

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER  
FACULTE DE SANTE  
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2024

THESE 2024 TOU3 2117

# THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement  
par

Estelle GUIBERT

La pollution des eaux par les résidus médicamenteux dans le monde : Législations,  
Impacts et Perspectives d'amélioration.

Date de soutenance : 29 novembre 2024

Directrice de thèse : Pr Elisa BOUTET

## JURY

Président : Pr Elisa BOUTET  
1<sup>er</sup> assesseur : Dr Augustin LE NAOUR  
2<sup>ème</sup> assesseur : Dr Mathilde GALAUP

## PERSONNEL ENSEIGNANT du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé au 08 mars 2023

### Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

### Professeurs des Universités

#### Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

#### Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

## Maîtres de Conférences des Universités

### Hospitolo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

### Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme ECHINARD-DOUIN V. (*)	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

### Assistants Hospitolo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme RIGOLOT L.	Biologie Cellulaire, Immunologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

### Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme HAMZA Eya	Biochimie
Mme MALLI Sophia	Pharmacie Galénique
M. TABTI Redouane	Chimie Thérapeutique

## REMERCIEMENTS

C'est avec une immense joie que je concrétise cette thèse universitaire. Je clôture ces huit années de travail par ce projet qui me tient à cœur. Ce travail fait le parallèle entre le monde de la santé et l'environnement, deux sujets d'actualité qui ont une importance particulière à mes yeux.

\*\*\*

Je remercie chaleureusement la Professeure Élisabeth Boutet pour avoir cru en ce sujet de thèse et m'avoir soutenue tout au long de cet exercice. Merci pour votre investissement, votre réactivité et vos précieux conseils.

\*\*\*

Je remercie tous les membres du jury, les Docteurs Mathilde Galaup et Augustin Le Naour ainsi que la Professeure Élisabeth Boutet qui me font l'honneur de bien vouloir étudier avec attention mon travail. Merci pour votre présence et pour votre implication.

\*\*\*

À ma grand-mère, qui, par sa vocation pour l'enseignement, m'a donné l'envie d'apprendre. La fierté dans ton regard a toujours été un moteur de ma motivation.

\*\*\*

À ma mère, la femme de ma vie, qui s'est dévouée corps et âme pour que je puisse réaliser mes études et grâce à qui je peux présenter ce travail aujourd'hui. Merci pour toute l'énergie que tu as investie dans ma réussite, mes victoires sont les tiennes.

\*\*\*

À ma tante, qui m'a soutenue et protégée à chaque étape de ma vie. Merci d'avoir toujours veillé sur moi. Merci d'être toi.

\*\*\*

À Ambre, ma sœur de cœur, merci d'être toujours là. Ta loyauté dépasse tout entendement. Merci de toujours croire en moi et d'être ma meilleure supportrice.

\*\*\*

À Émeline, ma plus ancienne et ma meilleure amie, merci d'avoir traversé toutes ces années à mes côtés. Avec toi, aucun mot n'est nécessaire pour que l'on se comprenne.

\*\*\*

À William, Fabien et Vianney qui ont décroché le téléphone jour et nuit durant mes premières années de concours pour me faire rigoler et me mettre du baume au cœur, merci d'avoir été là.

À William, qui est comme mon frère, merci de me soutenir dans tout ce que j'entreprends et de toujours me faire relativiser. J'espère toujours t'avoir à mes côtés dans les épreuves de la vie.

À Fabien, un ami d'enfance si précieux, merci pour ta bonne humeur contagieuse, pour ta présence dans le quotidien et merci d'avoir fait de moi la 3<sup>ème</sup> colocataire tout au long de l'exercice de cette thèse.

\*\*\*

À Alessandro qui a pris une place si importante dans ma vie depuis notre rencontre. Ton soutien inconditionnel et tes petites attentions ont rendu mon quotidien plus doux tout au long de la rédaction de cette thèse.

\*\*\*

À Margot, ma colocataire durant le concours d'entrée et mon amie d'une vie, merci de m'avoir supportée, écoutée et soutenue avec autant de patience. Ta bienveillance et ta gentillesse sont l'essence même de qui tu es.

\*\*\*

À James, mon ami du tonnerre, tu as toujours été là par ta présence ou dans mes pensées malgré 8 953 km. Tu manques à ma vie, même pendant ce travail, je ne t'oublie pas.

\*\*\*

À Mélanie, Pauline et Mathilde dont le soutien pendant nos premières années de concours a été inconditionnel. Je n'oublierai jamais les rires, les larmes et la bienveillance de ces deux années à vos côtés.

À Mélanie, la fin de cette thèse avec toi à la Réunion est une parenthèse enchantée qui sera toujours gravée dans mon cœur. Je commence et je termine cette aventure avec toi, j'attends avec impatience les prochaines.

\*\*\*

À mon trio de choc, Ludivine, Alexandra et Alexandre, avec qui j'ai traversé toutes mes années de pharmacie. Mes études auraient été si différentes sans vous. Merci pour tous les beaux moments partagés, chaque jour à vos côtés est une aventure. Vous rayonnez aussi bien dans ma vie que dans mon cœur.

\*\*\*

Aux VSS, notre dernière année de pharma a été la plus belle de toutes mes études. En finalisant ce travail, je concrétise deux missions : ma thèse et enfin vous faire découvrir la plus belle ville du monde, ma ville rose. Merci pour toutes les aventures vécues à vos côtés, ce n'est que le début !

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>11</b>
<b>PARTIE 1 - L'EAU DANS LE MONDE : REPERCUSSIONS GLOBALES, IMPACT SOCIO-ECONOMIQUE, ACTEURS IMPLIQUÉS ET CADRE RÉGLEMENTAIRE INTERNATIONAL .....</b>	<b>14</b>
<b>I) IMPACT SOCIO-ECONOMIQUE ET GEOPOLITIQUE SUR LA REPARTITION DES RESIDUS MEDICAMENTEUX DANS LES EAUX.....</b>	<b>14</b>
1) La crise Mondiale de l'eau .....	14
2) La répartition de la pollution médicamenteuse dans les régions du monde .....	18
3) Le statut socio-économique et ses facteurs.....	19
4) Les différences de méthodes de biosurveillance .....	20
<b>II) LES ACTEURS EN SANTÉ ET ENVIRONNEMENT .....</b>	<b>22</b>
1) Les acteurs internationaux.....	22
a) L'Organisation des Nations Unis (ONU).....	22
b) Les rassemblements internationaux .....	24
c) Les agences d'État influentes à l'international.....	25
d) Les industries.....	27
e) Les Organisation Non Gouvernementales (ONG).....	28
2) Les acteurs en France.....	29
a) Les ministères de la Transition Écologique et de la Cohésion des Territoires et de la Santé, du Travail et de la Solidarité .....	29
b) Les établissements sous tutelles des ministères dans la surveillance et la gestion de la pollution de l'eau en France .....	31
<b>III) LE CONTEXTE REGLEMENTAIRE AUTOUR DE L'EAU ET L'ENVIRONNEMENT A TRAVERS LE MONDE.....</b>	<b>34</b>
1) À l'échelle Mondiale .....	34
a) Convention de Stockholm .....	34
b) Convention de Barcelone .....	35
c) Convention de Bâle .....	35
d) Programme d'action d'Addis-Abeba.....	36
e) Programme de développement durable à l'horizon 2030 .....	36
2) La Règlementation Européenne .....	37
a) La directive cadre de l'eau (DCE) et sa directive « fille ».....	37
b) La directive eau potable .....	39
c) Convention OSPAR .....	40
d) Règlement REACH 1907/2006/CE .....	41
e) La Directive Responsabilité Environnementale (DRE) .....	41
f) La directive sur les médicaments à usage humain .....	42
g) La directive cadre sur les déchets.....	42
3) La Règlementation Française .....	43
a) Loi sur l'eau .....	44
b) Loi sur l'Eau et les Milieux Aquatiques (LEMA) .....	45
c) La Loi Risques .....	46
d) Législation ICPE.....	47
e) Nomenclature IOTA.....	48
<b>PARTIE 2 : ORIGINES ET CONSEQUENCES DES RESIDUS MEDICAMENTEUX DANS LES EAUX GLOBALES.....</b>	<b>50</b>
<b>I) SOURCES ET VOIES DE POLLUTION PHARMACEUTIQUE .....</b>	<b>50</b>
<b>II) PROFIL TOXICOLOGIQUE DES MOLECULES.....</b>	<b>54</b>
1) Les Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR).....	54
2) L'effet cocktail .....	55
3) Les relations dose-effet et dose-réponse monotone .....	56
4) Les relations dose-réponse non monotones (DRNM) .....	57
5) Les effet sublétaux.....	59
6) La bioaccumulation et la bioamplification.....	59
<b>III) LES CLASSES DE MÉDICAMENTS ET MOLÉCULES PRÉSENTES DANS LES EAUX MONDIALES .....</b>	<b>61</b>
<b>IV) IMPACTS DES MOLÉCULES PHARMACEUTIQUES SUR LE BIOTE AQUATIQUE ET LA SANTÉ HUMAINE .....</b>	<b>66</b>

1)	Les antibiotiques .....	66
2)	Les hormones de synthèse .....	71
3)	Les analgésiques .....	74
a)	Diclofénac.....	74
b)	Ibuprofène.....	77
c)	Paracétamol .....	79
4)	Les médicaments neuropsychiatriques .....	80
a)	La carbamazépine.....	80
b)	Les antidépresseurs.....	81
c)	Les benzodiazépines.....	84
<b>PARTIE 3 : APPROCHES ET STRATÉGIES POUR ATTÉNUER LA POLLUTION DE L'EAU PAR LES RÉSIDUS DE MÉDICAMENTS.....</b>		<b>87</b>
I)	<i>Promotion de la Santé et Pratiques Responsables.....</i>	<b>87</b>
1)	Favoriser le bon usage des médicaments .....	87
2)	Aide à la prescription et rôle des professionnels de santé.....	94
II)	<i>Améliorer la prise en charge des déchets pharmaceutiques .....</i>	<b>98</b>
1)	Le système de gestion des déchets médicamenteux .....	98
2)	La gestion des eaux usées .....	104
III)	<i>La place de l'industrie pharmaceutique dans la pollution médicamenteuse de l'eau .....</i>	<b>109</b>
1)	Perspectives actuelles de l'industrie pharmaceutique dans le développement durable.....	109
2)	Engagement d'une entreprise dans la pollution de l'eau : exemple d'AstraZeneca.....	113
IV)	<i>Perspectives d'améliorations dans la recherche en écotoxicologie .....</i>	<b>118</b>
1)	Augmentation de la diversité des substances étudiées .....	118
2)	Reproductibilité des études d'écotoxicologie.....	118
3)	Développement de méthodes d'analyse plus sensibles et spécifiques.....	119
4)	Études à long terme et à grande échelle .....	121
5)	Intégration de nouveaux modèles biologiques et écologiques .....	121
6)	Approches multi-échelles.....	122
7)	Considération des variations spatio-temporelles .....	123
8)	Collaboration interdisciplinaire et partage de données .....	124
9)	Évaluation des risques et développement de politiques.....	125
10)	Appréciation des doses-réponses non monotones .....	126
V)	<i>Évaluation des Risques Environnementaux dans les Autorisations de Mise sur le Marché des Médicaments .....</i>	<b>128</b>
VI)	<i>Plans Environnementaux Nationaux et Régionaux – Exemple de la France.....</i>	<b>131</b>
<b>CONCLUSION .....</b>		<b>138</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>		<b>141</b>
Annexe 1 .....		170
Annexe 2 .....		171
Annexe 3 .....		172

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACEE : Agence Canadienne d'Evaluation Environnementale  
AEE : Agence Européenne pour l'Environnement  
AESGP : Association de l'Industrie Européenne de l'Automédication  
AFSSET : Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail  
(nouvellement ANSES)  
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdiens  
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  
APEC : Agence de Protection de l'Environnement du Canada  
ARG : Antibiotic Resistance Genes (Gène de Résistance aux Antibiotiques)  
ARIA : Analyse, Recherche et Informations sur les Accidents  
ARS : Agences Régionales de Santé  
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu  
CA : Concentration Additive  
CBZ : Carbamazépine  
CBZ-diol : Trans-10,11-dihydro-10,11-dihydroxycarbamazépine  
CEC : Concentration Environnementale Critique  
CEE : Concentration Environnementale Estimé  
CESE : Concentration Estimée Sans Effet  
DASRI : Déchets d'Activité de Soins à Risque Infectieux  
DCE : Directive Cadre de l'Eau  
DDT : Dichlorodiphényltrichloroéthane  
DGS : Direction Générale de la Santé  
DJA : Dose Journalière Admissible  
DJT : Dose Journalière Tolérable  
DRE : Directive Responsabilité Environnementale  
DREAL : Directions Régionales de l'Environnement de l'Aménagement et du Logement  
DRNM : Dose-Réponse Non Monotone  
ECHA : European Chemicals Agency  
E1 : Estrone  
E2 : 17 bêta-estradiol  
E3 : Estriol  
EE2 : 17 alpha-éthinyloestradiol  
EFPIA : European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations

EGA : European Association for Generic and Biosimilar Medicines  
EMA : European Medicines Agency  
EPA : Environmental Protection Agency  
EPV : EcoPharmacoVigilance  
ERA : Evaluation des Risques Environnementaux  
ERV : Entérocoques Résistants à la Vancomycine  
FDA : Food and Drugs Administration  
Fnade : Fédération nationale des activités de la dépollution et de l'environnement  
GES : Gaz à Effet de Serre  
GPx : Glutathion Peroxydase  
GRAIE : Groupe de recherche, animation technique et information sur l'eau  
HCSP : Haut Conseil de Santé Publique  
HPLC-MS/MS : Chromatographie liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse  
IAI : Inter Associations Initiative  
ICCM : International Conference on Chemicals Management (Conférence Internationale sur la Gestion des Produits Chimiques)  
ICPE : Installations Classées pour la Protection de l'Environnement  
IGEDD : Inspection Générale de l'Environnement et du Développement Durable  
IHI : Innovative Health Initiative  
IMI : Innovative Medicines Initiative  
INERIS : Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques  
InVS : Institut de Veille Sanitaire  
IoT : Internet of Things (Internet des objets)  
IOTA : Installations, Ouvrages, Travaux ou Activités  
iPiE : Intelligent Pharmaceutical Ingredients Extraction  
IRSNa : Inhibiteurs de la Recapture de Sérotonine et de Noradrénaline  
ISRS : Inhibiteur Sélectifs de la Recapture de Sérotonine  
LEEM : Les Entreprises du Médicament  
LEMA : Loi sur l'Eau et les Milieux Aquatiques  
LOAEL : Lowest-Observed-Adverse-Effect Level (Dose la plus faible induisant un effet indésirable observé)  
LOEC : Lowest Observed Effect Concentration (Concentration la plus faible induisant un effet observé)  
MED POL : Programme d'évaluation et de maîtrise de la pollution en Méditerranée  
MNU : Médicaments Non Utilisés  
NEPA : National Environmental Policy Act  
NOAEL : No Observable Adverse Effect Level (Dose maximale sans effet indésirable observé)

NOEC : No Observed Effect Concentration (Concentration sans Effet Observable)  
OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Économiques  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
ONEMA : Office National de l'Eau et des Milieux Aquatiques  
ONG : Organisation Non Gouvernementale  
ONU : Organisation des Nations Unies  
ORL : Oto-Rhino-Laryngologie  
OSPAR : Convention « Oslo-Paris »  
PBT : Persistance, Bioaccumulation et Toxicité  
PCB : Polychlorobiphényle  
PIB : Produit Intérieur Brut  
PIE : Potentiel Impact Environnemental  
PMI : Process Mass Intensity  
PNSE : Plan National Santé Environnement  
PNUD : Programme des Nations Unies pour le Développement  
PNUE : Programme des Nations Unies pour l'Environnement  
POP : Polluants Organiques Persistants  
PPRT : Plans de Prévention des Risques Technologiques  
PRM : Plan Résidus sur les Médicaments  
REACH : Registration, Evaluation, Autorisation, Restrictions of Chemicals  
REFIT : Regulatory Fitness and Performance Program  
REP : Responsabilité Élargie des Producteurs  
RfC : Reference Concentration  
RfD : Reference Dose  
ROS : Radicaux Libres d'Oxygène  
RSE : Responsabilité Sociétale des Entreprises  
SAICM : Strategic Approach to International Chemicals Management  
SARM : Staphylococcus Aureus Résistant à la Méricilline  
SMR : Service Médicale Rendu  
STEU : Station de Traitement des Eaux Usées  
TC : Tricycliques  
TNM : Thérapies Non Médicamenteuses  
UE : Union Européenne  
UNESCO : Organisation des Nations Unies pour l'Education, la Science et la Culture  
VTG : Vitellogénine  
VTR : Valeur Toxicologique de Référence  
WWF : World Wildlife Fund

# INTRODUCTION

À ce jour, les médias, les politiques, les associations et les scientifiques du monde entier s'intéressent de plus en plus à la problématique de la pollution. Ce sujet est étudié dans son ensemble, mais les recherches se concentrent de plus en plus sur la pollution médicamenteuse, avec des découvertes et des avancées continuelles rapportées dans des articles scientifiques et des revues de renommée mondiale. En raison de la production et de l'utilisation massives des médicaments, des quantités notables de composés pharmaceutiques et de leurs sous-produits de dégradation se retrouvent dans l'environnement. La pollution par les produits pharmaceutiques est incolore et inodore. (1)

Ces produits sont principalement concentrés dans les plans d'eau, dans l'air et dans les sols où ils peuvent avoir des effets néfastes sur les espèces résidentes, sur les humains et indirectement sur les écosystèmes. Les médicaments sont des molécules fabriquées pour être biologiquement très actives qui appartiennent à des familles de structures chimiques très diverses. Quotidiennement, les hommes et les femmes du monde entier consomment et ingèrent des produits chimiques qui se retrouvent tôt ou tard dans l'environnement. (2)

Lors de l'ingestion d'un médicament, une partie des médicaments ou de leurs métabolites sont retrouvés dans l'environnement après leur absorption humaine, une autre est dispersés dans l'environnement ou les eaux usées sans même avoir été utilisés. Actuellement, on estime que la quantité de médicaments non utilisés représente entre 24 000 et 29 000 tonnes par an. Une partie se retrouve ainsi jetée à l'égout. L'amélioration des techniques d'analyse a permis la détection et la quantification des médicaments et de leurs métabolites non seulement dans les effluents d'eaux usées mais également dans les eaux de surface et souterraines, y compris les ressources en eau potable. (3)

Nos réserves d'eau sont de plus en plus polluées par les médicaments et leurs résidus, qui ne sont pas naturellement présents dans l'environnement et peuvent avoir à des concentrations très faibles, un impact sur notre santé et sur l'écosystème. La pression humaine et la demande d'eau douce croissante dans les agglomérations urbaines entraînent un risque d'exposition de la population et de l'environnement à un cocktail de résidus pharmaceutiques. (4,5) Certaines molécules pharmaceutiques ont la caractéristique d'être très peu biodégradables. Elles persistent

donc dans l'environnement longtemps après l'arrêt de leur utilisation. Le terme de « pharmacie à ciel ouvert » est à ce jour employé par la presse. (6,7)

L'eau est une ressource cruciale dont l'importance dans notre société contemporaine ne peut être sous-estimée. En raison de la croissance démographique, de l'urbanisation rapide et des défis environnementaux, la gestion durable de l'eau est devenue essentielle pour assurer la sécurité alimentaire et sanitaire, l'accès à l'énergie, et la préservation des écosystèmes. L'eau étant l'élément fondamental à la vie, il est nécessaire de préserver la qualité et la pureté de cette ressource essentielle, appelé de nos jours, « l'or bleu ».

Pour appréhender les enjeux autour de l'eau, il est indispensable de considérer tous les environnements. La santé humaine, animale et environnementale sont interconnectées. Le concept One Health, né au début des années 2000, reconnaît que la santé de chaque élément est dépendante de celle des autres. Cette approche globale vise à trouver des solutions aux enjeux sanitaires et environnementaux en repensant le système dans son ensemble. En somme, One Health promeut une vision intégrée de la santé pour préserver le bien-être de tous. (8,9)

Ce travail propose une analyse approfondie de la problématique des résidus médicamenteux dans les eaux à travers trois grandes parties.

Une analyse globale de la situation de l'état des réserves et de la qualité de l'eau à l'échelle mondiale constitue le fondement indispensable pour appréhender l'importance capitale de cette ressource. Il est crucial de prendre en compte la crise mondiale de l'eau, ainsi que les multiples répercussions socio-économiques et géopolitiques découlant de la contamination des eaux par les médicaments. Cette évaluation inclut également l'examen des divers intervenants œuvrant dans les domaines de la santé et de l'environnement tant au niveau mondial que national, ainsi que l'étude des cadres réglementaires permettant de contrôler la gestion de l'eau et de l'environnement, lesquels varient d'un pays à l'autre.

Ensuite, il est essentiel de saisir les enjeux des molécules pharmaceutiques et leurs implications, en se fondant sur des études scientifiques portant sur les eaux mondiales. Pour ce faire, il convient de se pencher sur les origines et les modes de contamination par les produits pharmaceutiques, ainsi que sur le profil toxicologique des molécules concernées. L'implication de diverses catégories de médicaments polluants dans les troubles de la santé et de l'environnement est analysée à travers des études scientifiques portant sur les eaux mondiales.

