référence définie par le traitement à l'ozone pour une STEU 60 000 EH (équivalent-habitant)	73
Figure 30 : Fréquence de détection en pourcentage de différents composés pharmaceutiques retrouvés dans les rivières du monde.....	80
Figure 31 : Les cinq processus élémentaires du cycle de vie d'un produit en écoconception	85
Figure 32 : Procédé traditionnel de fabrication de l'ibuprofène BOOTS vs. Procédé vert BHC	85
Figure 33 : Tampon EcoPrescription.....	87

Table des tableaux

Tableau 1 : Type de médicament retrouvé en fonction de son effluent urbain ou hospitalier et leurs concentrations C	66
Tableau 2 : Rendement d'élimination après le procédé « boues activées »	69
Tableau 3 : Rendement d'élimination après les procédés tertiaires d'affinage	70
Tableau 4 : Rendement d'élimination après les procédés tertiaires avancés	71
Tableau 5 : Fréquence de quantification de résidus de médicaments recherchés dans les eaux de surface.....	74
Tableau 6 : Fréquence de quantification et concentration maximale de résidus de médicaments recherchés dans les eaux souterraines	75
Tableau 7 : Concentration maximale et PNEC de résidus de médicaments recherchés dans les eaux côtières	76
Tableau 8 : Molécules retrouvées après traitement en fonction de son origine souterraine ou superficielle et sa teneur maximale.....	78
Tableau 9 : Concentrations pharmaceutiques cumulées des échantillons les plus pollués par continents et fréquence de détection des PA par continents	79
Tableau 10 : Quelques concentrations de RdM par pays, issus de la revue bibliographique de Phukan et Kumar (2023)	81
Tableau 11 : Substance en fonction de son indice PBT du guide de Stockholm	88

Introduction

La contamination de l'environnement est le résultat des sociétés modernes. Les polluants sont omniprésents dans les milieux au quotidien : air, sol, et eau. Tous s'accordent à dire que les facteurs physiques, chimiques, biologiques et sociaux de l'environnement conditionnent la santé. La santé environnementale est donc un enjeu fondamental mais s'avère complexe.

Cet empoisonnement environnemental assimilé au processus d'anthropisation aboutit au fait que peu de milieux sont préservés. Cependant une autre source de contamination, plus insidieuse existe. Depuis plusieurs années, les scientifiques s'interrogent sur la présence dans l'eau, à l'état de traces, de résidus de médicaments et leurs effets sur la santé.

Un très grand nombre de substances actives sont utilisées pour des usages thérapeutiques et de diagnostic médical. Par conséquent en faire un recensement de leur présence dans le milieu naturel se révèle impossible, et ce d'autant que la réglementation n'en fait pas état.

Les résidus de médicaments humains ou vétérinaires retrouvés, proviennent de diverses sources. Excrétées principalement dans les urines ou les selles, les molécules ne sont pas totalement dégradées dans l'organisme. Ainsi, sous leur forme initiale ou sous forme de métabolites elles se retrouvent dans les eaux de manière diffuse. Quant aux sources ponctuelles, elles sont liées à la fabrication des substances dans les effluents de l'industrie chimique ou pharmaceutique.

La qualité vertueuse du médicament n'est plus à démontrer pour prévenir et soigner les pathologies. Les progrès de la médecine et de la pharmacie depuis des siècles ont largement contribué à l'amélioration de l'espérance de vie et à la qualité de vie. Alors, serait-il possible de vivre sans médicaments sous prétexte qu'ils sont à l'origine d'une contamination émergente ? L'engouement de certains pour consommer ou « surconsommer » des médicaments ainsi que la réticence bien fondée ou non pour d'autres, contribuent à l'ambivalence du médicament. Quel serait le juste milieu le plus équitable ? Existe-t-il des moyens qui permettraient de préserver la santé sans pour autant être néfastes à celle-ci et/ou à l'environnement ?

L'objet de cette thèse est de pouvoir répondre à la question suivante : Dans quelle mesure le médicament intervient dans la santé environnementale ?

Ce travail se propose de fournir les éléments de compréhension de notre problématique.

La première partie aborde les liens entre le concept de la santé à l'environnement, aboutissant ainsi à celui de la santé environnementale.

La deuxième présente des connaissances générales établies dans le domaine du médicament et de sa consommation.

La troisième expose un état des lieux des résidus de médicaments dans l'eau en France et dans le monde.

De ce fait, cette thèse aboutira à l'exploration de quelques perspectives pour réduire ce risque.

I. Santé et Environnement

I.1. Le concept de la santé

La santé représente un droit fondamental pour tout être humain. D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), « *La santé est un état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité.* » (1) Cette définition n'a pas été modifiée depuis 1946.

Par ailleurs, au Québec, la santé est perçue comme un processus dynamique par « *la capacité physique, psychique et sociale des personnes d'agir dans leur milieu et d'accomplir les rôles qu'elles entendent assumer d'une manière acceptable pour elles-mêmes et pour les groupes dont elles font partie.* » (2)

La santé est un concept complexe et multidimensionnel. La notion de bonne santé va au-delà de l'absence de maladie. Elle inclut la satisfaction de tous les besoins fondamentaux et intègre les interactions, quelles qu'elles soient, d'un individu avec le milieu et de sa capacité physique, psychique et sociale à s'adapter à celui-ci.

La santé est considérée dans sa globalité avec toutes ses composantes en y associant la notion de bien-être et de qualité de vie, notions considérées couramment comme subjectives.

I.1.1. La qualité de vie

La santé ne peut plus être abordée uniquement en termes de diagnostic, thérapeutique, morbidité, mortalité... en raison des évolutions sociétales (émergence des pathologies chroniques, vieillissement de la population, progrès de la médecine...). Des approches subjectives comme la qualité de vie sont venues compléter le domaine de la politique de santé et sociale.

Le concept de qualité de vie, venu initialement des années 1960 des États Unis, met en valeur que le fait de bien vivre ne se résume pas essentiellement à une influence matérielle (3).

Selon l'OMS, la qualité de vie est « *la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels il vit en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes.* » (1994)

Pour Cella (2007) (4), la qualité de vie regroupe deux composantes fondamentales :

- La subjectivité : la qualité de vie ne peut être appréciée que par l'individu lui-même en l'interrogeant, et non se suffire ou se contenter d'une observation comportementale. Cette perception propre à chacun est influencée positivement ou négativement, selon les attentes individuelles et les capacités cognitives et d'adaptation à une situation. L'évaluation de la qualité de vie est un processus dynamique, évolutif dans le temps et en fonction des situations.
- La multidimensionnalité fait quant à elle appel à d'autres éléments, comme le bien-être physique (fonction du corps perçue ou observée, ou sa perturbation), bien-être fonctionnel (capacité à mener à bien les activités quotidiennes pour répondre aux besoins personnels, accomplir son rôle social...), bien-être émotionnel (affect positif : le bien-être ou affect négatif : la détresse) et social (perception du soutien social, familial, activités de loisirs).

Pour Bruchon-Schweitzer : « *Le concept de qualité de vie s'est construit peu à peu, par l'intégration de différents indicateurs au fil du temps : le bonheur, d'origine philosophique, le bien-être matériel, et le bien-être subjectif d'origine sociologique et psychologique, la santé physique d'origine médicale et la santé mentale d'origine psychiatrique. Ces notions ont contribué à définir ce qu'est une vie satisfaisante.* » (5)

Ainsi, il s'avère que le concept de qualité de vie est complexe à définir, puisqu'il relève de différents domaines : philosophie, psychologie et sociologie.

I.1.2. La promotion de la santé

La Charte d'Ottawa, (1986) (6) introduit la notion de promotion de la santé, qui se définit comme un processus permettant de « *donner aux individus davantage de maîtrise de leur propre santé et davantage de moyens de l'améliorer.* » Ainsi, la santé n'est plus un concept abstrait, mais devient une approche dynamique dans laquelle chaque individu ou groupe a un pouvoir d'agir : l'*empowerment*. Il est défini par l'OMS (2006) (7) comme « *un processus par lequel les personnes, les organisations et les communautés accroissent la maîtrise des questions qui les concernent.* » Associant but et moyen, cette notion soulève le fait de renforcer le pouvoir de chacun, pour que celui-ci soit capable de l'exercer dans une perspective de santé optimale.

En effet, Nina Wallerstein, auteure du rapport sur l'empowerment pour l'OMS, le présente comme « *le résultat d'une interaction dynamique entre deux niveaux : le développement de compétences individuelles (internes) et le dépassement de barrières structurelles (externes), afin d'améliorer les conditions de vie.* » (8)

Dans ce contexte, la santé devient « *une ressource de la vie quotidienne, et non comme le but de la vie ; il s'agit d'un concept positif mettant en valeur les ressources sociales et individuelles, ainsi que les capacités physiques.* » (9)

La promotion de la santé ne dépend pas seulement du secteur sanitaire : elle dépasse les modes de vie sains pour viser le bien-être. Le bien-être spécifie un « *état agréable résultant de la satisfaction des besoins du corps et du calme de l'esprit.* » (10)

Pour mener à bien cet objectif, des conditions sont indispensables dans cinq domaines (11) :

- élaborer une politique publique saine ;
- créer des milieux favorables à la santé ;
- renforcer l'action communautaire pour la santé ;
- acquérir des aptitudes individuelles ;
- réorienter les services de santé.

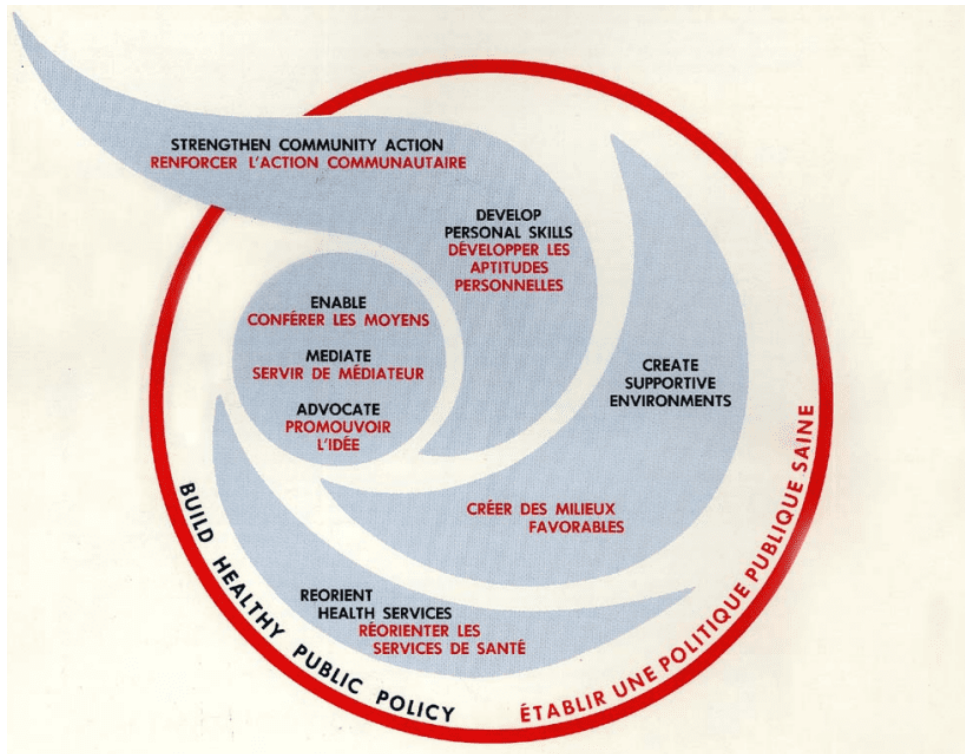


Figure 1 : Charte d'Ottawa pour la promotion de la santé
 Source : OMS, Genève, 1986

I.1.3. Les déterminants de la santé

La promotion de la santé est une approche positive centrée sur la santé et le bien-être, ainsi que leurs déterminants. Par déterminants, nous entendons de multiples facteurs : « *personnels, sociaux, économiques et environnementaux qui déterminent l'état de santé des individus ou des populations.* » (12)

Tous ces facteurs en interaction sous-tendent une relation de cause à effet qui peut être directe ou indirecte et uni factorielle ou multifactorielle.

La notion de déterminant est souvent assimilée à celle de facteur de risque. Pourtant, ces deux notions sont différentes. En effet, un facteur de risque est défini comme « *une caractéristique individuelle ou collective dont la présence est associée à une modification de la probabilité de survenue d'un événement de santé.* » Tandis que le déterminant est employé pour « *définir les facteurs pour lesquels une relation de causalité avec la santé a pu être mise en évidence ou est du moins supposée.* » (13)

Après consensus, et pour bien distinguer ces deux notions, il est possible d'utiliser le terme de déterminants par « *facteurs de risque déterminants ou facteurs causaux.* »

L'approche par les déterminants de santé est devenue le principe en promotion de la santé. En agissant sur ceux-ci, l'état de santé est influé.

Parmi des modèles proposés, celui du Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec (2010) (14) propose quatre champs :

- les caractéristiques individuelles ;
- les milieux de vie ;
- les systèmes ;
- le contexte global.

Les déterminants de chaque champ s'influencent les uns les autres. Ces éléments prennent place à la fois dans le temps et l'espace et ils évoluent quotidiennement.

Malgré l'intérêt porté aux déterminants de santé, l'opérationnalité ne peut pas se réduire aux interventions visant les comportements individuels, mais repose plutôt sur une approche holistique politico-dépendante.

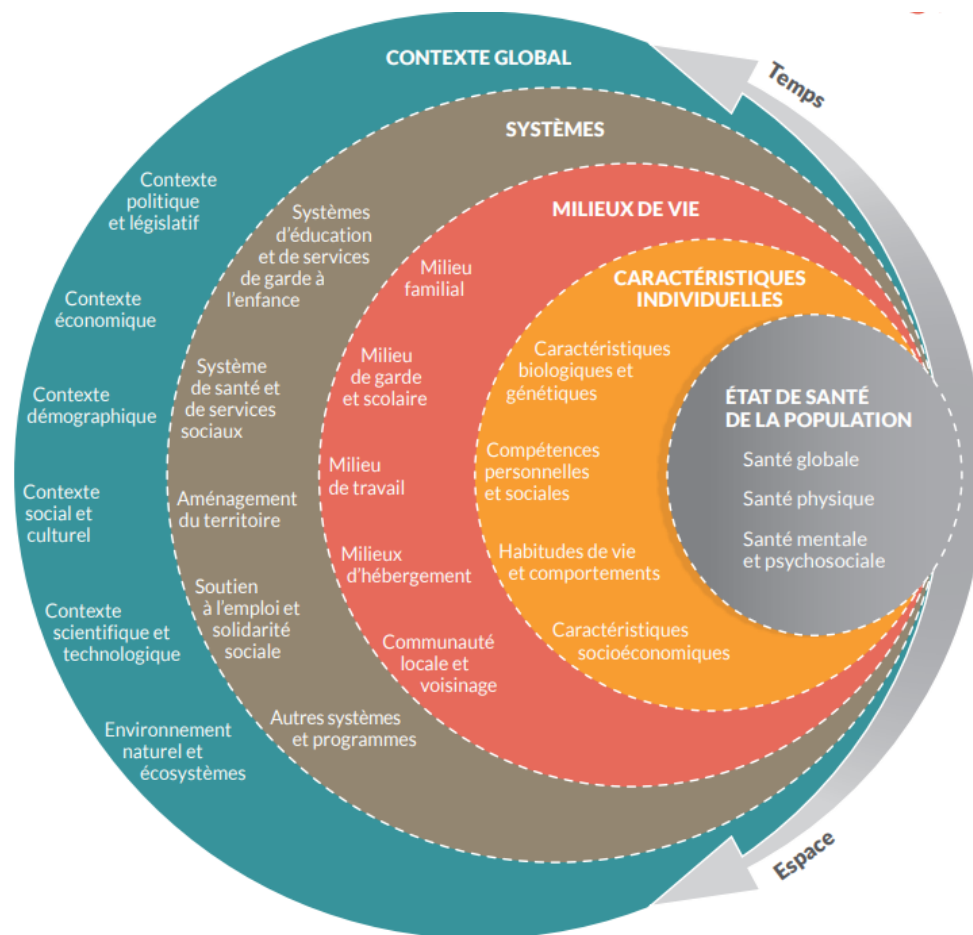


Figure 2 : Les déterminants de la santé

Source : Cadre conceptuel de la santé et de ses déterminants - Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec, Mars 2010

En conclusion, la santé est une notion relative. Selon les connaissances, les expériences, le ressenti, le sexe, l'âge et le contexte de vie, chaque personne a sa propre représentation sociale de la santé bien qu'elle soit une valeur partagée par tous.

I.2. L'environnement

L'environnement naturel représente « le milieu dans lequel un organisme fonctionne, incluant l'air, l'eau, le sol, les ressources naturelles, la flore, la faune, les êtres humains et leurs interrelations. » (15)

Au fil du temps, l'environnement est devenu un enjeu global et mondial. En effet, l'activité humaine a modifié le milieu dit « naturel ». Aujourd'hui, peu de milieux échappent au processus d'anthropisation : déforestation, élevage, urbanisation, activité industrielle, etc. Ceci engendre des effets néfastes sur l'environnement, ainsi que sur la santé notamment en termes de pollution.

Un polluant est défini comme « *une substance naturelle ou artificielle que l'homme a introduite dans un milieu où elle était absente ou présente en quantité différente.* » (16) Par conséquent, toute substance ou tout produit chimique est potentiellement un polluant.

Les différents milieux sont interdépendants les uns des autres. Ainsi, la pollution d'un milieu va avoir des répercussions sur un autre. Cette prise de conscience progressive dépassant les frontières, devient donc une préoccupation mondiale avec le changement climatique.

I.2.1. Le milieu : Air

La pollution de l'air est l'ensemble des gaz et des particules en suspension dans l'air. D'origine naturelle (éruption volcanique, incendie de forêts...) ou anthropique (activités humaines industrielles, agricoles, domestiques...). Ces substances, dont les niveaux de concentration varient selon leurs émissions et les conditions météorologiques, ont un impact négatif sur la santé et l'environnement (17).

La loi sur l'air de 1996 en propose la définition suivante : « *Constitue une pollution atmosphérique [...] l'introduction par l'homme, directement ou indirectement, dans l'atmosphère et les espaces clos, de substances ayant des conséquences préjudiciables de nature à mettre en danger la santé humaine, à nuire aux ressources biologiques et aux écosystèmes, à influencer sur les changements climatiques, à détériorer les biens matériels, à provoquer des nuisances olfactives excessives.* » (18)

Les particules ou poussières en suspension (PM) sont issues en grande partie de l'activité humaine. Selon leur taille, elles peuvent être retenues au niveau des voies aériennes supérieures (PM₁₀), ou pénétrer profondément jusqu'aux alvéoles pulmonaires et se retrouver dans la circulation systémique (PM_{2.5}).

Une quantité trop élevée d'un ou de plusieurs polluants dans l'air occasionne un pic ou épisode de pollution.

L'incidence météorologique joue un rôle essentiel dans les problèmes de qualité de l'air. En effet, les épisodes de pollution sont favorisés par :

- Les conditions météorologiques : certaines conditions favorisent l'accumulation de polluants et la transformation chimique de leurs composants (vent faible, chaleur, en hiver le froid plaque les particules à proximité du sol...).

- Les saisons : certaines activités augmentent les émissions de polluants (chauffage domestique, épandages d'engrais et d'effluents d'élevage....).
- Les émissions chroniques des zones industrielles, des grandes métropoles et du trafic routier.

Parmi les polluants, sont retrouvés (17) :

- Les oxydes d'azote (NO_x) : une fois dans l'air, ils deviennent du dioxyde d'azote (NO₂), responsable de crises d'asthme et d'affections pulmonaires. De plus, ils sont responsables de l'acidification des milieux et de l'eutrophisation conduisant à une réduction de la biodiversité.
- Le dioxyde de soufre (SO₂) : outre l'effet néfaste sur la santé, il favorise les pluies acides qui dégradent la pierre.
- Les Composés Organiques Volatils (COV) : benzène, acétone, perchloroéthylène... à l'état gazeux ils diminuent la capacité respiratoire. Certains ont même des caractéristiques cancérogènes. En réagissant avec d'autres polluants atmosphériques, ils sont précurseurs de l'ozone et de gaz à effet de serre.
- Les métaux lourds : présents dans les sols, ils affectent le système nerveux, la fonction rénale... Certains sont cancérogènes.
- L'ozone (O₃) est un gaz naturellement présent mais il est également un polluant secondaire, provenant de réaction avec certains polluants (NO_x, COV...). Il contribue à l'augmentation du taux de mortalité durant les pics de pollution et affecte la photosynthèse des végétaux.
- L'ammoniac (NH₃) est lié essentiellement à l'activité agricole, par la volatilisation lors d'épandage. Il s'avère toxique, voire mortel, à forte dose. De plus, il induit l'eutrophisation et l'acidification des sols et des eaux.
- Les Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAP) proviennent de la combustion, de l'utilisation de solvants ou de dégraissants. Ils provoquent des nuisances olfactives, respiratoires voire cancérogènes, ainsi que la formation secondaire d'ozone.

Polluant	Symbole ou abréviation	Sources
Composés organiques volatiles (benzène...)	COV	Présents dans l'air intérieur ou en milieu urbain en raison de la combustion du bois, des gaz d'échappement automobiles, de l'utilisation de solvants...
Dioxyde d'azote	NO2	Transport routier, centrales thermiques, installations de chauffage, usines d'incinération, cuisinières à gaz...
Dioxyde de soufre	SO2	Centrales thermiques, installations de chauffage, grosses installations industrielles, les opérations de raffinage et de fusion
Métaux lourds (cadmium, mercure...)	-	Incinération des déchets, métallurgie de l'acier, combustion de produit fossile
Monoxyde de carbone	CO	Activités industrielles, combustion des carburants, métallurgie
Ozone	O3	Formation majoritairement en milieu urbain, au contact de certains polluants et sous l'action de la chaleur et des rayons UV ou de rayon laser, d'une haute tension électrique, ou de décharges électrostatiques
Particules fines (<2,5 µm)	PM2,5	Combustion industrielle, installations de chauffage, incinérateurs, moteurs, éruptions volcaniques, vents de sable
Particules fines (<10 µm)	PM10	

Figure 3 : Principaux polluants d'origine anthropique et leurs sources

Source : Qu'est-ce que la pollution de l'air ? Santé publique France (2019)

L'état de la qualité de l'air est un des domaines le plus réglementé. Plusieurs niveaux de réglementations s'imbriquent (19) :

- Les directives européennes (2008/50/CE et 2004/107/CE), transposées dans la réglementation française par le Code de l'environnement (articles R221-1 à R221-3), le décret du 21 octobre 2010 et l'arrêté du 16 avril 2021 relatifs au dispositif national de surveillance de la qualité de l'air ambiant.
- La Convention sur le transport de polluants atmosphériques à longue distance, œuvre de la Commission Economique Européenne des Nations Unies (UNECE/CLRTAP) propose des objectifs nationaux de réduction des émissions.

Le ministère chargé de l'Environnement coordonne le dispositif français de surveillance de la qualité de l'air et élabore les politiques de surveillance :

- au niveau national par le Laboratoire Central de Surveillance de la Qualité de l'Air (LCSQA) ;
- dans chaque région par l'Association Agréée de Surveillance de la Qualité de l'Air (AASQA) en temps réel. L'indice ATMO (de 1 à 10) indique par un code couleur le niveau de pollution de l'air observé.

I.2.2. Le milieu : Sol

La pollution des sols se rapporte à une concentration anormale, plus ou moins importante, de substances toxiques, potentiellement dangereuses pour la santé, les plantes et les animaux. Ces substances contaminent la chaîne alimentaire et se diffusent dans d'autres milieux : air et eau ce qui impacte les écosystèmes.

Les organismes vivants souterrains jouent un rôle fondamental. D'une part lors de la création de matière organique, ce qui permettra aux plantes d'y trouver les nutriments nécessaires à leur croissance. Et d'autre part lors de l'aération de la terre, phénomène indispensable au développement des racines et à la circulation de l'eau. Par ailleurs, le sol filtre les eaux de pluie avant qu'elles atteignent les nappes souterraines. D'ailleurs, lors de leur passage dans le sol, ces dernières récupèrent des minéraux bénéfiques ou non.

Sous l'effet des activités humaines, les sols connaissent des dégradations multiples et des contaminations diffuses et ponctuelles.

Le sol est un réceptacle de contaminants divers (20).

1. Contamination des sols par les métaux et les métalloïdes

La contamination de la partie superficielle des sols par les métaux peut être d'origine naturelle (altération, érosion des roches). Cependant, les rejets de l'industrie, de l'agriculture, des transports, des ménages concourent aussi à la diffusion de métaux dans les sols. A doses variables, ils sont toxiques pour l'homme, la faune et la flore, et contaminent les écosystèmes et les ressources en eau.

Parmi ces métaux, nous pouvons retrouver plus précisément les suivants :

- L'arsenic est susceptible d'empoisonner les eaux souterraines. Sa libération se fait par l'érosion et la météorisation des sols et des roches. Il peut également provenir des effluents industriels, et par dépôts atmosphériques provenant de pesticides et de colorants. Une exposition par inhalation ou ingestion (eau, aliment) peut être à l'origine de cancers du poumon, de la peau et de la vessie.
- Le cadmium est utilisé pour la fabrication de plastiques, batteries, électroniques, colorants... La contamination provient d'impuretés des engrais minéraux à 55%, d'effluents d'élevages, de retombées d'incinération des déchets, etc.
- Le chrome résulte des boues d'épuration urbaines, d'effluents d'élevage, d'engrais minéraux, d'industries, etc. Il se fixe ensuite sur les éléments du sol (matières organiques, oxydes de fer...).
- Le cuivre provient principalement de l'utilisation de fongicides récurrents à base de sulfate de cuivre. 53% des fortes teneurs dans les sols se retrouvent dans des zones occupées par des vignes et des vergers.

- Le mercure est émis lors de combustions de déchets ou de combustibles fossiles. Très volatil, il est absorbé par les matières organiques et s'accumule donc dans les chaînes alimentaires. La quasi-totalité des apports de mercure dans les sols provient de l'épandage de déjections animales (50%), de boues et de composts (17%) et de retombées atmosphériques (21%).
- Le nickel relâché dans l'air (industries, incinérateurs de déchets...) se dépose sur les sols et peut rejoindre les eaux souterraines dans les sols acides.
- Le plomb est un des principaux contaminants de l'environnement. Très largement employé pour la fabrication de canalisation ou dans les peintures, son utilisation a baissé depuis 1950 en raison de sa toxicité. Il existe encore aujourd'hui dans des bâtiments anciens des traces de peinture au plomb, et d'anciens réseaux de plomberie non remplacés. Au fil du temps, le plomb des canalisations s'érode et contamine l'eau entraînant de graves troubles : le saturnisme.
- Le zinc est utilisé dans la protection contre la corrosion du fer et des aciers. Il est rejeté par les exploitations minières, la combustion du charbon, des déchets et de l'industrie de l'acier. Cependant, 80 % de zinc retrouvé sur les sols sont attribués aux déjections animales, en raison des compléments alimentaires utilisés dans les élevages (bovins, porcins ou de volatiles).

2. Contamination des sols par les Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAP)

Les HAP font partie des Polluants Organiques Persistants (POP). Ils résultent de la combustion incomplète de matériaux : charbon, pétrole, gaz, bois. Toxiques, ils sont en général peu dégradables dans l'environnement. Parmi les différentes molécules, cinq présentent des concentrations supérieures au seuil de quantification pour plus de la moitié des sites analysés : benzo(b)fluoranthène, fluoranthène, pyrène, indeno(1,2,3-cd)pyrène et phénanthrène.

3. Contamination des sols par les pesticides

L'utilisation pendant des décennies de pesticides organochlorés, comme le lindane et la chlordécone, a contaminé les sols de manière diffuse.

Malgré son interdiction en 1998, les résidus de lindane persistent dans les parties superficielles des sols de la métropole. Selon la nature du sol, le climat et la profondeur d'enfouissement, la dégradation du lindane peut prendre jusqu'à plus de 40 ans. Les teneurs se graduent entre 0.16 et 5 µg/kg de terre. Les valeurs les plus élevées se retrouvent dans les zones de culture et d'élevage intensif (volailles, porcins) où il était utilisé comme antiparasitaire.

4. Contamination des sols par la radioactivité artificielle

Les sols de l'est de la France sont le réservoir principal de césium 137 à la suite des dépôts de l'accident de Tchernobyl (1986). Il se fixe sur les minéraux argileux, peut se remobiliser sous l'effet de l'érosion, rejoindre l'eau du sol et être assimilé par les organismes vivants (végétaux notamment les champignons). Les niveaux en France sont très inférieurs à ceux observés dans des pays de l'Europe de l'Est.

5. Contamination des sols par les déchets

De différentes formes, un déchet désigne globalement tout ce qui n'est plus utile et qui est destiné à l'élimination. Il se définit comme « *toute substance ou tout objet, ou plus généralement tout bien meuble, dont le détenteur se défait ou dont il a l'intention de se défaire.* » (Article L.541-1-1 du code de l'environnement) (21)

Ils sont générés par tous : simples restes alimentaires, verre, plastique, emballage, encombrants (vieux meubles, matelas, électroménagers...). Le tri des déchets au quotidien et l'acheminement en déchetterie permettent une meilleure gestion. Ils sont ensuite mis en décharge, incinérés ou recyclés selon leur nature. En fonction du degré de dangerosité pour l'environnement et pour la santé, certains déchets sont gérés de manière spécifique comme les déchets de produits chimiques ou radioactifs (uranium, radium, plutonium...).

En 2020, La France a produit 310 millions de tonnes de déchets de toute nature confondue. La pollution résulte de la capacité, ou pas, à gérer le nombre croissant de déchets toxiques déversés directement ou accidentellement dans l'environnement.

Une fois le sol pollué, il est très difficile pour la terre de retrouver son état de base, car certains polluants ne se décomposent pas.

En 2018, 6800 sites et sols pollués ou potentiellement pollués sont recensés en raison du passé industriel en France. Les sites et sols les plus pollués regroupent les anciennes régions minières et les régions les plus urbanisées. Les autres régions sont plutôt agricoles.