Enfin, les solutions potentielles à ce risque, telles que la prévention, la sensibilisation des industries, la gestion des eaux usées, et la promotion de produits chimiques et pharmaceutiques plus sûrs sont abordées. L'importance de la connaissance des écosystèmes, de la mise en place des programmes économiques adaptés, du renforcement des législations et de l'implication des professionnels de santé ne sont pas à sous-estimer.

En combinant une analyse approfondie des causes et des conséquences des résidus médicamenteux dans les eaux avec des propositions de solutions concrètes, cette thèse vise à contribuer à une meilleure compréhension de ce danger environnemental crucial et à guider les actions futures pour sa résolution.

# PARTIE 1 - L'EAU DANS LE MONDE : REPERCUSSIONS GLOBALES, IMPACT SOCIO- ECONOMIQUE, ACTEURS IMPLIQUÉS ET CADRE RÉGLEMENTAIRE INTERNATIONAL

## I) IMPACT SOCIO-ECONOMIQUE ET GEOPOLITIQUE SUR LA REPARTITION DES RESIDUS MEDICAMENTEUX DANS LES EAUX

L'eau, source vitale de notre planète, est confrontée à une crise mondiale sans précédent, marquée par une rareté croissante et une pollution persistante. Cette crise ne se limite pas seulement à la disponibilité physique de l'eau, mais s'étend également aux répercussions et enjeux socio-économiques et géopolitiques, engendrés par la détérioration de sa qualité. Parmi les facteurs de pollution, les résidus médicamenteux émergent comme une menace insidieuse, posant des défis complexes qui transcendent les frontières.

### 1) La crise Mondiale de l'eau

Le cycle naturel de l'eau évolue en même temps que le réchauffement climatique entraînant une intensification des sécheresses exacerbée par les pics de chaleur et une diminution des ressources en eau. En contraste, la population mondiale augmente et les demandes en eau sont de plus en plus intenses notamment dans les villes où la population devrait doubler. Cette situation, appelée stress hydrique, affecte déjà des milliards de personnes dans le monde avec des prévisions alarmantes pour l'avenir, notamment une augmentation significative du nombre de personnes touchées, en particulier dans les zones urbaines. Il touchait en 2010 entre 2,2 et 3,2 milliards de la population mondiale qui souffraient de ce phénomène au moins un mois par an. Il faut ajouter à ce chiffre le fait que 3,6 milliards de personnes n'ont pas accès à un système d'assainissement de l'eau d'après le rapport mondial des Nations Unies sur la mise en valeur des ressources en eau publié par l'UNESCO. (4,10)

Certaines organisations encouragent à économiser nos ressources. Les experts du programme mondial des Nations Unies pour les ressources en eau préviennent d'un déficit hydrique de 40% en 2030. (4,10)

À ce jour dans le monde, près de 80 % des personnes en situation de stress hydrique vivent en Asie, particulièrement dans le Nord-Est de la Chine ainsi qu'en Inde et au Pakistan (11). L'Inde devrait être le pays le plus gravement touché dans les zones urbaines (Figure 1) (12).

L'utilisation croissante des ressources en eau douce, principalement dans les pays à revenu faible et intermédiaire, augmente la pression sur ces ressources (13). Une augmentation de 20 à 30% est prévue d'ici à 2050 (14). Elle est attribuée à la croissance démographique, au développement socio-économique et à l'évolution des modes de consommation. En réaction à cette pression, les eaux souterraines sont surexploitées pour l'irrigation des terres agricoles ou pour l'alimentation des grandes villes (Figure 2) ce qui entraîne des pénuries d'eau et une pollution croissante. La surexploitation des nappes phréatiques favorise l'entrée de sel et l'eau est absorbée ce qui réduit sa quantité. Les eaux souterraines fournissent l'eau potable à la moitié de la population mondiale, il est essentiel de les préserver. (4)

Les chiffres généraux sur l'exploitation de l'eau dissimulent des disparités significatives au niveau local et régional. En Europe, les secteurs agricole, municipal et industriel représentent respectivement 30 %, 26 % et 45 % des extractions totales, tandis qu'en Asie du Sud, ces chiffres montent à 91 %, 7 % et 2 %. L'évolution réelle de la demande en eau dépendra largement de l'adoption de mesures visant à accroître l'efficacité de l'utilisation de l'eau dans ces secteurs variés. (4)

La qualité de l'eau est devenue une préoccupation majeure, avec des implications importantes pour la santé publique, la productivité, la prospérité économique et l'environnement (15). Tous les pays du monde, qu'il s'agisse de pays à revenu faible, moyen ou élevé, présentent des signes de risques relatifs à la qualité de l'eau (Figure 3) mais leurs causes et leurs impacts varient selon les régions. Dans les pays à faible revenu, la mauvaise qualité ambiante de l'eau résulte souvent d'un traitement insuffisant des eaux usées (16), tandis que dans les pays à revenu élevé, les eaux de ruissellement agricoles posent un problème relativement plus grave.

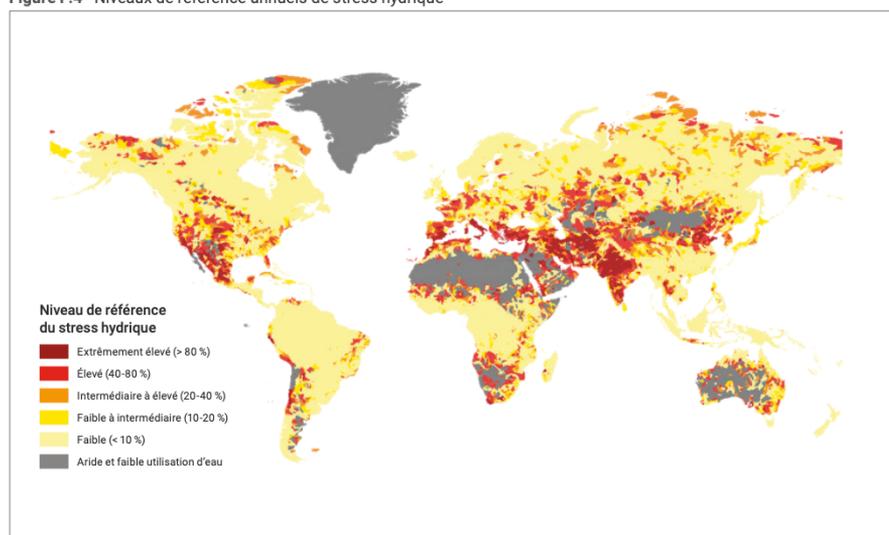
Les données relatives à la qualité de l'eau restent rares, surtout au niveau mondial. Ce constat vaut particulièrement pour de nombreux pays parmi les moins développés en Asie et en Afrique. (17)

De plus, sur tous les continents, des rejets industriels de produits chimiques dangereux et de polluants émergents sont observés, notamment les microplastiques et les produits pharmaceutiques, qui sont de plus en plus un objet de préoccupation. La qualité passe

notamment par la limitation des contaminations médicamenteuses qui peuvent entraîner des effets nocifs sur la santé au-delà des déshydrations engendrées par la pénurie. (4)

Ces changements dans le cycle de l'eau affectent les écosystèmes et entraînent des risques accrus de conflits et de tensions, notamment en lien avec la pauvreté, le développement économique et la préservation des écosystèmes. L'eau est étroitement liée à de nombreuses problématiques mondiales, telles que le changement climatique, l'agriculture, la sécurité alimentaire, l'énergie et la santé. (4)

Figure P.4 Niveaux de référence annuels de stress hydrique

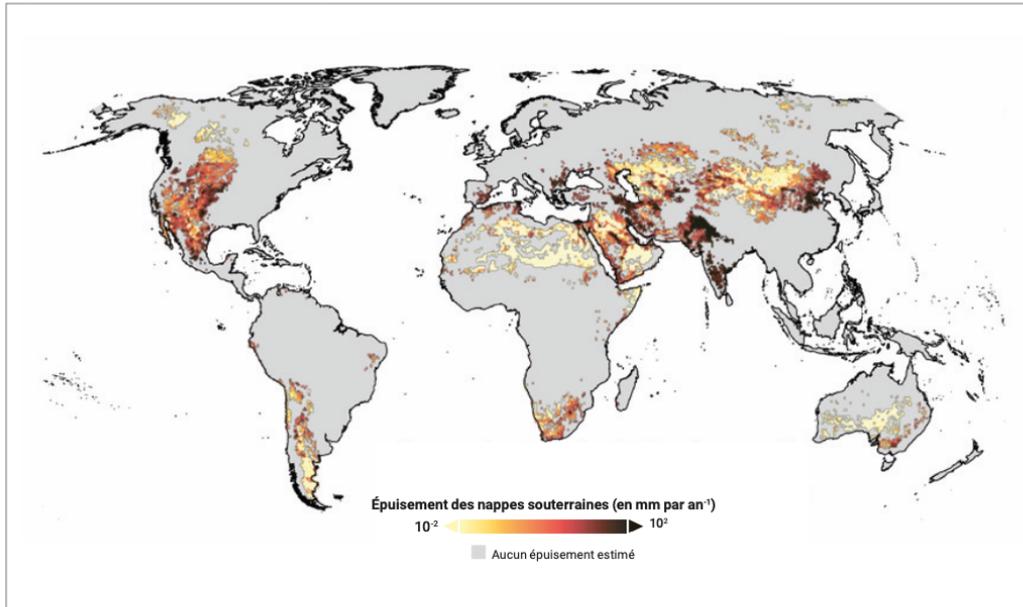


Note : Les niveaux de référence annuels de stress hydrique mesurent le rapport entre les extractions d'eau totales et les réserves renouvelables d'eau disponibles. Les extractions d'eau comprennent les utilisations à des fins domestiques, industrielles, d'irrigation et d'élevage, soient-elles respectueuses ou non des ressources. Les réserves renouvelables en eau disponibles comprennent les volumes d'eaux de surface et d'eaux souterraines, et tiennent compte de l'impact des utilisateurs-consommateurs et des grands barrages situés en amont sur la disponibilité de l'eau en aval. Les valeurs plus élevées indiquent davantage de compétition entre les utilisateurs.

Source : WRI (2019). Attribution 4.0 International (CC BY 4.0).

Figure 1 – Niveaux de référence annuels de stress hydrique, schéma issu du « Rapport mondial des Nations Unies sur la mise en valeur des ressources en eau 2023 », page 15 (4)

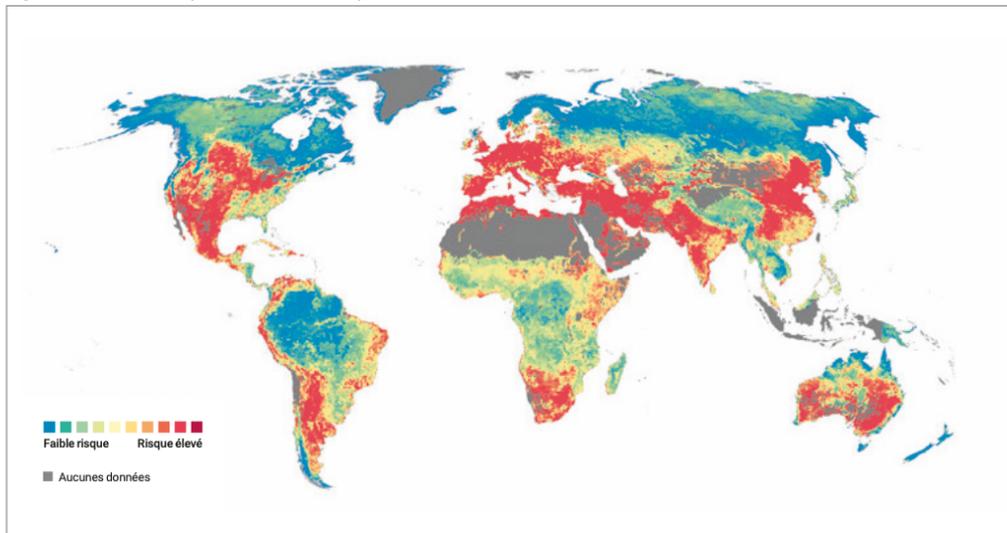
Figure P.5 Taux d'épuisement des nappes d'eaux souterraines



Source : adapté de l'ONU (2022a, figure 6.3, p. 102).

Figure 2 -Taux d'épuisement des nappes d'eaux souterraines, schéma issu du « Rapport mondial des Nations Unies sur la mise en valeur des ressources en eau 2023 », page 16 (4)

Figure P.6 Mauvaise qualité de l'eau et risques mondiaux



Note : Cette carte montre un indice de qualité de l'eau résumant les prévisions mondiales pour la demande biologique en oxygène, la conductivité électrique et l'azote. Les valeurs sont toutes mises à l'échelle d'un support commun à des fins de comparabilité, puis additionnées. Les valeurs moyennes pour 2000-2010 sont présentées. Pour les zones grises, il n'existe pas de données selon un ou plusieurs paramètres. De plus amples détails sur la construction de l'indice sont présentés dans l'annexe du rapport de la Banque mondiale, disponible sur [www.worldbank.org/qualityunknown](http://www.worldbank.org/qualityunknown). Cette traduction n'a pas été réalisée par la Banque mondiale et ne doit donc pas être considérée comme une traduction officielle. La Banque mondiale ne doit pas être tenue responsable du contenu de cette traduction ou de toute erreur dans celui-ci.

Source : Damania et al. (2019, carte 1.2, p. 7).

Figure 3 – Mauvaise qualité de l'eau et risques mondiaux, schéma issu du « Rapport mondial des Nations Unies sur la mise en valeur des ressources en eau 2023 », page 17 (4)

L'influence géopolitique et socio-économique doit être étudiée pour comprendre la pollution médicamenteuse à travers le monde et notamment les différences internationales de répartition des produits pharmaceutiques au sein des masses d'eau. Cette répartition dépend de l'utilisation des médicaments faite au sein de chaque pays et du déploiement de leur biosurveillance qui est inégale en fonction des pays.

## **2) La répartition de la pollution médicamenteuse dans les régions du monde**

L'étude la plus récente sur la pollution médicamenteuse à l'échelle mondiale, intitulée "Pharmaceutical pollution of the world's rivers" de 2022 (5), a analysé des échantillons d'eau provenant de divers milieux et climats. Ces échantillons comprenaient des zones telles que des forêts vierges, des villes densément peuplées à travers différents continents comme Delhi, Séoul ou Londres, des vallées glacées de l'Antarctique, le désert tunisien, et les montagnes du Colorado. Les grands fleuves du monde entier ont également été inclus dans l'étude, tels que l'Amazone, le Mississippi ou le Mékong. Des zones présentant des instabilités politiques ont aussi été prises en compte, comme Bagdad en Irak, Naplouse en Cisjordanie palestinienne et Yaoundé au Cameroun.

Tous ces échantillons ont révélé la présence de traces d'au moins une substance médicamenteuse, à l'exception de l'Islande et d'un village indigène d'Amazonie (le village Yanomani au Venezuela, où les médicaments modernes ne sont pas utilisés). Les villes les plus touchées par la pollution médicamenteuse sont Lahore au Pakistan, La Paz en Bolivie, Addis-Abeba en Éthiopie, San Jose au Costa Rica et Madrid en Espagne. Le site le plus contaminé était le Rio Seke à La Paz, en Bolivie. Ces résultats sont attribués au rejet d'eaux usées non traitées et à l'élimination des déchets le long des rives des rivières.

En ce qui concerne les pays, ceux d'Afrique tels que l'Éthiopie, la Tunisie, la République démocratique du Congo, le Kenya, le Nigeria, et d'Asie comme le Pakistan, l'Inde, l'Arménie, la Palestine, et la Chine présentent le plus grand nombre d'échantillons contaminés. Les campagnes d'échantillonnage ont couvert tous les États membres de l'Union Européenne, à l'exception de Malte, où l'absence de rivières dans le pays a été la raison de son exclusion. (5)

En France, treize substances médicamenteuses ont été identifiées dans l'eau de la Seine à Paris, et neuf à Beaujeu, dans le département du Rhône, à des concentrations "relativement similaires" à celles retrouvées dans le reste des fleuves européens. Les pays les plus touchés sont souvent

ceux dont la surveillance de la qualité de l'eau est limitée ou inexistante. Il y a eu seulement trois publications disponibles pour le Nigeria, deux pour la Tunisie, une pour le Costa Rica et une pour la Palestine, tandis qu'aucune n'a été trouvée pour l'Arménie, la République démocratique du Congo, l'Éthiopie et la Bolivie. Cette lacune de données est particulièrement observée dans les pays à faible ou moyen revenu. De plus, les concentrations totales de substances médicamenteuses dans les pays les plus étudiés sont généralement bien inférieures à celles des pays moins étudiés, où les risques pour l'écosystème et la santé humaine sont donc plus probables. Le contexte socio-économique de ces pays joue un rôle essentiel dans la répartition de la pollution médicamenteuse. (5)

### **3) Le statut socio-économique et ses facteurs**

Une relation existe entre le statut socio-économique d'un pays et son niveau de pollution pharmaceutique. Les pays à revenu intermédiaire de la tranche inférieure sont les plus touchés par cette pollution (Annexe 1, A) car ils ont un accès amélioré aux substances médicamenteuses mais le système de traitement des eaux domestiques et des eaux des déchets industriels n'est pas adapté. C'est le cas de la Tunisie, du Costa Rica ou du Nigeria. Les pays à faible revenu ont un accès limité aux substances pharmaceutiques et moins de dépenses de santé donc moins de prescription et de consommation de médicaments ce qui explique qu'ils ne se retrouvent pas en première position de pollueur. Les pays développés ont des systèmes de traitement des eaux plus performants limitant la diffusion de molécules pharmaceutiques dans l'environnement malgré un accès favorisé aux médicaments et des dépenses conséquentes de santé. Les zones les plus préservées sont celles où la population n'a pas recours aux molécules pharmaceutiques, les zones inhabitées ou les zones avec des systèmes de traitements très sophistiqués comme Bâle en Suisse. A contrario, les zones les plus contaminées sont celles à proximité des usines pharmaceutiques ou des décharges d'eaux usées non traitées. Les concentrations cumulées les plus importantes étaient en Afrique subsaharienne, en Asie du Sud et en Amérique du Sud. (5)

Une étude socio-économique montre que la pollution pharmaceutique est liée de manière positive à la taille de la population, à l'âge moyen, au taux de chômage et au taux de pauvreté, mais négativement au taux de mortalité (Annexe 1, B). La taille de la population est l'aspect le plus influent. Les données révèlent également que la pollution par les médicaments est liée à l'économie, à la santé et aux systèmes de traitement des eaux usées. Les indicateurs socio-économiques comme la durée de vie en bonne santé, le PIB réel et la production de biens influent sur cette relation. Ces données suggèrent que les facteurs socio-économiques et de santé

humaine sont importants pour comprendre la pollution pharmaceutique. En utilisant ces indicateurs, on pourrait cibler les zones à surveiller et mettre en place des mesures pour réduire la pollution. Cela aiderait également à identifier les médicaments présents dans différents pays en fonction de leur contexte socio-économique. (5,18)

Les disparités de résultats constatés entre les pays peuvent non seulement s'expliquer par des prescriptions et des utilisations différentes mais également par les différences de méthodes de biosurveillance utilisés.

#### **4) Les différences de méthodes de biosurveillance**

Les méthodes de biosurveillance diffèrent selon les régions du monde. L'article "A review of the pharmaceutical exposome in aquatic fauna" (19) met en avant que les données récoltées pour déterminer la pollution médicamenteuse utilisent différentes espèces de la faune aquatique comme matrice en fonction des régions du monde. En Amérique du Nord et en Europe, il existe une prédominance de données d'occurrence respectivement pour les poissons et les invertébrés alors qu'il y en a peu sur les poissons en Asie de l'Est. En Amérique du Sud, les homogénats de poissons sont utilisés comme référence de données (20). La Chine et les États-Unis représentent 68,2% des quantifications positives chez le poisson mais les molécules retrouvées sont différentes. Chez les invertébrés, les concentrations proviennent essentiellement des deux mêmes pays, la Chine et les États-Unis soit 64% des mesures de concentrations (19). Cependant, très peu de données sur l'occurrence des produits pharmaceutiques dans l'environnement aquatique n'ont été recensés pour la Russie, l'Afrique et l'Australie. Il est donc difficile de définir quels contaminants sont présents dans ces régions du monde et leur impact potentiel. Les données dans ces régions sont établies à partir des eaux de surface. Il serait intéressant de déterminer les contaminants à proximité des sites de production pharmaceutiques et notamment d'analyser les données provenant du biote aquatique. L'Inde où les concentrations en produits pharmaceutiques n'ont été estimées que dans les effluents pourrait par exemple représenter un modèle d'intérêt (19). Une méthode fiable de comparaison de la pollution médicamenteuse au sein des différents pays serait d'utiliser les mêmes matrices de biote pour définir les concentrations et les présences de résidus pharmaceutiques. De plus, il est nécessaire de cibler certaines classes de composés en fonction des utilisations de médicament faites dans les pays. (19)

L'étude de la pollution médicamenteuse à l'échelle mondiale révèle des disparités significatives dans sa répartition, fortement influencées par des facteurs géopolitiques, socio-économiques et de surveillance. Les résultats montrent que les pays à revenu faible sont les plus touchés, en raison de systèmes de traitement des eaux inadaptés et les pays à revenus intermédiaires en raison d'un accès accru aux médicaments. Les différences dans les habitudes de vie et les pratiques de biosurveillance contribuent également à ces disparités. Les concentrations et les types de médicaments varient selon les régions du monde, mettant en lumière l'importance de considérer les contextes nationaux dans la gestion de cette pollution. Pour une meilleure compréhension et une action efficace, une harmonisation des méthodes de biosurveillance et une prise en compte des spécificités régionales sont essentielles. Dans ce contexte, il est impératif d'impliquer activement les acteurs de la pollution médicamenteuse de l'eau. Une approche collaborative et multidisciplinaire est nécessaire pour développer des solutions efficaces et durables, des politiques de gestion des déchets pharmaceutiques et des campagnes de sensibilisation. (5)

## **II) LES ACTEURS EN SANTÉ ET ENVIRONNEMENT**

De nombreux acteurs sont impliqués dans les sujets d'environnement et de santé publique à l'échelle mondiale tels que les gouvernements, les Nations Unies, les entreprises privées, les Organisations Non Gouvernementales environnementales, des scientifiques et la société civile. Ces acteurs jouent des rôles diversifiés, allant de la formulation de politiques et de normes à la surveillance et à la gestion des risques liés à la santé et à l'environnement. Chaque État possède sa propre structure interne pour aborder ces enjeux. Par exemple, la France a une organisation singulière de son système de santé et environnemental. Il est essentiel de comprendre les initiatives et les responsabilités de chaque acteur, les défis et les opportunités dans la promotion d'un environnement sain et durable pour tous.

### **1) Les acteurs internationaux**

#### **a) L'Organisation des Nations Unies (ONU)**

L'Organisation des Nations Unies (ONU), fondée en 1945, et composée de 193 pays membres, vise à assurer la paix mondiale, protéger les droits de l'homme, fournir une aide humanitaire, promouvoir le développement durable et garantir le respect du droit international (21). Elle peut établir des sanctions spécifiques telles que des sanctions internationales et elle peut décider d'intervention militaire (22). Elle a adopté une résolution reconnaissant le droit humain à l'eau et à l'assainissement en 2010, soulignant l'accès équitable à l'eau potable et à l'assainissement comme fondamental (23). L'objectif des Nations Unies est de trouver un compromis qui puisse satisfaire les besoins des individus, de l'agriculture et du commerce tout en permettant de remédier aux problèmes de pénurie d'eau.

Pour progresser vers ces objectifs, les Nations Unies déploient plusieurs initiatives, telles que la Journée mondiale de l'eau et le Rapport mondial sur la mise en valeur des ressources en eau, qui visent à sensibiliser et à progresser vers des objectifs du développement durable, notamment l'accès universel à l'eau et à l'assainissement d'ici 2030. L'UNESCO (Organisation des Nations Unies pour l'éducation, la science et la culture) joue un rôle clé dans la coordination de ces efforts en œuvrant pour le compte de l'ONU-Eau. Ces actions visent à renforcer l'action mondiale en sensibilisant le public et les gouvernements et rentrent dans le cadre de l'objectif de Développement Durable 6 : eau et assainissement pour tous d'ici 2030. (23,24)

Parallèlement, d'autres organismes spécialisés des Nations Unies, comme l'Organisation mondiale de la santé (OMS), une institution spécialisée de l'ONU, œuvre pour la santé publique en reconnaissant le lien étroit entre santé et environnement, et en promouvant des politiques visant à prévenir les risques environnementaux pour la santé humaine. En agissant sur les facteurs environnementaux, elle permet de prévenir et préserver l'état de santé de la population notamment en améliorant la qualité des eaux notamment. (25)

L'ONU a mis en place deux programmes qui jouent des rôles essentiels dans la promotion d'un avenir durable et équitable à l'échelle mondiale en agissant sur l'environnement et la gestion des ressources.

Le Programme des Nations Unies pour l'Environnement (PNUE) œuvre pour la protection de l'environnement et le développement durable depuis sa création en 1972. Il collabore avec diverses parties prenantes (ONG, société civile et secteur privé) pour surveiller l'état environnemental mondial, aider à la transition écologique et évaluer les impacts environnementaux. Le PNUE a pour mission de coordonner les activités de l'ONU dans le domaine de l'environnement et d'assister les pays dans la mise en œuvre de politiques environnementales. Il agit dans différents domaines stratégiques dont les désastres et conflits, la gestion des écosystèmes, la gouvernance environnementale, les substances toxiques et l'utilisation des ressources. En tant que programme, le PNUE n'a pas le statut d'une organisation. Certains pays plaident pour la création d'une organisation des Nations unies pour l'environnement, afin de peser davantage dans l'édification de normes environnementales. (26)

Le Programme des Nations Unies pour le Développement (PNUD) travaille dans plus de 170 pays pour éliminer la pauvreté et réduire les inégalités en renforçant les capacités institutionnelles et en promouvant un développement durable dont la gestion des ressources naturelles. Il soutient également la mise en œuvre des objectifs de développement durable. (27)

Enfin, dans le domaine spécifique de la gestion des produits chimiques, la Stratégie politique mondiale de la SAICM (Strategic Approach to International Chemicals Management), dont le secrétariat est hébergé par le Programme des Nations Unies pour l'Environnement, vise à minimiser les impacts sanitaires et environnementaux des produits chimiques tout au long de leur cycle de vie (28). La Conférence internationale sur la gestion des produits chimiques (ICCM) est chargée de surveiller la mise en œuvre de cette stratégie. Lors de cette conférence, l'industrie

pharmaceutique et les organismes non gouvernementaux ont convenu que l'environnement doit désormais être protégé contre la « pollution pharmaceutique ». (29,30)

Ensemble, ces initiatives et programmes démontrent l'engagement continu de l'ONU à promouvoir un avenir durable et équitable en garantissant la disponibilité et la gestion responsable de l'eau, tout en protégeant la santé humaine et les écosystèmes mondiaux.

## **b) Les rassemblements internationaux**

La Journée Mondiale de la Terre est un évènement qui a été créé en 1970 dans le but d'interpeller les gouvernements sur les différents problèmes environnementaux et de pouvoir communiquer au niveau international. Elle réunit des diplomates, des scientifiques, des représentants des médias et des organisations non gouvernementales (ONG). Ces évènements rassemblent des centaines de milliers de personnes chaque année. Le sommet de la Terre de Rio en 1992 est à ce jour l'évènement le plus important dans le monde au niveau environnemental. Cette journée mondiale a rassemblé 179 pays. (31)

L'Agenda 21, mis en place par différents états lors de cette journée, est un programme d'action visant à améliorer les conditions environnementales pour le 21<sup>ème</sup> siècle, notamment en abordant les sujets de la santé et de la pollution. Ce programme fait partie d'un effort massif des Nations Unies pour réconcilier l'impact des activités socio-économiques humaines et l'environnement. Le Sommet de la Terre de Rio a également donné lieu à d'autres textes importants tels que la Déclaration de Rio, la Convention-Cadre des Nations Unies sur le changement climatique, la Convention sur la diversité biologique et la déclaration sur les principes de gestion des forêts. Cette journée a abouti à la création de la Commission du Développement Durable. La Journée de la Terre a réuni de nombreux représentants d'ONG, mettant en lumière l'interdépendance entre l'environnement et les situations socio-économiques. C'est lors de ce sommet que le terme de « développement durable » a été employé pour la première fois par les médias, défini comme un objectif atteignable où un équilibre social, économique et environnemental est nécessaire pour le maintien de la vie humaine. (32)

Les initiatives mondiales telles que le G7 et le G20 ont également émergé comme des sommets économiques essentiels pour aborder les questions environnementales, illustrant l'importance continue de la coopération internationale dans la protection de notre planète.

Le G7 est une coalition informelle des sept nations avancées économiquement (l'Allemagne, le Canada, les États-Unis, la France, l'Italie, le Japon, et le Royaume-Uni), créée en 1975 en réponse au premier choc pétrolier. Chaque année, ces pays se réunissent pour discuter de divers sujets, y compris le développement, la santé, le changement climatique et l'environnement. Avec 40 % du PIB mondial et 10 % de la population mondiale, le G7 aborde des questions environnementales telles que la pollution de l'eau, en coordonnant les politiques et les actions pour relever les défis environnementaux mondiaux. Depuis 1977, l'Union Européenne participe également aux activités du G7. (33)

Le G20, regroupant les principales économies mondiales, discute des questions économiques liées à l'environnement. Créé en 1999 pour faire face aux crises financières mondiales, il représente environ 85 % de l'économie mondiale. En abordant des problèmes d'ordre environnementaux, le G20 coordonne les politiques des pays membres pour trouver des solutions communes et promouvoir une gestion durable des ressources en eau à l'échelle mondiale. (34)

Ensemble, ces événements et initiatives soulignent l'urgence et la nécessité d'une action concertée à l'échelle mondiale pour préserver notre environnement et garantir un avenir durable pour les générations futures avec la Journée Mondiale de la Terre qui demeure un rappel puissant de notre responsabilité collective envers la Terre et les générations futures.

### **c) Les agences d'État influentes à l'international**

Les États-Unis et l'Union Européenne jouent un rôle mondial important dans les domaines de la santé publique et de l'environnement grâce à des agences dédiées.

Les agences comme la FDA (Food and Drugs Administration) aux États-Unis et l'EMA (European Medicines Agency) en Europe ont un rôle crucial dans la législation concernant les médicaments et les autres produits pharmaceutiques pour minimiser leur impact sur l'environnement, notamment en ce qui concerne la pollution médicamenteuse de l'eau. (35,36)

Elles évaluent les risques environnementaux des médicaments avant leur approbation sur le marché. Les agences examinent les effets potentiels des médicaments sur l'environnement, y compris leur capacité à se dégrader et à être éliminés de manière sûre dans les systèmes de traitement des eaux usées. En outre, elles participent à la surveillance continue des médicaments

après leur mise sur le marché, en évaluant les nouvelles preuves scientifiques et en prenant des mesures correctives si nécessaire pour réduire les risques environnementaux.

Aux États-Unis, la FDA assure la sécurité et l'efficacité des médicaments et des dispositifs médicaux, tandis que l'EPA (Environmental Protection Agency) protège la santé et l'environnement par le biais de réglementations et d'actions diverses. L'EPA est une agence indépendante du gouvernement des États-Unis. Cette agence a été créée suite à la première Journée de la Terre. Par le biais de cette Agence, différentes lois sont mises en place aux États-Unis pour la protection des ressources en eau, par exemple, Clean Water Act (loi portant sur la pollution des eaux), Water Quality Act, Water Pollution Control Act et National Environmental Policy Act (NEPA). (35,37)

En Europe, l'EMA (European Medicines Agency) évalue les nouveaux médicaments, tandis que l'AEE (Agence européenne pour l'environnement) fournit des informations sur l'environnement. Bien que l'EMA soit similaire à la FDA, sa portée est plus limitée, se concentrant uniquement sur les médicaments, tandis que l'EPA couvre un large éventail de questions environnementales comme la qualité de l'air, le changement climatique, la santé liée à l'environnement dont les cancers et surtout la qualité des eaux potables et environnementales. (36,38)

L'AEE, créée en 1994, collecte des données environnementales, publie des rapports réguliers sur l'état de l'environnement en Europe et diffuse des informations notamment sur la pollution médicamenteuse de l'eau. Elle mène des études dont l'étude la plus récente pour l'évaluation de la pollution des eaux dans le monde « Pharmaceutical pollution of the world's rivers » (5) et des évaluations sur l'impact des médicaments sur les écosystèmes aquatiques et l'état de l'eau en Europe. Elle collabore avec d'autres organismes pour élaborer des stratégies visant à réduire cette pollution. Elle collabore avec le réseau Eionet (39) pour informer les décideurs et le public. Cependant, l'application de la législation environnementale relève de la Commission européenne, qui participe à l'élaboration des politiques et représente l'UE au niveau international. (40,41)

Dans divers autres pays développés, tel que le Canada, le Royaume-Uni, l'Australie, et le Japon, des agences dédiées à la protection de l'environnement et à la santé publique existent. Par exemple, l'Agence canadienne d'évaluation environnementale (ACEE), qui évalue les effets environnementaux des projets locaux, incluant les impacts potentiels des médicaments sur les écosystèmes aquatiques. L'Agence de protection de l'environnement du Canada (APEC)

surveille et réglemente également la pollution des eaux par les médicaments. De même, l'Agence de protection de l'environnement du Royaume-Uni (Environment Agency) et l'Agence de protection de l'environnement australienne ont des mandats similaires. L'Agence de protection de l'environnement du Japon est chargée de réglementer la pollution des eaux, y compris celle causée par les médicaments. Par ailleurs, les autorités sanitaires nationales dans de nombreux pays suivent de près les effets potentiels des médicaments dans l'eau sur la santé humaine, et elles fournissent des recommandations visant à minimiser les risques pour les professionnels de la santé et le grand public. (42–45)

En résumé, ces agences réglementaires sont impliquées dans la prévention et la gestion des risques concernant la pollution médicamenteuse de l'eau en évaluant les risques environnementaux des médicaments et en prenant des mesures pour minimiser leur impact sur les écosystèmes aquatiques.

#### **d) Les industries**

L'industrie pharmaceutique a un rôle crucial dans la réduction de la pollution environnementale, en particulier celle causée par les médicaments. Cela implique la gestion adéquate des déchets pharmaceutiques, l'élimination sécurisée des médicaments non utilisés, la réduction de la pollution des eaux par les substances pharmaceutiques et le développement de médicaments écologiquement durables. En résumé, l'industrie pharmaceutique doit travailler à minimiser son impact sur l'environnement à travers ces différentes mesures.

Le LEEM (Les Entreprises du Médicament) en France et l'EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations) en Europe sont des organisations professionnelles représentant l'industrie pharmaceutique. Bien que leur rôle principal soit de promouvoir les intérêts de leurs membres dans le domaine de la santé et de l'innovation médicale, ils pourraient également jouer un rôle crucial dans la réduction de la pollution environnementale. À ce jour, ces organisations ont commencé à reconnaître l'importance croissante de la durabilité environnementale dans leurs domaines d'activité. Elles ont entrepris des efforts pour sensibiliser leurs membres aux défis environnementaux et encourager l'adoption de pratiques plus durables au sein de l'industrie pharmaceutique. Cela comprend la promotion de la gestion responsable des déchets pharmaceutiques, la réduction des émissions de gaz à effet de serre associées aux activités de production et de distribution, ainsi que la recherche de solutions innovantes pour minimiser l'impact environnemental de la chaîne d'approvisionnement pharmaceutique.

Toutefois, malgré ces initiatives, des progrès supplémentaires sont nécessaires pour garantir que l'industrie pharmaceutique contribue de manière significative à la protection de l'environnement et à la lutte contre la pollution. (46,47)

Cependant des entreprises ont commencé à mener des actions en interne pour lutter contre la pollution. Par exemple, AstraZeneca a lancé le programme « Ambition Zéro Carbone » (48) qui vise à réduire les émissions de gaz à effet de serre de 98% d'ici 2026 et à devenir carbone négatif sur l'ensemble de la chaîne de valeur en 2030. (49). En France, le plan « The Shift Project » a été mis en place pour motiver les industries pharmaceutiques et le secteur de la santé à décarboner la santé. L'objectif pour les industries pharmaceutiques est de réduire leurs émissions de gaz à effet de serre (GES) d'ici 2050, en travaillant spécifiquement sur la décarbonation de leurs procédés de production. Pour cela, elles prévoient de réduire de 10% le volume de médicaments vendus en limitant le gaspillage. De plus, elles visent à réduire de 60% le facteur d'émissions associé à la fabrication des médicaments. En d'autres termes, elles devront produire une unité de médicaments avec une intensité carbone réduite de 60%, ce qui signifie qu'elles émettront 60% de GES en moins par unité produite. (50)

Pfizer a mis en place des programmes de récupération et de recyclage des médicaments non utilisés dans certains pays, permettant aux patients de retourner leurs médicaments périmés ou non utilisés dans les pharmacies partenaires pour une élimination appropriée. De plus, Pfizer a investi dans la recherche et le développement de technologies de traitement des eaux usées pour éliminer les résidus de médicaments de manière efficace issu de leur processus de fabrication, contribuant ainsi à réduire la pollution des médicaments dans l'eau. (51)

Ces initiatives démontrent l'engagement de l'industrie pharmaceutique envers la protection de l'environnement et la promotion de pratiques durables. Bien qu'elles s'intéressent aux problèmes d'actualité et mettent en place des plans pour améliorer leurs systèmes, il leur reste encore des progrès à faire pour l'environnement.

## **e) Les Organisation Non Gouvernementales (ONG)**

Les ONG, institutions à but non lucratif, jouent un rôle crucial dans la protection de l'environnement, y compris dans la lutte contre la pollution de l'eau. Elles opèrent à l'échelle nationale et internationale, exerçant souvent une influence significative sur les politiques environnementales. Bien que majoritairement occidentales, ces organisations sont devenues des acteurs majeurs dans divers domaines, y compris la sensibilisation, la recherche et la promotion

de solutions pour préserver la qualité de l'eau. Certaines ONG, telles que Greenpeace, WWF, Waterkeeper Alliance, Surfrider Foundation et Water.org, se consacrent à la réduction de la pollution de l'eau. Elles mènent des campagnes de sensibilisation, effectuent des recherches approfondies et proposent des mesures concrètes pour lutter contre les différentes formes de pollution, y compris la pollution médicamenteuse.

En particulier, Greenpeace et WWF se sont penchées sur la pollution par les résidus médicamenteux, bien que les études dans ce domaine demeurent relativement limitées par rapport à celles sur la pollution plastique. Néanmoins, ces organisations continuent à œuvrer pour attirer l'attention sur cette problématique et à promouvoir des solutions visant à minimiser l'impact des médicaments sur les écosystèmes aquatiques.

Grâce à leur engagement, leur expertise et leur plaidoyer, ces ONG contribuent activement à la protection et à la préservation des ressources en eau à l'échelle mondiale, tout en exhortant les gouvernements et les entreprises à prendre des mesures plus efficaces pour réduire la pollution de l'eau. (52–57)

## **2) Les acteurs en France**

### **a) Les ministères de la Transition Écologique et de la Cohésion des Territoires et de la Santé, du Travail et de la Solidarité**

Les ministères de la Transition Écologique et de la Cohésion des Territoires et de la Santé, du Travail et de la Solidarité sont des piliers de l'administration française chargés de mettre en œuvre la politique du gouvernement dans des domaines cruciaux pour le bien-être et la durabilité de la société.

Le Ministère de la Transition Écologique et de la Cohésion des Territoires s'engage à promouvoir le développement durable, à garantir la cohésion des territoires, à lutter contre les inégalités territoriales et à protéger l'environnement et la biodiversité. Il se divise en cinq directions générales, chacune jouant un rôle spécifique dans la mise en œuvre de cette politique. Ces directions travaillent tant au niveau central qu'à travers des structures décentralisées telles que les Directions Régionales de l'Environnement de l'Aménagement et du Logement (DREAL), qui œuvrent sur le terrain pour décliner les politiques nationales en actions concrètes adaptées aux réalités régionales et sont en charge de l'inspection des Installations Classées pour la Protection

de l'Environnement. Ce ministère œuvre à la préservation de la qualité de l'eau et à la réduction de la pollution, y compris la pollution médicamenteuse. Il développe des politiques et des actions visant à limiter les rejets de substances pharmaceutiques dans l'environnement, en renforçant par exemple les normes de traitement des eaux usées ou en promouvant des pratiques agricoles et pharmaceutiques plus durables. (58,59)

Le Ministère du Travail, de la Santé et de la Solidarité, quant à lui, est chargé de la promotion du bien-être social, de la solidarité et de la cohésion sociale, ainsi que de la santé publique et de la protection sociale. Il exerce également une compétence dans le domaine de la santé environnementale et participe à la promotion de l'innovation dans le secteur de la santé. Sous l'égide de ce ministère, la Direction Générale de la Santé (DGS) joue un rôle crucial dans l'élaboration de normes et de recommandations visant à protéger la santé publique, notamment à travers des sous-directions spécialisées telles que celle de la prévention des risques liés à l'environnement et à l'alimentation.

La Direction Générale de la Santé (DGS) élabore des stratégies de prévention et de gestion des risques sanitaires liés à la pollution médicamenteuse de l'eau. Elle coordonne des programmes de surveillance de la qualité de l'eau potable et des eaux de surface, en collaboration avec d'autres acteurs tels que les agences régionales de santé (ARS) et les organismes de contrôle environnemental. (60,61)

Répondant aux défis contemporains, l'État accorde une attention particulière à la santé et à l'environnement, reconnaissant les liens étroits entre ces deux domaines. La section "Santé et Environnement" est au cœur des préoccupations nationales et internationales, développant des actions telles que le Plan National Santé-Environnement 4 pour prévenir les risques pour la santé associés à divers agents présents dans notre environnement et notre alimentation. Ce ministère élabore également des politiques de gestion des risques liés à l'eau et contribue à la sécurité sanitaire des denrées alimentaires. (25,62)

Ensemble, ces ministères jouent un rôle essentiel dans la promotion d'une société durable, équilibrée et en bonne santé, travaillant de concert pour relever les défis complexes auxquels la société est confrontée. Ils collaborent pour identifier les sources de pollution médicamenteuse de l'eau, évaluer les risques pour la santé et l'environnement, et mettre en œuvre des mesures efficaces pour réduire cette pollution. Leur engagement témoigne de la nécessité d'une approche intersectorielle et intégrée pour faire face à ce défi complexe et protéger la santé des populations et la biodiversité aquatique.