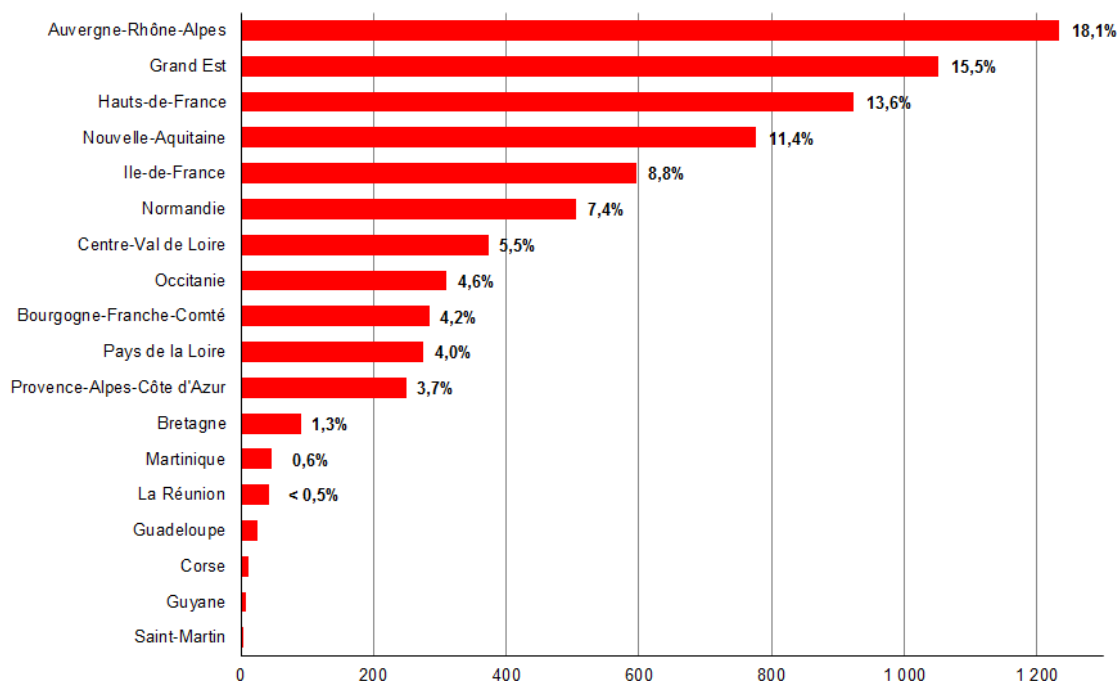


Figure 4 : Nombre de sites et sols pollués par région

Source : MTES/DGPR, Basol au 4 juillet 2018

La réglementation relative à la pollution des sols est légiférée à tous les niveaux. Elle est abordée dans de nombreux codes : environnement, santé publique, urbanisme, rural, industrie, consommation...

Les conséquences de la pollution sont nombreuses : déclin de la biodiversité, diminution de la fertilité, empoisonnement de nappes souterraines, accélération du changement climatique. Tout ceci a une incidence directe sur la santé.

La stratégie de prévention des pouvoirs publics est de :

- limiter les pollutions à venir (renforcement des réglementaires agricoles, régulation des installations d'industries ...);
- mettre en sécurité les sites contaminés et soutenir des programmes de réhabilitation de ces sols ;
- limiter l'artificialisation des sols, préserver les espaces verts en ville et encourager le reboisement ;
- proposer des traitements appropriés des déchets ;
- transférer le coût de traitement et de dépollution aux entreprises concernées ;
- inciter la population à adopter un comportement plus soucieux de l'environnement (tri des déchets, utilisation des transports en commun ou écologiques...) (22).

De la pollution des sols, résulte la pollution des eaux.

I.2.3. Le milieu : Eau

L'eau est le fondement même de la vie. Ses usages à des fins alimentaires (boissons, cuisine...), domestiques (entretien, hygiène corporelle...), de loisirs (baignade...) ou comme matière première industrielle, agricole, artisanale et énergétique démontrent bien son importance capitale.

Les sources de pollution de l'eau proviennent des eaux usées et des eaux d'égouts (effluents urbains et industriels...), ainsi que les eaux de ruissellement en zones rurales et urbaines, les retombées atmosphériques, les épandages, etc. (23).

Les agents contaminants des ressources en eau sont d'ordre microbiologique et chimique.

Les polluants microbiologiques (bactéries, virus, parasites) proviennent majoritairement des excréments humains et animaux. Ils se retrouvent dans les sources d'eau, et par une absence efficace de filtration, dans l'eau de distribution. Des micro-organismes comme les parasites sont plus résistants à certains systèmes de désinfection utilisés dans le traitement des eaux, et peuvent être responsables de gastro-entérites aiguës chez les consommateurs.

Les polluants chimiques ont diverses origines. Un produit chimique est « *une solution, un solide ou un gaz, contenant un ou plusieurs composés chimiques, organiques ou non.* » (24)

1. Les macropolluants

Le terme macropolluant regroupe « *des composés ou famille de composés présents dans le milieu aquatique en concentrations significatives (de l'ordre du mg/L ou du g/L) avec des effets négatifs sur le vivant.* » (25)

- Les nitrates : l'essentiel de leur présence réside par le fait du surplus entre les apports de nitrates contenus dans les engrais et la consommation réelle des plantes. Cet excès dans le sol se retrouve dans les eaux souterraines par lixiviation, ou peut être entraîné vers les eaux de surfaces par ruissellement. La pollution par nitrates est la principale cause d'eutrophisation des eaux. La directive européenne 91/676/CEE, dite Nitrates, a pour but de réduire la pollution des eaux par les nitrates d'origine agricole et l'eutrophisation (26).
- Les phosphates : utilisés dans les engrais agricoles et dans l'industrie chimique, ils se retrouvent dans les sols. Quant aux phosphates contenus dans les détergents, ils se concentrent dans les eaux usées urbaines. Pour cette raison, le règlement européen CE 648/2004 du 31 mars 2004 modifié en 2012 impose aux fabricants de produits lessiviels une limitation des phosphates et composés du phosphore (26).

2. Les micropolluants

Un micropolluant peut être défini comme « *une substance indésirable détectable dans l'environnement à très faible concentration ($\mu\text{g/L}$ voire ng/L). Sa présence est, au moins en partie, due à l'activité humaine et peut, à ces très faibles concentrations engendrer des effets négatifs sur les organismes vivants en raison de sa toxicité, de sa persistance et de sa bioaccumulation.* » (27)

Le risque pour la santé résulte de l'exposition faible et chronique de cette micropollution. Les progrès techniques de détection ont permis de mettre en avant la question des micropolluants dans l'eau, « de rendre visible » ces micropolluants invisibles.

- Les micropolluants organiques sont très nombreux. Il est difficile d'en dresser la liste exhaustive. Pour la plupart, ce sont des produits de synthèse : solvants, plastifiants, détergents, désinfectants, conservateurs, produits de combustion (HAP, dioxines), biocides et pesticides, hormones synthétiques ou naturelles, substances médicamenteuses...
- Les micropolluants minéraux concernent principalement des métaux. Ils se trouvent à l'état naturel dans les sols et roches et sont indispensables à la vie à faibles doses (oligo-éléments). En revanche ils sont toxiques à forte quantité. Les métaux suivis sont le cadmium, le mercure, le cuivre, le chrome, le zinc, le nickel, le plomb... Les concentrations retrouvées de composés minéraux sont la conséquence d'activités anthropiques (28).

L'assainissement a pour fonction de collecter les eaux usées, puis de les débarrasser des pollutions dont elles sont chargées, avant de rejeter l'eau ainsi traitée dans le milieu naturel. Cependant les stations d'épuration n'ont pas été conçues pour traiter de tels micropolluants.

Malgré le suivi des composés chimiques les plus dangereux dans les eaux, des substances échappent à la veille et particulièrement les micropolluants dont les effets « cocktail » restent mal connus. L'état des eaux n'est apprécié qu'à partir d'une liste relativement restrictive, au regard du nombre considérable de micropolluants existants. Une des principales préoccupations est le mélange de substances chimiques à faibles concentrations qui, en se combinant entre elles, présentent un risque pour la santé.

« Dans l'environnement, les produits chimiques pénétrant dans les eaux de surface, peuvent se mélanger aux sels minéraux naturels et aux composés organiques, ainsi qu'aux éléments nutritifs provenant des eaux usées, des eaux de ruissellement agricoles et d'autres eaux usées. Les produits chimiques qui se retrouvent dans l'eau à cause des émissions atmosphériques s'ajoutent au mélange. » (29)

Produit / Agent pathogène	Maladies	Risque en France	Rôle de l'eau distribuée en France	Population à risque
Microbes entériques	Gastro-entérites, hépatite A, ulcère et cancer de l'estomac	Localement préoccupant	Faible moyen selon le lieu	Populations alimentées par des très petites unités de distribution (campagne, montagne). Personnes immunodéprimées
Légionelles et plus particulièrement L. pneumophila	Légionellose	1 500 cas annuels	10 à 30% (douche)	Personnes âgées ou immunodéprimées, fumeurs...
Sous-produits de désinfection	Cancers colorectal, de la vessie	Localement préoccupant, en régression	~100 %	Populations alimentées par des eaux de surface (retenue, lacs, rivière) ; fœtus
Arsenic	Cancers de la vessie, du rein, de la peau, du poumon	Localement préoccupant, en régression	~100 %	Certaines populations d'Auvergne, de Savoie...
Plomb	Saturnisme (retard mental...)	Faible	Faible actuellement	Enfants ; Populations précaires (exposition par les peintures anciennes...), foyers alimentés par des canalisations en plomb et une eau peu minéralisée (Vosges...)
Nitrates (NO ₃)	Méthémoglobinémie	Absence de cas rapportés	Faible à moyen	Nourrissons, femmes enceintes
Pesticides	Cancers, effets reprotoxiques, effets neurotoxiques	Risque non établi (exposition environnementale)	Très faible, exposition essentiellement par les aliments	Agriculteurs, particuliers utilisateurs (plantes...), résidents proche de zones d'épandage
Résidus de médicaments	Aucun effet spécifique connu à ce jour	Risque non établi	Très faible	

Figure 5 : Risques sanitaires liés à l'eau potable

Source : Santé publique France, quelles sont les risques liés à la pollution de l'eau, juin 2023

Dans la perspective de faire face à la multitude de polluants dans les eaux, les pouvoirs publics organisent leurs actions autour de Plans nationaux :

- le Plan national de lutte contre les polychlorobiphényles (PCB), qui cible la réduction des rejets de PCB (2008) ;
- le Plan national sur les micropolluants (2010-2013), qui vise plus précisément les micropolluants chimiques ;
- le Plan national sur les résidus de médicaments, qui anticipe le risque éventuel pour l'homme (2010-2015). En effet, du fait de sa fonction thérapeutique, le micropolluant de médicament est à distinguer des autres micropolluants chimiques présents dans l'eau.

Finalement, ces trois plans se retrouvent regroupés dans le deuxième plan micropolluants (2016-2021). Il a pour vocation de recenser toutes les molécules susceptibles de polluer les ressources en eau et de limiter l'apport de polluants, via les cours d'eau, au milieu marin. Il contribue à répondre aux objectifs de bon état des eaux, fixés par la directive cadre sur l'eau (DCE) et participe à ceux de la directive cadre stratégie milieu marin (DCSMM) (26).

Pour conclure, l'environnement au sens large est constitué par l'ensemble du milieu dans lequel l'être humain vit et aux conditions de vie et de travail. Plusieurs dimensions individuelles et collectives sont en jeu. Des méthodes de mesure de pollution spécifique des milieux existent. Toutefois, une appréciation globale est nécessaire pour estimer la quantité de polluants qui pénètre réellement dans le corps humain.

I.3. La santé environnementale

La santé environnementale est le résultat de la combinaison de deux concepts : santé et environnement.

Une définition de la santé environnementale est donnée par l'OMS en 1994 lors de la conférence d'Helsinki (30) : « *La santé environnementale comprend les aspects de la santé humaine, y compris la qualité de la vie, qui sont déterminés par les facteurs physiques, chimiques, biologiques, sociaux, psychosociaux et esthétiques de notre environnement. Elle concerne également la politique et les pratiques de gestion, de résorption, de contrôle et de prévention des facteurs environnementaux susceptibles d'affecter la santé des générations actuelles et futures.* »

En d'autres termes, elle prend en compte les facteurs environnementaux constituant les déterminants de l'état de santé d'une population : l'ensemble des effets sur la santé de l'être humain dus à ses conditions de vie, à la contamination des milieux (air, sol eau...) et aux changements climatiques.

L'OMS formule « *Environnement d'aujourd'hui, santé de demain* ». Par conséquent, le retentissement de l'altération de l'environnement sur la santé est une préoccupation commune de la santé et de l'écologie.

I.3.1. Quelques repères historiques

La thèse d'un lien entre santé et environnement n'est pas nouvelle (31). Effectivement, Hippocrate (V^{ème} siècle avant notre ère), père de la médecine, précisait dans son traité « *Airs, eaux, lieux* » que, « *pour approfondir la médecine, il faut considérer d'abord les saisons, connaître la qualité des eaux, des vents, étudier les divers états du sol et le genre de vie des habitants.* »

Deux mille ans plus tard, Ramazzini (Italie, 1633-1714), précurseur de la santé au travail en introduisant des règles d'hygiène et de sécurité, complète l'idée avancée par Hippocrate, en s'intéressant aux métiers qu'exercent les malades.

Ensuite, au milieu du XIX^{ème} siècle, Villermé (France, 1782-1863), précurseur de la sociologie et concepteur de la médecine du travail, est à l'origine de la première loi limitant le travail des enfants dans les manufactures. De même, il établit le lien entre mortalité et pauvreté : logement insalubre et choléra.

Virchow (Allemagne, 1821-1902), fondateur de la pathologie cellulaire, met quant à lui en évidence l'impact combiné de la famine et du typhus. Il met en lumière le lien entre habitat, bien-être, et maladies (32).

Snow (Grande-Bretagne, 1813-1858), pionnier dans le domaine de l'hygiène et de la santé publique, déduit que l'eau pourrait être le vecteur de l'épidémie du choléra à Londres en 1855, et ce bien avant l'identification du vibrion cholérique.

Ces événements soulignent la nécessité d'une « médecine sociale », en d'autres termes, d'une santé publique qui mit en place des plans d'actions sur l'environnement (eau, égouts, ramassage des déchets, logement, éducation à l'hygiène...). Permettant ainsi une baisse de trois quart de la mortalité due aux maladies infectieuses, avant même la découverte des vaccins et des antibiotiques.

Après la seconde guerre, le modèle biomédical devient majeur : assurance maladie, transformation des hôpitaux et innovation thérapeutique. La santé publique se consacre alors à des actions relevant du comportement individuel (tabagisme par exemple).

Les maladies chroniques issues d'un environnement moderne sont au cœur des débats et préoccupent l'OMS (2005), les qualifiant comme « *le grand défi pour le développement de la santé au XXI^{ème} siècle.* » Cette problématique concerne également les affections de longue durée comme le cancer, d'où la nécessité de porter une attention particulière à la qualité de l'environnement.

Malgré les progrès techniques et scientifiques de l'homme, des effets sanitaires associés à des polluants biologiques, chimiques et physiques existent, ce qui justifie la nécessité de placer la santé environnementale comme un axe majeur au sein du domaine de la santé publique.

Le droit à la santé semble compromis par la dégradation de l'environnement. Une forte demande de précaution émerge à cause des crises sanitaires médiatisées et de la connaissance des niveaux de pollution, tant de la part de professionnels que de la population elle-même, qui expriment l'urgence à gérer les risques environnementaux.

Par ailleurs, la politique de l'environnement s'organise à l'échelle européenne. Depuis 1972, les Programmes d'Action pour l'Environnement (PAE) fournissent les principes généraux assurant un cadre commun, comme le principe de précaution, de prévention et de correction de la pollution à la source et le principe du « pollueur-payeur. » Ces principes sont d'ailleurs intégrés dans le code de l'environnement (33).

Le 8^{ème} PAE (2021-2030) a pour objectif à long terme que, « *au plus tard en 2050, les personnes vivent bien, dans les limites de notre planète, dans une économie du bien-être où rien n'est gaspillé, où la croissance est régénérative, où la neutralité climatique dans l'Union est assurée et où les inégalités ont été considérablement réduites.* » (34)

Parmi les thématiques de ce programme sont abordées la réduction rapide des émissions à effet de serre, l'objectif de « zéro pollution » (air, eau, sol), la protection et la préservation de la biodiversité en améliorant l'état des écosystèmes et en luttant contre la dégradation des sols.

I.3.2. La notion d'exposition et d'exposome

L'impact de la pollution chimique sur l'homme dépend surtout du type de polluant, de la dose et de la durée d'exposition. Le nombre de molécules chimiques qui contaminent tous les milieux ne cesse de progresser. Il s'y rajoute les métabolites, ainsi que les produits de dégradation de ces composants chimiques. Les étudier chacun d'entre eux, un à un, dans divers milieux et en déterminer le temps d'exposition et les doses, complexifient la situation en raison de données toxicologiques insuffisantes.

L'exposition (selon le Larousse) est « *l'état de quelqu'un, de quelque chose qui est soumis à l'influence, à l'action de quelque chose.* » (35)

Il s'agit du degré de contact de l'homme avec les agents présents dans le milieu générant des interactions diverses. A cela s'ajoute la notion de temps. Ces facteurs environnementaux peuvent être aigus, chroniques, discontinus, continus ou se succéder.

Des méthodes indirectes (exemple : questionnaire sur les lieux d'habitation ou de travail...) donnent matière à comparaison à partir d'échelle de type : non exposé, peu exposé, moyennement exposé ou très exposé.

Les méthodes directes, quant à elles, se basent sur des mesures biologiques des fluides ou des tissus pour quantifier l'agent toxique quelle que soit la source d'exposition.

Cependant, l'ensemble de ces procédés ne contribue pas à avoir une vision globale de l'impact de l'environnement sur la santé. Ainsi qu'en est-il de la dose de substance active nocive et de la durée d'exposition susceptibles de dégrader le bon fonctionnement d'un organe ou système ? (36)

Afin de mieux comprendre l'influence de toutes les expositions, le concept d'exposome est abordé pour la première fois par Wild (2005). Basé sur l'épidémiologie moléculaire par le développement de biomarqueurs d'exposition, il propose de compléter le génome avec un « exposome » (37).

L'exposome regroupe toutes les expositions extérieures et environnementales aux agents chimiques, physiques, biologiques en y associant les facteurs psychoaffectifs, socio-économiques et le mode de vie que subit un organisme humain tout au long de sa vie, y compris en période prénatale, complétant ainsi l'effet du génome.

Au contraire du génome, l'exposome est variable et évolutif dans le temps. Des biomarqueurs d'exposition sont déjà utilisés en épidémiologie des maladies infectieuses et cancéreuses. Les technologies de la transcriptomique, de la protéomique et de la métabolomique, appliquées à la compréhension des mécanismes pathologiques et au diagnostic, peuvent être utilisées pour évaluer plus précisément l'impact de l'environnement. Ceci, par l'identification d'empreintes, de traces spécifiques à partir d'un large panel de mécanismes d'action génotoxiques et non génotoxiques.

In fine, l'exposome est l'analyse des facteurs de risque multidimensionnels, non génétiques, liés à l'environnement dans lequel un individu vit. Cet ensemble de facteurs est considéré comme un tout en y associant le facteur temporel, plutôt que de prendre en compte l'effet de chacun séparément sur l'organisme. Des facteurs opèrent des effets synergiques, tandis que d'autres se compensent et que le facteur temporel de l'exposition est déterminant.

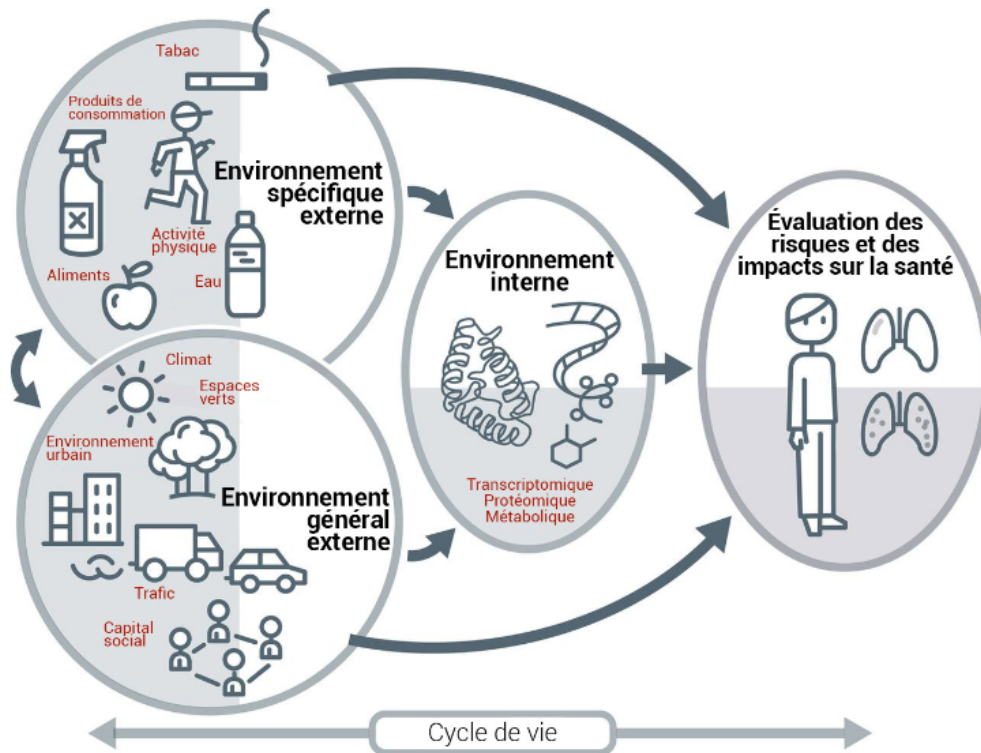


Figure 6 : L'exposome

Source: ISGlobal (Barcelona Institute for Global Health)

Pour caractériser l'exposome, deux méthodes cohabitent (38) :

- L'approche "ascendante" cible chaque catégorie d'exposition selon les milieux externes tels que l'eau, l'air, l'alimentation et le mode de vie... afin de quantifier le niveau d'agent contaminant. Elle permet des interventions rapides en matière de prévention.
- L'approche "descendante" a pour objectif de mesurer les expositions directement dans les milieux internes c'est-à-dire grâce aux fluides biologiques. Toutes les expositions sont mises en évidence à partir d'un même échantillon (ex : sang). Ainsi, des études de cohortes prospectives à large échelle permettent d'identifier la particularité des expositions diverses, de développer des biomarqueurs spécifiques et de déterminer les sources d'expositions.

Ces deux approches ne doivent pas se concurrencer, mais s'additionner dans le seul but d'appréhender les exposomes individuels.

Être en mesure d'accéder à l'ensemble des paramètres d'un exposome ainsi défini est difficile. C'est la raison pour laquelle il est souvent restreint à un champ spécifique (ex : exposome chimique).

I.3.3. Règlementation

Dans la volonté de protéger la population de tous ces facteurs potentiellement nuisibles pour la santé, la charte de l'environnement de 2004 est intégrée dans le préambule de la

constitution française par la loi constitutionnelle n° 2005-205 du 1 mars 2005 relative à la Charte de l'environnement (39).

« Le peuple français proclame solennellement son attachement aux Droits de l'homme et aux principes de la souveraineté nationale tels qu'ils ont été définis par la Déclaration de 1789, confirmée et complétée par le préambule de la Constitution de 1946, ainsi qu'aux droits et devoirs définis dans la Charte de l'environnement de 2004. » (40)

L'idée est d'affirmer une troisième génération de droits et devoirs relatifs à l'environnement, au même titre que les deux premières générations de droits de l'Homme, civils et politiques puis économiques et sociaux.

Les droits proclamés sont les suivants : *« Chacun a le droit de vivre dans un environnement équilibré et respectueux de la santé. » (art 1) et « Toute personne a le droit, dans les conditions et les limites définies par la loi, d'accéder aux informations relatives à l'environnement détenues par les autorités publiques et la participation à l'élaboration des décisions publiques ayant une incidence sur l'environnement. » (art 7)*

Quant aux devoirs, ils se présentent comme : le devoir de préservation et d'amélioration de l'environnement (art 2) ; le devoir de prévenir les atteintes portées ou à défaut d'en limiter les conséquences (art 3) ; le devoir de réparation des dommages causés (art 4) ; le devoir de précaution, par la mise en œuvre de procédures d'évaluation des risques (art 5) ; le devoir de promotion du développement durable (art 6) ; et pour finir les objectifs en matière d'éducation et de formation à l'environnement (art 8), de recherche et d'innovation (art 9) et celle de l'action européenne et internationale de la France (art 10).

Face à la menace que peut représenter l'environnement sur la santé humaine, pour la première fois en France, la relation entre santé et environnement est introduite, par la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (41).

Cette loi fixe les objectifs pour réduire la mortalité, la morbidité évitable et la disparité régionale. L'amélioration de la santé relève de la responsabilité de l'État. Pour cela, elle s'appuie sur des Plans Nationaux successifs. Chaque Plan National Santé Environnement (PNSE) se décline en Plans Régionaux Santé Environnement (PRSE), qui sont mis en œuvre par les services déconcentrés de l'État, les Agences Régionales de Santé (ARS), les Conseils Régionaux, ainsi que les autres collectivités territoriales. Cette organisation permet de s'accorder au plus près des enjeux spécifiques locaux (42).

Les PNSE n'ont pas vocation à se substituer aux autres plans (Plan Cancer, Plan national de lutte contre les polychlorobiphényles (PCB), Plan national sur les résidus de médicaments, Plan national sur les micropolluants, Plan Ecophyto, Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens, Plan qualité de l'air intérieur, Plan national de réduction des émissions de polluants atmosphériques, Plan chlอร์ดécone, etc.), ni à les regrouper, mais plutôt à établir des priorités, car ils se situent au croisement des politiques publiques en matière de santé et d'environnement.

L'ensemble des actions du PNSE 1, (43) (2004-2008) visent à identifier les principales problématiques en santé environnementale, afin de répondre aux préoccupations et

interrogations de la population, sur les risques sanitaires de certains polluants de l'environnement, en référence des droits évoqués dans la Charte de l'environnement.

Il pourvoit à trois objectifs prioritaires :

- Garantir un air et une eau de bonne qualité : réduire les émissions de particules diesel par les sources mobiles ; réduire les émissions aériennes de substances toxiques d'origine industrielle ; assurer une protection de la totalité des captages d'eau potable ; mieux connaître les déterminants de la qualité de l'air intérieur ; mettre en place un étiquetage des caractéristiques sanitaires et environnementales des matériaux de construction.
- Prévenir les pathologies d'origine environnementale et notamment les cancers : réduire les expositions professionnelles aux agents cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques ; renforcer les capacités d'évaluation des risques sanitaires des substances chimiques dangereuses ; renforcer les connaissances fondamentales des déterminants environnementaux et sociétaux de la santé des populations et le développement de nouvelles méthodes en sciences expérimentales.
- Mieux informer le public et protéger les populations sensibles : faciliter l'accès à l'information en santé-environnement ; réaliser une étude épidémiologique sur les enfants ; améliorer la prévention du saturnisme infantile, le dépistage et la prise en charge des enfants intoxiqués ; réduire l'incidence de la légionellose.

Le PNSE 2, (44) (2009-2013) s'inscrit dans la continuité du PNSE 1, et décline les engagements du Grenelle de l' Environnement (2009). Il s'insère dans une approche de précaution, au sens donné par la charte de l'environnement (art 5), qui prévoit que *« lorsque la réalisation d'un dommage, bien qu'incertaine en l'état des connaissances scientifiques, pourrait affecter de manière grave et irréversible l'environnement, les autorités publiques veillent, par application du principe de précaution et dans leurs domaines d'attributions, à la mise en œuvre de procédures d'évaluation des risques et à l'adoption de mesures provisoires et proportionnées afin de parer à la réalisation du dommage. »*

Il se traduit alors par deux axes forts :

- Réduire les expositions responsables de pathologies à fort impact sur la santé (cancers, maladies cardiovasculaires, pathologies respiratoires, neurologiques...). Les actions entreprises ciblent les actions suivantes : Plan particules (engagements 149 et 151 du Grenelle) ; réduire les substances toxiques dans l'air et dans l'eau ; qualité de l'air intérieur ; réduire l'exposition aux substances ayant un effet cancérigène, mutagène ou reprotoxique en milieux de travail ; améliorer la santé en agissant sur les modes de transports (engagement 138B du Grenelle) ; protéger la population des contaminations liées à l'eau ; réduire l'exposition au radon et à l'amiante ; améliorer le dispositif de surveillance et d'alerte des risques émergents ; contribuer à la recherche ; rationaliser les conditions et pratiques d'expertise scientifique ; développer la formation et l'information.

- Réduire les inégalités environnementales, dont l'objectif est d'identifier les populations les plus vulnérables en fonction de leur âge, de l'état de santé particulier de chacun, du contexte socio-économique et de l'altération de l'environnement sur le territoire : protéger la santé et l'environnement des enfants (participe à l'engagement 140 du Grenelle) ; protéger la santé et l'environnement des personnes vulnérables du fait de leur état de santé ; lutter contre l'habitat indigne ; identifier, et renforcer la gestion des zones et sites pollués (participe à l'engagement 140 du Grenelle) ; diminuer l'impact du bruit.

A la suite, la nouveauté du PNSE 3, (45) (2015-2019) consiste en la volonté de prendre en compte toutes les sources d'exposition ou de pollution, ainsi que l'interaction entre polluants susceptibles d'altérer la santé, en intégrant le développement de nouveaux concepts scientifiques et, en particulier, celui d'exposome (PNSE 3 - Chapitre II). Cette démarche globale permet de faire le lien entre l'approche par milieu et, l'approche par pathologie développées dans le PNSE 2.