## **b) Les établissements sous tutelles des ministères dans la surveillance et la gestion de la pollution de l'eau en France**

Plusieurs agences sont mises sous la tutelle des ministères impliqués en Santé Publique et dans l'Environnement. Il est intéressant de comprendre leur rôle dans la prévention, la gestion des risques et la surveillance de la pollution de l'eau.

### **i) L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)**

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), créée en 2011, garantit la sécurité des produits de santé en France, ce qui englobe également la contamination et la pollution de l'eau par les substances pharmaceutiques. Elle collabore avec des réseaux nationaux, européens et mondiaux pour évaluer l'impact de ces substances sur la qualité de l'eau et la santé publique. Elle place au cœur de ses préoccupations la sécurité de l'utilisateur et l'accès des patients aux produits de santé et à l'innovation thérapeutique *via* des procédures d'autorisation adaptées avant et après sa mise sur le marché du médicament. (63,64)

### **ii) Les Agences Régionales de Santé (ARS)**

Les Agences Régionales de Santé (ARS), créées en 2010, sont chargées de la politique et du financement de la santé au niveau régional, y compris la surveillance de la qualité de l'eau et des risques sanitaires associés à la pollution de l'eau dans chaque région. Ces Agences Régionales à travers la France travaillent en collaboration grâce à une instance de pilotage, le Conseil national de pilotage (CNP), pour élaborer des stratégies de prévention et de gestion de la pollution de l'eau. (60,65)

### **iii) L'Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail (ANSES)**

L'ANSES mène des recherches et fournit une expertise sur les risques sanitaires liés à la pollution de l'eau, en évaluant les effets des contaminants chimiques et microbiologiques sur la santé humaine. Elle contribue à la réglementation visant à protéger la qualité de l'eau et à réduire les risques pour la santé. Elle assure notamment l'évaluation, avant mise sur le marché, des produits chimiques dans le cadre de la réglementation REACH. Elle comprend également dans son organisation les membres de l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV), autorité française d'évaluation et de gestion du risque pour le médicament vétérinaire. (66–69)

iv) L'Inspection Générale de l'Environnement et du Développement Durable (IGEDD)

L'Inspection Générale de l'Environnement et du Développement Durable (IGEDD) conseille le gouvernement sur les questions environnementales, y compris la pollution de l'eau, en fournissant des audits et des inspections pour évaluer les impacts environnementaux des activités industrielles. Une part de ses missions est réalisée conjointement avec d'autres conseils généraux ou inspections générales. Elle contribue à la prospective, à la conception, au suivi de la mise en œuvre et à l'évaluation, à toutes les échelles géographiques, des politiques publiques. (70,71)

v) Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (INERIS)

L'INERIS effectue des recherches notamment sur les risques liés à la pollution de l'eau, en évaluant les effets des substances chimiques et des déchets industriels sur les écosystèmes aquatiques et la santé humaine. Il fournit des conseils aux entreprises et aux autorités publiques pour réduire les impacts de la pollution de l'eau. L'intérêt du travail de l'INERIS est de pouvoir définir des mesures préventives efficaces pour la gestion des risques et orienter les décisions de politique environnementale. (72,73)

vi) Institut de Veille Sanitaire (InVS)

L'Institut de Veille Sanitaire (InVS) surveille l'impact de la pollution de l'eau sur la santé publique, en collectant des données épidémiologiques sur les maladies liées à l'eau contaminée. Il contribue à l'élaboration de stratégies de prévention pour réduire les risques sanitaires associés à la pollution de l'eau. (74)

vii) Haut Conseil de Santé Publique (HCSP)

Le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) fournit une expertise sur les risques sanitaires associés à la pollution de l'eau notamment avec les risques dits émergents tels que les perturbateurs endocriniens ou la pollution par les polluants organiques persistants comme le mentionne le rapport sur la stratégie nationale de santé 2023-2033 (75). Il participe également à l'élaboration de politiques de santé publique visant à prévenir les maladies liées à l'eau contaminée. Il conseille les autorités publiques sur les mesures à prendre pour protéger la santé des populations exposées à la pollution de l'eau.

Il peut être consulté par les ministres, par les présidents des commissions compétentes du Parlement, sur toute question. (25,76)

viii) Santé Publique France

Santé Publique France a pour principale mission de protéger efficacement la santé des populations. Une mission qui s'articule autour de trois axes majeurs : anticiper, comprendre, agir. Elle surveille l'impact de la pollution de l'eau sur la santé publique, en collectant des données épidémiologiques et en fournissant une expertise sur les risques sanitaires associés à la consommation d'eau contaminée. Elle travaille en collaboration avec d'autres agences pour élaborer des stratégies de prévention et de gestion de la pollution de l'eau. (77)

En somme, la coordination entre ces intervenants, à la fois à l'échelle nationale et mondiale, est essentielle pour limiter efficacement la pollution médicamenteuse de l'eau et ses conséquences sur la santé humaine et l'environnement. Il est crucial de comprendre que la lutte contre cette forme de pollution nécessite un engagement à long terme et une collaboration étroite entre les acteurs gouvernementaux, industriels, non gouvernementaux et communautaires à travers le monde. Cette collaboration s'inscrit dans une démarche plus large de mise en œuvre et de renforcement des réglementations visant à protéger les ressources en eau et à garantir la santé et le bien-être des populations mondiales.

### **III) LE CONTEXTE REGLEMENTAIRE AUTOUR DE L'EAU ET L'ENVIRONNEMENT A TRAVERS LE MONDE**

La réglementation joue un rôle crucial en établissant des normes, des politiques et des mécanismes de contrôle visant à protéger les écosystèmes aquatiques et à garantir l'accès à une eau propre et sûre pour tous. Il n'existe pas de loi unique internationale de la qualité de l'eau et donc aucune réglementation propre aux rejets contenant des résidus médicamenteux mais des efforts sont déployés pour préserver l'intégrité des ressources en eau et atténuer les impacts néfastes de la pollution. A l'échelle mondiale, européenne et française, des réglementations encadrent l'environnement et la pollution en passant de l'élaboration de directives fondamentales à la nécessité croissante de coopération transfrontalière.

#### **1) À l'échelle Mondiale**

Plusieurs accords internationaux visent à aborder les causes environnementales liées à l'eau, tels que la Convention de Stockholm sur les polluants organiques persistants, la Convention de Barcelone pour la protection de la mer Méditerranée contre la pollution, la Convention de Bâle, le Programme d'action d'Addis-Abeba, issu de la troisième Conférence internationale sur le financement du développement et le Programme de développement durable à l'horizon 2030. Il n'existe pas actuellement de traité international spécifique consacré exclusivement à la gestion des résidus médicamenteux dans l'eau. (23)

##### **a) Convention de Stockholm**

La Convention de Stockholm (78), initiée en 2001 par le PNUE, est un traité international visant à éliminer les polluants persistants. Entrée en vigueur en 2004, elle compte 186 membres et 152 pays signataires. La convention a pour objectif de limiter et, à terme, d'éliminer la production, l'utilisation, le commerce, le rejet et le stockage intentionnels ou non intentionnels de substances toxiques telles que les PCB (polychlorobiphényle), le DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane), les dioxines et les furanes. Son objectif est de protéger la santé humaine et l'environnement en réduisant et éliminant la production, l'utilisation, le commerce et le stockage des polluants organiques persistants (POP). Elle a également sensibilisé aux polluants médicamenteux, encourageant des mesures pour leur gestion et leur réduction comme avec le lindane, utilisé pour traiter les poux ou la gale chez l'homme. (79,80)

## **b) Convention de Barcelone**

La Convention de Barcelone, approuvée en 1975 et amendée en 1995 sous le nom de « Convention pour la protection du milieu marin et du littoral de la Méditerranée », constitue le cadre juridique du Plan d'action pour la Méditerranée élaboré par le PNUÉ. Les pays méditerranéens sont signataires de ce traité, qui comprend plusieurs protocoles, visant à protéger l'écosystème marin, dont deux traitent des enjeux liés à la pollution et aux déchets. Le Protocole "Sources terrestres" vise à prévenir la pollution marine en réduisant les substances toxiques provenant des activités terrestres ce qui inclut la pollution médicamenteuse provenant des activités terrestres. De même, le Protocole "Déchets dangereux" vise à protéger la santé humaine et l'environnement marin contre les déchets dangereux, dont certains peuvent être des médicaments, en réduisant leur production et en réglementant leur mouvement transfrontalier. Le Programme d'évaluation et de maîtrise de la pollution en Méditerranée (MED POL) soutient les parties contractantes dans la mise en œuvre du Protocole "Déchets dangereux".

Ainsi, bien que la pollution médicamenteuse ne soit pas explicitement mentionnée, elle peut être abordée dans le contexte de ces protocoles, soulignant l'importance de lutter contre ce type de pollution dans la région méditerranéenne. (81)

## **c) Convention de Bâle**

La Convention de Bâle, adoptée le 22 mars 1989 et entrée en vigueur le 5 mai 1992, vise à réglementer et restreindre les mouvements internationaux de déchets, incitant les 184 pays participants à respecter des principes clés tels que la gestion écologiquement rationnelle des déchets, la priorité à la valorisation, et le consentement préalable éclairé pour l'importation de substances dangereuses. Il est à noter que Haïti et les États-Unis l'ont signée mais pas ratifiée. Son objectif principal est de limiter le transfert de déchets dangereux des pays développés vers les pays en développement, tout en encourageant une réduction de la quantité et de la toxicité des déchets produits à l'échelle mondiale. Cette convention est particulièrement pertinente pour la gestion des déchets résultant de la fabrication, de l'utilisation et de l'élimination des médicaments, car elle fournit un cadre international pour réguler les mouvements transfrontaliers de ces déchets dangereux et encourager une gestion écologiquement rationnelle des déchets pharmaceutiques. En outre, elle promeut le consentement préalable éclairé pour l'importation de substances potentiellement dangereuses, ce qui est essentiel pour garantir une gestion appropriée des déchets pharmaceutiques à l'échelle mondiale. (82)

## **d) Programme d'action d'Addis-Abeba**

L'Assemblée générale des Nations Unies a donné son aval au Programme d'action d'Addis-Abeba, adopté lors de la troisième conférence internationale sur le financement du développement. Ce programme établit un nouveau partenariat mondial pour le financement du développement durable et met en place des incitations pour les investissements dans des secteurs clés, y compris ceux liés à la santé publique. Il vise à mobiliser les fonds nécessaires pour atteindre les 17 objectifs de développement durable pour la période 2015-2030. Parmi ses principales initiatives, il prévoit la création d'une nouvelle instance pour combler les lacunes en matière d'infrastructures et d'un mécanisme de facilitation de la technologie pour identifier les besoins dans ce domaine. Ces investissements pourraient également soutenir des initiatives visant à réduire la pollution médicamenteuse et à promouvoir une utilisation responsable des médicaments, intégrant ainsi des préoccupations environnementales dans les objectifs de développement durable. (83)

Le Programme d'action d'Addis-Abeba fournit des directives sur la manière de mobiliser les ressources financières nécessaires pour réaliser les objectifs de développement durable fixés pour 2030.

## **e) Programme de développement durable à l'horizon 2030**

Le Programme de développement durable à l'horizon 2030, adopté à l'unanimité par tous les États membres des Nations Unies en 2015, guide les politiques mondiales et nationales de développement grâce à ses 17 objectifs de développement durable en se basant sur la déclaration universelle des droits de l'homme. Le Programme garantit les droits de l'homme pour tous et s'applique universellement, tout en étant compatible avec le droit international. Dans ce cadre, il est important de souligner que la pollution médicamenteuse représente un défi majeur pour la santé mondiale, affectant la qualité de l'eau et de l'environnement, ainsi que la santé des populations. Bien que cet aspect ne soit pas directement abordé dans les objectifs de développement durable, il est essentiel de reconnaître son impact sur la santé publique. La gestion durable des ressources en eau (objectif 6), par exemple, est cruciale pour réduire la contamination médicamenteuse et préserver la santé des communautés. De même, la promotion de la santé et du bien-être (objectif 3) implique également la nécessité de prendre des mesures pour minimiser les effets néfastes de la pollution médicamenteuse sur la santé humaine. De même que l'objectif 11 (villes et communautés durables) et l'objectif 17 (développement et moyens de mise en œuvre) ont leur rôle à jouer dans cette lutte contre la pollution

médicamenteuse. En l'intégrant dans les stratégies de développement durable, il est possible de garantir un environnement plus sain. (84)

Bien que la gestion des résidus médicamenteux dans l'eau ne soit pas spécifiquement traitée dans les traités internationaux existants, des efforts sont déployés à travers des accords tels que la Convention de Stockholm, la Convention de Barcelone, la Convention de Bâle et les Programmes des Nations Unies pour aborder indirectement cette problématique. Ces accords offrent des cadres juridiques pour réglementer les substances toxiques et les déchets dangereux, soulignant ainsi l'importance de la gestion écologiquement rationnelle des résidus médicamenteux.

De plus, au niveau européen, des initiatives législatives sur les produits pharmaceutiques dans l'environnement et la pollution des eaux jouent un rôle crucial dans la gestion des résidus médicamenteux dans l'eau. Ces réglementations visent à réduire l'impact environnemental des médicaments tout au long de leur cycle de vie, de la production à l'élimination, contribuant ainsi à la préservation de la qualité de l'eau et de la santé publique. En intégrant la pollution médicamenteuse dans les politiques et les directives européennes, il est possible de garantir une approche plus efficace.

## **2) La Règlementation Européenne**

Face à l'émergence préoccupante de la pollution médicamenteuse dans les ressources hydriques, l'Union Européenne a pris des mesures significatives pour réglementer et atténuer les impacts de ces substances sur l'environnement aquatique. Cette régulation complexe s'inscrit dans la volonté commune de préserver la qualité de l'eau et de protéger la santé publique. Les différents éléments de règlementation de l'Union Européenne (UE) inhérents à cette démarche environnementale et sanitaire seront exposés pour comprendre les enjeux entourant la pollution par les résidus médicamenteux en Europe.

### **a) La directive cadre de l'eau (DCE) et sa directive « fille »**

La directive cadre de l'eau de l'Union Européenne, adoptée en 2000, a pour objectif de réguler la politique de l'eau en protégeant les eaux souterraines et de surface. Elle établit un cadre pour évaluer, gérer, protéger et améliorer la qualité de l'eau dans l'UE, visant à réduire la pollution, préserver les écosystèmes aquatiques et garantir une utilisation durable de l'eau. L'article 4 définit des objectifs concrets, notamment la préservation de l'état des masses d'eau et la

réduction des pollutions. La directive identifie également des zones protégées telles que les sites de baignade et les zones Natura 2000. (85)

La protection des eaux souterraines est une priorité tant pour la politique environnementale française que pour l'UE, en raison de leur utilisation étendue pour l'eau potable, l'industrie et l'agriculture. La pollution des eaux souterraines peut ainsi entraîner des conséquences graves sur la santé humaine et l'économie. La restauration du bon état des eaux souterraines est complexe et peut prendre des décennies, notamment en cas de contamination par des résidus médicamenteux. En accord avec la directive-cadre sur l'eau, un programme de surveillance est mis en place pour évaluer l'état des eaux souterraines, incluant la surveillance chimique, des contrôles opérationnels et la surveillance quantitative pour garantir le maintien du bon état des eaux souterraines. (86)

Dans le cadre de la directive-cadre sur l'eau, des mesures telles que les valeurs limites d'émissions et les objectifs de qualité sont mises en place pour contrôler les substances dangereuses, principalement *via* des régimes d'autorisation et des normes de rejets. La directive charge la Commission de dresser une liste de substances prioritaires et de proposer des mesures pour réduire ou éliminer ces substances. (87)

La directive 2006/118/CE, également connue sous le nom de "directive fille", vient compléter la directive cadre de l'eau (DCE) de 2000 en se concentrant spécifiquement sur la protection des eaux souterraines contre toute forme de pollution ou de détérioration. Elle remplace l'ancienne directive 80/68/CE sur la protection des eaux souterraines contre la pollution par des substances dangereuses. Cette directive établit des critères et une méthodologie pour évaluer l'état chimique des eaux souterraines, permettant ainsi de mieux identifier et contrôler les tendances à la hausse des concentrations de polluants. Elle vise à empêcher l'introduction de substances dangereuses et à limiter l'introduction de polluants non dangereux dans les eaux souterraines, tout en définissant des mesures de contrôle des rejets. Bien que les substances dangereuses soient répertoriées dans ses annexes, elle ne comprenait pas de substance pharmaceutique. (86–88)

La directive 2008/105/CE vient modifier la directive cadre de l'eau en établissant des normes de qualité environnementale dans le domaine de l'eau. Elle prévoit des critères de qualité pour certains paramètres généraux qui peuvent être liés à la présence de substances pharmaceutiques dans l'eau, tels que les critères microbiologiques et les critères chimiques généraux. Elle fournit également des directives générales pour la surveillance et l'évaluation de

la qualité de l'eau, mais elle n'inclut pas encore de normes spécifiques pour des médicaments individuels. (89)

La directive 2013/39/CE (90) modifie les directives précédentes de 2000 et 2008 en élargissant la liste prioritaire de substances à surveiller dans les eaux européennes. Elle inclut 15 nouvelles substances, dont 3 substances pharmaceutiques comme l'EE2 (éthynylestradiol) et le 17-bêta-estradiol qui sont des hormones naturelles ou de synthèse et le diclofénac, un anti-inflammatoire non stéroïdien, en raison de leur potentiel impact sur l'environnement aquatique. Cette mise à jour vise à renforcer la surveillance à l'échelle européenne et à définir des mesures pour limiter les risques associés à ces substances. La liste comprend désormais une gamme d'insecticides, d'herbicides, d'antibiotiques, d'hormones naturelles et de produits pharmaceutiques. (19,91)

Suite aux décisions d'exécution postérieures, plusieurs autres médicaments ont été ajoutés à cette liste en raison de leur persistance dans l'environnement et de leur impact négatif sur la biodiversité. Des antibiotiques sont essentiellement retrouvés tels que la ciprofloxacine, l'amoxicilline, l'azithromycine. Ces ajouts reflètent un engagement continu de l'Union Européenne dans la surveillance et la réglementation des substances chimiques potentiellement dangereuses pour protéger la qualité des eaux et la santé des écosystèmes aquatiques. (92,93)

Les réglementations et les initiatives mises en place dans le cadre de la directive cadre de l'eau de l'UE et des directives associées représentent un pas significatif vers une meilleure protection de nos ressources hydriques et de nos écosystèmes aquatiques. Les directives successives telles que la directive 2006/118/CE et la directive 2013/39/CE ont apporté des améliorations significatives en élargissant la liste des substances à surveiller et en incluant des substances pharmaceutiques.

## **b) La directive eau potable**

La directive eau potable 98/83/CE de l'Union Européenne a été un instrument juridique crucial pour garantir la qualité de l'eau potable dans l'UE, en visant à protéger la santé publique des effets néfastes de la contamination de l'eau destinée à la consommation humaine. Une révision de cette directive a été entreprise en 2018, en réponse à l'initiative citoyenne européenne "L'eau, un droit humain", et suite à une évaluation dans le cadre du programme REFIT. Le but du programme pour une réglementation affûtée et performante (REFIT) de la Commission européenne est d'optimiser la législation de l'UE afin qu'elle atteigne ses objectifs de manière

efficace et économique en la rendant plus simple, moins coûteuse et à l'épreuve du temps. Après trois ans de négociations, une nouvelle directive eau potable, 2020/2184/CE, a été adoptée le 23 décembre 2020, avec pour objectif d'améliorer la sécurité sanitaire de l'eau et la confiance des consommateurs.

Cette nouvelle directive établit des normes de qualité plus rigoureuses pour l'eau potable, met en place une approche basée sur les risques avec un plan de gestion de la sécurité sanitaire des eaux, et exige une transparence accrue quant à l'information sur la qualité de l'eau. De plus, elle instaure un mécanisme de vigilance pour suivre et acquérir des connaissances sur des paramètres d'intérêt ou émergents, tels que les perturbateurs endocriniens et les médicaments. Ces mesures visent à garantir en permanence la sécurité sanitaire de l'eau, en accord avec les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé. Elle oblige également une information plus transparente et donc plus complète sur la qualité de l'eau (article 17 et annexe IV de la directive eau potable). (94–96)

### **c) Convention OSPAR**

La Convention OSPAR, qui signifie "Oslo-Paris" agit au nom de l'Union Européenne, il s'agit d'un accord international visant à protéger l'environnement marin de l'Atlantique du Nord-Est. Entrée en vigueur le 25 mars 1998, cet accord concerne 15 gouvernements. Ces gouvernements incluent l'Allemagne, la Belgique, le Danemark, l'Espagne, la Finlande, la France, l'Irlande, l'Islande, le Luxembourg, la Norvège, les Pays-Bas, le Portugal, le Royaume-Uni, la Suède et la Suisse. (97)

Dans le cadre de l'OSPAR, un groupe de travail sur la biodiversité a été établi, avec pour objectif en 2010 la création d'un "réseau cohérent d'aires marines protégées". Une annexe sur la biodiversité et les écosystèmes, adoptée en 1998, traite des activités humaines qui pourraient nuire au milieu marin. (98)

De plus, l'OSPAR a été le premier organisme à reconnaître la contamination pharmaceutique, notamment en incluant le composé clotrimazole dans sa liste d'actions prioritaires en 2002. Actuellement, l'OSPAR répertorie 28 substances ou groupes de substances, ainsi que 264 autres composés (dont 25 produits pharmaceutiques) considérés comme contaminants potentiellement préoccupants, répartis en quatre catégories distinctes :

- La section A inclut les substances nécessitant des investigations supplémentaires par OSPAR, car elles ne répondent pas aux critères des sections B à D ou manquent actuellement d'informations suffisantes pour les classer dans ces sections.
- La section B regroupe les substances préoccupantes pour OSPAR, mais qui font l'objet d'une gestion adéquate par les initiatives de la CE ou d'autres forums internationaux.
- La section C concerne les substances non produites ou utilisées dans le bassin OSPAR, ou utilisées dans des systèmes suffisamment confinés pour minimiser les risques pour l'environnement marin.
- La section D répertorie les substances qui ne semblent pas répondre aux critères de "substances dangereuses" selon la Stratégie sur les substances dangereuses, mais dont les preuves ne sont pas concluantes. (99,100)

#### **d) Règlement REACH 1907/2006/CE**

Le règlement REACH (Registration, Evaluation, Autorisation, Restrictions of Chemicals), 1907/2006/CE (101), vise à réglementer les substances chimiques à l'échelle européenne, couvrant divers secteurs tels que l'alimentation, l'agriculture ou les cosmétiques. Les substances chimiques qui sont déjà soumises à d'autres législations, telles que les médicaments ou les substances radioactives, sont partiellement ou totalement exemptées des exigences de REACH selon le titre VIII de ce règlement (102,103). Son objectif est d'assurer la sécurité sanitaire et environnementale en améliorant la connaissance des substances chimiques, en responsabilisant l'industrie et en réglementant leur utilisation. Pour se conformer à ce règlement, les entreprises doivent identifier et gérer les risques liés aux substances qu'elles produisent et communiquer ces mesures aux utilisateurs. Les substances les plus dangereuses doivent être remplacées par des alternatives plus sûres à terme, et celles perturbant le système endocrinien sont identifiées comme des substances préoccupantes puis elles sont inscrites sur la liste des substances soumises à autorisation. REACH établit des procédures pour l'enregistrement et l'évaluation des substances, avec l'ECHA (European Chemicals Agency) chargée de vérifier la conformité et les États membres évaluant les risques. Les autorités peuvent interdire ou restreindre l'utilisation de substances dangereuses, restreindre si les risques ne peuvent être maîtrisés ou soumettre à une autorisation préalable. (104,105)

#### **e) La Directive Responsabilité Environnementale (DRE)**

La directive responsabilité environnementale, 2004/35/CE, établit le principe du "pollueur/payeur" et oblige l'auteur de la pollution à prendre des mesures de réparation appropriées. Elle met en

place des mesures préventives en cas de menace imminente de dommage environnemental, avec une autorité compétente désignée par chaque État membre pour imposer ces mesures ou les prendre elle-même, en récupérant ensuite les frais engagés. (106,107)

Elle définit les dommages comme une altération mesurable et défavorable d'une ressource naturelle ou d'un service lié à celle-ci, directe ou indirecte. De plus, elle spécifie les "dommages environnementaux", incluant les dommages aux espèces et habitats protégés, les dommages aux eaux (affectant leur état écologique, chimique ou quantitatif) et aux sols. Cette directive est pertinente pour traiter la pollution médicamenteuse de l'eau, car elle couvre les dommages environnementaux causés aux ressources en eau. Les exploitants ou les responsables de la pollution médicamenteuse peuvent être contraints de prendre des mesures correctives pour prévenir ou réparer les dommages causés à l'environnement aquatique, conformément au principe du "pollueur/payeur". (108)

#### **f) La directive sur les médicaments à usage humain**

La directive sur les médicaments à usage humain, 2004/27/CE, stipule que le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament doit inclure une étude d'évaluation démontrant sa qualité, sa sécurité et son efficacité. Cette directive stipule que l'impact environnemental doit être évalué et que des mesures pour le limiter doivent être envisagées au cas par cas, mais cet aspect ne doit pas être un motif de refus d'autorisation. L'Agence européenne des médicaments (EMA) précise que seuls les nouveaux médicaments depuis 2006 sont concernés par cette obligation, à moins qu'il n'y ait une modification majeure apportée à un médicament existant. Les génériques, les renouvellements et les modifications mineures sont exclus. En pratique, le refus d'autorisation de mise sur le marché pour des raisons environnementales est rare, car le bénéfice thérapeutique prime souvent sur les préoccupations environnementales. (109–111)

#### **g) La directive cadre sur les déchets**

La pollution médicamenteuse s'inscrit dans un cadre plus large de gestion des effluents, notamment dans l'Union Européenne, où la Directive 91/271/CEE du 21 mai 1991, appelée "assainissement", impose la collecte et le traitement des eaux usées, incluant les effluents hospitaliers, afin de préserver l'environnement et la santé publique. Les stations d'épuration doivent assurer un rendement suffisant pour traiter tous les effluents, sauf en cas de

circonstances exceptionnelles comme de fortes précipitations, sous réserve que des mesures appropriées soient prises.

De plus, la question du statut des effluents non traités est soulevée, comme dans le cas où une entreprise publique aurait déversé des eaux usées non traitées dans l'environnement, entraînant des poursuites pour dépôt illégal de déchets. La Cour de justice de l'Union Européenne a statué que les eaux usées non traitées sont considérées comme des déchets, relevant ainsi de la Directive 2008/98/CE sur les déchets, qui impose leur gestion par les producteurs ou détenteurs de déchets, ou par des entreprises spécialisées dans leur valorisation ou élimination.

La présence de médicaments et de leurs métabolites dans l'eau résulte souvent de l'élimination inadéquate par les stations d'épuration ou du rejet direct de médicaments non utilisés dans les égouts. Ainsi, la réglementation sur les effluents et les déchets joue un rôle crucial dans la gestion de la pollution médicamenteuse de l'eau, en imposant des normes de traitement et en régissant la gestion des résidus de médicaments pour minimiser leur impact sur l'environnement et la santé publique. (112–114)

L'Union Européenne a pris des mesures significatives pour réglementer la pollution médicamenteuse dans les ressources hydriques, démontrant ainsi son engagement envers la préservation de la qualité de l'eau et la protection de la santé publique. À travers des règlements et des directives telles que la directive cadre de l'eau, la directive sur l'eau potable, l'UE vise à limiter l'impact des substances pharmaceutiques sur les écosystèmes aquatiques. Bien que des progrès aient été réalisés, il reste essentiel de poursuivre les efforts pour assurer une mise en œuvre efficace de ces réglementations et garantir des progrès durables dans la lutte contre la pollution médicamenteuse. En parallèle, la réglementation française complète cet engagement en adoptant des mesures nationales pour renforcer la protection des ressources hydriques contre les effets néfastes des résidus médicamenteux, illustrant ainsi une approche globale et coordonnée dans la gestion de ce problème environnemental critique à un niveau national.

### **3) La Réglementation Française**

L'encadrement de la pollution médicamenteuse de l'eau et de la santé publique repose sur un ensemble de réglementations visant à préserver la qualité des ressources hydriques nationales. Les dispositifs législatifs et les mesures mises en place dans le contexte français sont indispensables pour faire face à cette problématique croissante. Les lois régissant ces deux

aspects de la réglementation sont regroupés dans le Code de la Santé Publique et le Code de l'Environnement, ensemble de textes législatifs et réglementaires.

Le Code de la Santé Publique régit l'organisation et le fonctionnement du système de santé français. Il contient des dispositions visant à protéger la santé publique, y compris en ce qui concerne la pollution de l'eau. Ces dispositions peuvent inclure des normes de qualité de l'eau potable, des règlements sur le traitement des eaux usées et des directives sur la prévention de la contamination de l'eau par des substances nocives. Il joue un rôle important dans la protection de la qualité de l'eau et dans la prévention de la pollution de l'eau, en mettant en place des normes et des réglementations pour garantir la sécurité et la santé publique. (115)

Ensuite, le Code de l'Environnement regroupe les dispositions législatives et réglementaires relatives à la protection de la nature et des ressources naturelles. Il vise à assurer la préservation, la conservation et la gestion durable de l'environnement. Le rôle du code de l'environnement dans la pollution de l'eau est crucial. Il intervient dans les normes de qualité de l'eau, les réglementations des rejets, la surveillance et le suivi, la protection des zones sensibles et il impose des sanctions en cas de non-conformité. (116)

### **a) Loi sur l'eau**

La loi sur l'eau loi n° 92-3 du 3 janvier 1992 est une loi qui vient s'ajouter à la loi n° 64-1245 du 16 décembre 1964 sur le régime et la répartition des eaux ainsi que la lutte contre la pollution et elle établit des objectifs de qualité pour les cours d'eau dans chaque département. Elle crée les organismes de bassin divisant le territoire français en six grands bassins hydrographiques, chacun comportant une structure consultative et un organisme exécutif, appelés agences de l'eau. (117)

Les agences de l'eau, au nombre de six en France, sont des établissements publics placés sous la tutelle des ministères de l'Environnement et des Finances. Leur mission principale est de restaurer les cours d'eau et la biodiversité, de gérer les ressources en eau, de réduire la pollution et de préserver les habitats aquatiques. Elles ont également le pouvoir réglementaire de définir les domaines et les conditions de leurs actions, ainsi que de fournir un soutien financier aux entités publiques et privées. (118)

Cette loi, précurseur dans les années 60, a influencé la directive cadre européenne, qui a établi les districts hydrographiques en 2000 sur le modèle des agences de bassin.

Contrairement à la loi de 1964, la loi sur l'eau de 1992 ne rend pas obligatoire la surveillance des milieux aquatiques, mais renforce les principes de protection déjà en place. Elle encourage également une meilleure concertation entre les acteurs de l'eau pour une gestion responsable.

La loi sur l'eau formalise la politique de gestion de l'eau et modifie le cadre législatif pour appliquer les normes de qualité européennes à la ressource en eau selon son usage. Elle consacre l'eau comme "patrimoine commun de la Nation" et étend les mesures de protection aux eaux superficielles, souterraines et marines.

Modifiée par des lois ultérieures, notamment les lois n° 92-1336 du 16 décembre 1992 et n° 95-101 du 2 février 1995, la loi sur l'eau impose une gestion plus équilibrée des ressources hydriques et renforce la préservation des écosystèmes aquatiques. Elle accorde également aux communes des compétences accrues en matière de gestion de l'eau, notamment en matière de collecte et d'épuration des eaux, ainsi que la responsabilité financière de la distribution d'eau potable et de l'assainissement. (119–121)

La loi sur l'eau n° 92-3 fournit un cadre réglementaire essentiel pour lutter contre la pollution des eaux par les médicaments en imposant des normes, en promouvant la surveillance et la protection des ressources en eau.

## **b) Loi sur l'Eau et les Milieux Aquatiques (LEMA)**

La loi n°2006-1772 du 30 décembre 2006 sur l'eau et les milieux aquatiques, connue sous le nom de loi LEMA, avait pour objectif principal de garantir un bon état écologique des eaux, conformément à la directive européenne du 23 octobre 2000, tout en améliorant l'accès à l'eau pour tous et en rendant le fonctionnement du service public de l'eau plus transparent. Elle visait également à moderniser l'organisation institutionnelle et à renforcer la lutte contre la pollution.

Pour atteindre ces objectifs, la loi LEMA proposait divers outils réglementaires, notamment la mise en place de plans d'actions préfectoraux pour lutter contre la pollution diffuse, l'amélioration de la traçabilité et du contrôle des produits phytosanitaires, et la promotion de techniques douces pour restaurer la qualité écologique des cours d'eau.

En termes d'organisation institutionnelle, la création de l'Office National de l'Eau et des Milieux Aquatiques (ONEMA) a été un élément clé, renforçant la police de l'eau et fournissant une expertise scientifique et technique pour soutenir les politiques publiques de l'eau. (122,123)

L'ONEMA, en tant qu'établissement public national relevant du service public de l'environnement, agit pour favoriser une gestion durable de la ressource en eau et des écosystèmes aquatiques. Il travaille en collaboration avec les services de l'État, les agences de l'eau, les organismes de recherche et les usagers de l'eau, dans le but de mettre en œuvre la stratégie nationale pour l'eau et les milieux aquatiques. Ses activités comprennent la recherche et le développement, la gestion des données sur l'eau, la protection des milieux aquatiques et le soutien à la gestion territoriale et à la restauration des milieux. (124)

La loi LEMA a pour but de préserver la qualité de l'eau et garantir un environnement sain pour les populations et la faune aquatique. Ainsi, elle contribue à réduire les risques de pollution et à préserver les ressources hydriques essentielles à la vie.

### **c) La Loi Risques**

Suite à l'explosion du nitrate d'ammonium sur le site AZF à Toulouse en 2001, la loi « risques » du 30 juillet 2003 a été mise en place pour prévenir les risques technologiques et naturels ainsi que pour réparer les dommages. Cette loi fait partie d'un plan d'action global qui comprend des volets sur les risques technologiques et naturels. Les priorités de ce plan incluent le renforcement des effectifs des inspecteurs des installations classées, l'amélioration de la réglementation, l'adoption d'une nouvelle méthodologie et d'un nouveau périmètre pour les études de danger des sites industriels, une meilleure implication des riverains et des salariés, la révision de l'urbanisme autour des sites à haut risque avec les plans de prévention des risques technologiques (PPRT), la gestion des risques liés aux infrastructures de transport de marchandises dangereuses, la mise en place d'un dispositif de collecte pour les assurances catastrophes technologiques, et l'enrichissement de la base de données ARIA (Analyse, Recherche et Informations sur les Accidents) sur les accidents industriels. La base de données ARIA a été développée par le ministère de l'écologie pour recenser les incidents et accidents industriels. (125,126)

La réglementation nationale encadre les activités susceptibles de nuire à l'environnement, distinguant les installations, ouvrages, travaux ou activités (IOTA) des installations classées pour la protection de l'environnement (ICPE). Ces dernières doivent respecter les normes générales

d'émission établies par l'Union Européenne. Les stations d'épuration peuvent être soumises à l'un des deux régimes. (127,128)

La loi « risques », souvent associée à la gestion des risques environnementaux, a pour objectif de protéger la santé publique en contrôlant les substances potentiellement dangereuses. Dans le contexte de la pollution de l'eau par les médicaments, cette loi prend une importance particulière. Les médicaments rejetés dans les eaux usées peuvent contaminer les sources d'eau potable, présentant ainsi un risque pour la santé humaine et l'écosystème aquatique. Par conséquent, la mise en œuvre de réglementations telles que la loi « risques » est essentielle pour contrôler et réduire cette forme de pollution, assurant ainsi la sécurité de l'eau potable et la préservation de l'environnement. (129)

#### **d) Législation ICPE**

La réglementation concernant les installations classées pour la protection de l'environnement (ICPE) vise à gérer les installations susceptibles de nuire à l'environnement de manière générale. Selon le code de l'environnement, les ICPE englobent divers établissements exploités par des entités privées ou publiques, et présentant des risques pour divers aspects tels que la santé publique, la sécurité, ou encore l'environnement.

Ces installations sont catégorisées en fonction de leurs activités et sont soumises à différentes procédures administratives telles que la déclaration, l'enregistrement ou l'autorisation, selon le niveau de risque environnemental qu'elles représentent. Les activités présentant moins de risques sont généralement soumises à une simple déclaration, tandis que l'enregistrement est une forme simplifiée d'autorisation pour les secteurs où les mesures de prévention sont bien établies. Les installations à haut risque nécessitent une autorisation formelle délivrée par le préfet, après évaluation de l'acceptabilité des risques.

Dans le secteur pharmaceutique, les installations sont classées parmi les industries des biens de consommation et se répartissent en trois secteurs d'activité principaux : la fabrication de produits pharmaceutiques de base, la fabrication de médicaments et la fabrication d'autres produits pharmaceutiques. Les principaux enjeux environnementaux résident dans la toxicité élevée des déchets de production, notamment dans la chimie fine pour la fabrication des principes actifs et la production pharmaceutique (galénique et conditionnement). Hormis les risques accidentels, l'enjeu environnemental principal réside dans la forte toxicité des rejets des

procédés de fabrication : la chimie fine engendre des déchets fortement polluants et en gros volumes, la production pharmaceutique rejette majoritairement des déchets issus de rebuts de fabrication et emballages souillés. (130)

Les établissements de soins ne figurent pas explicitement dans la nomenclature des ICPE, mais ils intègrent des installations classées, comme les blanchisseries et les infrastructures spécialisées dans le traitement, le stockage ou l'élimination des déchets pharmaceutiques, notamment les déchets dangereux, lesquelles sont soumises à la même réglementation. Il est crucial de noter que même de faibles concentrations de contaminants dans les eaux peuvent avoir des effets toxiques à long terme, et donc nécessitent une attention juridique particulière. (131)

### **e) Nomenclature IOTA**

La nomenclature IOTA, énoncée dans l'article R.214-1 du code de l'environnement, concerne les installations, ouvrages, travaux et activités impactant l'eau et les milieux aquatiques. Les activités potentiellement dangereuses pour la santé publique, la sécurité, le libre écoulement des eaux, la ressource en eau, le risque d'inondation ou la qualité du milieu aquatique nécessitent une autorisation environnementale, tandis que les autres doivent être déclarées, en respectant les règles de préservation de la qualité et de la répartition des eaux. (132)

Les seuils de déclenchement des régimes de déclaration et d'autorisation varient selon l'ampleur des impacts. Chaque rubrique de la nomenclature désigne un type d'opération impactant l'eau et renvoie à des arrêtés de prescriptions générales ou particulières, auxquels les porteurs de projets doivent se conformer. (132)

Pour les rejets industriels, le dossier de demande d'autorisation doit prouver l'absence de préjudice pour l'environnement aquatique. Des études ont révélé la présence de résidus médicamenteux dans les rejets des stations d'épuration à des concentrations variables, et les traitements habituels se sont avérés insuffisants pour ces substances. Cette pollution médicamenteuse de l'eau représente un défi croissant pour la préservation de la qualité des milieux aquatiques et de la santé publique, nécessitant une attention particulière dans le cadre de la réglementation environnementale. (133,134)

\*\*\*\*\*

En résumé, dans de nombreux pays, en particulier dans les régions industrialisées, la réglementation de l'eau et de l'environnement est devenue de plus en plus complexe et étendue au fil du temps. Ces réglementations visent souvent à prévenir la pollution de l'eau, à assurer un approvisionnement en eau potable sûr, à protéger les écosystèmes aquatiques et à promouvoir une utilisation durable des ressources en eau. En Europe, l'Union Européenne a joué un rôle central dans l'élaboration de normes environnementales et de politiques relatives à l'eau. En France, la réglementation de l'eau et de l'environnement est également robuste. Le pays a mis en place des agences de l'eau chargées de la gestion des bassins hydrographiques et de la mise en œuvre des politiques de protection de l'eau.

Cependant, il existe encore des lacunes de la réglementation actuelle concernant les résidus médicamenteux, soulignant ainsi la nécessité d'une implication accrue de tous les acteurs concernés pour mieux maîtriser ce problème. Il apparaît essentiel d'adapter les textes juridiques pour tenir compte de cette nouvelle forme de pollution et réduire son impact. Cette réglementation devrait intervenir à deux niveaux : d'une part, en ce qui concerne la fabrication et la gestion des médicaments, et d'autre part, en ce qui concerne la gestion des rejets liquides des structures génératrices de cette pollution. Cependant, une gestion efficace du risque nécessite également des progrès techniques, tels que des modèles de test fiables, des techniques de détection adaptées, ainsi que des molécules et des seuils définis. Dans ce contexte, le travail expérimental des scientifiques est complémentaire à la réglementation pour faire face à cette pollution émergente. Il est essentiel de s'intéresser à l'état actuel de nos ressources en eaux ainsi qu'aux problèmes liés aux médicaments.

# PARTIE 2 : ORIGINES ET CONSEQUENCES DES RESIDUS MEDICAMENTEUX DANS LES EAUX GLOBALES

## I) SOURCES ET VOIES DE POLLUTION PHARMACEUTIQUE

Dans le monde les concentrations de résidus médicamenteux les plus élevés se retrouvent dans les sites recevant des intrants de fabrication pharmaceutique (Barisal, Bangladesh et Lagos, Nigeria), les sites recevant des rejets d'eaux non traités (Tunis, Tunisie et Naplouse, Palestine), les emplacements dans des climats arides (Madrid, Espagne) et les sites recevant les évacuations des eaux usées par camion et des déversements des déchets (Nairobi, Kenya et Accra, Ghana). Tandis que les sites les plus faibles en concentration de résidus médicamenteux sont les sites avec une influence anthropique limitée (les régions alpines des montagnes Rocheuses et la rivière Ellidaár en Islande), les sites avec une utilisation limitée de la médecine moderne (un village isolé de Yanonamei au Venezuela), les sites avec une infrastructure sophistiquée de traitement des eaux usées (Bâle, Suisse) et les sites avec des débits fluviaux élevés avec une importante composante de dilution le fleuve Amazone en aval de Manaus, au Brésil, le fleuve Mississippi à Saint-Louis, aux États-Unis, et le fleuve Mékong à Luang Prabang, Laos). (5)

Les résidus de médicaments proviennent essentiellement de deux sources principales :

- Les êtres humains qui prennent des médicaments et les élevages d'animaux (qui consomment des antibiotiques et des hormones de croissance), dont les excréments contribuent à la présence de ces résidus dans les eaux usées brutes et traitées, les boues des stations d'épuration, ainsi que dans les lisiers et les fumiers.
- Les usines de production pharmaceutiques (135), dont leurs eaux contaminées par les usines sont parfois déversées directement dans les élevages des poissons (136).