La notion d'exposome est également reconnue par ailleurs dans la législation à travers la Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé. « *La politique de santé comprend : la surveillance et l'observation de l'état de santé de la population et l'identification de ses principaux déterminants, notamment ceux liés à l'éducation et aux conditions de vie et de travail. L'identification de ces déterminants s'appuie sur le concept d'exposome, entendu comme l'intégration sur la vie entière de l'ensemble des expositions qui peuvent influencer la santé humaine.* » (Art L1411-1) Code de la santé publique (46)

Le PNSE 3 s'articule autour de quatre grands enjeux :

- Des enjeux de santé posés par les pathologies en lien avec l'environnement : mieux comprendre et prévenir les cancers en relation avec les expositions environnementales (amiante, radon) ; prévenir les effets sanitaires liés à l'exposition à certaines espèces végétales ou animales ; mieux prendre en compte le rôle des expositions environnementales dans l'augmentation de certaines maladies (maladies métaboliques, maladies reproductives, obésité...) ; mieux prendre en compte les risques accrus d'épidémies de maladies transmises par des vecteurs dans un contexte de changement climatique.
- Des enjeux de connaissance des expositions et des leviers d'action : établir le lien entre la contamination des milieux, les biomarqueurs d'exposition et les données de santé ; établir le corpus d'indicateurs permettant d'obtenir une vision globale (Exposome) ; caractériser les expositions à l'échelle des territoires en tenant compte des inégalités de vulnérabilité des populations ; utiliser les données et mieux détecter les émergences ; mieux connaître et gérer les risques dans un contexte d'incertitude.
- Des enjeux de recherche en santé environnement : organiser une recherche multidisciplinaire ; soutenir et poursuivre les programmes de recherche (perturbateurs endocriniens, qualité de l'air, gestion des sols, relation entre pesticides et santé, nanomatériaux, santé et biodiversité).

- Des enjeux pour les actions territoriales, l'information, la communication et la formation : promouvoir et accompagner les initiatives locales en cohérence avec le PNSE ; renforcer l'information, la communication et la formation.

Actuellement, le PNSE 4 (47) (2021-2025) est le seul à s'intituler « un environnement, une santé. »

Il vise ainsi à « *permettre à chacun d'être acteur de son environnement et de sa santé, c'est-à-dire de mieux comprendre et mieux connaître les risques auxquels il est exposé afin de mieux agir au quotidien, par des actions concrètes et immédiates, pour réduire son exposition et ses impacts sur les écosystèmes.* »

Il s'inscrit dans des attentes citoyennes de plus en plus fortes. Un français sur trois se dit préoccupé par la dégradation de l'environnement. De plus, la crise sanitaire de la Covid-19 a remis en question le lien étroit entre santé humaine, santé animale et santé de l'environnement.

Le PNSE 4, s'engage autour du concept « *Une seule santé* » ou « *One health* » dans une approche unifiée où santé publique, animale et environnement sont intégrés.

Il comporte quatre axes prioritaires :

- S'informer, se former et informer sur l'état de notre environnement et les bons gestes à adopter pour notre santé et celle des écosystèmes : connaître l'état de son environnement et les bonnes pratiques à adopter ; identifier les substances dangereuses pour la santé et l'environnement dans les objets du quotidien ; être mieux informé sur la bonne utilisation des produits ménagers et leur impact ; informer les propriétaires d'animaux sur l'utilisation des produits biocides ; approfondir les connaissances des professionnels sur les liens entre l'environnement et la santé ; se renseigner sur les conseils de prévention avant et après la grossesse ; informer et sensibiliser les jeunes à la santé environnementale.
- Réduire les expositions environnementales affectant la santé humaine et celle des écosystèmes sur l'ensemble du territoire : maîtriser l'exposition aux ondes électromagnétiques et améliorer la connaissance des impacts sanitaires ; réduire les nuisances liées à la lumière artificielle ; prévenir et agir dans les territoires concernés par la pollution des sols ; prévenir les impacts sanitaires des espèces nuisibles par des méthodes compatibles avec la préservation de l'environnement ; mieux comprendre et prévenir les cas de légionellose ; mieux gérer les risques sanitaires et environnementaux des nanomatériaux ; améliorer la qualité de l'air intérieur ; réduire l'exposition au bruit.
- Démultiplier les actions concrètes menées par les collectivités dans les territoires : créer une plateforme collaborative pour les collectivités et renforcer l'expertise des territoires pour réduire les inégalités sociales et territoriales en santé environnement ; renforcer la sensibilisation des urbanistes et aménageurs des territoires pour mieux prendre en compte la santé environnement.

- Mieux connaître les expositions et les effets de l'environnement sur la santé des populations et sur les écosystèmes : créer un espace commun de partage de données environnementales pour la santé, le Green Data for Health ; structurer et renforcer la recherche sur l'exposome et mieux connaître les maladies liées aux atteintes à l'environnement ; surveiller la santé de la faune terrestre et prévenir les zoonoses.

L'influence de tous les facteurs environnementaux au sens large sur la santé, s'avère très sophistiquée. Les lois, arrêtés, plans, qui encadrent la santé environnementale sont issus de plusieurs droits (environnement, santé...). Dans ce cas, il est utopique d'envisager l'existence d'un seul cadre réglementaire de référence.

Cette complexité soulève la question du périmètre d'application ou de logique de gestion, notamment sur les critères concrets d'opérationnalité à court, moyen, long terme et de financement des mesures à entreprendre.

Le nombre important des références législatives, réglementaires et des recommandations s'apparenterait-il plus à une faiblesse qu'à une force en l'état ?

Par ailleurs, l'écart de temps entre l'avancée des connaissances scientifiques et leur possible utilisation dans un champs législatif, rend bien souvent caduque une loi à peine née.

II. Le médicament

II.1. L'histoire du médicament

La pharmacologie, telle qu'elle est connue aujourd'hui, est issue d'un long héritage à travers des millénaires. L'origine du médicament est aussi ancienne que l'humanité. Les pratiques thérapeutiques, d'abord empiriques et d'enseignement oral, deviennent plus méthodiques par la transmission écrite. La frontière entre l'art de la médecine et l'art de la pharmacie est difficile à distinguer pendant des siècles.

- **La période de la préhistoire**

Dès le commencement, l'Homme a eu besoin de se soigner. Les premiers remèdes à base de plantes et d'extraits d'animaux sont empreints d'une auréole mystique. Outre l'usage de leurs vertus médicinales, les sorciers guérisseurs se servent également de drogues lors de rites, pour entrer en transes afin de contacter les esprits, et accéder à la sagesse et à la connaissance.

- **La période de l'antiquité**

L'antiquité est caractérisée par le règne de grandes civilisations où émergent des médecins, philosophes, botanistes...

L'apparition de l'écriture est la source de grands changements. En Mésopotamie, la première pharmacopée au monde est retrouvée sur la tablette sumérienne de Nippur, où sont décrites en écriture cunéiforme des substances des règnes minéral, animal et végétal. Ainsi, plusieurs recueils précisent des potions, cataplasmes ou remèdes préconisés en leur temps.

- **En Egypte**

La maladie est la manifestation de la possession surnaturelle. Les prêtres égyptiens détiennent les secrets de la nature et du divin. Ils disposent de moyens thérapeutiques divers et d'incantations magiques, comme en témoignent plusieurs papyrus. Parmi ces recettes, des préparations complexes sont recensées : collyres, gargarismes, potions, infusions, pilules, suppositoires, inhalations... Les substances sont d'origine végétale (aloès, ricin, figue, saule...), minérale (albâtre, ocre jaune, antimoine, sulfure d'arsenic...), animale (graisse, lait, sang, foie, excréments...) voire humaine, comme l'urine de femme.

- **En Grèce**

Les guérisseurs forment la caste des Asclépiades, dont l'origine est le dieu de la médecine Asclépios. Sa fille Hygie, déesse de la Santé, est représentée en tenant une coupe à la main dans laquelle vient boire un serpent. Les symboles que sont la coupe et le serpent deviendront l'emblème de la pharmacie en France, comme dans de nombreux autres pays.

Hippocrate, (460 – 377 avant notre ère) est le précurseur d'une méthode d'observation clinique. Il pose le principe des causes des maladies, se basant sur des signes cliniques, l'état et le ressenti du patient.

Avec cette première littérature médicale associée à une pharmacopée, le *corpus hippocraticum* basée sur l'expérience, se soustrait aux crédits religieux et magiques.

Les progrès en anatomie se développent, et les premières écoles de médecine s'ouvrent. La plupart des thérapeutiques sont gérées par les médecins mais également par des *pharmacopoles* (droguistes).

- **A Rome**

L'Empire Romain est marqué par de grands noms de la médecine et de la pharmacie. Celse, Pline l'ancien et Dioscoride décrivent la fabrication de nombreux médicaments à base de plantes, d'animaux et minéraux.

Le plus connu est Galien (129-201), médecin d'origine grecque. Il s'adonne à décrire avec soin l'ensemble des connaissances de l'époque. Avec méthode, il propose les bases de l'allopathie et devient le premier à codifier l'art de la préparation de substances actives et d'excipients : classification des médicaments selon leur action, poisons et contrepoisons. Ses ouvrages feront références dans les universités durant plusieurs siècles. L'envergure de ses travaux en fait « le père de la pharmacie. » En hommage à son œuvre, « *la Pharmacie Galénique représente la science de la transformation des drogues en médicaments.* » (48)

- **En Gaule**

Les Gaulois ont également une culture médicale et pharmaceutique. Vénéralant des plantes comme le gui, la verveine, le lycopode, la sauge et bien d'autres, les druides détiennent les savoirs des poisons et des plantes curatives, combinant ainsi la nature et les sciences occultes.

Dans le recueil *De medicamentis liber*, destiné à ses fils, Marcellus Burdigalensis, (ou Marcellus de Bordeaux - IV^{ème} siècle) référence pour chaque symptôme un remède, ainsi que son mode de fabrication afin de leur éviter de recourir à des charlatans (49).

• **La période du moyen-âge au XVIII^{ème} siècle**

La société Arabo-perse marque un tournant dans l'histoire de la pharmacie. La médecine arabe se perfectionne sous l'influence des divers savoirs issus des mondes grec, romain, byzantin, perse, indien et asiatique.

Les préparations pharmaceutiques des sayadila (les premières officines), à Bagdad au VIII^{ème} siècle, sont encadrées par des règles strictes. Ainsi et pour la première fois, la pharmacie est présentée comme un art à part entière et bien distincte de la médecine. Cohen El Attar rapporte « *La pharmacie, l'art des drogues et des boissons, est la plus noble des sciences avec la médecine.* » (50)

En France, avec la chute de l'Empire Romain une « période sombre » se dessine, se traduisant par la pauvreté d'avancées et de découvertes scientifiques. Cependant, les acquis subsistent dans les monastères. Les moines bénédictins poursuivent les traditions gréco-romaines en préparant les médicaments à partir des manuscrits conservés. Les apothicaireries des monastères s'établissent partout en Europe du XII^{ème} au XVI^{ème} siècle, où sont soignés aussi bien le corps que l'âme.

De plus, de nombreuses universités voient le jour, notamment Bologne (1123), Montpellier (1180) et Paris (1253). Les médecins ne s'occuperont plus de préparer les médicaments, cette tâche est confiée aux apothicaires (48).

Parmi les personnages importants de cette époque, Paracelse, (1493-1541) médecin, philosophe et alchimiste suisse, est un partisan de la médecine spagirique. Il introduit l'emploi d'une substance chimique appelée « le fluide vital » de la matière. Il est considéré comme le père de la iatrochimie, base de la pharmacopée chimique. Il est à l'origine de la célèbre phrase : « *Tout est poison, rien n'est poison, c'est la dose qui fait le poison.* »

Parallèlement, de nouvelles ressources végétales sont importées grâce à l'exploration des nouveaux continents, comme le quinquina, la salsepareille, le clou de girofle... ainsi que des minéraux qui viennent compléter l'engouement de l'expérimentation des botanistes, alchimistes et chimistes. Ainsi, plusieurs noms s'illustrent dans le domaine de la chimie : Moyse Charas (1619-1698) ou Nicolas Lémery (1645-1715). Mais c'est avec Antoine Lavoisier (1743-1794) que la chimie devient une science à part entière. Il contribue, dans le cadre d'une approche scientifique, à la révolution chimique en expliquant et démontrant les réactions chimiques, et il pose les bases de la stœchiométrie. Il en ressort la célèbre maxime : « *Rien ne se crée, rien ne se perd, tout se transforme.* » (50)

- **L'époque contemporaine**

L'avancée pharmaceutique se poursuit par l'avènement de la chimie organique avec l'amélioration des méthodes expérimentales et instrumentales. De nombreuses substances actives et dérivées de synthèse vont en découler, avec une meilleure connaissance des mécanismes biochimiques. Les notions de pharmacocinétique et de pharmacodynamie apparaissent. Les formes galéniques se développent également, grâce aux progrès mécaniques (50).

L'industrie pharmaceutique va progressivement se mettre en place pour répondre à la demande de médicaments à grande échelle, sans une réelle analyse de leur toxicité à proprement parler à ses débuts. Favorisées par les budgets de recherche et de développement de plus en plus conséquent, les biotechnologies s'immiscent dans la synthèse des médicaments.

Par conséquent la rapidité d'innovation contraint à l'organisation de contrôles graduellement exigeants (critères de fabrication, essais cliniques, pharmacovigilance, AMM...) afin d'assurer la sécurité et la qualité des médicaments dans le système de santé actuel.

II.2. Cadre réglementaire

II.2.1. Définition

D'après l'article L.5111-1 du code de la santé publique (51), le médicament est défini de la façon suivante : « *On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.* »

Le médicament est sous contrôle de :

- l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé (ANSM), qui va agir sur sa mise sur le marché, sur la pharmacovigilance... ;
- la Haute Autorité de Santé, (HAS) qui donnera son avis sur le service médical ;
- le Comité Économique des Produits de Santé, (CEPS) qui fixera son prix ;
- l'Assurance maladie, qui le remboursera ;
- les Ministères de la Santé, de l'Industrie et des Finances.

Un médicament est composé de deux parties : une partie active responsable de ses effets sur l'organisme - le principe actif - principalement obtenue par synthèse chimique ; et une partie inactive composée d'excipients, qui assurera notamment la conservation et la présentation du médicament (52).

II.2.2. Autorisation de mise sur le marché

D'après l'article L.5121-8 du code de la santé publique (53), l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est une autorisation administrative obligatoire pour qu'un médicament puisse être commercialisé sur le marché européen.

Depuis 2007, l'autorisation est délivrée pour une durée de cinq ans et peut ensuite être renouvelée, le cas échéant, sans limitation de durée.

L'AMM ne pourra être obtenue que si le médicament répond à des exigences de qualité, de sécurité et d'efficacité, le tout rentrant en compte dans la balance bénéfique/risque à partir des résultats des études pré-cliniques et des essais cliniques, puis de la surveillance post-AMM.

II.2.2.1. La commission de la transparence de la HAS

Par la commission de la transparence, la HAS (54) donne un avis sur :

- Le Service Médical Rendu (SMR) c'est-à-dire la réponse à la question « est-ce que le médicament à un intérêt ? » (Exemple : meilleur rapport bénéfique/risque).
- L'Intérêt de Santé Publique Rendu (ISPR), d'après la loi de santé Publique d'août 2004 « *Un médicament possède un intérêt de santé publique s'il permet d'améliorer, directement ou indirectement, l'état de santé de la ou d'une population.* »
- L'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR), qui déterminera si le médicament apporte un progrès par rapport aux médicaments déjà présents sur le marché.

II.2.2.2. Le comité économique des produits de santé

Le CEPS, organisme interministériel sous l'autorité des Ministères de la Santé, de l'Économie et de la Sécurité sociale, a pour mission de fixer les prix des médicaments qui seront pris en charge par l'assurance maladie, le suivi des dépenses et la régulation financière des marchés (55).

II.2.2.3. L'évaluation du risque environnemental

L'Agence Européenne des Médicaments (EMA) précise depuis 2006 la nécessité pour toute nouvelle demande d'AMM d'intégrer une Évaluation des Risques pour l'Environnement (ERA), suite à la potentielle toxicité des résidus médicamenteux dans l'environnement (56).

Toute demande d'AMM, pour un médicament humain ou vétérinaire, verra son principe actif étudié, quant à son impact sur la faune et la flore, ainsi que son devenir dans l'environnement et plus particulièrement dans l'eau, milieu le plus exposé. Cette estimation est très globale, elle vise à calculer la concentration environnementale prévisible moyenne du principe actif dans l'environnement (57).

Si cette évaluation des risques pour l'environnement démontre un impact pour l'environnement jugé trop important, la réglementation européenne interdit la mise sur le marché de ce médicament. Ceci est vrai seulement dans le cas de médicaments vétérinaires. Ce qui n'est pas encore le cas pour les médicaments à usage humain (58).

II.2.3. Le règlement REACH

La production de substances chimiques est actuellement estimée à 400 millions de tonnes par an, contre 1 million en 1930.

La part des substances chimiques dangereuses augmentant dans des proportions équivalentes, la Commission Européenne a décidé de prévenir les risques chimiques qu'ils soient à destinées humaine ou environnementale, en créant le règlement européen REACH (enRegistrement, Évaluation et Autorisation des substances CHimiques).

Ce règlement adopté en décembre 2006 et appliqué depuis le 1^{er} juin 2007 (59), a pour but d'améliorer la protection de la santé humaine et de l'environnement, tout en renforçant l'innovation et la compétitivité de l'industrie chimique européenne.

L'objectif de ce protocole REACH est d'évaluer les risques tout au long du cycle de vie du produit, que ce soit sur ses propriétés intrinsèques, toxicologiques, écotoxicologiques ou physico-chimiques (60).

Les différentes étapes du règlement REACH :

1. Enregistrement

L'industrie doit obligatoirement enregistrer les substances qu'elle produit ou qu'elle importe dans une base de données centrale, gérée par l'Agence Européenne des Produits Chimiques (ECHA).

Les industriels doivent fournir des informations sur les propriétés, utilisations et précautions d'emploi de leurs substances chimiques.

2. Évaluation

L'évaluation se déroulera en trois étapes :

- l'évaluation de la conformité des dossiers, qui détermine si les dossiers sont complets et si les informations sur les substances sont suffisantes ;
- l'évaluation des propositions d'essais sur les animaux pour limiter les essais inutiles ;

- l'évaluation des substances pour évaluer toute substance qui semble présenter un risque pour la santé humaine ou animale.

3. Autorisation

Les substances devront être utilisées uniquement en respectant les conditions de l'autorisation. Dans le cas contraire, l'utilisateur devra soumettre une nouvelle demande d'autorisation. Cette dernière garantira la maîtrise des risques résultants des substances préoccupantes ou le remplacement progressif des substances concernées par des produits plus appropriés.

La Commission peut immédiatement suspendre l'autorisation en cas de risque grave pour la santé humaine ou l'environnement.

4. Restriction

Cette ultime étape octroie aux États membres ou à la Commission européenne le droit d'intervenir, en cas de risque inacceptable pour la santé ou l'environnement malgré l'autorisation précédente. Cette restriction peut aller du remplacement de la substance jusqu'à l'interdiction de production et d'utilisation.

En 2016, un rapport de l'ECHA annonce plus de 120 000 produits enregistrés dans la base de données et 168 substances extrêmement préoccupantes identifiées (61).

II.3. Pharmacocinétique

La pharmacologie peut être définie « *comme la science qui étudie les interactions entre toute substance sur tout système biologique dans le but d'applications thérapeutiques ou d'une meilleure compréhension de la physiologie normale ou pathologique.* »

Généralement, pour qu'un médicament agisse et soit efficace, plusieurs conditions sont nécessaires. Le principe actif (PA) devra atteindre son site d'action, y rester pendant une durée suffisante et à une concentration optimale. Ceci sera observé en pharmacocinétique (50).

La pharmacocinétique étudie le devenir du médicament une fois qu'il aura été administré dans l'organisme, jusqu'à ce qu'il soit éliminé.

Chaque organisme étant différent, le médicament évolue différemment. La pharmacocinétique sera donc modifiée en fonction de situations physiologiques ou pathologiques propres à chacun.

La pharmacocinétique est classiquement résumée par les phases ADME : Absorption et Distribution qui correspondent aux phases d'entrée du médicament dans l'organisme et Métabolisation et Élimination, qui sont les phases de sortie.

Toutes ces étapes coexistent dans le temps mais ne sont pas forcément toutes impliquées pour un médicament donné (62).

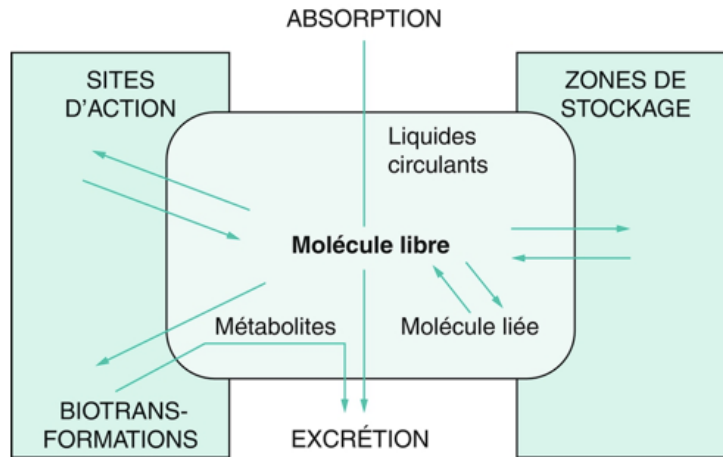


Figure 7 : Devenir d'un principe actif dans l'organisme

Source : Bases fondamentales en pharmacologie, Elsevier Masson, 2014

II.3.1. Absorption

L'absorption correspond à l'administration du PA jusqu'à la circulation sanguine.

Cette phase est à l'origine d'une variabilité importante du devenir du médicament en raison de nombreuses interactions médicamenteuses, mais surtout du mode d'administration choisi.

L'objectif thérapeutique déterminera le choix de la voie d'administration du médicament. Les principales sont :

- l'absorption immédiate : intra-veineuse ;
- l'absorption médiée : sous-cutanée, per-os/orale, rectale, sublinguale, locale.

Elles sont toutes radicalement différentes dans leurs mécanismes d'absorption (rapidité d'effets, limitations des effets systémiques).

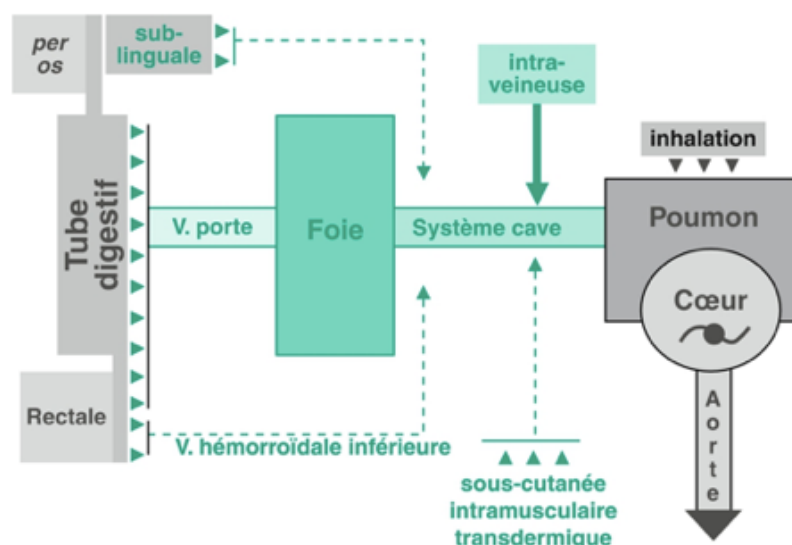


Figure 8 : Les différentes voies d'administration

Source : Bases fondamentales en pharmacologie, Elsevier Masson, 2014

Le principe d'absorption est composé de deux étapes :

- une étape de libération : passage de la molécule du milieu extérieur dans le liquide interstitiel ;
- une étape de résorption : passage de la molécule du liquide interstitiel vers le liquide circulant.

La libération, comme son nom l'indique, va libérer le PA initialement présent dans un comprimé, une gélule, une poudre, etc. en une forme résorbable par l'organisme.

En fonction de la galénique du produit, la durée, le lieu de libération et la vitesse d'absorption de la molécule active peuvent différer (la libération prolongée, la libération différée ou même la libération retardée).

Une fois la libération et la mise en solution obtenues, le médicament passera la barrière digestive soit par diffusion passive soit par transport actif.

La diffusion passive est le phénomène le plus fréquent. Elle ne concerne que les molécules :

- liposolubles (lipophilie déterminée par le coefficient de partage K_p huile/eau) ;
- non ionisées (en fonction du pK_a de la molécule et du pH du milieu) ;
- et dans le sens d'un gradient de concentration.

C'est ainsi que la diffusion passive est qualifiée de processus non spécifique, non saturable, sans dépense d'énergie (sans ATP) et sans compétition entre les molécules.

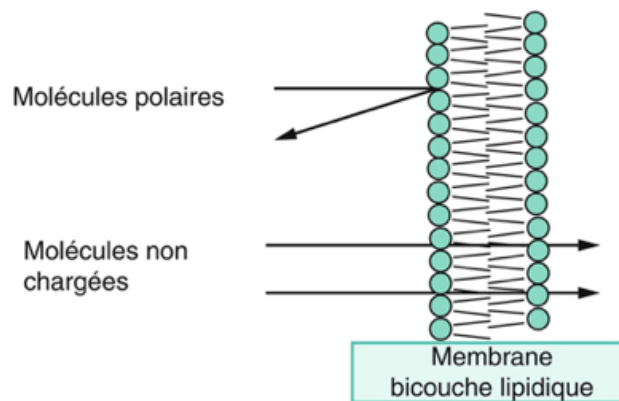


Figure 9 : Modalité de diffusion à travers la membrane plasmique

Source : Bases fondamentales en pharmacologie, Elsevier Masson, 2014

Le phénomène de transport actif, quant à lui, est un processus spécifique, donc saturable, avec une compétition entre les molécules. Il nécessite de l'énergie (hydrolyse de l'ATP) et fonctionne contre un gradient de concentration avec des transporteurs membranaires (comme la p-glycoprotéine).

La quantité de médicament qui va donc réussir à rejoindre la circulation sanguine dépend entre autres de : sa liposolubilité, son degré d'ionisation, sa taille, la vitesse de libération du PA et des éventuelles interactions médicamenteuses.

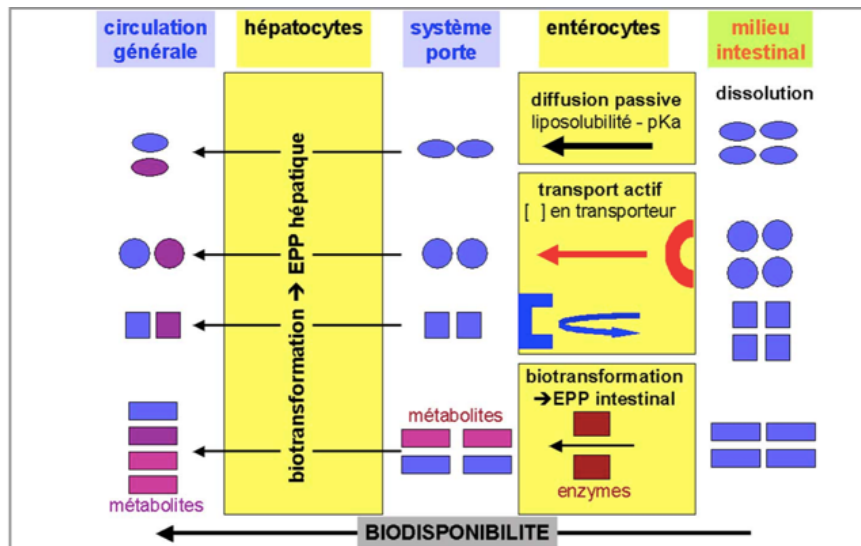


Figure 10 : Résorption par voie orale

Source : Pharmacomedicale.org, site du collège national de pharmacologie médicale

La voie orale est plus complexe que les autres. Cette dernière fait intervenir d'autres biotransformations dues aux systèmes enzymatiques des hépatocytes.

En effet, une fois que le médicament a franchi les barrières digestives, il se retrouve dans le système veineux porte et le foie, avant d'atteindre la circulation générale : c'est le Premier Passage hépatique (EPP). A ce stade, une certaine quantité de PA est détruite.

➤ Paramètres pharmacocinétiques de l'absorption :

• La vitesse

L'absorption peut durer plusieurs heures. L'élimination peut débuter alors que l'absorption n'est pas terminée.

T_{max} étant le temps nécessaire pour atteindre la concentration sanguine maximale C_{max} : $V = \frac{C}{T}$

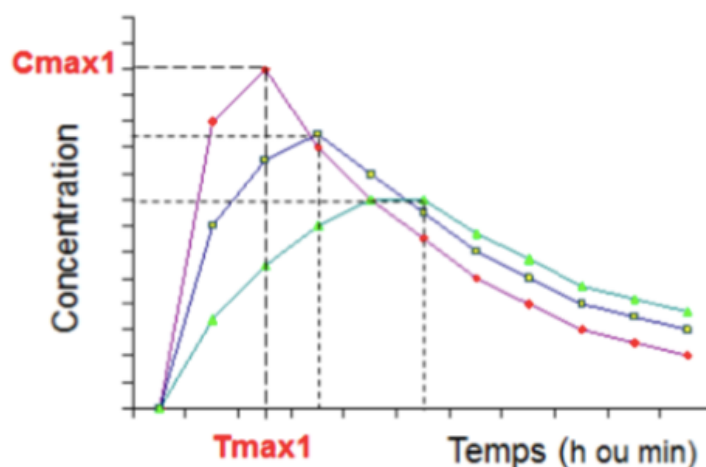


Figure 11 : Vitesse d'absorption d'un médicament

Source : Pharmacomedicale.org, site du collège national de pharmacologie médicale

- **La biodisponibilité**

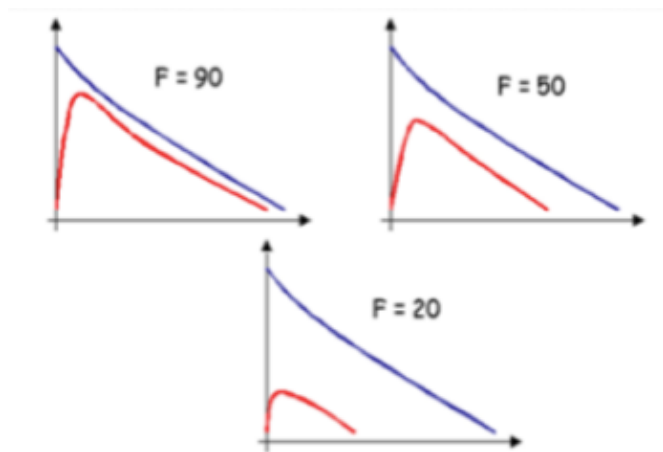
La biodisponibilité est la partie de la dose administrée qui atteint la circulation générale.