En minorité, les surfaces des salles de préparation des médicaments ou de manipulation des établissements de soins peuvent libérer des résidus de médicaments, de réactifs de laboratoire et de molécules de diagnostics dans les eaux de nettoyage, qui finissent par rejoindre les égouts (137). De plus, les excréments des patients, en particulier ceux traités avec des produits anticancéreux et des radiopharmaceutiques, peuvent également contenir des résidus de médicaments, comme le révèle une étude de l'AFSSET (Agence Française de Sécurité Sanitaire

de l'Environnement et du Travail, devenue l'ANSES). Cette étude souligne que des concentrations significatives de résidus de médicaments anticancéreux sont présentes dans l'environnement, surtout en aval des stations d'épuration des eaux usées provenant des hôpitaux. (138)

La réglementation encadre les déchets dangereux provenant des établissements de santé, les classant en trois catégories : les DASRI (Déchets d'Activité de Soins à Risque Infectieux), les déchets radioactifs et les déchets chimiques dangereux. Les professionnels de santé doivent trier ces déchets, solides ou liquides, afin de les diriger vers des filières d'élimination spécifiques. Par exemple, pour la gestion des déchets radiopharmaceutiques, ils tiennent compte de la période radioactive des radionucléides : ceux avec une période inférieure à 100 jours sont séparés de ceux avec une période supérieure. Les déchets contaminés générés par les patients ayant subi des actes de médecine nucléaire, tels que les changes et poches à urines, suivent des procédures spécifiques en collaboration avec le service de médecine nucléaire. Pour les déchets liquides des hôpitaux, deux systèmes de cuves collectent ces effluents : un pour les solutions radioactives des éviers « chauds » et un autre pour les « eaux vannes » des WC du service de médecine nucléaire (139). Ce dernier système retarde l'élimination des eaux usées pour permettre la décroissance radioactive. Cependant, les résidus médicamenteux généraux excrétés par les patients, tels que ceux présents dans les urines, les vomissements et les matières fécales, ne sont pas toujours surveillés. Ils sont directement rejetés dans le réseau public sans traitement préalable, malgré les risques potentiels pour la santé environnementale. (87)

En France, il existe des techniques avancées pour éliminer les contaminants, tels que les résidus de médicaments, présents dans l'eau destinée à la consommation humaine. Cependant, il est possible de détecter des traces de contaminants en quantités très faibles (137). Les sources les plus contaminées sont les eaux provenant des industries pharmaceutiques et des eaux usées urbaines non traitées. L'efficacité des stations d'assainissement des eaux usées en France dépend des technologies employées et des substances présentes dans l'eau. Les substances les moins polaires sont captées par adsorption sur les boues, tandis que les plus biodégradables sont éliminées. Ces boues sont ensuite utilisées pour l'épandage agricole et en tant qu'amendement des sols, bien qu'elles contiennent souvent des résidus de médicaments qui peuvent, par ce biais, se retrouver en faibles concentrations dans les eaux de surface et dans les eaux souterraines, généralement moins contaminées (140). De plus, il est à noter que la séparation des effluents hospitaliers et urbains n'est pas une solution adéquate pour le traitement

des eaux. Une étude de longue durée a révélé que le mélange de deux types d'effluents dans une seule filière de traitement n'a pas d'impact négatif sur les rejets d'une Station de Traitement des Eaux Usées (STEU) ni sur la valorisation agricole des boues. (141).

La mise en place d'un réseau adéquat d'installations de traitement n'a pas été sans difficultés en Union Européenne. C'est sous la contrainte de la Cour de justice de l'UE que les États ont mis en place leurs stations d'épuration, selon les modalités prévues par le droit de l'UE (142). Les collectivités ont, sous la contrainte de la Cour de Justice de l'UE, l'obligation de traiter tous leurs effluents, bon nombre de stations d'épuration n'ont pas la capacité technique pour traiter, en toutes circonstances, l'intégralité de leurs eaux usées. Ces eaux, qui sont porteuses d'effluents, sont alors déversées directement dans le milieu naturel, ce qui pose la question de leur statut juridique et des responsabilités qui s'y rapportent. En principe, les stations d'épuration doivent être construites et entretenues de manière à avoir un rendement suffisant pour traiter tous les effluents de l'agglomération concernée dans des conditions climatiques normales. (143,112)

La France a engagé une politique d'assainissement visant à mettre en conformité les systèmes de collecte et de traitement des eaux usées afin d'améliorer la qualité des milieux aquatiques. Depuis 2011, un plan d'action est en cours, mais des non-conformités persistantes par rapport aux directives européennes de 1991 ont été signalées. En 2017, la Commission Européenne a mis en demeure la France du fait de manquements en matière de traitement et de collecte par temps sec des eaux usées. En juin 2022, une liste d'agglomérations non conformes a été soumise à la Commission européenne. Malgré des efforts de mise en conformité et des communications régulières, la Commission a saisi la Cour de Justice de l'Union Européenne en mai 2023 pour non-conformité de 78 agglomérations. Un jugement attendu en 2024 pourrait entraîner des sanctions financières. Il est crucial que tous les acteurs de la filière accélèrent leurs efforts pour assurer la mise en conformité rapide des agglomérations concernées, tandis que l'État continue de fournir des preuves de progrès à la Commission. (144)

En général, à moins d'un prétraitement sur place, les déchets liquides sont directement déversés dans le réseau de collecte et dirigés vers les stations d'épuration qui desservent les différentes zones urbaines pour y subir un traitement primaire, secondaire ou tertiaire. Conformément à la législation européenne, il existe trois niveaux de traitement des eaux usées: le traitement primaire, qui consiste principalement en la séparation des matières solides en suspension par décantation afin de réduire la pollution visible ; le traitement secondaire, qui cible la réduction de la pollution organique, essentiellement d'origine biologique ; et enfin le traitement tertiaire,

caractéristique des stations de traitement les plus modernes, permettant d'éliminer l'azote, le phosphore, ou les deux simultanément. (87)

Divers facteurs influent sur la dispersion d'une substance et déterminent sa durabilité dans l'environnement, notamment ses propriétés physico-chimiques telles que la volatilité, la solubilité, le coefficient de partage octanol-eau et la biodégradabilité. Lorsqu'une substance toxique s'accumule dans la chaîne alimentaire, ce phénomène est appelé bioaccumulation. À des concentrations élevées, cette substance peut devenir nocive pour les individus qui la consomment (137). Il est important de noter que toutes les sources d'eau, y compris celles destinées à la consommation humaine, peuvent être contaminées. Selon la campagne nationale menée par l'ANSES en 2011, sur la présence de résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine, l'époxycarbamazépine était la molécule la plus fréquemment détectée dans les boissons courantes en France, présente dans 14,8 % des échantillons, tandis que les autres résidus de médicaments n'étaient retrouvés que dans 1 à 7 % des cas. Depuis plus de 10 ans, aucun rapport ou étude notable n'a été réalisé sur les eaux destinées à la consommation humaine en France par les instances gouvernementales. (140,145)

Les produits pharmaceutiques sont considérés comme pseudo-persistants en raison de leur introduction continue dans l'environnement. La surveillance des résidus pharmaceutiques dans le biote sauvage est encore non exhaustive, ce qui crée un manque de connaissances concernant l'étendue et les voies d'exposition rencontrées par ces organismes tout au long de leur vie dans leurs habitats respectifs. Les défis pour comprendre les risques environnementaux potentiels sont aggravés par de grandes disparités entre les données de bioconcentration obtenues en laboratoire et celles observées sur le terrain. Les produits pharmaceutiques sont souvent conçus pour traverser les membranes biologiques, ce qui rend les taux d'absorption et les concentrations internes cruciaux. Pour mieux évaluer le potentiel nocif des produits pharmaceutiques pour l'environnement aquatique, il est essentiel d'examiner leur présence dans un éventail plus large de biotes, y compris les poissons, les invertébrés, les plantes et les algues. Avant toute chose, il importe de connaître le profil toxicologique des molécules. (99)

## **II) PROFIL TOXICOLOGIQUE DES MOLECULES**

Les molécules en toxicologie n'agissent pas toutes selon un modèle dose-réponse classique (dose-réponse monotone). Il est nécessaire de comprendre les différentes notions de toxicologie en santé et en environnement pour évaluer l'impact que peut avoir une molécule même à faible dose. Les produits pharmaceutiques sont puissants et biologiquement actifs suggérant qu'une exposition chronique à faible concentration pour les organismes aquatiques et les populations humaines peut être préoccupante. Bien que les concentrations environnementales soient inférieures aux doses thérapeutiques humaines, la libération persistante de ces produits peut entraîner des effets chroniques à faible concentration. Plusieurs effets et notions existent pouvant expliquer l'impact des médicaments sur le vivant selon différents profils toxicologiques, avec une forte dose unique, ou à faible dose avec une exposition aiguë ou chronique. (99,146)

### **1) Les Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR)**

Les valeurs toxicologiques de référence (VTR) sont des indicateurs établis par des organisations internationales telles que l'OMS ou des entités nationales telles que l'ANSES pour évaluer les risques pour la santé humaine associés à l'exposition à certaines substances. Les VTR varient en fonction de la substance, de son effet (généotoxique ou non), de la voie d'exposition (respiratoire, orale ou cutanée) et de la durée d'exposition (aiguë, subchronique ou chronique). Elles sont généralement établies pour des expositions sur toute la durée de vie de l'individu, bien que des VTR pour des périodes plus courtes soient parfois proposées. (147–150)

Les VTR sont exprimées dans des unités spécifiques qui peuvent varier en fonction de la voie d'exposition, mais des termes différents tels que DJA (Dose Journalière Admissible), DJT (Dose Journalière Tolérable), RfD (Reference Dose) ou RfC (Reference Concentration) peuvent être utilisés pour désigner la même mesure.

La validité d'une VTR dépend de la qualité des études utilisées pour sa détermination, qu'elles soient basées sur des données épidémiologiques ou des expérimentations animales. Les études animales sont souvent privilégiées en raison de la difficulté d'obtenir des données épidémiologiques pertinentes. Les VTR peuvent être classées en deux catégories selon le mécanisme d'action de la substance : celles avec seuil de dose et celles sans seuil de dose, en fonction de la probabilité d'apparition des effets indésirables, notamment cancérogènes.

L'élaboration des VTR implique plusieurs étapes, notamment l'identification de l'effet critique, la sélection d'études clés, la détermination d'une dose critique, et l'application de facteurs d'incertitude pour tenir compte des variations entre espèces et individus ainsi que des conditions d'exposition réelles. (150,147,148)

En ce qui concerne les mélanges de substances, des démarches séquentielles ont été proposées pour déterminer les VTR, soit pour le mélange dans son ensemble, soit pour chaque constituant du mélange, bien que ces méthodes ne soient pas encore largement appliquées aux substances pharmaceutiques. (147)

## **2) L'effet cocktail**

L'effet cocktail, phénomène où des substances inoffensives individuellement peuvent devenir nocives lorsqu'elles sont mélangées, est une préoccupation majeure pour la santé publique. Les toxicologues ont constaté que même à faible dose, certaines molécules peuvent renforcer leurs effets nocifs lorsqu'elles sont combinées, créant ainsi des effets délétères imprévus. Cependant, comprendre ces effets est complexe, car il faut prendre en compte l'exposition à un mélange de substances chimiques et comprendre leurs interactions à long terme dans l'organisme humain, notamment dès la période de développement embryofœtale.

Un exemple probant se trouve dans la rivière Kai Tak à Hong Kong, où un échantillon a révélé la présence de 34 substances différentes. Cette diversité de substances est courante dans les environnements naturels, où les êtres vivants sont rarement exposés à une seule molécule. (5)

Traditionnellement, l'évaluation de la toxicité d'une substance se fait de manière isolée par le biais de tests *in vitro* et *in vivo*. Cependant, il est difficile d'appréhender l'effet cocktail, car il implique souvent une exposition à de faibles doses, difficiles à mesurer précisément, et il est complexe d'isoler les populations exposées pour les comparer à des populations non exposées (151).

Pour des substances telles que les perturbateurs endocriniens, la toxicologie classique atteint ses limites dans l'évaluation des risques, nécessitant le développement de nouvelles méthodes adaptées. Ces substances agissent souvent à des doses très faibles, imitant ou interférant avec les hormones naturelles du corps, ce que la toxicologie traditionnelle, axée sur des doses plus élevées, ne parvient pas toujours à détecter. De plus, les périodes critiques d'exposition, comme

la grossesse ou l'enfance, ne sont pas suffisamment prises en compte, malgré leur importance pour le développement. Lors de l'effet cocktail, où les individus sont exposés à des mélanges complexes de contaminants environnementaux, les interactions synergiques entre ces substances peuvent amplifier les effets de manière imprévisible, ce qui échappe souvent aux modèles classiques de toxicologie qui évaluent les substances de manière isolée. En outre, les effets potentiels transgénérationnels et la variabilité interindividuelle ajoutent une couche supplémentaire de complexité, nécessitant des approches plus sophistiquées et intégrées pour une évaluation précise des risques. Il est crucial que les projets de recherche tiennent compte des effets synergiques potentiels des mélanges de contaminants environnementaux sur la santé des populations.

En somme, bien que des progrès aient été réalisés dans la compréhension de l'effet cocktail, les connaissances scientifiques sur ce sujet restent limitées, nécessitant une recherche continue pour évaluer ses impacts sur la santé publique. (104,152,153)

### **3) Les relations dose-effet et dose-réponse monotone**

L'exposition à une substance toxique peut avoir divers effets sur les organismes, se manifestant par différentes altérations. En général, la gravité des effets toxiques observés augmente avec le niveau d'exposition, une relation connue sous le nom de relation dose-effet. Cette relation est distincte de la relation dose-réponse, qui décrit la fréquence des effets pathologiques dans une population en fonction du niveau d'exposition à un toxique.

Les VTR doivent être considérées différemment en fonction des effets pris en compte pour la construction de la relation dose-réponse. L'évaluation des risques se concentre sur les effets nocifs ou adverses, qui incluent tout changement dans la morphologie, la physiologie, la croissance, le développement ou la durée de vie d'un organisme, résultant d'une altération de la capacité fonctionnelle ou de la capacité à compenser un stress accru ou une sensibilité accrue. Certains effets, considérés comme physiologiques ou adaptatifs, sont exclus de l'évaluation de la relation dose-réponse. Par exemple, une diminution du poids corporel peut résulter d'une réduction de la consommation alimentaire due à un comportement de stress chez les animaux de laboratoire, mais il est important de vérifier si ces effets ne sont pas également liés à une toxicité réelle avant de les exclure.

La Valeur Toxicologique de Référence (VTR) est un paramètre crucial pour évaluer les risques sanitaires liés à l'exposition à des substances chimiques. Elle est dérivée à partir de la dose sans effet indésirable observé (NOAEL) ou de la dose avec le plus faible effet indésirable observé (LOAEL) lors des études expérimentales sur des animaux. La NOAEL représente la dose maximale sans effet néfaste, tandis que la LOAEL indique la dose la plus basse où un effet indésirable est observé. Pour calculer la VTR, on divise la NOAEL ou la LOAEL par des facteurs de sécurité. Ces facteurs couvrent les incertitudes liées aux différences entre espèces animales et humaines, les variations de sensibilité au sein de la population humaine, et la qualité des données disponibles. Par exemple, on pourrait appliquer un facteur de 10 pour la variabilité inter-espèces et un autre facteur de 10 pour la variabilité intra-espèces. Si la LOAEL est utilisée, un facteur supplémentaire est souvent ajouté. Le calcul final de la VTR vise à établir un niveau d'exposition sans risque significatif pour la santé humaine, en prenant en compte toutes les incertitudes et variabilités possibles. (150,154). En identifiant les NOAEL et LOAEL, les experts peuvent évaluer les risques potentiels associés à l'exposition à des substances toxiques et prendre des décisions pour protéger la santé publique, notamment en fixant des VTR.

#### **4) Les relations dose-réponse non monotones (DRNM)**

L'approche traditionnelle en toxicologie vise à établir une corrélation directe entre les doses et les effets, généralement sous une forme de relation dose-réponse monotone. Cependant, certains produits chimiques peuvent suivre des courbes inversées avec des pentes variables dans la gamme des concentrations testées qui diffèrent des courbes monotones habituelles. La réponse pourrait à la fois augmenter ou diminuer au fur et à mesure que la dose augmente, ce qui entraîne, par exemple, des courbes en forme de U (les réponses maximales pouvant alors se trouver dans la gamme des doses les plus faibles et les plus fortes mais pas dans la gamme intermédiaire) ou en forme de U inversé (Figure 4) lorsqu'elles sont projetées sur un graphique (les effets maximaux se trouvant alors dans la gamme des concentrations intermédiaires). Dans les courbes dose-réponse monotones, où l'effet augmente ou diminue de manière constante avec la dose, la NOAEL représente la dose la plus élevée à laquelle aucun effet indésirable observable n'est détecté. C'est un repère essentiel pour déterminer les niveaux d'exposition sécuritaires pour les humains et les animaux. Ces relations dose-effet non monotones rendent difficile voire impossible l'établissement de NOAEL, LOAEL et donc de VTR nécessitant ainsi de nouvelles approches dans l'évaluation des risques. (155,150,156)

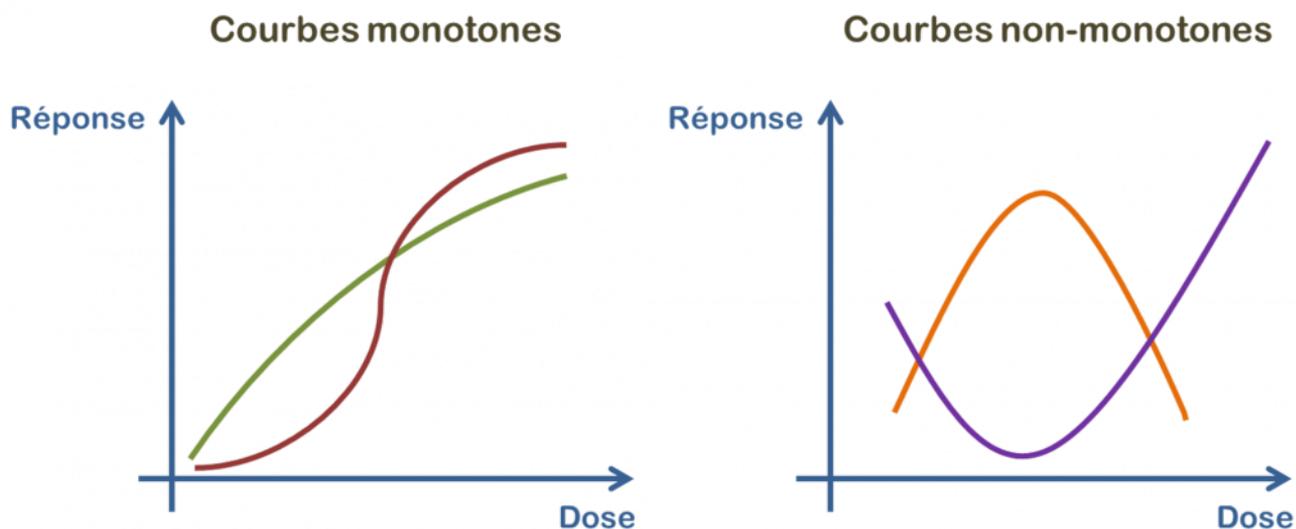


Figure 4 – Courbes Monotones et Courbes Non Monotones (157)

Les relations dose-effet non monotones sont souvent associées à des effets observés à de faibles doses. Cependant, la toxicologie réglementaire éprouve des difficultés à détecter ces effets car les tests sont souvent effectués à des concentrations élevées qui ne reflètent pas les expositions réelles. Plusieurs facteurs peuvent contribuer à ces relations dose-effet non monotones, notamment la variabilité de l'affinité des molécules pour différentes cibles cellulaires, la saturation des cibles biologiques par la molécule puis une inhibition de son effet par rétrocontrôle, et la compétition avec les hormones endogènes. (158–161)

Il est crucial d'adopter des approches plus sensibles pour détecter ces effets, telles que l'inclusion de tests à des doses inférieures à la NOAEL et l'évaluation des effets sur plusieurs générations. Des méthodes mathématiques non paramétriques sont développées pour modéliser ces courbes non monotones, offrant ainsi une nouvelle voie pour évaluer les risques toxiques. Par exemple, un modèle non paramétrique est proposé pour décrire la relation dose-réponse et ajuster la courbe à l'aide d'une régression polynomiale locale. Cette approche non paramétrique s'avère prometteuse, en particulier pour estimer la concentration inhibitrice de certains médicaments inhibiteurs du VIH, dans lesquels il existe une stimulation de la réponse dépendante de la dose pour les souches mutantes. Cette stratégie de modèle peut être applicable aux données pharmacologiques générales, toxicologiques ou autres données biomédicales qui présentent une relation dose-réponse non monotone pour laquelle les modèles paramétriques traditionnels échouent. (156)

## **5) Les effet sublétaux**

Les effets sublétaux, résultant de l'exposition à des substances, sont des dommages non mortels mais néanmoins préjudiciables pour un organisme, entraînant des altérations subtiles dans les fonctions physiologiques ou physiques sans entraîner la mort immédiate. Ces effets peuvent influencer divers aspects tels que la durée de vie, le développement, la croissance de la population, la fertilité et le comportement, comme l'alimentation ou la recherche de nourriture, ce qui diminue la capacité d'une population à maintenir son équilibre. (162)

Chez les oiseaux, par exemple, ces effets peuvent perturber les communications et le comportement migratoire, ainsi que ralentir la croissance ou retarder la ponte. Pour les abeilles, ils peuvent se manifester par des altérations de leur vitalité ou de leur activité au sein de la colonie, comme des perturbations de l'apprentissage de l'odeur ou de l'orientation, ainsi que des modifications de leur physiologie pouvant affecter leur résistance à d'autres agents de stress. (163–165)

Les effets sublétaux peuvent être multiples et variés, pouvant affecter tant les fonctions cognitives que physiologiques, ce qui rend difficile la prédiction de leur impact précis. Par exemple, certaines substances neurotoxiques peuvent moduler l'activité du système immunitaire des abeilles, les rendant plus vulnérables aux infections (166,167). Ceci explique pourquoi des abeilles exposées à des doses sublétales de toxiques peuvent succomber plus rapidement à une infection ou pourquoi les colonies fortement contaminées par des pesticides favorisent le développement d'agents infectieux. (168)

## **6) La bioaccumulation et la bioamplification**

La bioaccumulation et la bioamplification sont des processus clés qui amplifient les préoccupations concernant la présence de résidus médicamenteux dans l'environnement. La bioaccumulation se produit lorsque les organismes absorbent des substances chimiques plus vite qu'ils ne les éliminent, ce qui peut conduire à une concentration progressive de ces composés dans les tissus des organismes au fil du temps. Les organismes aquatiques, tels que les poissons, sont particulièrement vulnérables, car ils peuvent absorber les médicaments présents dans l'eau et les accumuler dans leurs tissus. Cela peut avoir des répercussions sur la chaîne alimentaire, les prédateurs consommant des proies contaminées étant exposés à des niveaux plus élevés des résidus de médicaments. (169,170)

La bioamplification découle de la bioaccumulation et se produit lorsque la concentration d'une substance toxique augmente à chaque niveau trophique d'une chaîne alimentaire. Ainsi, les organismes situés plus haut dans la chaîne alimentaire peuvent être exposés à des doses plus élevées de résidus médicamenteux que celles présentes dans leur environnement direct. Cette situation augmente les risques pour la santé humaine, car les espèces humaines qui consomment ces prédateurs peuvent être exposées à des niveaux encore plus élevés de résidus. Une étude récente des Centers for Disease Control révèle que des adultes et enfants américains des deux sexes ont bioaccumulé des polluants toxiques dans leur corps. La bioaccumulation est de plus en plus suspectée comme un facteur pouvant participer au développement de maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer. La prise de conscience de l'accumulation de substances chimiques toxiques (médicaments, métaux, résidus de pesticides...) en tant que cause de maladies et de leur potentiel de réversibilité a jusqu'à présent été négligée en santé publique. (171–173)

Il est important de comprendre ces processus pour évaluer l'impact global des résidus médicamenteux dans les écosystèmes et adopter des approches intégrées. La recherche continue et la surveillance sont essentielles pour évaluer et atténuer les risques associés à la bioaccumulation et à la bioamplification des résidus médicamenteux dans l'environnement. Mais il est important de savoir quelles molécules doivent être recherchées pour optimiser nos méthodes d'analyses et évaluer l'impact des médicaments sur notre environnement et notre santé.

### **III) LES CLASSES DE MÉDICAMENTS ET MOLÉCULES PRÉSENTES DANS LES EAUX MONDIALES**

Les deux études “pharmaceutical pollution of the world’s rivers” et « A review of the pharmaceutical exposome in aquatic fauna » font un état des lieux de la pollution médicamenteuse des rivières dans le monde et décrivent la présence de nombreuses substances médicamenteuses dans l’eau, les vertébrés et les invertébrés aquatiques.

Les concentrations d’au moins une substance pharmaceutique active dans 25,7 % des sites d’échantillonnage étaient supérieures aux concentrations considérées comme sûres pour les organismes aquatiques ou préoccupantes en termes de sélection pour la résistance aux antimicrobiens. Par conséquent, la pollution pharmaceutique constitue un risque mondial pour l’environnement et la santé humaine, ainsi que pour la réalisation des objectifs de développement durable des Nations Unies. (5,99)

Les classes de médicaments les plus fréquemment retrouvées dans les deux études sont :

- Les antibiotiques
- Les antidépresseurs (Inhibiteur Sélectifs de la Recapture de Sérotonine (ISRS principalement))
- Les anti-inflammatoires (Anti-Inflammatoire Non Stéroïdiens (AINS))
- Les antihistaminiques
- Les antidiabétiques
- Les bêtabloquants
- Les inhibiteurs calciques

Les classes de médicament retrouvées sont corrélées aux contextes socio-économiques et géopolitiques, aux tendances saisonnières, à l’efficacité de l’élimination par les stations d’épurations des eaux usées (STEP) et à la biodisponibilité du composé. (5,99)

Les contaminants présentant les concentrations les plus élevées étaient le paracétamol, la caféine, la metformine, la fexofénadine, le sulfaméthoxazole, le métronidazole et la gabapentine (Annexe 2, C) ainsi que la norsertraline, l’erythromicine, l’ormétoprime, le diclofénac, la diphenhydramine et le propranolol. Par exemple, les concentrations environnementales de diclofénac mesurées dans 12 pays ont dépassé la concentration environnementale sans effet observé (PNEC) à 0,1 µgL<sup>-1</sup>. La concentration environnementale sans effet observé (PNEC) est déterminée à travers un processus rigoureux visant à évaluer les risques environnementaux des substances chimiques. Elle représente la concentration maximale d’une substance dans

l'environnement qui est considérée comme n'ayant pas d'effet nocif sur les organismes vivants dans un écosystème donné. Ce processus commence par la collecte de données toxicologiques et écotoxicologiques, incluant des informations sur les effets de la substance sur divers organismes aquatiques et terrestres. Les données critiques, souvent des NOEC (No Observed Effect Concentration), sont ensuite sélectionnées. Un facteur de sécurité, prenant en compte les incertitudes et la variabilité des données, est appliqué à ces valeurs. Ce facteur varie selon la quantité et la qualité des données disponibles, allant généralement de 10 à 1000. La PNEC est calculée en divisant la NOEC par ce facteur de sécurité. Cette valeur est ensuite extrapolée pour différents compartiments environnementaux comme l'eau douce, l'eau de mer, les sédiments et le sol. Le processus peut également inclure des évaluations supplémentaires pour considérer les effets indirects ou synergiques avec d'autres contaminants. La PNEC permet ainsi de définir des seuils réglementaires afin de protéger les écosystèmes des effets nocifs des substances chimiques. (174)

La concentration la plus élevée pour toutes les substances pharmaceutiques actives était de 227 µg/L pour le paracétamol (Annexe 2, C) sur un site d'échantillonnage sur le Rio Seke (une petite rivière très polluée) à La Paz, en Bolivie, où l'équipe d'échantillonnage locale a noté des preuves de la présence de fosse septique et d'un déversement d'ordures en amont du site d'échantillonnage. (99)

Les molécules les plus fréquemment retrouvées (Annexe 2, A), détectés sur plus de la moitié des sites observés dans l'étude « pharmaceutical pollution of the world's rivers » sont :

- La carbamazépine
- La metformine
- La caféine

Cependant cette étude ciblait 61 substances pharmaceutiques et elle n'a pas permis de rechercher des molécules très fréquemment retrouvées dans les eaux tel que le diclofénac.

Pour les substances pharmaceutiques actives détectées, les fréquences de détection globales variaient de 0,1 % pour la fluoxétine (antidépresseur), l'itraconazole (antifongique) et le kétotifène (antihistaminique), à 62 % pour la carbamazépine dans les bassins versants respectifs. La metformine et la caféine ont également été détectées dans plus de 50 % de tous les sites d'échantillonnage dans le monde. (5)

De plus, les eaux de surface de 32 pays sur sept continents ont été étudiées pour déterminer les concentrations de 17alpha-ethinylestradiol (EE2), une hormone de synthèse très utilisée pour la

contraception par voie orale. D'une manière générale, les niveaux de concentration d'EE2 dans les eaux de surface des pays en développement étaient beaucoup plus élevés que ceux des pays développés. L'EE2 présent dans les effluents des stations d'épuration municipales (STEP) était la source dominante dans la plupart des pays, ce qui suggère que l'amélioration des performances d'élimination de l'EE2 des STEP municipales est une des clés pour atténuer la contamination par l'EE2 des masses d'eau de surface. Environ 65 % des eaux de surface parmi 32 pays étaient à risque ou à haut risque, ce qui indique une importante contamination mondiale par l'EE2. Les 10 premiers pays classés par ordre de concentration moyenne d'EE2 élevée à faible dans les eaux de surface étaient le Vietnam, le Cambodge, la Chine, le Laos, le Brésil, l'Argentine, le Koweït, la Thaïlande, l'Indonésie et le Portugal. (175)

Dans l'étude la plus récente datant de 2022, sur les 61 substances ciblées, 53 ont été détectées dans au moins un site d'échantillonnage, 4 sont détectés sur tous les continents et à l'échelle continentale :

- 4 substances pharmaceutiques actives ont été détectées dans des sites d'échantillonnage en Antarctique
- 21 en Océanie
- 35 en Amérique du Sud
- 39 en Amérique du Nord
- 41 en Afrique
- 45 en Europe
- 48 en Asie

Parmi les quatre substances pharmaceutiques actives détectées sur tous les continents, toutes étaient considérées comme des composés liés au mode de vie ou en vente libre : la caféine (stimulant et composé lié à la consommation de café), la nicotine (le stimulant et le composé lié au tabagisme), la cotinine (métabolite prédominant de la nicotine) et l'acétaminophène/paracétamol (analgésique). Quatorze substances pharmaceutiques actives supplémentaires ont été détectées sur tous les continents à l'exception de l'Antarctique : aténolol ( $\beta$ -bloquant), carbamazépine (antiépileptique), cétirizine (antihistaminique), citalopram (antidépresseur), desvenlafaxine (antidépresseur), fexofénadine (antihistaminique), gabapentine (anticonvulsivant), lidocaïne. (anesthésique), metformine (antidiabétique), naproxène (anti-inflammatoire), sitagliptine (antidiabétique), témazépam (benzodiazépine pour le traitement de l'insomnie), triméthoprime (antimicrobien) et venlafaxine (antidépresseur). (5)

De plus, 19 % des sites étudiés dans le monde présentaient des concentrations d'au moins un médicament antimicrobien supérieures aux seuils de sécurité, et la majorité de ces sites se trouvaient dans des pays à revenu faible ou intermédiaire. De plus, un quart des sites avaient des concentrations en contaminants potentiellement dangereuses pour l'environnement ou la santé humaine, notamment pour deux antibiotiques (le sulfaméthoxazole et la ciprofloxacine), un antihistaminique (la loratadine) et un médicament utilisé dans le traitement de l'hypertension (le propranolol). (5)

Les concentrations et classes de médicaments mesurées dans les poissons variaient selon les régions du monde. En Chine, par exemple, les concentrations retrouvées étaient principalement des classes d'antibiotiques, tandis qu'aux États-Unis, elles concernaient davantage les antidépresseurs, les antihistaminiques et les inhibiteurs calciques (174). En Afrique, les antirétroviraux étaient prédominants dans les eaux de surface, tandis qu'en Australie, les antibiotiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les antidépresseurs et les régulateurs lipidiques étaient détectés dans les eaux de surface et les eaux usées. De plus, la carbamazépine et le sulfaméthoxazole présentaient des risques pour la santé, avec des quotients de risque supérieurs à 1. Le quotient de risque correspond au rapport numérique entre la concentration environnementale estimée (CEE) et la concentration estimée sans effet (CESE). (99,176)

La répartition des molécules à travers le monde dépend de l'accessibilité des médicaments dans les pays et de la présence des maladies dans le monde variant entre les pays conduisant à l'utilisation de classes particulières de médicaments ainsi que de la surveillance réglementaire effectuée. Par exemple, la vente libre des antibiotiques favorise une concentration et une variabilité plus importantes des molécules dans le milieu, comme observé dans certains pays africains. En Afrique également, la représentation des antirétroviraux peut être expliquée par une épidémie de VIH plus importante en comparaison aux autres zones du monde. En 2022, le nombre de nouvelles infections par le VIH était d'environ 500 000 personnes en Afrique orientale et australe contre 58 000 en Europe occidentale et centrale et en Amérique du Nord pour un total de 1,3 million de nouvelles personnes infectées dans le monde (177). De plus, l'utilisation et la vente de certains médicaments pour les applications humaines et vétérinaires peuvent manquer de surveillance réglementaire exécutoire. (178)

Certaines molécules sont retrouvées de manière similaire sur tous les continents, telles que la carbamazépine, la metformine, la caféine, la nicotine et le paracétamol. Cependant, d'autres,

comme la gabapentine, la fexofénadine, la cétirizine, la sitagliptine, la ranitidine, le citalopram et l'enrofloxacin (antimicrobien), sont retrouvées plus fréquemment en Asie, en Europe, en Amérique du Nord et en Amérique du Sud qu'en Afrique. De plus, certaines molécules comme la cimétidine sont plus retrouvées en Europe et en Amérique du Nord, tandis que d'autres comme l'artémisinine (antipaludique) et le clotrimazole (antifongique) sont détectées uniquement en Afrique, et l'oseltamivir (antiviral) et le kétoconazole (antifongique) sont retrouvés uniquement en Asie. (5)

Il a été observé que dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, les médicaments antidiabétiques et les antidépresseurs sont retrouvés en proportion significativement plus faible dans les concentrations cumulées. Les différences dans les habitudes de vie peuvent expliquer ces concentrations, avec une consommation de sucre plus importantes dans les pays développés et une incidence des dépressions plus importantes. Tandis que dans les pays à faible revenus, les concentrations en analgésiques et en antibiotiques sont significativement plus importantes. Ils représentent 29 % et 15 % de la composition thérapeutique des concentrations détectés alors que dans les pays développés, leurs concentrations sont seulement de 11 % et 4 %. (5)

Il est à noter que toutes les molécules n'étaient pas étudiées dans ces études et que certaines n'ont été détectées dans aucun échantillon d'eau ou aucun organisme aquatique. Cette absence de détection peut s'expliquer, par exemple, par l'instabilité hydrolytique des  $\beta$ -lactamines dans l'environnement naturel pour la cloxacilline (179), par la propension à passer de la phase aqueuse aux solides environnementaux pour l'oxytétracycline, le miconazole et la sertraline (180,181) et les limites de quantification relativement élevées par rapport aux autres molécules dans la méthode analytique pour la norfluoxétine. (5,182)

De plus, des études toxicocinétiques ont montré que certaines classes de métabolites pharmaceutiques se sont accumulées davantage que les composés d'origine comme pour les benzodiazépines donc il est important de ne pas négliger l'impact des métabolites sur la santé et l'environnement humain et aquatique. (99)

Désormais, il est fondamental de comprendre les impacts que ces molécules pharmaceutiques peuvent avoir sur la santé humaine et sur les écosystèmes aquatiques.

## **IV) IMPACTS DES MOLÉCULES PHARMACEUTIQUES SUR LE BIOTE AQUATIQUE ET LA SANTÉ HUMAINE**

Parmi les classes de molécules qui ont un impact sur leur environnement, les antibiotiques et les antidépresseurs émergent comme les plus répandues dans les eaux. Leur utilisation généralisée et leur élimination souvent inefficace ont conduit à leur présence omniprésente dans les écosystèmes aquatiques, soulevant des préoccupations quant à leurs effets sur la faune et la flore.

En parallèle, les hormones de synthèse ont captivé l'attention des médias en raison de leurs effets endocriniens sur les organismes aquatiques. Leur popularité dans divers domaines, couplée à une élimination inadéquate, a engendré une contamination généralisée, faisant de ces substances une préoccupation majeure en matière de santé environnementale.

Parmi les molécules les plus fréquemment détectées dans les eaux mondiales, le diclofénac et la carbamazépine se distinguent. Leur présence témoigne de leur utilisation répandue et de leur persistance dans l'environnement. De même, le paracétamol et l'ibuprofène, antalgiques largement utilisés à travers le monde, contribuent significativement à la charge de contaminants dans les écosystèmes aquatiques.

Enfin, l'augmentation constante du taux de prescriptions des benzodiazépines au cours des dernières décennies soulève des interrogations quant à leur impact potentiel sur la santé publique et environnementale. Cette tendance met en lumière la nécessité de mieux comprendre les effets de ces molécules pharmaceutiques afin de minimiser leur impact sur les écosystèmes et la santé humaine.

### **1) Les antibiotiques**

Les antibiotiques jouent un rôle crucial dans le traitement des maladies infectieuses, étant largement utilisés en médecine humaine, animale comme dans l'élevage, l'agriculture et l'aquaculture. L'utilisation massive d'antibiotiques dans ces secteurs représente environ 60% de la production totale d'antibiotiques (183), avec les tétracyclines, les pénicillines et les sulfamides étant les plus couramment utilisés. La consommation humaine mondiale d'antibiotiques est également considérable, atteignant plusieurs dizaines de milliards de doses unitaires chaque année, principalement de bêta-lactamines telles que les pénicillines et les céphalosporines.

Cependant, l'utilisation répandue d'antibiotiques entraîne une contamination de l'environnement, avec des concentrations détectées dans les effluents d'usines de production et dans les eaux souterraines, persistant pendant des durées de quelques jours (ex. les bêta-lactamines) à plusieurs mois (ex. les fluoroquinolones et les tétracyclines) et pouvant conduire à l'émergence de la résistance aux antimicrobiens. Il existe un phénomène d'accumulation si la contamination environnementale est permanente ou fréquente. Des concentrations résiduelles d'antibiotiques de l'ordre du ng/L ont été parfois détectées dans l'eau potable. (184,185)

De plus, lorsqu'un antibiotique est utilisé, seules survivent et se reproduisent les bactéries dotées de systèmes de défense contre cette molécule. Les bactéries peuvent créer de nouveaux mécanismes de défense entraînant des souches résistantes qui réduisent l'efficacité des antibiotiques, à la suite d'une pression de sélection sur les éléments génétiques mobiles des populations bactériennes (186). Si les concentrations résiduelles d'antibiotiques dans l'environnement sont habituellement faibles, elles exercent néanmoins une pression de sélection progressivement croissante sur la flore et la faune microbienne naturelle. Cette pression de sélection favorise les échanges horizontaux de gènes d'antibiorésistance entre espèces naturelles et espèces polluantes, en particulier au niveau des populations bactériennes riches et variées situées dans les biofilms. (184).

Des bactéries résistantes telles que le SARM, l'ERV, *Streptococcus pneumoniae* et *Mycobacterium tuberculosis* ont déjà causé des problèmes de santé importants tels que des infections diverses, pulmonaires, osseuses, digestives ou urinaires, des complications d'infections ORL ou au niveau de la peau ainsi que des septicémies, en particulier dans les unités plus sensibles (soins intensifs). (187,188). De plus, les échanges de gènes de résistance entre les environnements humains, animaux et naturels contribuent à la dissémination rapide des mécanismes génétiques d'antibiorésistance (184).

En raison de leur présence croissante dans l'environnement, les gènes de résistance aux antibiotiques (ARG) sont désormais considérés comme un type de polluant environnemental (189), pouvant conduire à l'émergence de "superbactéries" et menaçant la santé humaine. Les ARG présentent à la fois des caractéristiques biologiques de répllication et de transmission et des caractéristiques physiques de difficulté à disparaître. (190)

L'eau, en particulier, est devenue un réservoir majeur de ces gènes en raison de sa propension à faciliter leur dissémination *via* le transfert horizontal de gènes entre bactéries. Il est donc crucial d'étudier la distribution et l'abondance des gènes de résistance aux antibiotiques dans les

bactéries au sein des eaux naturelles pour évaluer la qualité de l'eau et contrôler la pollution, notamment dans les sources d'eau potable où les techniques actuelles de purification ne parviennent pas à éliminer ces polluants potentiellement dangereux. (187,189)

Une étude en Chine examine la répartition des gènes de résistance aux antibiotiques (ARG) dans trois masses d'eau différentes à proximité : le lac Poyang, la rivière Haihe et l'eau de mer à Qingdao (Figure 5, Figure 6). La pollution par les ARG est plus élevée dans la rivière Haihe, principalement en raison de la densité de population et des activités humaines dans la région urbaine adjacente. Les ARG sont détectés dans toutes les masses d'eau, avec des niveaux variables. Les ARG pour les tétracyclines et les sulfamides sont largement répandus, tandis que d'autres ARG sont moins fréquents. La présence d'ARG est liée aux activités humaines et à la migration animale.