La biodisponibilité F est fonction de la fraction absorbée f et de la fraction non éliminée par effet de premier passage f' : $F = f \times f'$

C'est le rapport entre la quantité de médicament qui atteint le plasma et la quantité administrée.

Ainsi, chaque voie d'administration et chaque médicament sont caractérisés par un facteur de biodisponibilité propre.

Cette biodisponibilité est impossible à mesurer directement. Elle est généralement comparée à une forme de référence : la voie intra-veineuse qui a un facteur de biodisponibilité de 100%.



Courbe bleue : voie IV - Courbe rouge : voie orale

Figure 12 : Notion de biodisponibilité

Source : Pharmacomedicale.org, site du collège national de pharmacologie médicale

La biodisponibilité F résulte de comparaison des aires sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques en fonction du temps.

➤ **Facteurs de variabilités interindividuelles :**

L'absorption simultanée d'autres médicaments ou de nourriture peut aussi interagir sur la biodisponibilité.

Les vomissements limitent également l'absorption intestinale.

II.3.2. Distribution

La distribution est composée de la phase plasmatique, durant laquelle le médicament est transporté au niveau sanguin, puis de la phase tissulaire avec la diffusion de celui-ci dans les tissus.

Lors du transport sanguin, certains médicaments peuvent se fixer réversiblement aux protéines plasmatiques (comme l'albumine, l'alpha-1-glycoprotéine, les lipoprotéines, les globulines) ou aux éléments figurés du sang (hématie, plaquettes). Le médicament est alors

dit « lié ». Cette fixation est définie par un pourcentage de liaison pouvant aller de 0 à 100% : 0 représente une liaison médicament-protéine nulle et 100 une liaison forte.



Le médicament non lié aux protéines, dit « libre », reste sous forme hydrosoluble. Cependant, seule la forme libre sera pharmacologiquement active puisqu'elle pourra atteindre sa cible intratissulaire. La forme liée, quant à elle, ne traversant pas les membranes, elle agira comme une réserve et pourra se dissocier dès que la forme libre aura rejoint les tissus ou aura été éliminée.

Il existe deux types de liaisons aux protéines plasmatiques :

- les liaisons hydrophobes : la liaison s'opère entre la partie lipophile de certains PA et la partie lipophile de l'albumine en repoussant les molécules d'eau ;
- les liaisons électrostatiques :
 - entre les charges positives de l'albumine et les charges négatives de certains PA acides ;
 - entre les charges négatives de l'alpha-1-glycoprotéine et les charges positives de certains PA basiques.

➤ Paramètres pharmacocinétiques de distribution :

Le volume de distribution (Vd) (exprimé en litre) est un facteur de proportionnalité entre la quantité de PA présente dans l'organisme au temps t : Q(t), et la concentration plasmatique au même temps C(t).

$$Vd = \frac{Q(t)}{C(t)}$$

Ce volume théorique est inversement proportionnel à la concentration plasmatique. S'il y a une forte fixation tissulaire, alors la concentration plasmatique sera faible, et le volume de distribution sera donc important.

➤ Facteurs de variabilités interindividuelles :

Les importantes hypoalbuminémies peuvent aussi modifier le volume de distribution puisque le médicament sera majoritairement retrouvé sous forme libre.

II.3.3. Métabolisation

Cette étape ne concerne pas tous les médicaments. Elle consiste en une modification de la structure chimique d'une grande majorité de médicaments, qui va conduire à la formation de métabolites actifs ou inactifs.

Les biotransformations des médicaments sont essentiellement hépatiques et intestinales. Elles consistent à rendre des molécules lipophiles en métabolites polaires et hydrosolubles, afin qu'ils puissent être éliminés plus facilement par voie rénale.

Le foie est considéré comme l'organe épurateur par excellence. Il va contrôler les molécules absorbées, avant qu'elles ne gagnent la circulation générale grâce au système porte.

L'unité fonctionnelle du foie est le lobule hépatique, qui contient environ 80% de cellules épithéliales (hépatocytes). Ces hépatocytes forment notamment la bile, qui servira de voie d'élimination à certains médicaments.

Le foie reste l'organe le plus impliqué dans les réactions de biotransformation, via les hépatocytes, et plus particulièrement les enzymes du cytochrome P450.

Ici, deux réactions sont mises en jeu :

- Des réactions de fonctionnalisation ou de phase 1 : cette phase concerne surtout les médicaments liposolubles. Elle consiste à modifier ou associer des groupements fonctionnels par oxydation, hydrolyse, réduction ou décarboxylation grâce au cytochrome P450 pour les transformer en métabolite hydrophile.
- Des réactions de conjugaison ou de phase 2 : ces réactions de conjugaison consistent grâce à l'apport d'énergie sous forme d'ATP, en un transfert de groupement polaire sur la molécule, c'est la glucurono-conjugaison (par l'acide glucuronique) ou la glyco-conjugaison (par la glycine) ou la sulfo-conjugaison (par le sulfate).

Ainsi, une fois métabolisées, des molécules hydrosolubles, éliminables par voie rénale sont obtenues.

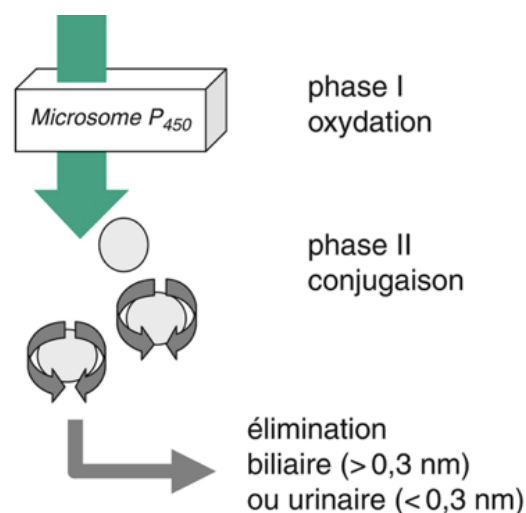


Figure 13 : Les différents types de réaction de métabolisation

Source : Bases fondamentales en pharmacologie, Elsevier Masson, 2014

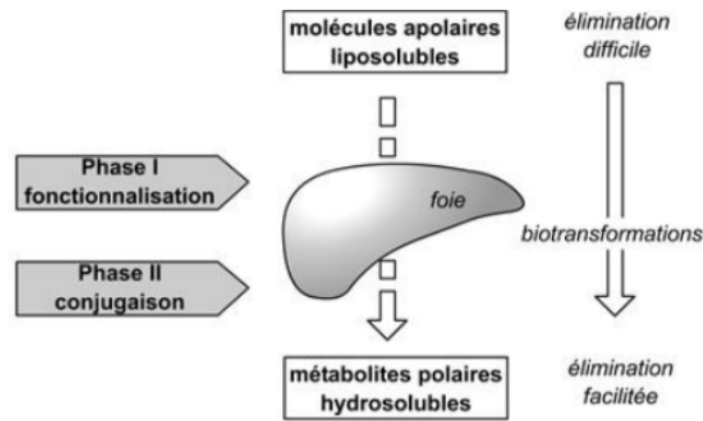


Figure 14 : Biotransformations

Source : Pharmacomedicale.org, site du collège national de pharmacologie médicale

Cette étape de métabolisation va ainsi conduire à la création de nombreux métabolites qui sont généralement moins actifs que le médicament initial. En les rendant plus hydrosolubles leur élimination va être facilitée.

➤ **Facteurs de variabilité interindividuelle de métabolisation :**

Toute caractéristique physiologique, comme l'âge, ou pathologique comme l'insuffisance hépatique, modifie les capacités de biotransformation des médicaments, étant donné que le foie est l'organe clef du métabolisme.

Certaines associations médicamenteuses peuvent jouer sur le métabolisme au point de les contre-indiquer formellement. En effet, en cas d'administration de plusieurs médicaments empruntant les mêmes voies métaboliques, une compétition peut avoir lieu, conduisant à une modification de l'activité de l'enzyme générant une induction ou une inhibition du métabolisme. Par exemple, la prise d'AVK comme la coumadine avec le miconazole qui est un inhibiteur du cytochrome P450, augmente l'effet anticoagulant par inhibition du métabolisme. Il y a donc un risque hémorragique très important.

II.3.4. Élimination

Il s'agit de l'étape finale. Le médicament soit sous forme inchangée (qui n'a pas subi de biotransformation) soit sous forme de métabolites, est excrété de l'organisme.

L'élimination rénale est la principale voie d'élimination. La fonction physiologique du rein est d'éliminer l'eau et le sel de l'organisme. L'unité fonctionnelle du rein est le néphron, qui assure la filtration. Schématiquement, le néphron est composé de deux parties : le glomérule et le tubule (lui-même divisé en trois parties : tubule contourné proximal (TCP), anse de Henlé et tubule contourné distale (TCD)).

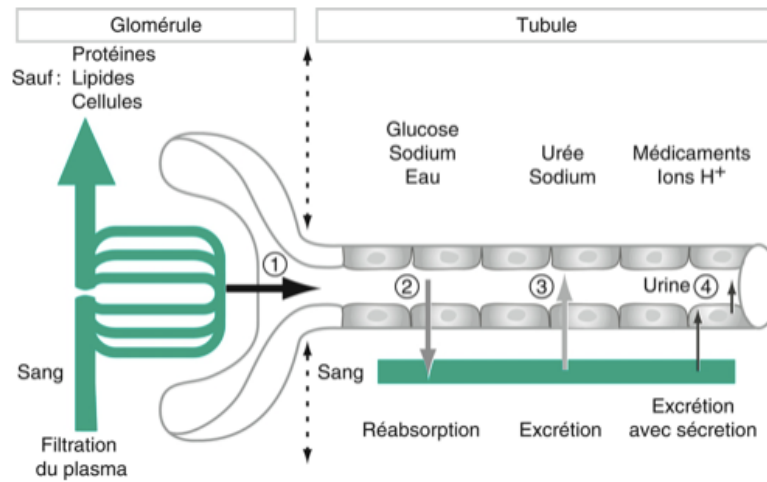


Figure 15 : Principales fonctions du néphron

Source : Bases fondamentales en pharmacologie, Elsevier Masson, 2014

Cette élimination rénale comprend deux phénomènes :

- La filtration glomérulaire (qui a lieu dans le glomérule) : processus passif, non sélectif où la fraction libre, non liée aux protéines plasmatiques, pourra être filtrée par le glomérule. Elle concerne les substances dont le poids moléculaire est inférieur à 65 000 Daltons.
- La sécrétion tubulaire proximale (qui a lieu au niveau du tube contourné proximal) : processus actif qui fait appel à des transporteurs pour effectuer le passage de la molécule du plasma vers l'urine. Cette sécrétion peut donc être saturable, et mettre en compétition plusieurs molécules se fixant sur le même transporteur, ce qui retardera l'élimination et prolongera la durée d'action du médicament.

Il existe également l'élimination biliaire, qui est dépendante de transporteurs et donc saturable. Cette excrétion concernera les molécules de poids moléculaires supérieur à 300 Daltons, ce qui permet d'éliminer par voie fécale des molécules métabolisées ou non par les hépatocytes.

➤ Paramètres pharmacocinétiques d'élimination :

- La clairance permet de décrire la capacité de l'organisme à éliminer une substance après avoir atteint la circulation générale. La clairance totale permet de décrire l'élimination d'une substance par l'organisme entier ou par l'addition de la clairance d'organe (cumul de la clairance rénale, hépatique et d'autres organes du métabolisme). La clairance indique donc la capacité de l'organe à épurer totalement un volume (sang ou plasma) du PA par unité de temps.
- La demi-vie d'élimination correspond au temps nécessaire pour que la concentration plasmatique soit diminuée de moitié. Elle dépend du volume de distribution (plus le PA sera distribué, plus il faudra de temps pour l'éliminer) et de la clairance (plus les capacités d'épuration sont grandes, moins il faudra de temps pour éliminer le PA).

➤ **Facteurs de variabilités interindividuelles :**

Comme vu précédemment, la filtration glomérulaire laisse uniquement passer la fraction libre. Ainsi pour les médicaments ayant un fort taux de fixation aux protéines, l'élimination par filtration glomérulaire sera limitée.

Ces médicaments ainsi éliminés de l'organisme se retrouvent donc inévitablement dans l'environnement accompagné de leurs produits de dégradation et de leurs métabolites¹ (63).

II.4. La consommation de médicaments en France

II.4.1. Les médicaments à usage humain

En France, environ 2800 substances actives entrent dans la composition des spécialités pharmaceutiques (64).

En 2020, la consommation de soins et de biens médicaux (CSBM) représente 209.2 milliards d'euros soit environ 3 100 euros par habitant. Dans ce coût, la part de la consommation de médicaments d'élève en moyenne à 447 euros par habitant.

Les Français seraient les plus grands consommateurs de médicaments en Europe. Si pendant longtemps cette idée a été véhiculée, elle ne s'avère plus exacte actuellement.

Pour contester cette idée reçue, la part de la consommation de médicaments dans le PIB reste stable à 1.3% depuis 1970, alors que la consommation médicale augmente, passant de 5.1% en 1970 à 9.1% en 2020 (65).

Année	PIB	Dont consommation de soins et de biens médicaux		Dont consommation de médicaments*	
		en Md€	en % du PIB	en Md€	en % du PIB
1970	124	6,3	5,1%	1,6	1,3%
1975	233	14,0	6,0%	3,1	1,3%
1980	445	29,3	6,6%	5,1	1,1%
1985	745	55,6	7,5%	9,8	1,3%
1990	1 033	78,5	7,6%	14,7	1,4%
1995	1 196	101,9	8,5%	19,4	1,6%
2000	1 440	114,6	8,0%	24,0	1,7%
2005	1 718	148,1	8,6%	30,7	1,8%
2010	1 999	173,5	8,7%	33,7	1,7%
2015	2 181	194,0	8,9%	32,7	1,5%
2016	2 229	198,5	8,9%	32,7	1,5%
2017	2 292	199,4	8,7%	32,8	1,4%
2018	2 353	203,5	8,6%	32,7	1,4%
2019	2 426	208	8,6%	32,6	1,3%
2020	2 303	209,2	9,1%	30,2	1,3%

* Y compris autres produits pharmaceutiques, produits sanguins, préparations magistrales, honoraires spéciaux du pharmacien d'officine mais hors médicaments hospitaliers.

Figure 16 : Évolution de la part de consommation des soins et biens médicaux, et de la consommation de médicaments dans le PIB

Source : Comptes nationaux de la santé, INSEE, LEEM

¹ Dans cette thèse les termes : métabolites, résidus de médicaments, micropolluants, traces, substances médicamenteuses, produits ou composés pharmaceutiques, contaminants ou polluants émergents seront utilisés indifféremment.

Plusieurs études font état de la fin de l'exception de la France en matière de consommation de médicaments.

Une étude publiée en 2012, menée par le LIR en collaboration avec la Chaire ESSEC Santé et le Professeur Gérard de Pouvourville (66), met en exergue la consommation de huit classes thérapeutiques utilisées couramment : antibiotiques, anxiolytiques, antidépresseurs, antiulcéreux, hypolipémiants, antihypertenseurs, antidiabétiques et antiasthmatiques dans six pays européens : Allemagne, Belgique, Espagne, France, Italie, et Royaume-Uni de 2000 à 2011.

La France présente le taux d'évolution le plus faible au sujet des antiulcéreux, antibiotiques, antidépresseurs, antihypertenseurs et hypolipémiants par rapport aux cinq autres pays.

De même, le taux des antidiabétiques est le deuxième plus faible après celui de l'Italie. Cependant, les anxiolytiques baissent moins significativement qu'en Allemagne.

	Anti-Ulcéreux	Anti-biotiques	Anti-dépresseurs	Anxiolytiques	Anti-asthmatiques	Anti-diabétiques	Anti-hypertenseurs	Hypolipémiants
Allemagne	11,60%	0,10%	10,60%	-3,10%	0,20%	5,10%	7,90%	11,00%
Belgique	13,90%	0,00%	5,70%	-1,20%	-1,50%	3,30%	6,70%	10,30%
Espagne	11,60%	-1,10%	7,00%	1,20%	0,60%	3,80%	5,40%	13,90%
France	8,70%	-1,50%	2,80%	-1,00%	2,50%	2,80%	4,80%	4,80%
Italie	14,00%	0,60%	10,10%	-0,50%	0,80%	2,60%	5,60%	16,20%
Royaume-Uni	9,20%	2,70%	6,40%	-0,90%	1,70%	7,30%	5,50%	21,40%

Figure 17 : Taux d'évolution moyens annuels par classe 2011-2000

Source : LIR - ESSEC Santé – 2012

Bien que la France effectivement ait été la plus consommatrice de médicaments en 2000, elle se situait en 2011 dans la moyenne européenne.

Les autres pays ont progressivement procédé à un rattrapage, aboutissant à un rapprochement des niveaux de prise en charge des pathologies récurrentes comme le diabète, l'hypertension artérielle, la dépression...

- La consommation d'antibiotiques a baissé de 15% sur toute la période de l'étude, avec un taux de 22% entre 2000 et 2004, suivie d'une progression modérée depuis 2005. La France se situe encore au premier rang, mais à un taux équivalent à celui de l'Espagne, l'Italie et la Belgique.
- Pour les anxiolytiques, la disparité des pays est la plus forte. La France se trouve toujours parmi les pays les plus consommateurs avec l'Espagne, la Belgique et l'Italie, contrairement à l'Allemagne et le Royaume-Uni qui pour leur part ont davantage recours aux thérapies comportementales que médicamenteuses.
- Initialement en deuxième place, la France passe en quatrième place pour la consommation d'antidépresseurs. Cette consommation se stabilise depuis 2004, alors qu'elle progresse au Royaume-Uni, en Espagne et en Belgique.
- Pour les antiulcéreux, la France est désormais au dernier rang. Ce recul s'explique par un taux d'évolution deux fois plus élevé depuis 2005 dans les pays voisins.

- Le Royaume-Uni est passé au premier rang de la consommation d'hypolipémiants, en raison de l'évolution de prise en charge des risques cardiovasculaires, alors que la France a été rétrogradée au quatrième, voire cinquième rang pour les statines.
- La consommation des antihypertenseurs est en corrélation avec le vieillissement des populations. Par conséquent, c'est l'Allemagne et l'Italie, pays recensant le plus de personnes de plus de 65 ans qui sont en première position. La France quant à elle se place au cinquième rang.
- Sur l'ensemble des antidiabétiques (y compris les insulines), la France se place en quatrième position, alors qu'elle était au premier rang en 2000. Les insulines sont désormais deux fois plus utilisées en Allemagne qu'en France.
- Concernant les antiasthmatiques, le Royaume-Uni occupe un niveau plus important en raison de sa forte prévalence de l'asthme par rapport aux autres pays. La France est au quatrième rang, proche de la Belgique et de l'Espagne.

Parmi les classes thérapeutiques les plus consommées en France, selon un rapport de STATISTA (2016) (67), les cinq classes les plus consommées en volume en 2014 sont : les antalgiques (589 millions de boîtes), les antihypertenseurs (244.20 millions), les anti-infectieux (174.6 millions), les anxiolytiques/hypnotiques (120.1 millions) et les anti-acides/anti-ulcéreux (107.5 millions).

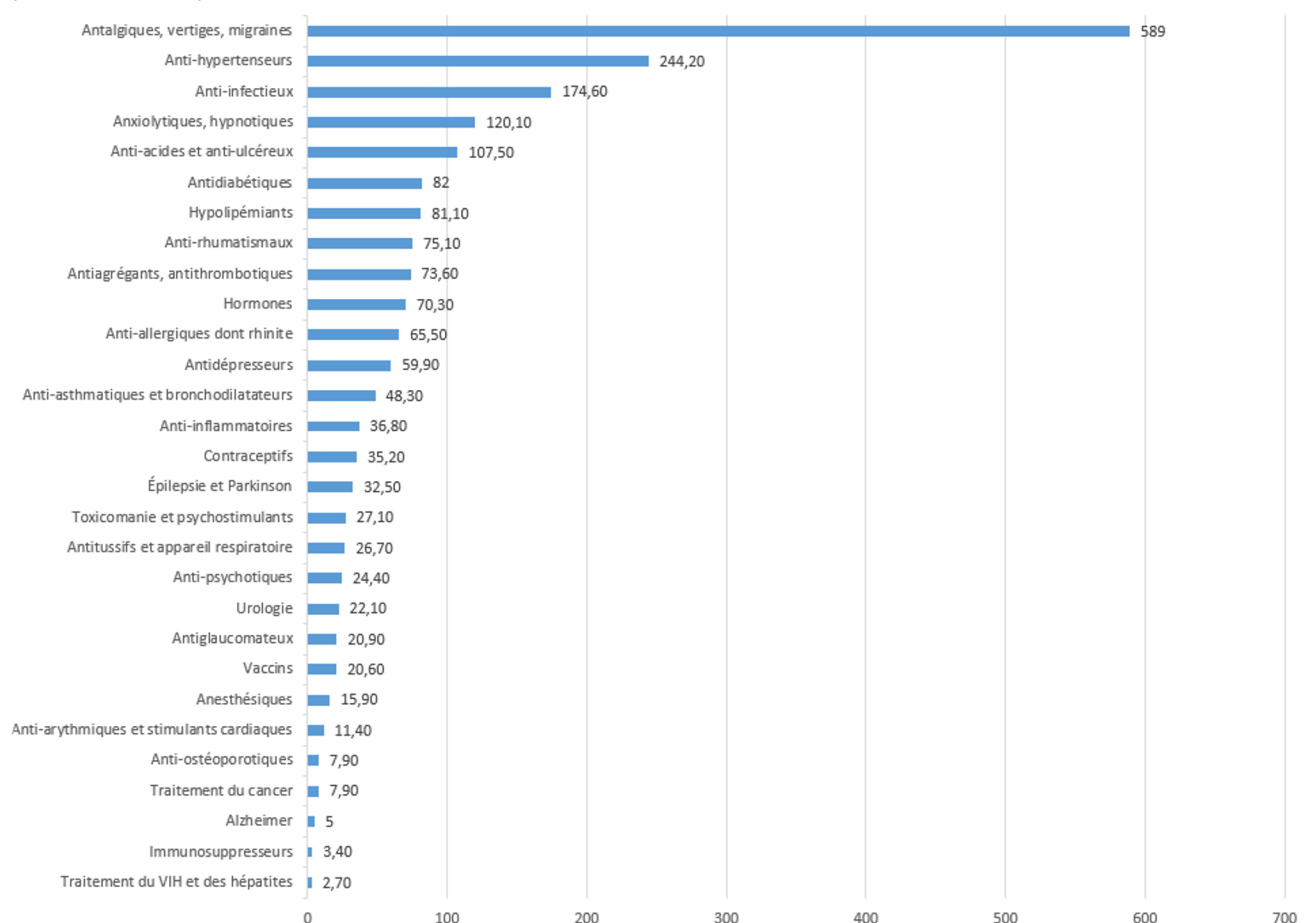


Figure 18 : Nombre de boîtes de médicaments délivrées en pharmacie de ville en 2014 par classe en France (en millions)

Source : STATISTA RAPPORT, les Français et les médicaments, 2016

La réalité mise en lumière d'une modération relative de la consommation de médicament par habitant en France, est le résultat des actions de sensibilisation menées de maîtrise médicalisée par les pouvoirs publics pour contrôler la consommation et faire évoluer les comportements de prescription.

Une étude menée en 2019 par IQVIA pour le LEEM (LEs Entreprises du Médicament) vient conforter ce constat.

La France est le seul pays dont la consommation générale a diminué depuis 2004. Elle recule de 16% alors qu'elle augmente de 27% en Allemagne. La différence s'est fortement réduite. De fait, la consommation n'est plus que de 7% de plus qu'au Royaume-Uni.

Par ailleurs, nous pouvons constater une stabilité espagnole alors que l'Italie connaît une hausse de 12% ce qui lui laisse néanmoins la palme de la sobriété médicamenteuse.

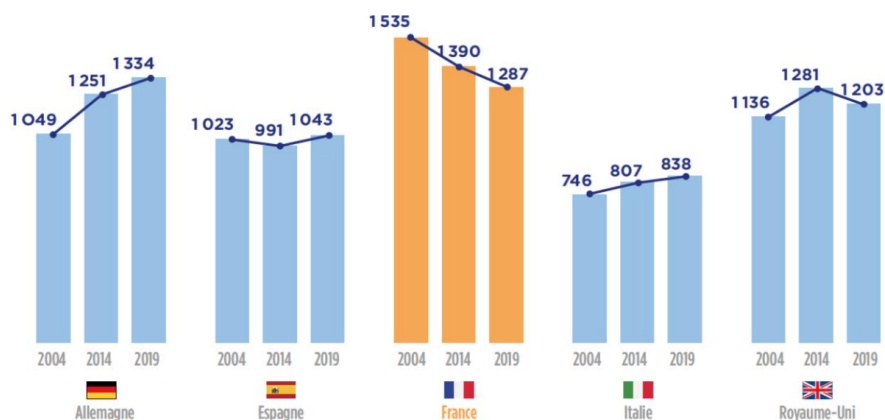


Figure 19 : Évolution de la consommation de médicaments en unité standard par habitants (Marché ville – 2004 – 2014 – 2019)

Source : Étude « consommation pharmaceutique dans 5 pays européens » IQVIA pour le LEEM

Sans grande surprise, la consommation médicamenteuse augmente avec l'âge. Elle est démontrée par SPALLIAN (2020) (68) en analysant les données sur les dépenses de médicaments délivrés en ville (au-delà des situations de maladies chroniques, accidents...). Les personnes âgées de plus de 60 ans, représentant un quart de la population en France, ont consommé davantage de médicaments que les autres catégories d'âge.

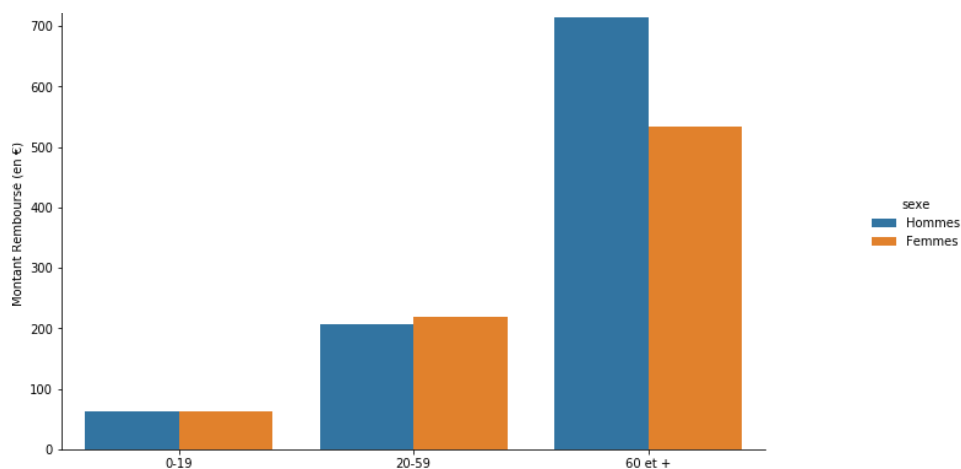


Figure 20 : Montants remboursés en euros, par habitant, par âge et sexe en 2020

Source : SPALLIAN, mai 2022

La proportion entre homme et femme est sensiblement égale jusqu'à 59 ans. A partir de 60 ans, un écart de 33% en moyenne en faveur des hommes est constaté alors même que l'espérance de vie est plus grande chez les femmes.

Concernant les régions PACA et la Corse, la consommation serait environ 30% supérieure. L'âge des plus de 60 ans ne peut à lui seul expliquer cette différence, car le taux en Bourgogne-Franche-Comté est de 30.4%, en Nouvelle-Aquitaine de 31.1% et pour la région PACA et la Corse de 29.8%. Une analyse plus précise du lieu de résidence (zone rurale, urbaine, balnéaire) devrait apporter des réponses complémentaires.

Bien que la tendance soit en baisse, la consommation reste toujours importante, notamment chez les personnes âgées pour les antibiotiques et les anxiolytiques.

Il convient tout de même de préciser que l'usage de psychotropes est devenu un phénomène préoccupant. La crise Covid-19, la guerre en Ukraine, l'éco-anxiété sont des facteurs de sources d'angoisse, et ont exposé les plus vulnérables, notamment les plus jeunes. En 2021, la consommation de psychotropes chez les mineurs est de 22.4% pour les hypnotiques, 23% pour les antidépresseurs, 16% pour les anxiolytiques et 7.5% pour les antipsychotiques (69).

Cependant, la singularité française aujourd'hui s'exprime davantage dans des médicaments récents, innovants et coûteux, au détriment de produits plus anciens.

En effet la consommation s'est accrue de 4.4% en 2021. La hausse des volumes remarquée depuis 6 ans (+ 7.7%) s'explique par la forte demande de plusieurs classes thérapeutiques comme les traitements du cancer, les immunosuppresseurs et les antidiabétiques (70).

II.4.2. Les médicaments à usage vétérinaire

La France compte 41 millions d'animaux de rente, 15 milliards de volailles, 31 millions de lapins, 1 million de chevaux, 7.4 millions de chiens et 13.5 millions de chats. Le marché du médicament vétérinaire est favorisé par les exigences sanitaires pour lutter contre les maladies zoonotiques : 46% pour les animaux de compagnie, 50% pour les animaux de rente, et 4% pour les équidés (71).

Pour l'ensemble des classes thérapeutiques utilisées en médecine vétérinaire, la part la plus importante est celle des vaccins, suivie des antiparasitaires, puis les anti-infectieux et enfin les compléments alimentaires.

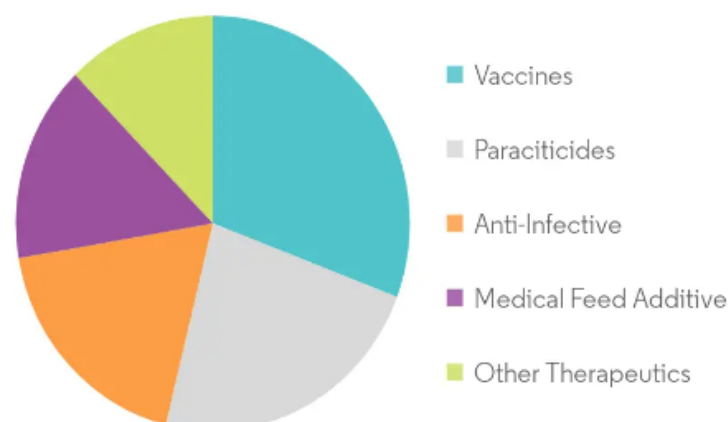


Figure 21 : Part du marché des médicaments vétérinaires, France (2019)

Source : Mordor Intelligence

Depuis 1999, l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire ANSES-ANMV, réalise un suivi annuel des ventes des médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques.

Pour rappel, 1311 tonnes étaient comptabilisées en 1999. En 2021, la masse totale s'élève à 371.17 tonnes d'antibiotiques soit une baisse de 10.7% par rapport à 2020 et de 59.5% par rapport à 2011, année de référence pour le début du plan national Ecoantibio (72).

	PREMELANGES MEDICAMENTEUX	FORMES ORALES HORS PREMELANGES	INJECTABLES	INTRAMAMMAIRES ET INTRAUTERINS	MEDICAMENTS TOPIQUES	TOTAL	PART DE LA FAMILLE (%)
AMINOGLYCOSIDES	8,62	12,20	25,18	1,17	0,21	47,37	12,76%
AUTRES FAMILLES *		1,79		0,04	0,02	1,85	0,50%
CEPHALOSPORINES 1&2G		4,17	0,05	1,18		5,40	1,45%
CEPHALOSPORINES 3&4G			0,11	0,00		0,11	0,03%
FLUOROQUINOLONES		0,47	0,26		0,00	0,73	0,20%
LINCOSAMIDES	0,16	2,37	0,65	0,02		3,20	0,86%
MACROLIDES	4,12	16,28	5,98			26,38	7,11%
PENICILLINES	8,52	29,23	25,94	1,99		65,67	17,69%
PHENICOLES		0,26	5,25		0,12	5,63	1,52%
PLEUROMUTILINES	1,12	1,73	0,01			2,86	0,77%
POLYPEPTIDES	0,66	8,61	0,44	0,10	0,01	9,81	2,64%
QUINOLONES	0,07	1,53				1,60	0,43%
SULFAMIDES	30,78	36,66	5,69		0,42	73,55	19,82%
TETRACYCLINES	39,87	62,86	9,22	1,09	2,47	115,51	31,12%
TRIMETHOPRIME	4,00	6,41	1,10			11,51	3,10%
TOTAL	97,91	184,56	79,88	5,58	3,24	371,17	100,00%
PART DE LA FORME (%)	26,38%	49,72%	21,52%	1,50%	0,87%	100,00%	

* Autres familles : acide fusidique, diméridazole, métronidazole et rifaximine

Figure 22 : Répartition du tonnage par famille d'antibiotique et par forme pharmaceutique (2021)

Source : Rapport annuel 2022 ANSES

Cinq familles d'antibiotique - Tétracyclines, Sulfamides, Pénicillines, Aminoglycosides et Macrolides - représentent à eux seuls 88% du tonnage total.

La forme orale (y compris les prémélanges médicamenteux) est la plus représentée avec 76.1%. Les injectables (y compris les intra-mammaires et intra-utérins) ne sont que de 23.02%. Les topiques sont inférieurs à 1%.

Cependant, la quantité brute ne suffit pas à apprécier l'exposition aux antibiotiques. La biomasse animale (poids vif) doit être quantifiée pour rendre compte plus précisément de la quantité de substance active.

Par conséquent, 25 mg d'antibiotiques en moyenne par kilogramme de poids vif ont été vendus en 2021, avec des disparités selon les espèces animales.

	Bovins	Porcs	Volailles	Lapins	Chats & Chiens	Ovins & Caprins	Chevaux	Poissons	Autres	Total
Tonnage vendu	113,08	111,12	59,98	22,79	21,60	29,56	11,08	1,45	0,51	371,17
% du tonnage total	30,46%	29,94%	16,16%	6,14%	5,82%	7,96%	2,98%	0,39%	0,14%	100,00%
Ventes en mg/kg	13,30	39,68	29,42	332,07	124,30	47,73	22,76	32,33	14,57	25,13

Figure 23 : Tonnage par espèce et quantités d'antibiotiques par kilogramme de poids vif (2021)

Source : Rapport annuel 2022 ANSES

Les lapins, chats et chiens, ovins et caprins et les porcs sont les espèces les plus exposées aux antibiotiques.

La France participe au projet ESVAC (European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption), lancé en 2009 par l'Agence Européenne des Médicaments, à la demande de la Commission européenne, pour collecter les données de ventes d'antibiotiques. L'objectif fixé est de réduire de 50% les ventes totales de l'UE d'ici à 2030, en prenant l'année 2018 en référence.

Pour conclure, la réduction de l'exposition aux antibiotiques est un point majeur de santé publique nécessaire à la lutte contre l'antibiorésistance tant en médecine humaine que vétérinaire.

II.4.3. Les médicaments non utilisés

L'observance thérapeutique consiste en l'adéquation entre une prescription (traitement, régime, examen...) quelle qu'elle soit, et le comportement effectif du patient.

Comme cela a été démontré précédemment, la France reste un pays consommateur de médicaments, mais cela ne signifie pas pour autant que les prescriptions médicamenteuses soient bien respectées.

Selon une publication d'IMS Health, 60% des patients atteints d'une maladie chronique ne suivent pas correctement leurs traitements.

De plus, l'étude de JALMA (2014) précise que 25% des médicaments prescrits ne seraient pas pris par les patients, conduisant chaque année à 12000 décès et 100 000 hospitalisations (73).

Les motifs avancés sont hétérogènes : simple oubli (25%), crainte des effets secondaires (24%), impression d'être guéri avant la fin du traitement (19%), lassitude (14%), coût élevé du médicament (5%) ...

Plus précisément, 21% des personnes âgées de 50 ans et plus confiaient avoir oublié de prendre un médicament important, 18% d'avoir suspendu ou arrêté d'eux-mêmes un traitement, et 8% de ne pas respecter la prescription médicale (STATISTA, 2015).

En dehors du coût financier engendré, que deviennent ces médicaments non utilisés (MNU) ? Stockés dans des armoires à domicile, pouvant être consommés périmés ou par erreur (en dehors de l'indication première) ou par un autre membre de la famille ? Éliminés dans les ordures ménagères ? Rapportés dans les officines ?

En 2010, d'après STATISTA, 37% des personnes interrogées indiquent ne pas utiliser d'armoire fermée à clef ou sécurisée pour conserver les médicaments à domicile.

Elles déclarent également donner un médicament à une personne différente : oui, souvent pour 3% d'entre elles, et oui de temps en temps pour 31%.

De plus, 14% précisent ne jamais trier les médicaments non utilisés et / ou périmés. En revanche, 74% les ramènent en pharmacie. Cependant, pour 21% des personnes, les médicaments sont jetés dans la poubelle et pour 2% dans les toilettes ou lavabos.

Pour pallier ces divergences de comportement, des campagnes grand public sur le bon usage des médicaments sont fréquemment initiées. La dernière date du 7 juin 2023 : « *Les médicaments ne sont pas des produits ordinaires, ne les prenons pas à la légère.* » (ANSM)

Les médicaments peuvent être nocifs pour la santé si leur utilisation n'est pas encadrée, et pour l'environnement s'ils sont rejetés dans les eaux usées ou mélangés dans les déchets ménagers. Pour cela, un dispositif règlementaire de récupération des MNU issus des ménages est mis en place tant sur le plan national (depuis 1992) qu'europpéen (article 127 ter de la directive 2004/27/CE du 31 mars 2004).

Depuis 2009 (loi n° 2008-337 du 15 avril 2008), la redistribution des MNU à des fins humanitaire est interdite, suivant les recommandations de l'OMS. En effet ces MNU ne répondent pas obligatoirement aux besoins, peuvent être source de détournement ou ne pas faciliter l'implantation d'une politique de santé dans les pays bénéficiaires.

Depuis cette date, les MNU sont exclusivement valorisés énergétiquement. Ils sont collectés par l'éco-organisme Cyclamed par l'intermédiaire des officines de pharmacie et des pharmacies à usage intérieur. Elles « *sont tenues de collecter gratuitement les médicaments à usage humain non utilisés apportés par les particuliers qui les détiennent.* » (74) (article L4211-2 du CSP) Ainsi, le pharmacien est le professionnel de proximité le plus apte à informer le patient des risques que représentent les MNU.

Selon l'étude BVA (2022), 87% des personnes interrogées déclarent rapporter leurs médicaments en pharmacie, dont 58% systématiquement. La préservation de l'environnement est la motivation première (81%) puis celle de la sécurité (65%). Ils connaissent le dispositif par les informations données par le pharmacien à hauteur de 45% (vs 42% en 2021) puis par les retombées médiatiques (télévision, radio, affiches, article de presse...) et enfin leur entourage (12%) (75).

En moyenne 10.000 tonnes de MNU sont récupérées en pharmacie chaque année, suite à ces nouveaux comportements. La valorisation énergétique dans le respect de l'environnement se résume à récupérer l'énergie produite lors de l'incinération de médicaments sous forme de vapeur et d'électricité permettant de fournir du chauffage et/ou de l'éclairage à des milliers de logements toute l'année en France.

Malgré les campagnes de bon usage du médicament tant auprès des usagers que des professionnels et du suivi des médicaments vétérinaires, la consommation reste importante, d'autant plus avec le vieillissement de la population. Par ailleurs, IQVIA (2023) annonce que les dépenses pharmaceutiques des cinq principaux marchés européens (Allemagne, France,

Italie, Espagne et Royaume-Uni) vont atteindre 263 milliards de dollars d'ici 2027 contre 204 en 2022 (76).

Il est ainsi inévitable de retrouver des RdM dans l'environnement et notamment dans l'eau.

III. Les résidus de médicaments dans l'eau

III.1. Politique de l'eau

La politique de l'eau en France est encadrée par la Directive-Cadre Européenne sur l'eau (DCE) adoptée le 23 octobre 2000, qui est fondée sur quatre lois françaises (77). Cette directive 2000/60/CE, mise en place par le Parlement Européen et le Conseil de l'Union Européenne, vise à harmoniser la gestion de l'eau au sein de l'Union européenne (78).

Elle a pour objectif d'atteindre « *un bon état chimique, écologique et quantitatif* » des différents types d'eaux (eaux de surfaces, eaux de transitions, eaux côtières, eaux souterraines et l'eau destinée à la consommation humaine), tout en préservant la biodiversité. Cette directive fixe à 2027 la dernière échéance pour la réalisation des objectifs de bon état (78).

A cette directive, est associée une liste de Substances Pertinentes A Surveiller (SPAS) dans les eaux de surfaces françaises.

Une étude menée par l'INERIS, en collaboration avec l'Office Français de la Biodiversité, de 2016 à 2018, a permis de prioriser ces substances pour mettre à jour la surveillance. Au total, cela a représenté 1.78 millions de données pour la surveillance de 102 substances, sur 103 visées réparties en dix familles (79).

En fonction de la préoccupation induite par ces SPAS elles pourront être incluses dans la liste des Polluants Spécifiques de l'État Écologique (PSEE) ou être qualifiées de substances « prioritaires » ou « dangereuses prioritaires » et bénéficier d'une Norme de Qualité Environnementale (NQE).

Cette NQE est également définie dans la DCE : il s'agit de « *la concentration d'un polluant ou d'un groupe de polluants dans l'eau, les sédiments ou le biote qui ne doit pas être dépassé afin de protéger la santé humaine et l'environnement.* » (80)

Après ces études, la Commission Européenne a mis en place une liste de vigilance de substances « *qui sont susceptibles de présenter un risque significatif pour ou par l'intermédiaire de l'environnement aquatique, pour lesquels les données de surveillances sont insuffisantes pour déterminer le risque que ces substances présentent réellement.* »

Cette liste est mise à jour tous les 2 ans (81).

La liste de vigilance des substances à surveiller mise à jour par la Commission européenne :

- les antibiotiques macrolides (au nombre de 3) ;
- les néonicotinoïdes (au nombre de 5) ;
- le méthiocarbe ;
- le 17-alpha-éthinyloestradiol (EE2) ;
- le 17-bêta-estradiol (E2).

Mise à jour en 2018, le diclofénac a quant à lui été retiré de la liste en raison de bonnes données de surveillances (82).

Mais cette liste s'agrandit avec trois nouveaux polluants dont deux médicaments :

- Métaflumizone ;
- Amoxicilline ;
- Ciprofloxacine.

L'arrivée de deux antibiotiques supplémentaires s'inscrit dans le cadre de la lutte contre la résistance aux antimicrobiens.

L'OMS affirme « *que la résistance aux antibiotiques constitue l'une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale, avec dès 2050, 10 millions de décès par an dans le monde lié à l'antibiorésistance.* »

Pour pallier cela, un plan d'action mondial contre la résistance aux antimicrobiens (AMR) a vu le jour en 2015. Cependant, la mobilisation contre l'antibiorésistance n'a pas attendu cette date pour exister. Depuis le début des années 1990, des alertes commencent à se faire entendre. Il a ainsi été mis en place successivement la recommandation aux éleveurs de ne plus utiliser les antibiotiques comme facteurs de croissance, puis l'utilisation prudente des antibiotiques en médecine humaine (83).

Le milieu aquatique - et plus précisément les eaux urbaines - sont largement contaminés par les antibiotiques, leurs résidus et des gènes de résistances (intégrons).

Les travaux réalisés sur le site de SIPIBEL² montrent que les souches bactériennes multirésistantes peuvent constituer des biofilms et transférer leurs gènes à des bactéries environnementales, ce qui diffuse la résistance dans l'environnement (84).

Mise à jour en juillet 2022, la liste de vigilance change complètement, car la durée de la période de surveillance en continu ne doit pas dépasser quatre ans pour une substance donnée.

Cette nouvelle liste est composée des éléments suivants (81) :

- Sulfaméthoxazole ;
- Triméthoprim ;
- Venlafaxine et o-desméthylvenlafaxine ;
- Composés azolés (Fluconazole, Clotrimazole, Imazalil, Ipconazole, Metconazole, Miconazole, Penconazole, Prochloraze, Tébuconazole, Tétraconazole) ;
- Fipronil ;
- Clindamycine ;
- Ofloxacine ;
- Metformine et guanylurée ;
- Agents de protection solaire (Méthoxydibenzoylméthane de butyle, Octocrylène, Benzophénone-3).

Depuis la loi sur l'eau du 16 décembre 1964 (85), la plupart des « pollueurs » (industries, agriculteurs, habitants) paient des redevances de pollution versées aux agences de l'eau, ainsi que des redevances d'assainissement.

² Site pilote mis en place en 2011 avec pour objectifs de réaliser l'étude de la caractérisation, de la traitabilité et des impacts des effluents hospitaliers en station d'épuration urbaine.

Au terme de la loi n°2006-1772 du 30 décembre 2006 sur l'eau et les milieux aquatiques, les redevances de pollution non domestique sont mesurées par :

- les matières en suspension (en t/an) ;
- la demande chimique en oxygène (en t/an) ;
- la demande biochimique en oxygène sur cinq jours (en t/an) ;
- l'azote réductible et l'azote oxydé, les nitrites et les nitrates (en t/an) ;
- le phosphore total, organique ou minéral (en t/an) ;
- les matières inhibitrices (par kEquitox/an) ;
- les métaux (par kg/an) ;
- les composés halogénés adsorbables sur charbon actif (par kg/an) ; les sels dissous (en m³ S/cm/an) ;
- la chaleur rejetée (en Mth/an).

Ainsi, d'après ces éléments, la redevance est proportionnelle à la pollution produite. Une décote est aussi accordée pour les « pollueurs » en fonction de l'efficacité de leur système d'épuration. Finalement, ces redevances serviront à réinvestir dans l'eau pour financer de nouvelles technologies au service de l'épuration ou de l'économie d'eau.

Cependant, les « pollueurs » ne peuvent pas non plus faire n'importe quoi sous prétexte d'une contribution financière. Si les stations d'épuration n'ont aucun mal à traiter les pollutions classiques comme les pollutions organiques, minérales ou azotées, il n'en est pas de même pour les pollutions émergentes comme les résidus de médicaments (RdM), les perturbateurs endocriniens ou les pesticides.

III.2. Règlementation applicable aux déchets liquides produits par les établissements de santé

Les établissements de santé sont de grands consommateurs d'eau. Cette consommation peut varier de 400 à 1200L par personne et par jour contre environ 150L en milieu domestique (86).

Le Code de la Santé Publique (Articles L1331-1 à L1331-10) et le Code de l'Urbanisme (Articles R111-8 et R111-12) recensent des textes réglementaires relatifs au rejet des polluants chimiques par les effluents hospitaliers (87).

Des pré-traitements peuvent être imposés en fonction de la collectivité avant d'être déversés vers les stations d'épuration :

- un dégrillage retiendra les éventuels déchets solides (compresses, seringues) ;
- un dégraissage retiendra les graisses éventuelles provenant des cuisines ;
- un déshuilage retiendra les huiles éventuelles provenant des garages.

III.3. Focus sur le projet SIPIBEL

Suite au Grenelle de l'Environnement (2007), au PNSE 2 (2009-2013), au premier Plan National sur les micropolluants (2010-2013) et au Plan National sur les Résidus de Médicaments (PNRM 2010-2015) (88), les Agences de l'eau en association avec le Ministère de l'Écologie et l'ONEMA (Office National de l'Eau et des Milieux aquatiques) lancent un appel

à projet « Innovations et changements de pratiques : lutte contre les micropolluants des eaux urbaines » en 2013.

Treize projets ont été retenus mobilisant cinq années de recherche de 2014 à 2019 (89).

Un de ces projets est la création d'un site pilote. Situé à Bellecombe en Haute-Savoie ce site est composé :

- d'un hôpital, le CHAL (Centre Hospitalier Alpes Léman) ;
- de la station d'épuration (STEP) de Bellecombe ;
- de la rivière Arve.

L'objectif de ce projet est de traiter séparément dans la station d'épuration de Bellecombe les eaux usées de l'hôpital et les eaux usées urbaines, pour déterminer si cette séparation des files de traitement permet de les optimiser.

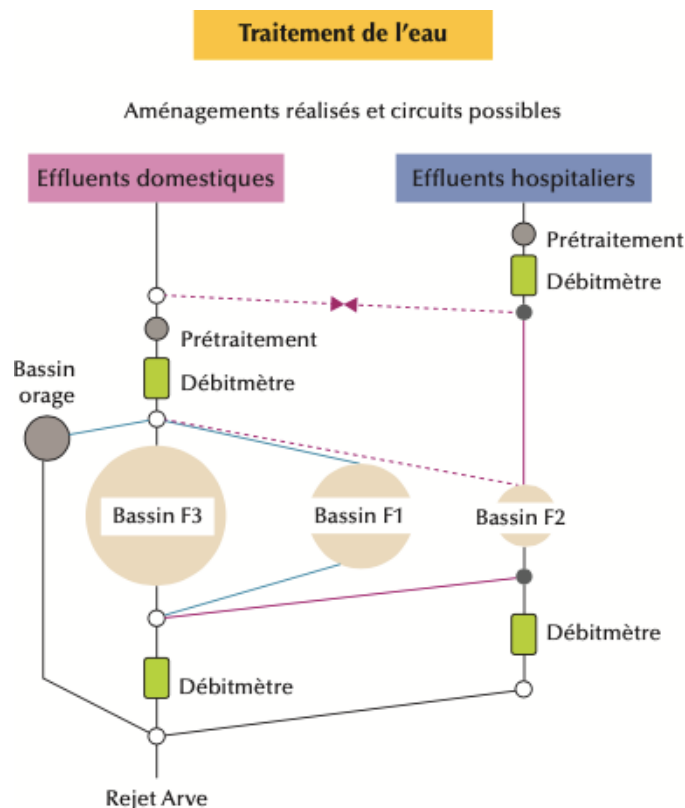


Figure 24 : Configuration de la station d'épuration de Bellecombe

Source : SIPIBEL un site pilote pour l'étude des effluents hospitaliers et urbains, Environnement Risques et Santé, Cairn 2018

Après cinq années d'étude, il a été démontré des spécificités entre les deux effluents urbain et hospitalier.

Tableau 1 : Type de médicament retrouvé en fonction de son effluent urbain ou hospitalier et leurs concentrations C

Médicaments	Effluent urbain	Effluent hospitalier
Paracétamol	✓ [C _{moyenne}] = 161 µg/L	✓ [C _{moyenne}] = 813 µg/L
Sulfaméthoxazole	✓	✓ [C] 10 fois supérieur
Ciprofloxacine	✓	✓ [C] 100 fois supérieur
Vancomycine		✓

Les concentrations de paracétamol, de sulfaméthoxazole, de ciprofloxacine et de vancomycine sont plus élevées dans le milieu hospitalier, en raison du nombre important de personnes soignées sur un même lieu.

La vancomycine, d'usage strictement hospitalier n'a donc été détectée que dans cet effluent.

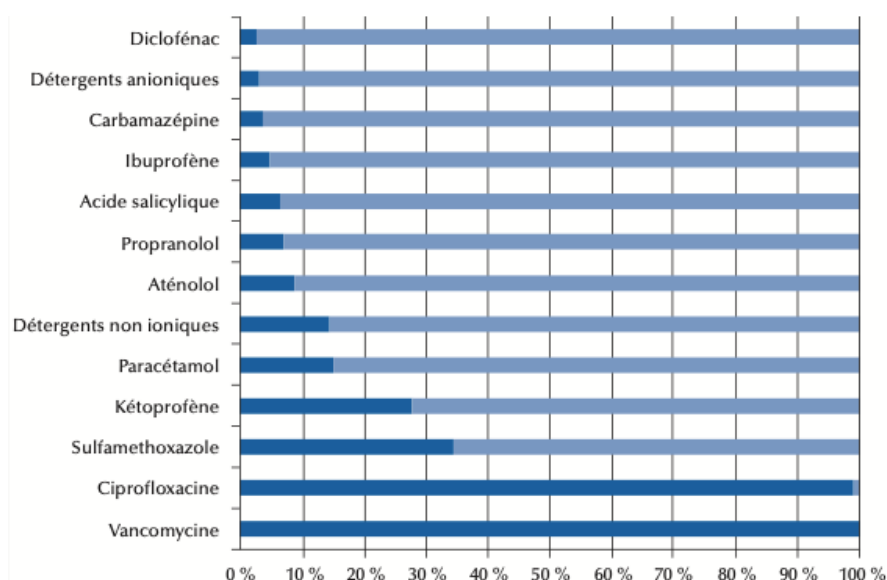


Figure 25 : Contribution de l'effluent hospitalier (bleu foncé) et de l'effluent urbain (bleu clair) au flux total de résidus de médicaments entrant dans la STEP de Bellecombe

Source : SIPIBEL un site pilote pour l'étude des effluents hospitaliers et urbains, Environnement Risques et Santé, Cairn 2018

La contribution de l'effluent hospitalier entrant dans la STEP de Bellecombe est inférieure à 35% du flux total, sauf pour deux antibiotiques, spécifiquement utilisés en milieu hospitalier (la ciprofloxacine et la vancomycine).

Cette recherche a finalement permis de conclure que le traitement séparé des effluents n'est pas une solution appropriée.

Il a été démontré qu'il n'y a pas de modification des abattements, et ceci, que les effluents hospitaliers et urbains soient traités ensemble ou séparément.

De plus, l'évaluation des ratios coût/ bénéfiques montre que cette option de séparation des files de traitement n'est rentable ni d'un point de vue économique, ni d'un point de vue environnemental. En effet, à cette échelle, les flux de RdM liés à l'effluent hospitalier ne représentent que 20% des flux totaux de l'agglomération (84).

III.4. Contamination des milieux aquatiques en France

La source principale de rejet de médicaments est constituée par l'élimination naturelle du médicament (urine et fèces) par les consommateurs.

Les industries pharmaceutiques y contribuent également au cours de leur processus de fabrication ou de production.

Ces RdM se retrouvent par conséquent dans le réseau urbain des eaux usées, puis rejoignent les Stations d'épuration des Eaux Urbaines (STEU).

Destinées à éliminer entre autres la pollution organique et les matières en suspension, les STEU se retrouvent à devoir jouer un grand rôle dans l'élimination des micropolluants.

Or, malgré les prouesses techniques de traitement de ces effluents, les progrès ont aussi leurs limites. En effet, les stations d'épuration ne sont pas conçues pour traiter de tels micropolluants. Des résidus se retrouvent donc indéniablement en sortie de STEU, et continuent leur route vers les eaux de surface, plus rarement vers les eaux souterraines, et donc probablement vers l'eau destinée à la consommation humaine (EDCH) (56).

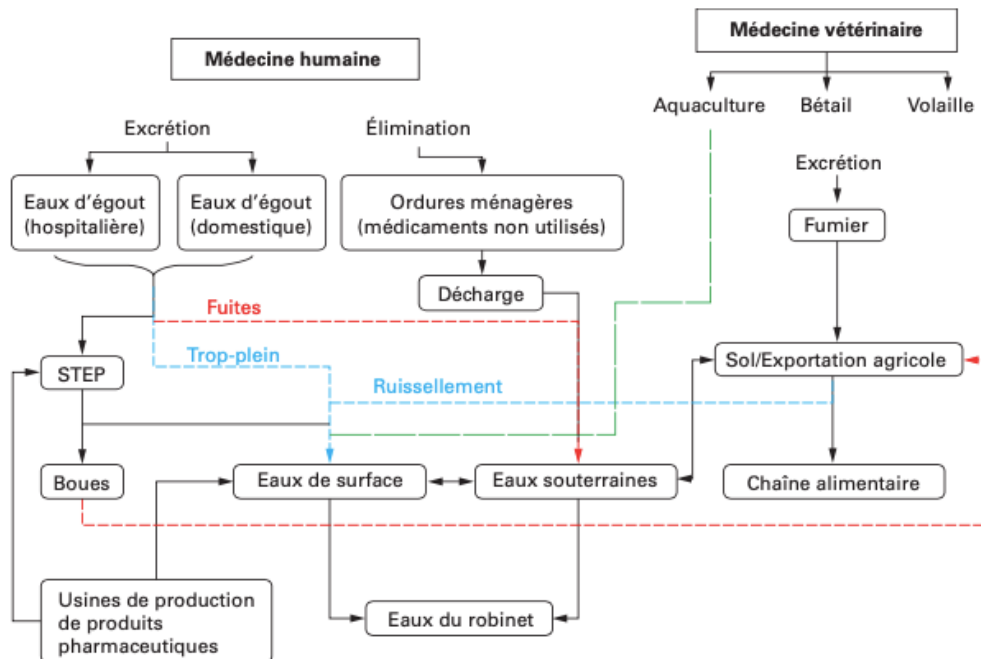


Figure 26 : Sources et voies possibles de la présence de résidus de produits pharmaceutiques dans l'environnement aquatique

Source : Médicaments dans l'eau, Delgado Zambrano Luis Fernando et Albasi Claire, Techniques de l'ingénieur, 10 juin 2014

III.4.1. Les eaux usées

En fonction du nombre d'habitants, de la présence d'établissements collectifs, d'usines de production de médicaments, et d'élevages intensif, les concentrations de RdM présents dans l'eau varient de quelques nanogrammes par litre à quelques microgrammes par litre. Ainsi les eaux sont contaminées par certains RdM (58). Plus globalement, ce sont les eaux usées qui établissent le premier compartiment récepteur des RdM après usage humain (90).

Le projet ARMISTIQ (Amélioration de la réduction des micropolluants dans les stations de traitement des eaux usées domestiques) (91), mené de 2010 à 2013, a été coordonné par l'IRSTEA (Institut national de recherche en Science et Technologies pour l'Environnement et l'Agriculture) et financé par l'ONEMA.

Ce projet avait pour objectifs :

- « *D'acquérir des connaissances opérationnelles sur le devenir et le comportement des micropolluants pour différentes filières de traitement des eaux usées et de boues.* »
- « *De réaliser des évaluations techniques et économiques de procédés.* »

Ce projet étudie une soixantaine de micropolluants dans les eaux et environ quatre-vingts dans les boues.

En règle générale, le traitement des eaux usées débute par :

- un pré-traitement et un traitement primaire, qui est majoritairement fondé sur des procédés physiques (dégrillage, dessablage, décantation), et qui élimine les matières en suspension et les graisses (92) ;
- un traitement secondaire réalisé par voie biologique (minéralisation), qui élimine les substances dissoutes dans l'eau (nitrate, ammoniac), et auquel peuvent être associées des techniques physico-chimiques pour favoriser la coagulation des boues ;
- un traitement tertiaire d'affinage avec des procédés physiques, chimiques et biologiques, qui peut être appliqué pour éliminer des polluants ciblés (comme l'azote et le phosphore) (93).

Les eaux peuvent, après traitement secondaire ou tertiaire d'affinage, être rejetées dans le milieu, ou suivant les objectifs propres à chaque station d'épuration subir un traitement tertiaire complémentaire avancé, qui permettra d'éliminer certains pesticides et composés pharmaceutiques polaires (94).

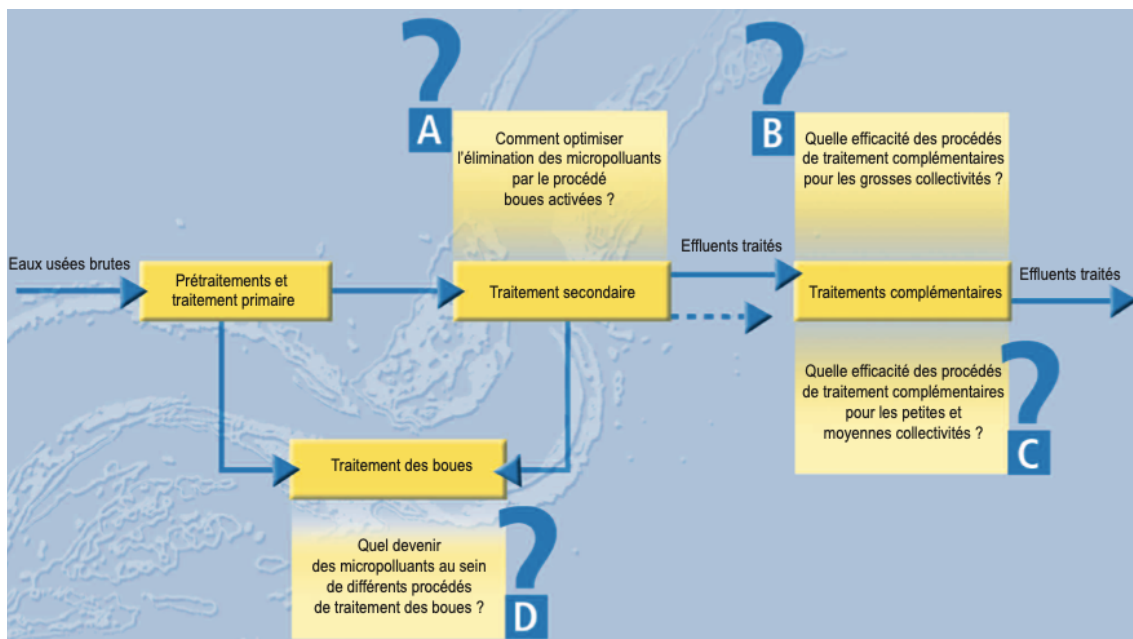


Figure 27 : Organisation du projet ARMISTIQ

Source : Synthèse du projet de recherche ARMISTIQ, Lacour Céline et Lagarrigue Céline, Décembre 2014

Organisation du projet ARMISTIQ (suivre avec la figure 27) :

➤ **Stade A** : Traitement secondaire

D'après Golla et *al.* (2008), le procédé boues activées est présent dans plus de 90% des STEU françaises.

Le procédé boues activées est réalisé en aération prolongée et deux mécanismes s'opèrent :

- la biotransformation qui dégrade en sous-produits les micropolluants biodégradables ;
- la sorption qui consiste à fixer les micropolluants hydrophobes et adsorbables sur les boues. Ils pourront ensuite être biotransformés.

Tableau 2 : Rendement d'élimination après le procédé « boues activées »

	Sorption + biotransformation	Biotransformation
Rw > 90%		Ibuprofène Paracétamol Acébutolol Aténolol
70% < Rw < 90%	Amitriptyline Fluoxétine	Bromazépam
30% < Rw < 70%	Propranolol	Métoprolol Bisoprolol Sulfaméthoxazole Diclofénac

Rw = rendement d'élimination après le procédé boues activées

Cette opération de traitement secondaire par boues activées permet d'obtenir un rendement d'élimination de résidus de médicaments allant de 30 à plus de 90%.

De plus, une optimisation d'élimination des micropolluants a été montrée en augmentant la concentration des boues ou la durée d'aération dans les bassins. Par exemple, pour l'ibuprofène ou le paracétamol, le rendement (R_w) peut être augmenté de 1 à 3%, ce qui représente une diminution de la concentration au rejet de 30 à 40%.

➤ **Stade B** : Traitement tertiaire ou complémentaire (suivre avec la figure 27)

- Les procédés tertiaires d'affinage (décantation rapide, filtration sur sable et lagunage de finition)

Tableau 3 : Rendement d'élimination après les procédés tertiaires d'affinage

	Lagunage de finition	Décantation rapide	Filtration sur sable
$R_{w1} > 70\%$	Kétoprofène Salbutamol Propranolol	Propranolol	Sulfaméthoxazole Bromazépan Propranolol
$30\% < R_{w1} < 70\%$	Bisoprolol Aténolol Sotalol Paracétamol Diclofénac Gemfibrozil		Aspirine Bisoprolol Aténolol Sotalol Paracétamol Diclofénac Gemfibrozil
$R_{w1} < 30\%$	Carbamazépine Diazépan Alprazolam Fluoxétine Acébutolol Amitriptyline Métoprolol Roxithromycine Aspirine Sulfaméthoxazole Bromazépan Timolol	Carbamazépine Diazépan Alprazolam Fluoxétine Acébutolol Amitriptyline Métoprolol Roxithromycine, Kétoprofène Salbutamol Aspirine Sulfaméthoxazole Bromazépan Timolol Bisoprolol Aténolol Sotalol Paracétamol Diclofénac Gemfibrozil	Carbamazépine Diazépan Alprazolam Fluoxétine Acébutolol Amitriptyline Métoprolol Roxithromycine Kétoprofène Salbutamol Timolol

R_{w1} = rendement d'élimination après les procédés tertiaires d'affinage

L'efficacité de chaque procédé est fonction de la molécule.

Par exemple, le bromazépam a un rendement d'élimination de plus de 70% avec la filtration sur sable, alors qu'avec la décantation rapide, il est inférieur à 30%.

Le propranolol, quel que soit le procédé, à un rendement d'élimination supérieur à 70%. Parallèlement, plusieurs benzodiazépines, des bétabloquants, la carbamazépine, la roxithromycine, l'amitriptyline et la fluoxétine présentent un rendement d'élimination inférieur à 30% pour chaque procédé.

Globalement, les procédés tertiaires d'affinage (décantation rapide, filtration sur sable et lagunage de finition) s'avèrent peu efficaces pour compléter l'élimination des micropolluants (94).

- Les procédés tertiaires avancés (osmose inverse, ozonation, filtration sur charbon actif)

Tableau 4 : Rendement d'élimination après les procédés tertiaires avancés

	Osmose inverse	Ozonation	Filtration sur charbon actif
Rw₂ > 70%	Bisoprolol Aténolol Sotalol Paracétamol Diclofénac Gemfibrozil Timolol Propranolol Carbamazépine Diazépam Alprazolam Fluoxétine Acébutolol Amitriptyline Métoprolol Roxithromycine Kétoprofène Salbutamol Sulfaméthoxazole Bromazépam Aspirine	Bisoprolol Aténolol Sotalol Paracétamol Diclofénac Gemfibrozil Timolol Propranolol Carbamazépine Diazépam Alprazolam Fluoxétine Acébutolol Amitriptyline Métoprolol Roxithromycine Kétoprofène Salbutamol Sulfaméthoxazole Bromazépam	Bisoprolol Aténolol Sotalol Paracétamol Diclofénac Gemfibrozil Propranolol Carbamazépine Diazépam Alprazolam Fluoxétine Acébutolol Amitriptyline Métoprolol Roxithromycine Kétoprofène Salbutamol Sulfaméthoxazole Bromazépam Aspirine
30% < Rw₂ < 70%			Timolol
Rw₂ < 30%		Aspirine	

Rw₂ = rendement d'élimination après les procédés tertiaires avancés

Ces traitements complémentaires ou procédés tertiaires avancés, très efficaces pour éliminer les substances pharmaceutiques polaires, génèrent un gain significatif en termes d'élimination de micropolluants.

Il existe de plus, d'autres alternatives de procédés tertiaires avancés, chacun ayant plus ou moins de spécificité à savoir (95) :

- le charbon actif, en poudre (CAP) ou en grain (CAG), retient les micropolluants organiques ;
- les membranes d'osmose inverse (RO), de nanofiltration (NF), de microfiltration (MF) et d'ultrafiltration (UF), retiennent sélectivement différents micropolluants spécifiques.
- l'oxydation avec la chloration ou l'ozonation, réduit les concentrations de certains micropolluants ;
- l'oxydation avancée associant ozone et peroxyde d'hydrogène, ozone et UV, UV et peroxyde d'hydrogène, augmente encore les rendements d'élimination.

➤ **Stade C** : Concernant le coût

Ces procédés complémentaires avancés représentent un coût important. C'est pourquoi chaque STEU les intègre au cas par cas pour arriver au meilleur compromis coût / efficacité / impact environnemental (94). Leurs applications relèvent de choix politiques, économiques, environnementaux et sociétaux.

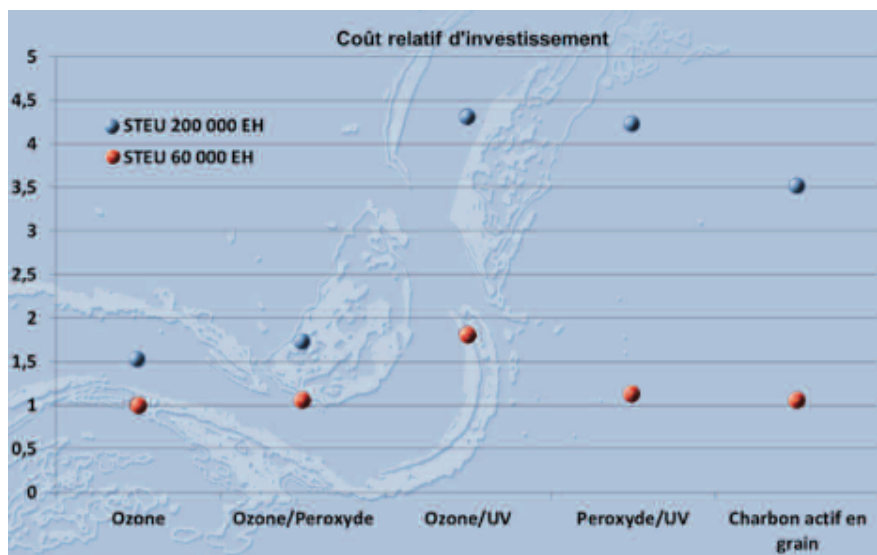


Figure 28 : Coût relatif d'investissement des procédés complémentaires avancés par rapport à une référence définie par le traitement à l'ozone pour une STEU 60 000 EH (équivalent-habitant³)

Source : Synthèse du projet de recherche ARMISTIQ, Lacour Céline et Lagarrigue Céline, Décembre 2014

³ Unité de mesure exprimant la charge organique biodégradable d'un effluent. Elle correspond au rejet moyen journalier d'eaux usées d'une personne (93).

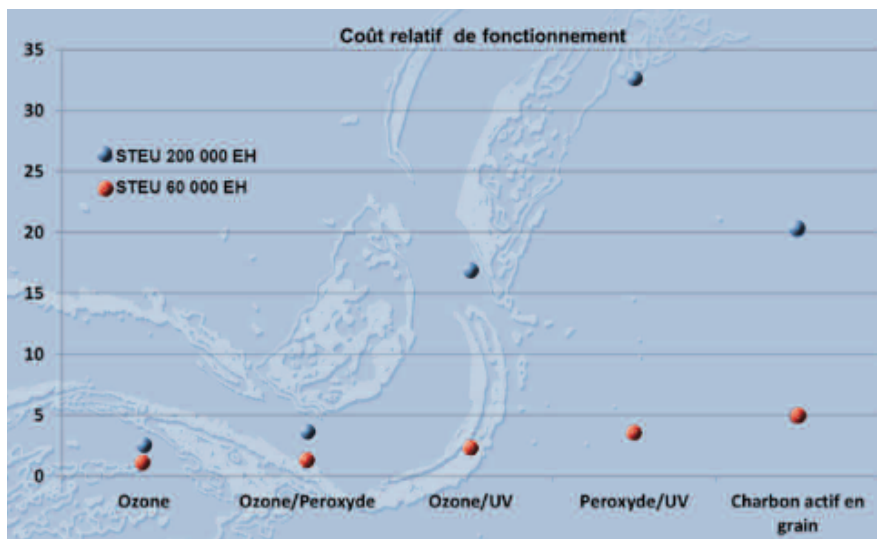


Figure 29 : Coût relatif de fonctionnement des procédés complémentaires avancés par rapport à une référence définie par le traitement à l'ozone pour une STEU 60 000 EH (équivalent-habitant)

Source : Synthèse du projet de recherche ARMISTIQ, Lacour Céline et Lagarrigue Céline, Décembre 2014

L'ozone utilisé seul semble donc être la solution la plus économique, quelle que soit la taille de la station. Alors que l'investissement d'une combinaison ozone/UV coûte environ 1.8 fois plus cher que l'ozone seul, pour une STEU de 60 000 EH.

L'ozone est un puissant oxydant. Pour permettre la dégradation de substances chimiques, il va se créer des réactions d'oxydation directes ou indirectes. Cependant, l'ozone peut aussi réagir avec la matière organique, ce qui engendre un risque de création de sous-produits. Ces sous-produits sont-ils toxiques ? Persistants dans l'environnement (91) ?

Cette technique aurait un intérêt aujourd'hui pour éliminer les RdM, mais pourrait s'avérer néfaste pour l'avenir.

Finalement, ce projet ARMISTIQ met aussi en évidence qu'en optimisant certains procédés de traitement déjà existants (comme le procédé boues activées en aération prolongée), il est possible de réduire certaines concentrations de RdM en sortie de STEP.

➤ **Stade D** : Concernant les micropolluants restés dans les boues (suivre avec la figure 27)

Le traitement secondaire des eaux usées permet d'obtenir un rendement d'élimination des micropolluants de 30 à 90%, grâce au procédé boues activées. Cependant, ces micropolluants éliminés se retrouvent alors dans les boues.

D'après le projet AMPERES (96) (Analyse de micropolluants prioritaires et émergents dans les rejets et les eaux superficielles)⁴ 60% des micropolluants quantifiés en entrée de STEU sont stockés dans les boues.

⁴ Projet réalisé de 2006 à 2009 en association avec l'ONEMA et CEMAGREF, qui consiste à mesurer la composition en micropolluants des eaux usées traitées et de quantifier l'efficacité d'élimination de ceux-ci par différentes filières d'épuration.

Les procédés de traitement n'affectent que très peu le rendement d'élimination des micropolluants dans les boues (maximum 30% d'élimination). Une limite est atteinte, et seule une réduction à la source de médicaments peut diminuer cette émission de micropolluants.

Des boues d'épuration peuvent aussi être réutilisées pour l'épandage agricole. Par conséquent, des traces de RdM se diffusent dans les sols et *in fine* dans les eaux superficielles et souterraines (58).

En sortie de stations d'épuration, les eaux usées traitées sont ensuite déversées vers les ressources superficielles.

III.4.2. Les eaux de surface

Également appelées eaux superficielles, les eaux de surface peuvent être courantes (comme les fleuves, les rivières, les eaux de ruissellement) ou stagnantes (comme les lacs, les étangs, les barrages, les réservoirs) le tout, toujours en contact avec l'atmosphère (97).

Ces eaux contiennent naturellement des matières en suspensions ou dissoutes qui varient en fonction des saisons, du climat ou du contexte géologique. A cet état naturel viennent s'ajouter les eaux de sortie de STEU, les rejets industriels et les eaux de ruissellement agricoles (98).

Botta et Dulio (2014) réalisent une étude prospective en 2012 pour rechercher les contaminants émergents dans les eaux de surface continentales françaises.

Sur 37 molécules recherchées sur la base d'anciennes études (ANSES, 2011) et (IRSTEA, 2007), 16 substances ont été quantifiées au moins une fois dans les eaux de surface (99), (c'est-à-dire au moins un résultat supérieur à la limite de quantification).

Tableau 5 : Fréquence de quantification de résidus de médicaments recherchés dans les eaux de surface

Fréquence de quantification	Résidus de médicaments
72%	Carbamazépine
62%	Oxazépam
51%	Kétoprofène
>10%	Sulfaméthoxazole, Ofloxacine, Acétazolamide
>0.1% et <10%	Hormones (estrone, noréthindrone, diéthylstilbestrol et 17-béta-estradiol) Analgésique (dextropropoxyphène) Antibiotique (sulfaméthazine) Antinéoplasique (cyclophosphamide) Anxiolytiques (diazépam, lorazépam)

La carbamazépine, l'oxazépam et le kétoprofène sont quantifiés à plus de 50% dans ces eaux de surface. La concentration maximale est trouvée pour l'oxazépam avec 2µg/L (90).

Plusieurs de ces molécules font également partie de la liste de vigilance des substances à surveiller comme le sulfaméthoxazole, l'ofloxacine et le 17-béta-estradiol.

Ce top 3 de RdM quantifiés à plus de 50% dans les eaux de surface s'explique par leur haut niveau de consommation, ainsi que leur faible taux d'élimination en STEU.

III.4.3. Les eaux souterraines

Les eaux qui ne se sont pas évaporées et qui n'ont pas ruisselé jusqu'à la mer s'infiltrent dans le sol, pour rejoindre les nappes souterraines. En fonction de la nature des terrains géologiques (granitiques, calcaires), les eaux souterraines se différencient par leurs propriétés physico-chimiques, pouvant aller d'une composition peu minéralisée et acide à une forte minéralisation (100).

Initialement connues sous le terme d'eau « propre », les eaux souterraines étaient simplement pompées, chlorées et distribuées.

Néanmoins, bien qu'ayant une très faible turbidité, une température et une composition chimique constante, elles évitent de moins en moins les pollutions domestiques, industrielles et agricoles (101).

Lopez et Laurent (2013) réalisent une campagne exceptionnelle d'analyse de substances présentes dans les eaux souterraines françaises.

Comme la recherche dans les eaux de surface, la liste de substances à analyser, a été basée sur d'anciennes études. Finalement, 161 résidus de médicaments ont été recherchés (102).

Dans les eaux souterraines, la réglementation n'indique aucun seuil à ne pas dépasser pour les substances pharmaceutiques.

Dans cette étude, la valeur de 0.1µg/L est appliquée comme « seuil de préoccupation ». Elle est uniquement arbitraire, et n'a aucune valeur d'un point de vue toxicologique.

Tableau 6 : Fréquence de quantification et concentration maximale de résidus de médicaments recherchés dans les eaux souterraines

Fréquence de quantification	Résidus de médicaments	Concentration maximale µg/L
26.9%	Paracétamol	0.48
14.7%	Carbamazépine	0.083
7.8%	Metformine	1.58
7.3%	Tramadol	0.18
4.3%	Oxazépam	0.042
3.2%	Sulfaméthoxazole	0.043
2.5%	Sotalol	0.51
2.5%	Érythromycine	1.87
1.9%	Codéine	0.20
1.7%	Métronidazole	0.60
0.7%	Hydrochlorothiazide	2.46

L'occurrence de ces RdM est calculée à partir des fréquences de quantification de chaque substance sur l'ensemble des analyses réalisées.

Ce tableau n'est pas exhaustif, tous les RdM présents à des taux de quantification <2% ne sont pas cités.

Il y a au total 61 substances pharmaceutiques quantifiées dans les eaux souterraines dans cette étude, ce qui représente 46% des substances recherchées au total.

Le paracétamol et la carbamazépine sont les substances les plus quantifiées sur plus de 10% des analyses.

20 substances pharmaceutiques sur les 61 quantifiées dépassent le seuil de 0.1µg/L.

L'hydrochlorothiazide, malgré son taux de quantification de 0.7%, est la molécule la plus concentrée, avec une concentration maximale de 2.46µg/L, contre 0.48µg/L pour le paracétamol quantifié à 26.9%.

Les études effectuées dans les eaux de surface et souterraines ne recherchant pas les mêmes molécules, il n'est pas possible de conclure par une comparaison de ces deux milieux, à l'exception de la carbamazépine qui, dans les deux cas a été recherchée et retrouvée avec de haut niveau de quantification : 72% dans les eaux de surface et 14.7% dans les eaux souterraines.

III.4.4. Les eaux côtières

Les eaux côtières comme les mers et les océans sont des eaux salées. Leurs frontières sont identifiées à partir de la ligne de base droite, c'est-à-dire l'endroit où l'eau se situe à marée basse, jusqu'au large où le fond marin atteint une distance d'un mille marin.

En France, la côte est estimée à 18 000 km (103). Au niveau mondial, elle représente 2% de la surface terrestre, et environ 50 à 60% de la population mondiale y vit (104).

L'origine de la contamination du milieu marin est essentiellement continentale.

Abarnou et *al.* (2014) réalisent une étude prospective sur les contaminants émergents dans les eaux littorales françaises. Cette étude, s'est intéressée aux RdM, aux pesticides, aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et aux métaux. Sur 34 substances recherchées, 13 sont identifiées, dont 2 RdM.

Tableau 7 : Concentration maximale et PNEC de résidus de médicaments recherchés dans les eaux côtières

Résidus de médicament	Concentration maximale ng/L	PNEC ng/L	$\frac{[C_{max}]}{PNEC}$
Kétoprofène	129.2	3120	0.041
Carbamazépine	24.2	2500	0.010

Les deux RdM détectés dans les eaux littorales sont :

- le kétoprofène, détecté sur 2 stations dont la plus forte concentration est observée en Guadeloupe ;
- la carbamazépine, détectée sur 8 stations dont la plus forte est observée dans l'estuaire de la Gironde.

Ces deux zones sont effectivement soumises à de fortes pressions anthropiques.

Les concentrations maximales ont été comparées avec « les valeurs de concentrations prédites sans effet sur l'environnement (PNEC) » : c'est la plus forte concentration de la substance sans risque pour l'environnement. Ceci permet de mesurer la toxicité de la substance sur le milieu marin.

Le rapport concentration maximale / PNEC est inférieur à 0.1 ng/L pour ces deux molécules ; il est donc conclu qu'elles ne présentent pas de risque pour l'environnement (105).

III.4.5. Les eaux destinées à la consommation humaine

Les eaux souterraines sont les eaux utilisées en priorité pour la consommation humaine (65.6%, en 2012) (98). Elles sont les plus aptes à la consommation car *a priori* bien protégées par le sol et ayant moins de portes d'entrée extérieures de pollution.

Elles peuvent cependant être « naturellement polluées » selon l'environnement géologique :

- par une trop forte minéralisation en magnésium, bicarbonate, calcium ou potassium ce qui les rend laxative ;
- par la présence d'éléments indésirables comme le fluor, l'arsenic, le sélénium ou des radioéléments (supérieur aux valeurs limites de références) ;
- par la présence de matière organique en décomposition d'origine animale ou végétale.

Néanmoins, ces eaux ne sont pas disponibles en quantité illimitée. Elles dépendent de la capacité des nappes. Depuis la loi sur l'eau de 1992, la réglementation impose un périmètre de protection pour le captage d'eau utilisé pour la protection d'EDCH.

L'ANSES, avec le Laboratoire d'Hydrologie de Nancy (LHN), réalisent en 2011 une campagne nationale d'analyse des résidus de médicaments dans les EDCH (106).

Pour cela, ils ont analysé 280 échantillons d'eaux traitées, dont les 2/3 provenaient de ressources souterraines et le reste de ressources superficielles.

Pour l'ensemble des eaux traitées pour la consommation, sur les 45 molécules sélectionnées, 19 ont été détectées au moins une fois.

Finalement, il ressort que les molécules trouvées sont sensiblement les mêmes, indépendamment l'origine de l'eau. Notons néanmoins quelques différences pour : la caféine, la carbamazépine, l'époxy carbamazépine, l'oxazépam et l'hydroxybupropion.

Tableau 8 : Molécules retrouvées après traitement en fonction de son origine souterraine ou superficielle et sa teneur maximale

Molécules	Origine		Teneur maximale ng/L
	Souterraine	Superficielle	
Caféine		✓	115
Epoxycarbamazépine		✓	6
Oxazépam		✓	91
Hydroxyibuprofène		✓	85
Carbamazépine	✓		33
Paracétamol	✓	✓	71
Kétoprofène	✓	✓	36
Acide salicylique	✓	✓	102
Ofloxacine	✓	✓	35
17-béta-estradiol	✓	✓	77

Il est observé que, dans les eaux traitées, les métabolites (époxycarbamazépine et hydroxyibuprofène) sont plus fréquemment détectés que dans les eaux brutes.

Plus de 90% des échantillons présentent une concentration cumulée inférieure à 25 ng/L et moins de 5% présentent une concentration cumulée supérieur à 100 ng/L.

Dans 75% des eaux traitées, aucune molécule n'a été trouvée, contre une détection d'une molécule dans 15% des échantillons et plus d'une molécule dans 10% des échantillons d'eau.

Ainsi 25% de l'eau de consommation en France présenterait des RdM.

III.5. Contamination des milieux aquatiques dans le monde

Wilkinson et *al.* (2022) ont réalisé une étude (107) sur la pollution de composés pharmaceutiques dans les rivières du monde. Cette étude a porté sur 1052 sites d'échantillonnage le long de 258 rivières dans 104 pays de tous les continents. Ce qui représente l'empreinte pharmaceutique de 471.4 millions de personnes.

Au total, 61 PA ont été recherchés et analysés.

Tableau 9 : Concentrations pharmaceutiques cumulées des échantillons les plus pollués par continents et fréquence de détection des PA par continents

Continents	Pays	Concentrations pharmaceutiques cumulées en µg/L		Nombre de PA détectés (Sur les 61 ciblés)
		Moyenne	Maximale	
Asie	Pakistan, Lahore	70.8	189	48
Amérique du Sud	Bolivie, La Paz	68.9	297	35
Afrique	Éthiopie, Addis-Abeba	51.3	74.2	41
Amérique du Nord	Costa Rica, San Jose	25.8	63.1	39
Europe	Espagne, Madrid	17.1	59.5	45
Océanie	Australie, Adélaïde	0.577	0.75	21
Antarctique				4

La concentration pharmaceutique cumulée représente la somme de tous les RdM quantifiés sur chaque site d'échantillonnages.

Les échantillons les plus contaminés proviennent principalement des pays africains (par exemple : Éthiopie > Tunisie > République démocratique du Congo > Kenya > Nigéria) et des pays asiatiques (Pakistan > Inde > Arménie > Palestine > Chine).

C'est dans les pays à revenus faibles ou intermédiaires que les échantillons les plus fortement contaminés sont observés. De plus, il est observé sur ces sites d'échantillonnage : des rejets de fabrication de produits pharmaceutiques (Barisâl, Bangladesh), des eaux usées non traitées (Tunis, Tunisie) ou des climats très arides.

A contrario, les sites présentant les plus faibles concentrations en RdM sont soit dotés d'infrastructures sophistiqués dans le traitement des eaux usées (Bâle, Suisse), soit utilisant peu la médecine moderne (Venezuela, village isolé de Yanonamei), soit ayant une influence anthropique limitée (Islande).

4 composés ont été détectés sur tous les continents y compris l'Antarctique : la caféine, la nicotine, le paracétamol et la cotinine (métabolite de la nicotine).

12 substances supplémentaires ont été détectées sur tous les continents excepté l'Antarctique : aténolol, carbamazépine, cétirizine, citalopram, venlafaxine, féxofénadine, gabapentine, lidocaïne, metformine, naproxène, sitagliptine et triméthoprime.

La fréquence de détection des PA analysés varie de 0.1% pour la fluoxétine, l'itraconazole et le kétotifène à 62% pour la carbamazépine. Quant à la metformine et à la caféine, elles ont été détectées à plus de 50% dans tous les sites d'échantillonnage.

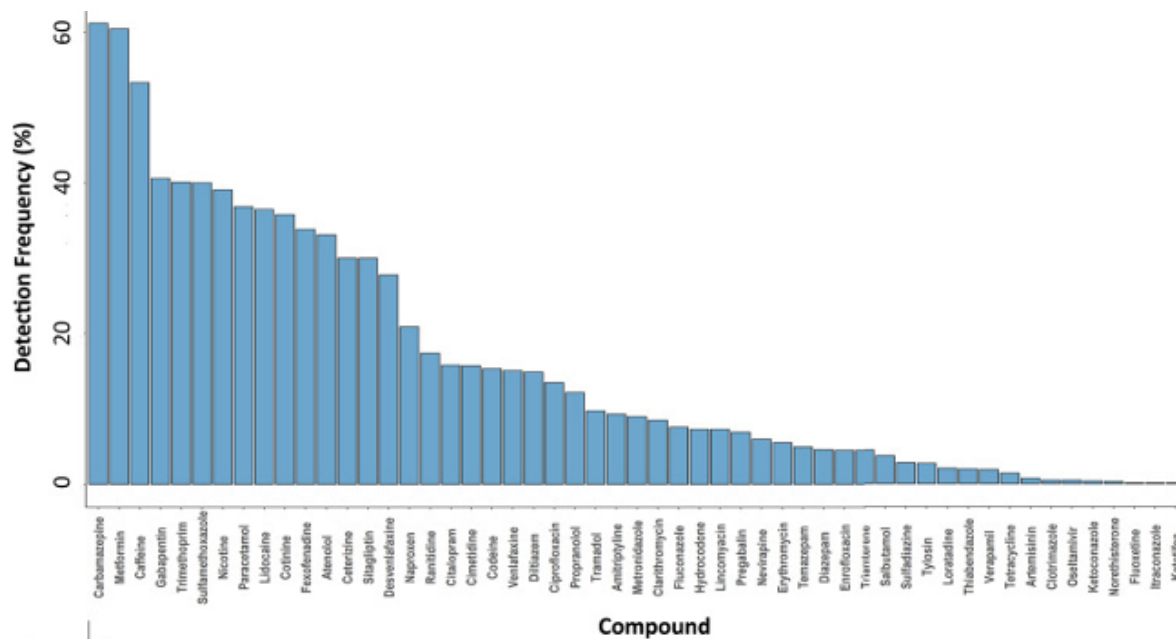


Figure 30 : Fréquence de détection en pourcentage de différents composés pharmaceutiques retrouvés dans les rivières du monde

Source: Pharmaceutical pollution of the world's rivers, Wilkinson et al., Pubmed (2022)

La fréquence de détection de certains RdM révèle aussi des différences géographiques :

- La gabapentine, la féxofénadine, la cétirizine, la sitagliptine et le citalopram sont moins présents en Afrique, qu'en Asie, Europe ou Amérique.
- L'artémisinine et le clotrimazole n'ont été détectés qu'en Afrique.
- L'oseltamivir et le kétoconazole n'ont été détectés qu'en Asie.

Par ailleurs, Phukan et Kumar (2023) réalisent une revue bibliographique (108) de plusieurs études concernant la persistance, l'évaluation des risques environnementaux, et les techniques d'élimination de produits pharmaceutiques dans diverses sources d'eau potable dans le monde.

Tableau 10 : Quelques concentrations de RdM par pays, issus de la revue bibliographique de Phukan et Kumar (2023)

Inde, Rivière Gange	Bassins chinois			Afrique	Portugal
	Yangtze	Haihe	Pearl		
Caféine : 743 ng/L Kétoprofène : 107 ng/L		>100 ng/L pour certains antibiotiques	Sulfamides Fluoroquinolones Carbamazépine	Ibuprofène : 30 µg/L Lamivudine : 167 µg/L	Paracétamol : 398 ng/L
	Sulfapyridine : de 0 à 287 ng/L				
	>1µg/L : Ofloxacine Tétracycline Sulfaméthoxazole Triméthoprime Roxithromycine Sulfapyridine Diclofénac Norfloxacin				
Antarctique	Australie			Uruguay, Lagons côtiers	Brésil, Sao Paulo
Paracétamol : 48.74 µg/L Diclofénac : 15.09 µg/L Ibuprofène : 10.04 µg/L Caféine : 71.33 µg/L	Eaux usées Carbamazépine : 807 à 893 ng/L Tramadol : 359 à 525 ng/L Venlafaxine : 490 à 598 ng/L	Eaux de surface Carbamazépine : 0.50 ng/L Tramadol : 0.90 à 2.05 ng/L Venlafaxine : 0.89 à 1.44 ng/L	Tamoxifène : 0.06 à 2.40 µg/L Caféine : 0.05 à 1.17 µg/L 17-β-estradiol : 0.16 à 0.45 µg/L Ibuprofène : 0.3 µg/L	Carbamazépine : 0.1 à 8 ng/L Caféine : 33.5 à 6550 ng/L Cocaïne : 0.2 à 30.3 ng/L Citalopram : 0.2 à 0.4 ng/L Paracétamol : 18.3 à 391 ng/L Diclofénac : 0.9 à 79.8 ng/L	

- En Inde :

Sur les rives du Gange il y a environ 764 industries qui rejettent entre autres une importante quantité de substances médicamenteuses et de produits de soins personnels. La charge d'effluents dans le fleuve est de 501 millions de litres par jour.

Ainsi, des RdM y sont fortement détectés comme : l'aténolol, le paracétamol, la carbamazépine, la ciprofloxacine, la caféine, le diclofénac, l'hydrochlorothiazide, le sulfaméthoxazole, l'ibuprofène, le naproxène ou le kétoprofène.

- En Chine :

Ces bassins couvrent des zones densément peuplées.

Plusieurs industries aquacoles étant présentes sur ces bassins, des quantités très élevées d'antibiotiques sont retrouvées.

- En Afrique :

Les AINS qui sont les plus fortement décelés dans les rivières sont : le kétoprofène, le naproxène, l'ibuprofène et le diclofénac.

Concernant les antibiotiques, les plus fréquemment retrouvés sont : le sulfaméthoxazole, l'azithromycine, la clarithromycine, et la doxycycline. Les concentrations en antibiotiques sont nettement inférieures à celle des AINS.

Les antirétroviraux (lamivudine, zidovudine, et névirapine) sont aussi de plus en plus souvent détectés, probablement, du fait des traitements HIV.

- En Antarctique :

Le tourisme se développant, la pollution pharmaceutique a aussi augmenté. 25 RdM ont été retrouvés dont les plus élevés sont les analgésiques et anti-inflammatoires.

La caféine est une molécule souvent retrouvée dans les différentes eaux du monde. Stimulant largement utilisé, elle se trouve dans le café, le thé, le chocolat ou les boissons énergisantes mais aussi dans certains médicaments. Elle est un excellent marqueur d'activité anthropique.

Les médicaments sont indéniablement indispensables au maintien de la santé et à la qualité de vie des populations. Leurs intérêts ne sont plus à démontrer. Pour autant, leurs produits de dégradation sont, quant à eux, une nouvelle source de pollution. Par conséquent, il est légitime de s'interroger sur le fait de savoir s'ils présentent ou non un réel danger pour la santé et pour l'environnement.

La photodégradation, l'hydrolyse et la dilution ne parviennent pas à dégrader les RdM. Ils persistent donc dans l'environnement et s'accumulent dans les masses d'eau. Cette accumulation dans l'eau provoque une bioaccumulation et une bioamplification qui suit les chaînes alimentaires.

Ainsi, comme le montrent les différentes études précédentes, plusieurs RdM sont retrouvés dans les eaux, certes à des concentrations plus ou moins importantes, mais néanmoins non négligeables.

Certains risques de la persistance de ces micropolluants dans l'environnement sont énoncés. Ils sont préoccupants dans la mesure où ils interfèrent sur des espèces vivantes.

- Le paracétamol, largement utilisé dans le monde semble par exemple, avoir un effet néfaste sur l'organisme du poisson chat.
- Également consommé dans le monde, l'ibuprofène, entrainerait des changements comportementaux et morphologiques chez certains poissons.
- Le sulfaméthoxazole, serait responsable d'un retard d'éclosion, de croissance et de développement sur les larves du poisson zèbre.
- La carbamazépine, perturberait le développement de l'embryon des poissons et provoquerait également des changements de comportements chez ces animaux.
- Enfin la bioaccumulation d'aténolol chez le poisson zèbre occasionnerait des changements morphologiques.

Actuellement, dans le milieu aquatique, des effets néfastes des RdM sont majoritairement documentés sur la faune. Le risque pour la santé humaine est jugé quasi-inexistant au vu des concentrations retrouvées dans l'eau potable, bien inférieures aux doses thérapeutiques minimales. N'en demeure pas moins la question de l'antibiorésistance qui constitue un risque majeur. Certes, la consommation excessive ou abusive des antibiotiques à usage humain ou vétérinaire contribue directement à cette résistance. Cependant, la chronicité à bas bruit des RdM issus des antibiotiques dans l'environnement aide à renforcer ce phénomène.

Des recherches sont en cours pour étudier ces impacts sur la flore et l'homme. Des interrogations sont toujours présentes pour estimer réellement les effets potentiels sur la santé.

IV. Perspectives⁵

L'élimination du médicament par l'organisme sous forme de métabolite classé en RdM est naturelle et inchangeable.

Ces médicaments, issus de l'industrie chimique, sont dépendants du pétrole et sont produits via la chimie organique. Cette matière première, non renouvelable et pouvant avoir une image négative, est aussi touchée par l'augmentation grandissante des prix de l'énergie.

Par ailleurs la chimie industrielle a mauvaise presse suite aux catastrophes de Seveso ou AZF en raison des conséquences humaines et environnementales. L'opinion publique réclame d'urgence le besoin de trouver des alternatives comme de nouvelles techniques de production de médicament moins polluantes et d'élimination plus complète des RdM dans l'eau.

IV.1. Le développement de la chimie verte

Afin de minimiser les risques toxiques pour l'environnement et les êtres vivants qui y vivent, le concept de chimie verte ou durable a fait son apparition.

Cette chimie, plus soucieuse de l'environnement, et qui utilise des matières premières renouvelables (comme le bois, des coproduits végétaux, des fibres naturelles), cherche de ce fait à prévenir les risques de pollution en agissant directement au sommet de la chaîne de production.

Elle découle du concept de chimie durable, qui intègre les trois dimensions du développement durable, à savoir : environnementale, économique et sociétale.

Depuis 1972, le concept de développement durable commence à faire parler de lui. Il est alors question de concilier le développement humain avec le respect de l'environnement.

Il s'agirait d'après Mme Gro Harlem Brundtland, Premier Ministre norvégien (1987) d'« *un développement qui répond aux besoins des générations présentes sans compromettre la capacité des générations futures à répondre aux leurs.* » (109)

C'est en 1991 que l'Agence de Protection Environnementale (EPA) lance son premier programme en chimie durable dite verte. Il est alors non seulement question de rechercher de nouveaux produits et procédés plus écologiques, mais également question de trouver des alternatives pour réduire ou éliminer des substances dangereuses déjà existantes (110).

Plus tard, Colonna (2006) dira que « *la chimie verte a pour but de concevoir des produits et des procédés chimiques permettant de réduire ou d'éliminer l'utilisation et la synthèse de substances dangereuses* » où le danger peut être dû à des substances inflammables, cancérigènes ou même responsables de la destruction de la couche d'ozone et de changement climatique (111).

De tout ceci vont découler « les douze propositions fondatrices de la chimie verte », qui comme son nom l'indique classent entre autres douze moyens pour concevoir de nouveaux produits et procédés chimiques à faible impact environnemental (112). (Annexe 1)

⁵ Les perspectives présentées n'ont pas l'ambition d'être exhaustives

Apparaît alors le concept d'écoconception, l'Association Française de NORmalisation (AFNOR) l'introduit en 2004 comme « *permettant de réduire les impacts négatifs sur l'environnement tout au long du cycle de vie du produit.* » (113) En effet, dès l'élaboration d'un produit, sa fin de vie est prise en compte de manière à anticiper les impacts environnementaux.

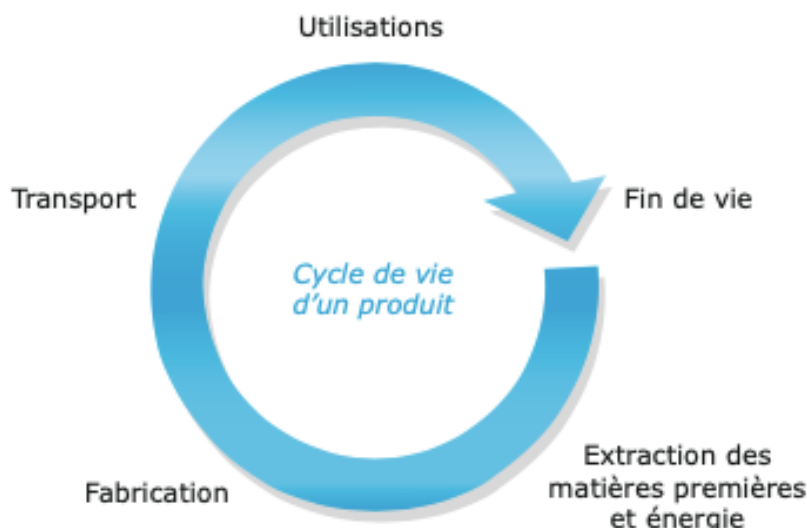


Figure 31 : Les cinq processus élémentaires du cycle de vie d'un produit en écoconception

Source : Écoconception de composés azotés hétérocycliques pour l'industrie chimique et la santé, Techniques de l'ingénieur, Janvier 2015

IV.1.1. Exemple de chimie verte : la synthèse de l'ibuprofène

La synthèse traditionnelle de l'ibuprofène par le procédé BOOTS produit annuellement 13.000 tonnes de cet anti-inflammatoire, qui s'accompagnent de 20.000 tonnes de déchets, dont certains ne sont pas recyclables et sont toxiques.

La société BHC met au point, dans les années 1990, un nouveau procédé vert pour la synthèse de l'ibuprofène. En respectant plusieurs principes des douze propositions fondatrices de la chimie verte, BHC révolutionne ce procédé (111).

	Procédé traditionnel BOOTS	Procédé vert BHC
Étape 1	$C_{10}H_{14} + C_4H_6O_3 = C_{12}H_{16}O + C_2H_4O_2$	$C_{10}H_{14} + C_4H_6O_3 = C_{12}H_{16}O + C_2H_4O_2$
Étape 2	$C_{12}H_{16}O + C_2H_5ONa + C_4H_7ClO_2 = C_{14}H_{21}O_3 + \{D\}$	$C_{12}H_{16}O + H_2 = C_{12}H_{18}O$
Étape 3	$C_{14}H_{21}O_3 + H_3O^+ = C_{13}H_{17}O + \{F\}$	$C_{12}H_{18}O + CO = \text{«ibuprofène»}$
Étape 4	$C_{13}H_{17}O + NH_2OH = C_{13}H_{18}NO + \{G\}$	
Étape 5	$C_{13}H_{18}NO = C_{13}H_{17}N + \{H\}$	
Étape 6	$C_{13}H_{17}N + 2H_2O = \text{«ibuprofène»} + \{I\}$	

Figure 32 : Procédé traditionnel de fabrication de l'ibuprofène BOOTS vs. Procédé vert BHC

Source : La chimie verte, approche nouvelle et responsable de la chimie, Cairn, C.Ducamp, 2011

Contre les six sous-produits qui généraient auparavant des déchets dans le procédé traditionnel BOOTS il n'y en a plus qu'un seul dans le procédé vert : l'acide acétique $C_2H_4O_2$. De plus, ce dernier n'étant pas réellement un déchet, il sera récupéré et vendu.

Dans le procédé vert, les étapes 2 et 3 sont aussi catalysées, ce qui va augmenter la vitesse de réaction. Ce catalyseur non consommé est retrouvé inchangé à la fin de la réaction. Il pourra alors être séparé et recyclé pour une autre synthèse.

Cette réaction ne produit alors plus aucun déchet polluant. Elle a nécessité moins d'atome et a été plus rapide.

IV.1.2. Exemple du chitosane

Le traitement des eaux usées, bien qu'utilisant des produits chimiques conventionnels (formulations métalliques ou polymères organiques à base d'acrylamide), posent certains problèmes environnementaux. A l'heure où la demande est portée sur des produits renouvelables et biodégradables, les procédés classiques physico-chimiques et biologiques de traitement des eaux sont loin du compte. Naissent alors des matériaux d'origine biologique comme le chitosane, qui est un aminopolysaccharide provenant de la chitine, polymère naturel retrouvé dans les carapaces des crabes ou homards.

Ces nombreuses propriétés physico-chimiques, technologiques et biologiques en font un matériau de choix dans le traitement des eaux et des boues, et qui plus est, bon marché pour des applications dans ce domaine.

Il est utilisé entre autres en tant que :

- coagulant ou floculant pour la clarification des eaux potables ;
- adsorbant : enlèvement de colorant, élimination des pesticides ;
- réducteur d'odeurs ;
- agent de déshydratation dans le traitement des boues.

De surcroît, il correspond, aux exigences de développement durable en diminuant la dépendance à l'égard des combustibles fossiles, en étant biodégradable, chimiquement efficace et écologiquement intéressant (114).

IV.2. Différentes méthodes pour l'élimination des résidus de médicaments

De nouvelles alternatives comme l'utilisation de bactéries, de champignons... ont fait l'objet de recherche dans le domaine pour répondre à cette problématique.

- **Par des souches bactériennes**

Quelques souches bactériennes utilisent les produits pharmaceutiques comme source de matière première et peuvent ainsi les dégrader puis les éliminer (108).

C'est ainsi, que Dawas-Massalha et *al.* (2014) (115), ont mené une étude sur la dégradation de cinq substances pharmaceutiques. En utilisant une culture bactérienne nitrifiante, ils ont

constaté que l'ibuprofène a complètement été dégradé, suivi du kétoprofène, de la carbamazépine et de l'ipromide.

L'espèce bactérienne *pseudomonas* a aussi été étudiée (Zhang et Geiben, 2012), et peut quant à elle éliminer une grande partie de paracétamol même à forte concentration en moins de trois jours.

- **Par des souches fongiques**

Certains champignons en produisant des enzymes oxydatives sont capables de dégrader des substances pharmaceutiques.

C'est ainsi que les antibiotiques soufrés sont complètement éliminés par des souches de *Trametes versicolor* (Rodriguez et al. 2012). De plus, ce même champignon (d'après Marco-Urrea et al. 2009) est capable d'éliminer l'acide clofibrigue à 91% ainsi que la carbamazépine à 58%.

- **Par des zones humides artificielles**

Il s'agit d'un processus biologique artificiel, où le traitement des eaux usées est effectué avec l'utilisation de la végétation, des sols et des microbiotes. En sélectionnant rigoureusement les matériaux et les espèces végétales de la matrice comme avec le substrat de Leca et le *phragmites australis*, des résidus comme la carbamazépine, l'ibuprofène et la sulfadiazine sont éliminés respectivement à 89.23%, 95.94% et 89.50% (Ozengin et al. 2016).

IV.3. Quelques initiatives...

Une consultation médicale doit-elle systématiquement aboutir à une prescription médicamenteuse ?

Le médicament fait partie intégrante de la relation de soin. Sortir de chez le médecin avec une ordonnance est presque devenu un rituel. Nécessaire ou pas, les médicaments non utilisés s'entassent dans les armoires, au risque de finir à la poubelle ou dans l'environnement.

IV.3.1. En France

C'est ainsi qu'en 2006, des médecins généralistes lorrains créent une Association pour l'Optimisation la Qualité des Soins (ASOQS). En partenariat avec l'Agence de l'eau Rhin-Meuse, ils sensibilisent sur l'impact des résidus de médicaments dans l'environnement et dans l'eau (116).



Figure 33 : Tampon EcoPrescription

Source : sesoignersanspolluer.com

IV.3.2. En Suède : le guide de Stockholm

En avril 2015, le conseil municipal de Stockholm publie un document intitulé « Environmentally Classified Pharmaceuticals », dans lequel il recense plusieurs substances médicamenteuses, en les classant en fonction de son indice PBT (Persistance, Bioaccumulation et Toxicité).

Ainsi, en fonction des données, le prescripteur, pour deux molécules équivalentes, peut choisir celle dont l'indice PBT est le plus faible (117).

Tableau 11 : Substance en fonction de son indice PBT du guide de Stockholm

Substance	Risque toxique pour l'environnement aquatique	Indice PBT	P	B	T	Volume de prescription en dose thérapeutique quotidienne (Sept 22 - Août 23)
Ésoméprazole	Insignifiant	1	0	0	1	4 046 556
Métoprolol	Bas	4	3	0	1	18 920 983
Clarithromycine	Insignifiant	6	3	0	3	59 076
Ciprofloxacine	Modéré	6	3	0	3	617 156
Éthinylestradiol	Élevé	9	3	3	3	20 466 535

Chacune des caractéristiques (persistance, bio-accumulation et toxicité) sont classées de 0 à 3, où 0 représente un risque nul de toxicité pour l'environnement et 3 un risque fort. Elles sont ensuite additionnées pour représenter l'indice PBT.

Chaque substance est ainsi représentée par cet indice. Par exemple, l'éthinylestradiol principalement utilisé dans les pilules contraceptives est bien connu pour sa pollution des eaux. Il n'est donc pas étonnant que son indice PBT soit au maximum et le risque pour l'environnement élevé.

La consommation du médicament est aussi analysée puisque, bien que l'indice PBT soit identique pour la clarithromycine et la ciprofloxacine, leur risque toxique pour l'environnement varie d'insignifiant à modéré. En effet, le volume consommé n'étant pas le même, il y aura moins de rejet environnemental de clarithromycine que de ciprofloxacine.

IV.4. La chimie analytique

La pollution des eaux par les résidus de médicaments est au cœur des préoccupations nationales ; cependant les moyens de traitement de ces micropolluants sont encore insuffisants.

Le projet SIPIBEL-RILACT (juin 2019) a cherché à développer et appliquer des méthodes d'analyses de métabolites et produits de dégradation de médicaments (pour le diclofénac et le sulfaméthoxazole). En effet, si les processus de métabolisation et d'élimination *in vivo* sont bien connus, il n'en reste pas moins qu'ils précèdent une chaîne de réactions dans le réseau d'assainissement, qui donne naissance à de nombreuses autres molécules.

Ainsi, ce projet a démontré l'importance d'analyse, non plus seulement de la molécule mère, mais aussi de toutes les molécules de transformations (118).

Les progrès en matière de chimie analytique s'emploient ainsi, à explorer et différencier le PA des métabolites et des produits de dégradation. Les avancées analytiques permettent de développer des capacités en termes de résolution, de sensibilité, de détection, de rapidité ou encore de portabilité. Tout ceci permet de tracer et de quantifier des ultra-traces de contaminants, ce qui contribue à l'amélioration des connaissances de l'écosystème aquatique (119).

Le constat de la présence de RdM dans toutes les ressources en eau est établi tant au niveau national que mondial. Ce diagnostic ne peut qu'être affiné par l'amélioration des capacités analytiques de plus en plus performantes à venir. L'incertitude de l'impact sanitaire des RdM ne doit pas pour autant amener à sous-estimer l'importance de ce problème, qui semblerait limiter la priorisation d'actions préventives ou correctrices concrètes et efficaces.

Remédier à cet état de fait passerait par agir directement à la source première qui est le médicament lui-même. Le paradoxe qui en découle est la nécessité de répondre à la demande de plus en plus importante par le seul fait de la croissance démographique tout en garantissant la sécurité sanitaire, et en réduisant les impacts sur l'environnement et la santé.

Pour rappel, les analyses de l'impact environnemental d'un médicament à usage humain avant son entrée sur le marché n'est qu'informatif à ce jour à contrario d'un médicament vétérinaire. L'intérêt de l'amélioration de l'état de santé est supérieur aux effets sur l'environnement. Ce qui traduit une certaine impuissance à réduire l'origine de ces micropolluants.

La chimie verte semblerait présenter des atouts pour relever ce défi.

De même des procédés de traitement des eaux usées se sont avérés efficaces mais ils nécessitent de gros investissements financiers à plus forte raison s'ils doivent être implantés sur l'ensemble du territoire.

Par conséquent, la complexité du cas des RdM dans l'eau n'apparaît pas être résolue à court terme si tous les acteurs concernés ne prennent pas conscience de la situation.

Conclusion

Les activités humaines ont pour conséquence d'altérer l'environnement dans lequel l'être humain évolue d'où l'émergence du concept d'Anthropocène dont la révolution industrielle serait le déclencheur principal : « *nouvelle époque géologique qui se caractérise par l'avènement des hommes comme principale force de changement sur Terre, surpassant les forces géophysiques. C'est l'âge des Humains.* » (120)

Par des changements bio-géo-physiques, l'action de l'Homme a occasionné un certain déséquilibre par l'accélération de l'anthropisation et en chargeant l'environnement de produits chimiques qui se répandent.

Parmi les limites planétaires proposées : changement climatique, réduction de l'ozone, acidification des océans, interférence des cycles de l'azote et du phosphore, changement des sols, consommation mondiale d'eau douce, diminution de la biodiversité, la pollution est présente, des seuils de dépassement sont déjà observés.

Seuls deux paramètres n'ont pas encore pu être quantifiés : la pollution de l'air et la pollution chimique. Par conséquent ce défi écologique global pourrait s'avérer une opportunité pour repenser notre mode de vie, nos pratiques, réinventer de nouvelles approches, réformer le système de gouvernance afin de préserver la ressource en eau et garantir sa qualité.

Les effluents industriels ne constituent pas les principales sources de RdM dans l'eau. L'essentielle voie d'entrée provient de l'élimination naturelle de médicaments par l'Homme ou l'animal. Si les progrès analytiques ont permis de mettre en évidence ce qui est longtemps resté « invisible », une « non-détection » de substances est-elle due à leur absence en tant que-t-elle, ou à leur faible concentration que les outils actuels ne permettent pas encore de déceler ?

Les risques pour l'environnement sont avérés alors que chez l'Homme, ils sont moins signifiants. Cependant les faibles concentrations détectées n'excluent pas les risques potentiels qui pour l'instant ne sont pas identifiés.

De plus la question de l'impact des RdM est d'autant plus complexe qu'ils peuvent se mélanger à d'autres micropolluants comme les pesticides, les détergents, les plastifiants... Les effets possibles de synergie soulèvent des inquiétudes. Devons-nous attendre d'être confrontés de plein fouet à ces effets ou au contraire agir, afin de s'occuper efficacement de ce problème pour réduire les rejets de médicaments dans l'eau ?

Dans l'avenir, des évolutions attendues notamment du développement du concept d'exposome et des technologies associées vont privilégier un nouveau cadre plus réaliste des expositions multiples et conjuguées de toute nature et aboutir à la fin du paradigme « une substance, un effet ». Ces progrès modifieront la vision de la santé environnementale et bouleverseront le système de santé.

La santé environnementale est soumise à un large cadre réglementaire où les champs d'application semblent parfois ambigus.

Pour exemple, quelques directives sont peu cohérentes entre elles :

- L'attention portée à la collecte des MNU est une action efficace à la sécurité sanitaire et aux effets toxiques pour l'environnement. En revanche, il n'y a pas pour le moment de filière dédiée pour les médicaments vétérinaires non utilisés. Bien que faisant partie des déchets d'activités de soins, les médicaments non utilisés ne sont pas considérés officiellement comme des déchets « dangereux ».
- La dispensation à l'unité de certains médicaments notamment les antibiotiques en officine pourrait être une mesure intéressante pour lutter contre l'antibiorésistance, le risque d'automédication et l'impact environnemental. Toutefois, cette proposition ne semble avoir convaincu ni les patients, ni les pharmaciens. Cette option est facultative. Elle est contrainte par le conditionnement initial du médicament et par des modalités de re-étiquetage. Désormais, avec l'obligation de la sérialisation se pose alors la compatibilité de ces mesures.

Pour conclure, la question environnementale chemine avec le temps et prend une place importante dans le débat public. Pour autant, cette considération se traduit-elle par des changements de comportements individuels et collectifs concrets au quotidien ? Qu'en est-il des bonnes intentions et de la réalité ? Quels seraient les leviers possibles ?

Références bibliographiques

1. WHO. World Health Organization (WHO) [Internet]. [cité 6 août 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int>
2. Irosoft architecture de gestion de l'information législative-legal information management system. LégisQuébec- Loi sur les services de santé et les services sociaux [Internet]. [cité 6 août 2023]. Disponible sur: <https://www.legisquebec.gouv.qc.ca/fr/document/lc/S-4.2>
3. Formarier M, Jovic L. Les concepts en sciences infirmières. 2e éd. Lyon: Éd. Mallet conseil; 2012.
4. Cella DF. Le concept de qualité de vie : les soins palliatifs et la qualité de vie. *Rech Soins Infirm.* 2007;88(1):25-31.
5. Turbiaux M. Bruchon-Schweitzer (Marilou), Psychologie de la santé. Modèles, concepts et méthodes, Paris, Dunod, 2002. *Bull Psychol.* 2003;56(465):48.
6. Organisation mondiale de la Santé. Bureau régional de l'Europe. Promotion de la santé : Charte d'Ottawa [Internet]. Organisation mondiale de la Santé. Bureau régional de l'Europe; 1986 [cité 6 août 2023]. Report No.: WHO/EURO:1986-4044-43803-61666. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/349653>
7. Réseau suisse d'écoles en santé et durables. Empowerment [Internet]. [cité 6 août 2023]. Disponible sur: <https://www.reseau-ecoles21.ch/principes/empowerment>
8. Santé publique France. Empowerment des jeunes : le dossier de la Santé en action n°446 [Internet]. [cité 6 août 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/liste-des-actualites/empowerment-des-jeunes-le-dossier-de-la-sante-en-action-n-446>
9. Ferron C, Deschamps JP. Charte d'Ottawa : traduction ou trahison ? *Santé Publique.* 2016;28(6):715-6.
10. Larousse É. Définitions : bien-être - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 6 août 2023]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/bien-%C3%AAtre/9159>
11. Promo. Promotion de la santé en bref [Internet]. 2022 [cité 6 août 2023]. Disponible sur: <https://promosante.org/promotion-de-la-sante-en-bref/>
12. OMS Genève. Glossaire de la promotion de la santé [Internet]. [cité 6 août 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-HPR-HEP-98.1>
13. Alla F. Les déterminants de la santé. In: *Traité de santé publique* [Internet]. Cachan: Lavoisier; 2016 [cité 6 août 2023]. p. 15-8. (Traités). Disponible sur: <https://www.cairn.info/traité-de-santé-publique--9782257206794-p-15.htm>
14. Ministère de la Santé et des Services sociaux. La santé et ses déterminants : Mieux comprendre pour mieux agir [Internet]. [cité 6 août 2023]. Disponible sur: <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-000540/>
15. Renaud A. L'environnement naturel, une préoccupation managériale. In: *Management et contrôle de gestion environnemental* [Internet]. Caen: EMS Editions; 2015 [cité 6 août 2023]. p. 15-52. (Regards sur la pratique). Disponible sur: <https://www.cairn.info/management-et-contrôle-de-gestion-environnemental--9782847696714-p-15.htm>
16. Lecomte V. *Ecotoxicologie.fr.* 2019 [cité 6 août 2023]. Polluants et micropolluants : définitions et classification. Disponible sur: <https://ecotoxicologie.fr/classes-polluants>
17. Gouvernement, Ministère de la Transition écologique et d la Cohésion des territoires, Ministère de la Transition énergétique. *Ministères Écologie Énergie Territoires.* [cité 6 août 2023]. Pollution de l'air : origines, situation et impacts. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/pollution-lair-origines-situation-et-impacts>
18. Santé publique France. Qu'est-ce que la pollution de l'air ? [Internet]. [cité 6 août 2023].

Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/pollution-et-sante/air/articles/qu-est-ce-que-la-pollution-de-l-air>

19. INERIS. Qualité de l'air | Ineris [Internet]. [cité 6 août 2023]. Disponible sur: <https://www.ineris.fr/fr/risques/dossiers-thematiques/qualite-air>

20. Gouvernement. notre-environnement. 2023 [cité 6 août 2023]. La pollution des sols. Disponible sur: <http://www.notre-environnement.gouv.fr/themes/sante/article/la-pollution-des-sols>

21. Gouvernement. notre-environnement. 2023 [cité 6 août 2023]. Les déchets. Disponible sur: <http://www.notre-environnement.gouv.fr/themes/economie/article/les-dechets>

22. Gouvernement. notre-environnement. 2023 [cité 6 août 2023]. Les sites et sols pollués. Disponible sur: <http://www.notre-environnement.gouv.fr/themes/sante/la-pollution-des-sols-ressources/article/les-sites-et-sols-pollues>

23. Agence européenne pour l'environnement. Quelles sont les principales sources de pollution de l'eau? [Internet]. [cité 6 août 2023]. Disponible sur: <https://www.eea.europa.eu/fr/help/questions-frequeemment-posees/quelles-sont-les-principales-sources#:~:text=La%20principale%20source%20de%20pollution,pollution%20de%20l'air>

24. Actu-Environnement. Actu-Environnement. Actu-environnement; [cité 6 août 2023]. Définition de Produit chimique. Disponible sur: https://www.actu-environnement.com/ae/dictionnaire_environnement/definition/produit_chimique.php4

25. Montrejaud-Vignoles M, Vialle C. Les macropolluants. In: Euzen A, Jeandel C, Mosseri R, éditeurs. L'eau à découvert [Internet]. Paris: CNRS Éditions; 2017 [cité 6 août 2023]. p. 210-1. (À découvert). Disponible sur: <http://books.openedition.org/editions-cnrs/9985>

26. Gouvernement. Ministères Écologie Énergie Territoires. [cité 4 mai 2023]. Lutte contre les pollutions de l'eau. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/lutte-contre-pollutions-leau>

27. Ministères de l'environnement, de l'énergie et de la mer, Ministères des affaires sociales et de la Santé, Ministère de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la forêt. Plan micropolluants 2016-2021 [Internet]. 2020 Mise à jour [cité 4 mai 2023]. Disponible sur: https://www.ecologie.gouv.fr/sites/default/files/Plan_micropolluants_def_light.pdf

28. Denis F. Les micropolluants [Internet]. [cité 6 août 2023]. Disponible sur: <https://www.wikiterritorial.cnfpt.fr/xwiki/bin/view/vitrine/Les%20micropolluants%20et%20la%20sant%C3%A9>

29. L R. Actu-Environnement. Actu-environnement; 2019 [cité 6 août 2023]. L'Agence européenne pour l'environnement alerte sur l'effet cocktail des produits chimiques. Disponible sur: <https://www.actu-environnement.com/ae/news/Agence-europeenne-environnement-produits-chimiques-32729.php4>

30. Admin R. Santé environnementale [Internet]. Réseau Environnement Santé. 2016 [cité 6 août 2023]. Disponible sur: <https://www.reseau-environnement-sante.fr/definition-sante-environnementale/>

31. Cicoella A. Santé et Environnement : la 2e révolution de Santé Publique. Santé Publique. 2010;22(3):343-51.

32. Gachelin G. VIRCHOW : NOTION DE PATHOLOGIE CELLULAIRE - Encyclopædia Universalis [Internet]. [cité 6 août 2023]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/virchow-notion-de-pathologie-cellulaire/>

33. Légifrance. Code de l'environnement - Légifrance [Internet]. [cité 6 août 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/texte_lc/LEGITEXT000006074220/

34. Tuddenham M. Citepa. 2022 [cité 6 août 2023]. Adoption du 8e programme d'action général de l'UE pour l'environnement qui cadre sa politique air & climat jusqu'en 2030. Disponible sur: https://www.citepa.org/fr/2022_06_a06/

35. Larousse. Définitions : exposition - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 6 août 2023]. Disponible sur:

<https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/exposition/32314#:~:text=une%20surface%20sensible.-,exposition%20n.f.,d%C3%AAtre%20montr%C3%A9%20expos%C3%A9>

36. Dab W. L'environnement, un déterminant important de la santé. In Paris cedex 14: Presses Universitaires de France; 2020 [cité 6 août 2023]. p. 7-25. (Que sais-je ?; vol. 5e éd.). Disponible sur: <https://www.cairn.info/sante-et-environnement--9782715402799-p-7.htm>

37. Wild CP. Complementing the Genome with an "Exposome": The Outstanding Challenge of Environmental Exposure Measurement in Molecular Epidemiology | Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention | American Association for Cancer Research [Internet]. [cité 6 août 2023]. Disponible sur: <https://aacrjournals.org/cebpa/article/14/8/1847/258124/Complementing-the-Genome-with-an-Exposome-The>

38. Lioy PJ, Rappaport SM. Exposure Science and the Exposome: An Opportunity for Coherence in the Environmental Health Sciences | Environmental Health Perspectives | Vol. 119, No. 11 [Internet]. [cité 6 août 2023]. Disponible sur: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/full/10.1289/ehp.1104387>

39. Légifrance. Loi constitutionnelle n° 2005-205 du 1 mars 2005 relative à la Charte de l'environnement.

40. Conseil constitutionnel. La Charte de l'environnement | Conseil constitutionnel [Internet]. [cité 6 août 2023]. Disponible sur: <https://www.conseil-constitutionnel.fr/la-constitution/la-charte-de-l-environnement>

41. Légifrance. LOI n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. 2004-806 août 9, 2004.

42. Ministère de la Transition écologique et de la Cohésion des territoires, Ministère de la Transition énergétique. Ministères Écologie Énergie Territoires. [cité 6 août 2023]. Les plans régionaux santé environnement (PRSE). Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/plans-regionaux-sante-environnement-prse>

43. Ministère de la santé et de la protection sociale, Ministère de l'Écologie et du développement durable, Ministère de l'emploi, du travail, et de la cohésion sociale, Ministère délégué à la recherche. Plan National Santé Environnement 1 (PNSE 1) 2004-2008 [Internet]. 2014 [cité 6 août 2023]. Disponible sur: <https://www.occitanie.developpement-durable.gouv.fr/plan-national-sante-environnement-1-pnse-1-2004-a4902.html>

44. Ministère de l'Écologie, de l'Énergie, du Développement durable et de la Mer, Ministère de la Santé et des Sports, Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, Ministère du Travail, des Relations sociales, de la Famille, de la Solidarité et de la Ville. Plan National Santé Environnement 2 (PNSE 2) 2009-2013 [Internet]. [cité 6 août 2023]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/sante-et-environnement/les-plans-nationaux-sante-environnement/article/plan-national-sante-environnement-2-pnse-2-2009-2013>

45. Ministère de la Santé et de la Prévention. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 6 août 2023]. Plan National Santé Environnement 3 (PNSE3) 2015-2019. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/sante-et-environnement/les-plans-nationaux-sante-environnement/article/plan-national-sante-environnement-pnse3-2015-2019>

46. Légifrance. LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé (1) - Légifrance [Internet]. [cité 6 août 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFSCTA000031912642>

47. Ministère de la Transition écologique et de la Cohésion des territoires, Ministère de la Transition énergétique. Ministères Écologie Énergie Territoires. [cité 6 août 2023]. « Un environnement, une santé » : découvrez le 4e plan national santé environnement. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/environnement-sante-decouvrez-4e-plan-national-sante-environnement>

48. Aiache JM, Cardot JM, Cherrah Y, Coudert P, Dufour A. Histoire du médicament - Initiation à la connaissance du médicament - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 15 août 2023]. Disponible sur:

<https://www-clinicalkey-com.ezproxy.unilim.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294712425500011#>

49. Roussel G, Louarn P. Medicamentis liber [Marcellus de Bordeaux] - 3237 - L'encyclopédie - L'Arbre Celtique [Internet]. [cité 15 août 2023]. Disponible sur: <http://www.arbre-celtique.com/encyclopedie/medicamentis-liber-marcellus-de-bordeaux-3237.htm>
50. Faure S, Clère N, Guerriaud M. Bases fondamentales en pharmacologie: sciences du médicament. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2014. (Les cours de L2-M2 pharma).
51. Gouvernement. Article L5111-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 7 juin 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045404922#:~:text=%2DOn%20entend%20par%20m%C3%A9dicament%20%C3%A0,d%27%C3%A9tablir%20un%20diagnostic%20m%C3%A9dical
52. Dangoumau J, Moore N, Molimard M, Fourrier-Reglat A, Latry K, Haramburu F, et al. PHARMACOLOGIE GENERALE. 2006.
53. Gouvernement. Article L5121-8 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 7 juin 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025104474
54. Haute Autorité de Santé. Haute Autorité de Santé. [cité 7 juin 2023]. Commission de la Transparence. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_412210/fr/commission-de-la-transparence
55. Ministère de la Santé et de la Prévention. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 7 juin 2023]. Comité économique des produits de santé - CEPS. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/comite-economique-des-produits-de-sante-ceps/article/presentation-du-comite-economique-des-produits-de-sante-ceps>
56. Baures E, Harpet C. Résidus issus de médicaments dans les eaux. Technol Eau [Internet]. janv 2023 [cité 4 mai 2023]; Disponible sur: <https://www.techniques-ingenieur.fr/doi/10.51257/a/v1/pha3015>
57. Casellas C, Lévi Y. Évaluation des risques environnementaux et sanitaires liés aux résidus de médicaments dans les eaux : préalable fondamental pour guider les décisions de gestion. Environ Risques Santé. 2018;17(Hors-serie):29-39.
58. Lévi Y. Contamination des eaux par les résidus de médicaments et stratégies de prévention. Actual Pharm. mars 2020;59(594):18-23.
59. Lebrun Jean J, Sillion B. Techniques de l'Ingénieur. [cité 19 juin 2023]. Rôle de la physico-chimie analytique pour l'application du règlement REACH. Disponible sur: <https://www-techniques-ingenieur-fr.ezproxy.unilim.fr/base-documentaire/mesures-analyses-th1/chimie-analytique-instrumentation-et-metrologie-42379210/role-de-la-physico-chimie-analytique-pour-l-application-du-reglement-reach-p2000/>
60. Déchariaux H. REACH : une nouvelle réglementation pour les substances chimiques. Chim Verte [Internet]. juin 2010 [cité 4 mai 2023]; Disponible sur: <https://www.techniques-ingenieur.fr/doi/10.51257/a/v1/sl6705>
61. Sophie Hoguin. REACH : un deuxième bilan plutôt positif [Internet]. Techniques de l'Ingénieur. [cité 4 mai 2023]. Disponible sur: <https://www-techniques-ingenieur-fr.ezproxy.unilim.fr/actualite/articles/reach-un-deuxieme-bilan-plutot-positif-34642/>
62. Collège National de pharmacologie médicale. Collège National de pharmacologie médicale. [cité 4 mai 2023]. Etapes du devenir du médicament. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament>
63. Lévi Y. La présence de résidus de médicaments dans l'environnement induit-elle des risques sanitaires ? Environ Risques Santé. 2018;17(Hors-serie):5-6.

64. LEEM. Marché intérieur | Economie [Internet]. [cité 17 août 2023]. Disponible sur: <https://www.leem.org/marche-interieur#:~:text=51%20du%20Code%20de%20la,la%20composition%20des%20sp%C3%A9cialit%C3%A9s%20pharmaceutiques>
65. LEEM. Bilan économique 2022 [Internet]. [cité 17 août 2023]. Disponible sur: <https://www.leem.org/economie>
66. LIR, ESSEC business school. LIR_ESSEC_Synthese_etude_consommation_medicaments_07-2012.pdf [Internet]. [cité 17 août 2023]. Disponible sur: http://www.puppem.com/Documents/LIR_ESSEC_Synthese_etude_consommation_medicaments_07-2012.pdf
67. Statista rapport. Les Français et les médicaments | Statista [Internet]. [cité 17 août 2023]. Disponible sur: <https://fr-statista-com.ezproxy.unilim.fr/etude/34224/l-usage-des-medicaments-en-france-dossier-statista/#>
68. Gouvernement. Consommation des médicaments : âge, sexe, quel profil type ? - data.gouv.fr [Internet]. [cité 17 août 2023]. Disponible sur: <https://www.data.gouv.fr/fr/reuses/consommation-des-medicaments-age-sexe-quel-profil-type/>
69. Gouvernement. vie-publique.fr. 2023 [cité 17 août 2023]. Médicaments psychotropes : une hausse préoccupante de la consommation chez les enfants. Disponible sur: <http://www.vie-publique.fr/en-bref/288736-psychotropes-hausse-preoccupante-de-la-consommation-chez-les-enfants>
70. Jabri K, Monirijavid S, Renaud T, Lenglard F, Polton D, Bauer-Eubriet V, et al. Les dépenses de Santé en 2021 - résultats des comptes de santé - DREES. 2021;
71. IPAC. IPAC Traductions. 2022 [cité 17 août 2023]. La santé animale en 2022 : chiffres-clés et perspectives. Disponible sur: <https://www.ipac-traductions.com/blog/les-chiffres-cles-de-la-sante-animale-en-2022/>
72. Urban D, Chevance A, Moulin G. Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2021 - Rapport annuel 2022 - ANSES [Internet]. [cité 17 août 2023]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV-Ra-Antibiotiques2021.pdf>
73. Assurance maladie de Paris. Seuls 40% des Français suivent correctement leur traitement [Internet]. Sante-pratique-paris. 2015 [cité 20 août 2023]. Disponible sur: <https://sante-pratique-paris.fr/prevention-dossier-dossier/seuls-40-des-francais-suivent-correctement-leur-traitement/>
74. Légifrance. Article L4211-2 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 20 août 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000018652359
75. Cyclamed. Les Français et le tri des Médicaments Non Utilisés (MNU) : le rôle clef des pharmaciens | Cyclamed [Internet]. 2022 [cité 20 août 2023]. Disponible sur: <https://www.cyclamed.org/les-francais-et-le-tri-des-medicaments-non-utilises-mnu-le-role-clef-des-pharmaciens-11002/>
76. IQVIA. Consommation de médicaments - Vers un marché pharmaceutique de 2000 milliards de dollars en 2027 [Internet]. [cité 17 août 2023]. Disponible sur: <https://www.iqvia.com/fr/fr/locations/france/newsroom/2023/01/consommation-de-medicaments>
77. Gouvernement. Ministères Écologie Énergie Territoires. [cité 4 mai 2023]. Gestion de l'eau en France. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/gestion-leau-en-france>
78. De Barbeyrac M, Miserey G, Pagotto C. Protection juridique des milieux aquatiques. Transp Fluv Marit [Internet]. févr 2017 [cité 4 mai 2023]; Disponible sur: <https://www.techniques-ingenieur.fr/doi/10.51257/a/v2/w1700>
79. Assoumani Azziz, Salomon Morgane. Substances Pertinentes à Surveiller (SPAS) | Ineris [Internet]. 2020 [cité 4 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.ineris.fr/fr/substances-pertinentes-surveiller-spas#:~:text=Les%20m%C3%A9taux%2C%20m%C3%A9tallo%C3%AFdes%20et%20min%C3%A9>

raux, moyennes [20] étaient les plus [20] élevées

80. INERIS. Portail substances chimiques - Environnement, Normes de Qualité Environnementale (NQE) et Valeurs Guides Environnementales (VGE) [Internet]. [cité 2 juill 2023]. Disponible sur: <https://substances.ineris.fr/fr/page/9>

81. INERIS, Gouvernement. Décision d'exécution (UE) n° 2022/1307 du 22/07/22 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 | AIDA [Internet]. [cité 2 juill 2023]. Disponible sur: <https://aida.ineris.fr/reglementation/decision-dexecution-ue-ndeg-20221307-220722-etablissant-liste-vigilance-relative>

82. Ineris, Gouvernement. 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 (Abrogée) | AIDA [Internet]. 2018 [cité 4 mai 2023]. Disponible sur: <https://aida.ineris.fr/reglementation/decision-dexecution-ue-ndeg-2018840-commission-050618-etablissant-liste-vigilance>

83. Soubelet H, Morel G. Antibiorésistance et environnement. - Temis - Ministère de l'Environnement, de l'Énergie et de la Mer [Internet]. 2017 [cité 4 mai 2023]. Disponible sur: <https://temis.documentation.developpement-durable.gouv.fr/document.html?id=Temis-0086103&requestId=0&number=1>

84. Lecomte V, Bertrand-Krajewski JL, Bouchez A, Cournoyer B, Dagot C, Gonzalez-Ospina A, et al. SIPIBEL : un site pilote pour l'étude des effluents hospitaliers et urbains. Les grands enseignements après cinq ans de suivi et de recherche. Environ Risques Santé. 2018;17(Hors-serie):59-74.

85. Wulf A, Dalion P. Les pollueurs de nos cours d'eau et de nos milieux aquatiques sont-ils les payeurs ? Ann Mines - Responsab Environ. 2009;N° 54(2):30.

86. Darsy C, Lescure I, Payot V, Rouland G. Effluents des établissements hospitaliers : teneur en microorganismes pathogènes, risques sanitaires, procédures particulières d'épuration et de gestion des boues.

87. ARS Basse Normandie. Groupe Régional Environnement Eau Qualité Santé GREEQS [Internet]. [cité 21 juin 2023]. Disponible sur: <http://greeqs.free.fr/siteeqs/outils/classeur/cb-6-1-d.htm>

88. GRAIE. SIPIBEL - Site Pilote de Bellecombe [Internet]. [cité 28 juin 2023]. Disponible sur: <http://www.graie.org/Sipibel/presentation.html>

89. Office française de la biodiversité, République française. Le portail technique de l'OFB. 2022 [cité 4 mai 2023]. Dispositif des 13 projets Micropolluants des eaux urbaines. Disponible sur: <https://professionnels.ofb.fr/fr/node/15>

90. Adopté par le conseil d'administration du 10 avril 2019. Rapport de l'académie national de pharmacie. mars 2019;

91. Lacour C, Lagarrigue C. Le portail technique de l'OFB. 2014 [cité 4 mai 2023]. Quelle est l'efficacité d'élimination des micropolluants en stations de traitement des eaux usées domestiques ? Synthèse du projet de recherche ARMISTIQA. Disponible sur: <https://professionnels.ofb.fr/fr/doc-comprendre-agir/quelle-est-lefficacite-delimitation-micropolluants-en-stations-traitement-eaux>

92. Eaufrance. Eaufrance. [cité 28 juin 2023]. L'assainissement des eaux usées domestiques. Disponible sur: <https://www.eaufrance.fr/lassainissement-des-eaux-usees-domestiques>

93. Elskens M. Analyse des eaux résiduaires - Mesure de la pollution. 2010;

94. Choubert JM, Pomies M, Miege C, Coquery M, Martin-Ruel S, Budzinski H, et al. Élimination des micropolluants par les stations d'épuration domestiques: Sci Eaux Territ. 19 déc 2012;Numéro 9(4):6-15.

95. Zambrano LFD, Albasi C. Médicaments dans l'eau - Présence, risques et potentialités de traitement. 2014;
96. Coquery M, Choubert JM, Miege C. Synthèse des travaux du projet AMPERES | AQUAREF - Laboratoire national de référence pour la surveillance des milieux aquatiques [Internet]. [cité 18 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.aquaref.fr/domaine/chimie/synthese-des-travaux-du-projet-amperes>
97. Le centre d'information sur l'eau. Les eaux de surface : des ressources protégées, contrôlées et de bonne qualité | Centre d'information sur l'eau [Internet]. 2020 [cité 4 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.cieau.com/connaitre-leau/leau-dans-la-nature/les-eaux-de-surface-des-ressources-protegees-controlees-et-de-bonne-qualite/>
98. Welté B. Eaux destinées à la consommation humaine - Risques sanitaires, contrôle et réglementation. 2017;
99. Bota F, Dulio V. Etude sur les contaminants émergents dans les eaux françaises. Résultats de l'étude prospective 2012 sur les contaminants émergents dans les eaux de surface continentales de la Métropole et des DOM. Rapport final [Internet]. 2014 [cité 24 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.documentation.eauetbiodiversite.fr/notice/00000000016ab5ba84f72a64159f2945>
100. Boeglin JC. Contrôle des eaux douces et de consommation humaine. Technol Eau [Internet]. sept 2000 [cité 4 mai 2023]; Disponible sur: <https://www.techniques-ingenieur.fr/doi/10.51257/a/v1/p4210>
101. Legube B, Mouchet P. Eaux de distribution - Filières de traitement. Technol Eau [Internet]. août 2010 [cité 4 mai 2023]; Disponible sur: <https://www.techniques-ingenieur.fr/doi/10.51257/a/v1/w5510>
102. Lopez B, Laurent A. Campagne exceptionnelle d'analyse des substances présentes dans les eaux souterraines de métropole. Exploitation des résultats à l'échelle de la métropole. [Internet]. 2013 [cité 24 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.documentation.eauetbiodiversite.fr/notice/00000000015dd1b7ff89a52d9b82dd3c>
103. Eaufrance. Eaufrance. [cité 24 juin 2023]. Les eaux côtières. Disponible sur: <https://www.eaufrance.fr/les-eaux-cotieres>
104. Gomez E, Fenet H, Bonnefille B, Teisseire ML, Courant F. Résidus de médicaments dans le milieu marin. Environ Risques Santé. 2018;17(Hors-serie):22-8.
105. Abarnou A, Bocquene G, Champin M, Durand G, Gonzalez JL, Le Moigne M, et al. Etude sur les contaminants émergents dans les eaux françaises - Rapport de l'étude prospective sur les contaminants émergents dans les eaux littorales de la métropole et des DOM. 1 oct 2014 [cité 2 juill 2023]; Disponible sur: <https://archimer.ifremer.fr/doc/00259/36994/>
106. ANSES, AFSSAPS, Ministère du travail, de l'emploi et de la santé. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2011 [cité 28 juin 2023]. Rapport sur la campagne nationale d'occurrence des résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine -Ressources en eaux brutes et eaux traitées. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/rapport-sur-la-campagne-nationale-d%E2%80%99occurrence-des-r%C3%A9sidus-de-m%C3%A9dicaments-dans-les-eaux-0>
107. Wilkinson JL, Boxall ABA, Kolpin DW, Leung KMY, Lai RWS, Galbán-Malagón C, et al. Pharmaceutical pollution of the world's rivers. Proc Natl Acad Sci U S A. 22 févr 2022;119(8):e2113947119.
108. Phukan D, Kumar V. Tracking drugged waters from various sources to drinking water-its persistence, environmental risk assessment, and removal techniques. Environ Sci Pollut Res Int. août 2023;30(37):86676-98.
109. Insee. Définition développement durable [Internet]. [cité 17 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/metadonnees/definition/~:text=Le%20d%C3%A9veloppement%20durable%2>

0est%20%C2%AB%20un,Premier%20Ministre%20norv%C3%A9gien%20(1987).

110. Malacria M, Goddard JP, Ollivier C. Chimie et développement durable - Vers une chimie organique écoresponsable. Chim Verte [Internet]. mai 2009 [cité 4 mai 2023]; Disponible sur: <https://www.techniques-ingenieur.fr/doi/10.51257/a/v1/k1200>

111. Ducamp C. La chimie verte. Approche nouvelle et responsable de la chimie. In: Développement durable et autres questions d'actualité [Internet]. Dijon cedex: Educagri éditions; 2011 [cité 4 mai 2023]. p. 145-62. (Transversales). Disponible sur: <https://www.cairn.info/developpement-durable-et-autres-questions-d-actual--9782844448415-p-145.htm>

112. Malacria M, Goddard JP, Ollivier C. Chimie et développement durable - Infographie. Éco-Concept Innov Responsab [Internet]. mai 2017 [cité 4 mai 2023]; Disponible sur: <https://www.techniques-ingenieur.fr/doi/10.51257/a/v1/ik1200>

113. Andrieu J. Écoconception de composés azotés hétérocycliques pour l'industrie chimique et la santé. Chim Verte [Internet]. janv 2015 [cité 4 mai 2023]; Disponible sur: <https://www.techniques-ingenieur.fr/doi/10.51257/a/v1/in180>

114. Crini G, Badot PM, Morin-Crini N. Traitement des eaux par du chitosane : intérêts et méthodes. Innov Technol [Internet]. févr 2019 [cité 4 mai 2023]; Disponible sur: <https://www.techniques-ingenieur.fr/doi/10.51257/a/v2/re126>

115. Dawas-Massalha A, Gur-Reznik S, Lerman S, Sabbah I, Dosoretz CG. Co-metabolic oxidation of pharmaceutical compounds by a nitrifying bacterial enrichment. Bioresour Technol. sept 2014;167:336-42.

116. EcoPrescription. EcoPrescription – Se soigner sans polluer [Internet]. [cité 12 août 2023]. Disponible sur: <http://sesoignersanspolluer.com/>

117. Stockholm County Council. Environmentally Classified Pharmaceuticals [Internet]. 2022 [cité 12 août 2023]. Disponible sur: <https://janusinfo.se/beslutsstod/lakemedelochmiljo/pharmaceuticalsandenvironment/environment/classification.5.7b57ecc216251fae47488423.html>

118. OFB. Le portail technique de l'OFB. 2022 [cité 15 août 2023]. Dispositif des 13 projets Micropolluants des eaux urbaines-Rapport final SIPIBEL-RILACT. Disponible sur: <https://professionnels.ofb.fr/fr/node/15>

119. Togola A. État de la contamination des eaux usées, eaux superficielles et eaux souterraines par les substances pharmaceutiques. Environ Risques Santé. 2018;17(Hors-serie):7-14.

120. Gouvernement. vie-publique.fr. 2019 [cité 4 sept 2023]. Qu'est-ce que l'Anthropocène ? Disponible sur: <http://www.vie-publique.fr/parole-dexpert/271086-terre-climat-quest-ce-que-lanthropocene-ere-geologique>

Annexes

Annexe 1. Les douze propositions fondatrices de la chimie verte.....	101
--	-----

Annexe 1. Les douze propositions fondatrices de la chimie verte

CHIMIE ET DÉVELOPPEMENT DURABLE

LES 12 PROPOSITIONS FONDATRICES DE LA CHIMIE VERTE

- 1. PRÉVENIR LA POLLUTION**
« La limitation de la pollution à la source en évitant la production de résidus plutôt que de devoir traiter et éliminer les déchets. »
- 2. ÉCONOMIE D'ATOMES ET D'ÉTAPES**
« L'économie d'atomes et d'étapes qui permet de réaliser, à moindre coût, l'incorporation de fonctionnalités dans les produits recherchés tout en limitant les problèmes de séparation et de purification. »
- 3. CONCEVOIR DES SYNTHÈSES MOINS DANGEREUSES**
« La conception de synthèses moins dangereuses grâce à l'utilisation de conditions douces et la préparation de produits peu ou pas toxiques pour l'homme et l'environnement. »
- 4. CONCEVOIR DES PRODUITS CHIMIQUES MOINS TOXIQUES**
« La conception de produits chimiques moins toxiques avec la mise au point de molécules plus sélectives et non toxiques impliquant des progrès dans les domaines de la formulation et de la vectorisation des principes actifs et des études toxicologiques à l'échelle cellulaire et au niveau de l'organisme. »
- 5. RÉDUIRE L'UTILISATION DE SOLVANTS ORGANIQUES ET D'AUXILIAIRES DE SYNTHÈSE**
« La recherche d'alternatives aux solvants polluants et aux auxiliaires de synthèse. »
- 6. RÉDUIRE LA DÉPENSE ÉNERGÉTIQUE ET FAVORISER L'EMPLOI D'ÉNERGIES RENOUVELABLES**
« La diminution des besoins énergétiques des procédés chimiques en choisissant, dès que possible, des méthodes de synthèse qui peuvent être réalisées à température ambiante et à pression atmosphérique. La limitation des dépenses énergétiques avec la mise au point de nouveaux matériaux pour le stockage de l'énergie et la recherche de nouvelles sources d'énergie à faible teneur en carbone. »
- 7. METTRE À PROFIT LES MATIÈRES PREMIÈRES RENOUVELABLES**
« L'utilisation de ressources renouvelables à la place des produits fossiles. Les analyses économiques montrent que les produits issus de la biomasse représentent 5 % des ventes globales de produits chimiques. »
- 8. RÉDUIRE LE NOMBRE DE DÉRIVÉS QUI PEUVENT ENGENDRER DES DÉCHETS**
« La réduction du nombre de dérivés en minimisant l'utilisation de groupes protecteurs ou auxiliaires. »
- 9. PRIVILÉGIER DES PROCÉDÉS CATALYTIQUES AUX PROCÉDÉS STÉCHIOMÉTRIQUES**
« L'utilisation des procédés catalytiques de préférence aux procédés stœchiométriques avec la recherche de nouveaux réactifs plus efficaces et minimisant les risques en termes de manipulation et de toxicité. La modélisation des mécanismes par les méthodes de la chimie théorique doit permettre d'identifier les systèmes les plus efficaces à mettre en œuvre (incluant de nouveaux catalyseurs chimiques, enzymatiques et/ou microbiologiques). »
- 10. CONCEVOIR DES PRODUITS NON PERSISTANTS DANS L'ENVIRONNEMENT**
« La conception des produits en vue de leur dégradation finale dans des conditions naturelles ou forcées de manière à minimiser l'incidence sur l'environnement. »
- 11. METTRE AU POINT DES MÉTHODES D'ANALYSES EN TEMPS RÉEL DE LUTTE CONTRE LA POLLUTION**
« La mise au point des méthodologies d'analyses en temps réel pour prévenir la pollution, en contrôlant le suivi des réactions chimiques. Le maintien de la qualité de l'environnement implique une capacité à détecter et, si possible, à quantifier la présence d'agents chimiques et biologiques réputés toxiques à l'état de traces (échantillonnage, traitement et séparation, détection, quantification). »
- 12. MINIMISER LE RISQUE D'ACCIDENTS EN PRATIQUANT UNE CHIMIE À SÉCURITÉ MAXIMALE**
« Le développement d'une chimie fondamentalement plus sûre pour prévenir les accidents, explosions, incendies et émissions de composés dangereux. »

Les 12 propositions fondatrices sont commentées dans l'article : [sukare, MALACRA \(M\), GODDARD \(J.P\), OLLIVER \(C\), Chimie et développement durable – Vers une chimie organique éco-compatible, Techniques de l'ingénieur, K1200 \(mai 2009\), Voir : \[www.techniques-ingenieur.fr\]\(http://www.techniques-ingenieur.fr\)](#)

Conception : Éditrice TU/Cécile Chantier
 Design graphique : Marie Simon
TECHNIQUES
 Ingénierie • Connaître • Faire • Partager
 DE L'INDUSTRIEL • Laboratoire • Études • Développement

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.

Médicament et Santé environnementale : les résidus de médicaments dans l'eau. Quelles perspectives pour réduire ce risque ?

Santé et Qualité de vie sont déterminées par de multiples facteurs individuels, sociaux ou environnementaux. La santé environnementale ne se résume pas à la santé de l'environnement mais aborde l'impact de la qualité de l'environnement sur la santé. Les interactions entre environnement et santé sont clairement démontrées et sont désormais reconnues officiellement par les pouvoirs publics, car l'Homme est exposé à une grande diversité de polluants. Parmi eux, le médicament, qu'il convient de ne pas percevoir uniquement comme un « bien » pour l'humanité. L'objet de cette thèse est de pouvoir répondre à la question suivante : Dans quelle mesure le médicament intervient dans la santé environnementale ? Des résidus de médicaments sont décelés dans les milieux aquatiques. Plusieurs études en France et dans le monde font état de ce constat.

Mots-clés : médicament, santé environnementale, pollution, risque, eau

Medication and Environmental health: about the drugs residues in water. What are the prospects to reduce the risks?

Health and quality of life are influenced by multiple individual, social and environmental factors. Environmental health is not only about the health of the environment, but is also dealing with the impact of the environment's quality on health. The interactions between the environment and the human health are clearly established and are now officially recognized by public authorities. Humans are exposed to a wide variety of pollutants, among which the medicines that have to be considered not only as a gift for the humanity. The aim of this thesis is to answer the following question: To what extent do drugs play a role in environmental health? Drug residues are detected in aquatic environments. Several studies in France and around the world have confirmed this phenomenon.

Keywords : medicine, environmental health, pollution, risk, water