La présence élevée des gènes de résistance aux sulfamides et aux tétracyclines dans les eaux chinoises est due à l'utilisation importante de ces antibiotiques dans les industries d'élevage notamment aquacoles. Ces antibiotiques, souvent présents dans les excréments animaux, ne se dégradent pas facilement dans l'environnement (191), favorisant ainsi l'amplification et la stabilité des gènes de résistance (192). La rivière Haihe, en raison de la mauvaise gestion des déchets animaux, est particulièrement touchée par cette pollution.

Les gènes de résistance aux antibiotiques  $\beta$ -lactamines (blaTEM, blaNDM-1), largement utilisés en clinique, sont également présents dans l'environnement. Cependant, leur abondance est moindre que prévu en raison de leur sensibilité à des facteurs tels que le pH et la température comme pour blaTEM. La mer, en raison de son rayonnement ultraviolet et de ses températures élevées, montre une plus faible présence de gènes de résistance comme blaNDM-1 (193).

Parmi les autres gènes de résistance, ceux liés au triméthopime, à la rifampicine, à l'isoniazide, à la quinolone et à la vancomycine (dfrA1, rpoB, katG, qnrA et vanA respectivement) sont principalement détectés. Une synergie existe entre le triméthopime et les sulfamides augmentant leur effet mutuel, tandis que la résistance aux médicaments antituberculeux devient une préoccupation majeure, nécessitant des mesures préventives urgentes (194). Les bactéries responsables de la tuberculose développent souvent une résistance aux médicaments, ce qui peut entraîner une progression prolongée de la maladie chez les patients (195). De plus, la détection du gène de résistance à la vancomycine, présente dans les eaux douces, soulève des préoccupations quant à sa propagation car cette molécule est utilisée comme « médicament de dernière intention » pour traiter les infections graves lorsque tous les autres antibiotiques sont inefficaces. (189)

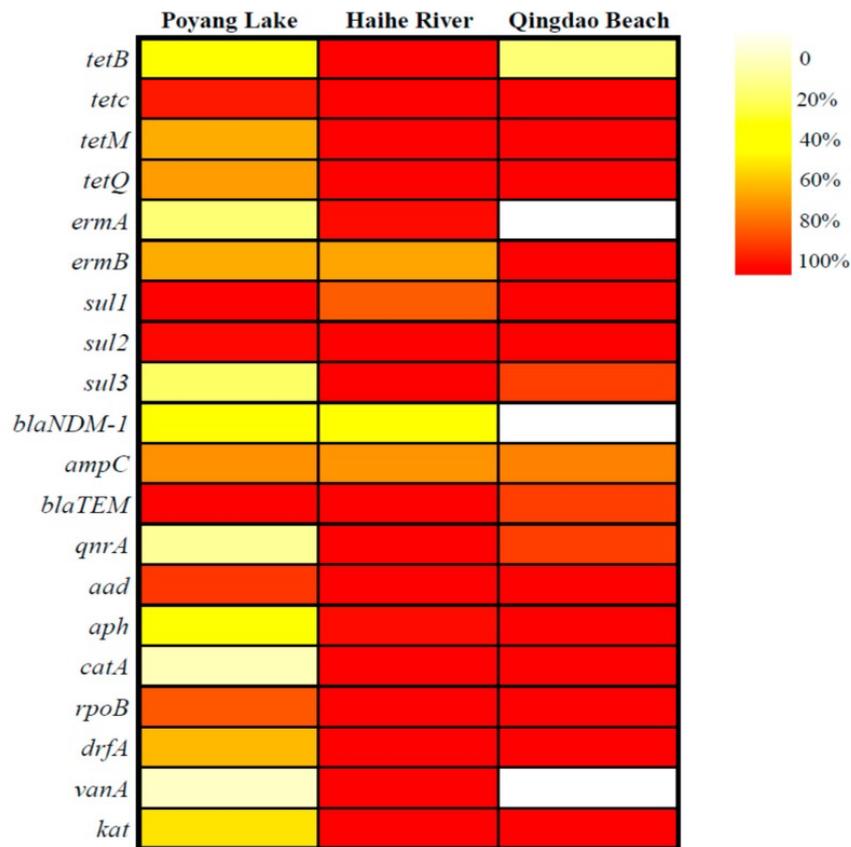


Figure 5 - Carte du taux de détection de gènes résistants aux antibiotiques (ARG) dans trois plans d'eau. (189)

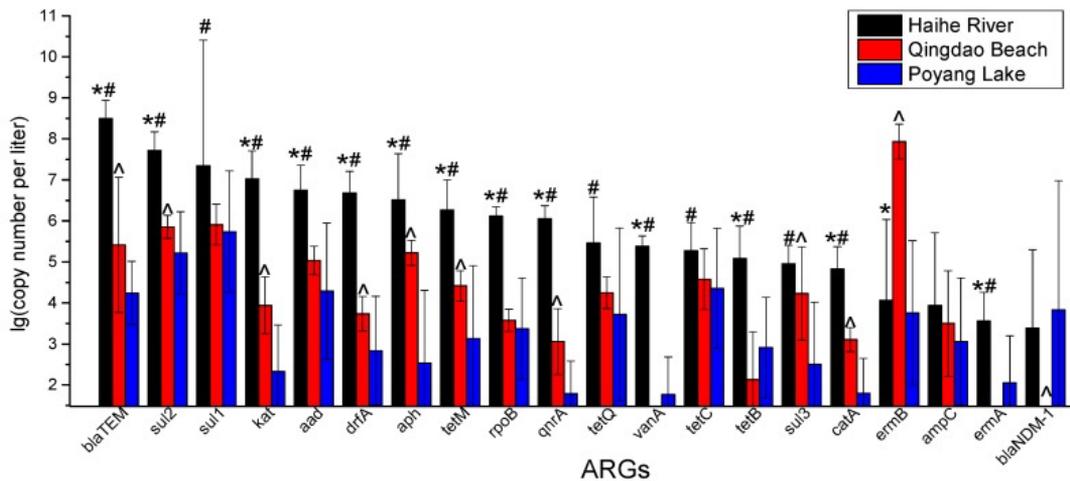


Figure 6 - Abondance absolue de 20 gènes de résistances antibiotiques (ARG) dans trois plans d'eau. (189)

« \* » indique  $p < 0,05$  entre la rivière Haihe et la plage de Qingdao ; « # » indique  $p < 0,05$  entre la rivière Haihe et le lac Poyang, et « ^ » indique  $p < 0,05$  entre la plage de Qingdao et le lac Poyang.

Dans les rivières à travers le monde, 19% contiennent des antibiotiques au-delà des limites de sécurité. Une série de concentrations cibles « sûres » pour l'environnement ont été récemment

proposées pour ces substances pharmaceutiques actives (196) afin de protéger contre la sélection de résistance. La ciprofloxacine dépasse la limite sûre dans de nombreuses régions du monde. Le plus grand dépassement de l'objectif de sécurité a été observé pour le métronidazole, un antibiotique prescrit pour traiter des infections pouvant être causées par des parasites et des bactéries anaérobies, sur un site d'échantillonnage à Barisal, au Bangladesh, où la concentration la plus élevée était plus de 300 fois supérieure à l'objectif de sécurité lié à la présence d'évacuation des eaux usées le long de la rivière de ce site et la proximité immédiate des activités de fabrication pharmaceutique. (5)

En plus, l'utilisation à long terme d'antibiotiques amplifient la génération et la propagation d'ARG. La mauvaise utilisation des antibiotiques (traitements trop courts, trop longs ou à des posologies inadaptées) est également pointée du doigt. Cette problématique est rencontrée dans les eaux, les antibiotiques sont dans des quantités incontrôlées et en contact avec l'humain pour des durées non définies. (187)

Ces résistances sont devenues massives et préoccupantes. Certaines souches sont multirésistantes ou même toto-résistantes. Ce phénomène place les médecins dans une impasse thérapeutique car ils ne disposent plus d'aucune solution pour lutter contre certaines infections. Pendant longtemps, la majorité des cas de résistances était détectée à l'hôpital. Cependant le phénomène prend de plus en plus d'ampleur en ville, au détour d'antibiothérapies apparemment anodines. Ainsi, à l'occasion d'un banal traitement oral, une espèce bactérienne intestinale peut développer une résistance. L'antibiotique détruit la flore bactérienne associée et laisse le champ libre à la bactérie résistante pour se développer. (184)

Une communauté bactérienne exposée à un antibiotique à une fraction infime de cette concentration peut développer une résistance à un médicament antimicrobien. Il est prouvé que la résistance aux antimicrobiens est déjà à l'origine de décès dans le monde. (5)

La menace que représentent les antibiotiques pour l'homme n'a pas diminué et le nombre de décès dus à la résistance aux antibiotiques pourrait atteindre 10 millions par an d'ici 2050, à moins que les humains ne prennent les mesures appropriées (197). En France, l'antibiorésistance est responsable de 6000 décès par an. (198)

## **2) Les hormones de synthèse**

Les hormones de synthèse appartiennent à la catégorie des perturbateurs endocriniens. Ces perturbateurs sont définis comme une substance ou un mélange de substances, qui altère les fonctions du système endocrinien et de ce fait induit des effets néfastes dans un organisme intact, chez sa progéniture ou au sein des populations. (199)

Les perturbateurs endocriniens comme les œstradiols de synthèse sont des substances capables d'interférer avec notre système hormonal. En perturbant le système endocrinien, ces substances peuvent altérer différents processus tels que la communication entre cellules ou tissus et la régulation d'étapes clés du développement d'un organisme.

Ces « fausses hormones » peuvent agir par différents mécanismes d'action :

- Effet agoniste : imiter l'action d'une hormone naturelle
- Effet antagoniste : empêcher une hormone de se fixer à son récepteur
- Perturber la production/dégradation, ou la régulation des hormones/récepteurs
- Perturber le transport d'une hormone dans l'organisme. (104)

Les effets sur la santé d'une exposition aux perturbateurs endocriniens se font notamment sur la reproduction : baisse de la qualité du sperme, augmentation de la fréquence d'anomalies de la fonction de reproduction, abaissement de l'âge de la puberté, infertilité, hermaphrodisme et malformations congénitales (104,200) mais également, une augmentation des troubles métaboliques, tels que le syndrome métabolique (MetS) (201) et les cancers (202).

L'Organisation mondiale de la santé a classé les œstrogènes parmi les cancérogènes du groupe 1. Ces contaminants sont très préoccupants en raison des menaces potentielles pour la santé humaine et les organismes aquatiques en cas d'exposition à long terme. (203)

Les effets des perturbateurs endocriniens sur les organismes aquatiques sont de plus en plus préoccupants, notamment en Europe et en Amérique du Nord. Plus récemment, des preuves de la présence généralisée des perturbateurs endocriniens ont également été signalées au Japon, et des situations similaires sont présumées se produire dans les pays asiatiques voisins. Des données ont mis en évidence l'impact des perturbateurs endocriniens sur les espèces aquatiques. En raison de ses effets néfastes potentiels sur la santé humaine, l'EE2 a été répertorié dans la norme japonaise de qualité de l'eau potable. En outre, les normes de qualité environnementale suggérées par l'Union Européenne ont montré que l'EE2, en tant que

micropolluant prioritaire, pourrait être réglementé à l'avenir dans les normes de qualité de l'eau potable des pays européens. (175)

Les femmes non ménopausées en Europe et en Amérique utilisent largement les contraceptions orales, dominant ainsi toutes les méthodes contraceptives. En contraste, les femmes asiatiques, notamment en Inde et en Chine, ont des taux d'utilisation de contraceptifs oraux hormonaux inférieurs à 6 %. Toutefois, ces chiffres augmentent récemment dans ces pays, en raison à la fois de changements culturels et de politiques gouvernementales. (3)

La présence des hormones retrouvées dans les eaux provient soit des espèces animales ou des phytohormones, hormones dites naturelles ou des hormones synthétiques. Ces hormones excrétées par les humains se retrouvent ensuite dans les eaux résiduaires. Les hormones œstrogènes naturelles incluent l'estrone (E1), le 17 bêta-estradiol (E2) et l'estriol (E3). L'hormone synthétique la plus importante, car utilisée dans les pilules contraceptives est le 17 alpha-éthynylestradiol (EE2). L'EE2 a également été utilisé au fil du temps en clinique comme médicament contre le cancer de la prostate et du sein, l'hémospérme chronique, le déclenchement du travail ; son indication principale est pour la contraception stéroïdienne associé à différents progestatifs. (175)

Les eaux usées municipales contiennent un mélange complexe contenant des œstrogènes naturels et des œstrogènes de synthèse connus pour affecter la santé reproductive des poissons sauvages. Ces concentrations peuvent induire un impact sur l'environnement en créant une perturbation endocrinienne chez les poissons. Ces taux peuvent être trouvés dans les eaux résiduaires à la sortie des effluents de stations d'épuration en France (204).

De plus, les eaux de surface sont la source d'eau potable la plus importante pour la plupart des pays, c'est pourquoi la situation de contamination de l'EE2 dans les eaux de surface du monde entier a attiré beaucoup d'attention. Une analyse systématique des répartitions d'EE2 entre les pays à l'échelle mondiale fait défaut. Les eaux de surface constituent la source d'eau potable la plus importante pour l'homme ainsi qu'un habitat important pour différentes espèces sauvages. (175)

De nombreuses études ont montré des concentrations d'œstrogènes nocives pour l'environnement notamment pour les poissons. (205)

De plus, certains œstrogènes présents dans l'eau se dégradent lentement. Il a été rapporté que la demi-vie du 17 alpha-éthynylestradiol pouvait atteindre 81 jours (206). L'accumulation continue dans l'environnement exacerbe les effets néfastes des œstrogènes.

À l'heure actuelle, les méthodes les plus fiables disponibles pour examiner l'activité des perturbateurs endocriniens dans l'eau comprennent la détection de la vitellogénine (VTG) induit dans le sang des poissons mâles ou juvéniles. La VTG est un précurseur des protéines du jaune d'œuf. Sa synthèse est contrôlée par l'estradiol-17 $\beta$  dans le foie des poissons femelles pendant la maturation, et il est absorbé dans les ovocytes après avoir été transféré vers l'ovaire *via* le sang. La VTG peut également être induite dans le sang des poissons mâles ou juvéniles exposés à des œstrogènes exogènes, la présence de VTG dans le sang des mâles ou des juvéniles a été largement acceptée comme biomarqueur de leur exposition aux perturbateurs endocriniens. (207)

Les poissons mâles en aval de certains émissaires (cours d'eau par lequel s'évacue l'eau d'un lac ou d'un autre plan d'eau) d'eaux usées produisent de la vitellogénine (VTG) (protéine normalement synthétisée par les femelles lors de la maturation des ovocytes) qui entraîne une féminisation qui a été attribuée à la présence de substances œstrogéniques naturelles ou de synthèses plus faibles tels que le nonylphénol présent dans l'eau. (205)

L'étude « Collapse of a fish population after exposure to a synthetic estrogen » montre que l'exposition de poissons « tête de boule » (*Pimephales promelas*) aux œstrogènes synthétiques utilisés dans les pilules contraceptives féminisait les mâles. (205)

Une autre étude menée pendant 7 ans sur l'ensemble d'un lac en Ontario, au Canada, a révélé que l'exposition chronique du tête-de-boule à de faibles concentrations de 17 $\alpha$ -éthynylestradiol, a entraîné la féminisation des mâles, caractérisée par la production d'ARNm et de protéines de vitellogénine, des impacts sur le développement des gonades (notamment l'intersexe chez les mâles et une ovogenèse altérée chez les femelles), et en fin de compte, une quasi-extinction de cette espèce dans le lac. Les concentrations d'œstrogènes et de leurs mimétiques, relevées dans les eaux douces, peuvent donc avoir des conséquences sur la durabilité des populations de poissons sauvages. Les concentrations dans le lac étaient similaires à celles observées dans les eaux usées municipales traitées et non traitées, mais inférieures aux équivalents totaux d'estradiol mesurés dans les effluents et les eaux réceptrices. Cette féminisation a été attribuée à la présence de substances œstrogéniques telles que l'estradiol naturel et l'éthynylestradiol synthétique des pilules contraceptives (208). Il a été associé à la féminisation des poissons mâles dans les rivières recevant les eaux usées municipales (209).

La labilité des systèmes de détermination du sexe chez les poissons rend certaines espèces sensibles aux polluants environnementaux capables d'imiter ou de perturber les actions des

hormones sexuelles. En tant que membres à part entière de notre écosystème, les poissons deviennent également des bioindicateurs de plus en plus importants de la santé environnementale de notre planète, en ce qui concerne la restriction et la dégradation de l'habitat. Dans les cas où la capacité de reproduction des populations de poissons semble compromise, il est nécessaire de comprendre la dynamique naturelle des populations et les caractéristiques du cycle biologique des espèces concernées. Une partie de cette compréhension implique la connaissance des stratégies et des mécanismes impliqués dans la reproduction et la détermination du sexe afin de mieux faciliter l'enquête sur les points d'impact sur l'organisme. (210)

### **3) Les analgésiques**

#### **a) Diclofénac**

Le diclofénac est une des molécules pharmaceutiques les plus polluantes dont la présence s'est accrue dans le milieu aquatique au cours des 20 dernières années. Il est le produit pharmaceutique le plus souvent détecté dans l'environnement. Cette molécule a été incluse dans la première liste de surveillance de la directive-cadre sur l'eau de l'UE afin de recueillir des données de surveillance dans les eaux de surface et de comprendre son impact sur l'environnement. A l'échelle mondiale, des pays ont mis en évidence l'impact du diclofénac sur l'environnement notamment une persistance dans l'environnement et une toxicité sur la faune aquatique. (174,211)

Les stations de traitement des eaux usées en Europe ne permettent pas d'éliminer totalement la molécule de diclofénac présente dans les eaux usées. Tous les procédés de traitement ont l'inconvénient de conduire à la formation de nombreux sous-produits de dégradation dont le 4'-hydroxydiclofénac, considéré comme un métabolite d'intérêt pour ses pourcentages d'excrétion et ses activités pharmacologiques moindre au diclofénac. Cette molécule a été prise en compte dans l'évaluation des risques sanitaires. (212)

En 2016, l'ANSES a débuté une évaluation des risques sanitaires liés au diclofénac dans les eaux destinées à la consommation humaine, dans le cadre du Plan micropolluants pour préserver la qualité des eaux et la biodiversité (2016-2021). Des niveaux de diclofénac jusqu'à 114 ng/L ont été observés en France et en Europe. Une valeur guide (VG) de 0,4 µg/L a été établie pour le diclofénac. Toutes les concentrations de diclofénac observées dans les eaux de boisson en Europe sont inférieures à cette VG, indiquant aucun risque sanitaire pour l'humain associé

jusqu'à présent. Cependant, l'exposition au 4'-hydroxydiclofénac n'a pas été évaluée faute de données toxicologiques spécifiques, empêchant ainsi de conclure sur les risques sanitaires associés à sa présence dans les eaux destinées à la consommation humaine. (212)

La concentration de diclofénac estimée sans effet observé dans l'environnement a été proposée à 0,1 mg/L et les concentrations environnementales mesurées ont dépassé cette valeur dans 12 pays (174). Les concentrations plasmatiques de diclofénac chez le vairon à grosses têtes ont été associées à un niveau d'exposition de 5 mg/L sur une période de 21 jours (213). Des rapports indiquent que les concentrations de diclofénac dans le plasma des poissons capturés ont dépassé les concentrations plasmatiques déterminées en laboratoire associées à des niveaux d'exposition bien supérieurs à certaines concentrations sans risque pour l'environnement ou concentration sans effets observés proposées. (99)

Il a été observé que le diclofénac est fortement bioaccumulé chez les animaux aquatiques entraînant des effets sur leur organisme. (214)

Le premier effet du diclofénac est sur le stress oxydatif chez les poissons, il est clair que ce médicament présente un potentiel effet néfaste sur la santé des organismes aquatiques. Tant chez la carpe commune que chez les épinoches à trois épines, l'exposition au diclofénac a été associée à une augmentation significative de la peroxydation lipidique, principalement dans le foie et les branchies, ainsi qu'à des altérations dans l'activité des enzymes antioxydantes. De plus, la biotransformation du diclofénac en 4'-hydroxydiclofénac a été observée après exposition (215). Lorsqu'il est combiné avec l'hypoxie, le diclofénac a montré des effets synergiques sur le mécanisme de stress oxydatif, affectant la transcription des gènes associés à la réponse antioxydante. En particulier, la glutathion peroxydase (GPx) semble être fortement impactée, suggérant une réaction compensatoire pour contrer l'accumulation de peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) (216).

Ensuite, deux autres études, ont montré des altérations histopathologiques dans plusieurs organes clés des poissons, menées respectivement sur des carpes communes et des truites arc-en-ciel exposées au diclofénac sur des périodes expérimentales de 21 et 28 jours. Chez les carpes, l'exposition au diclofénac a entraîné des anomalies rénales telles que des gouttelettes hyalines, une augmentation des cellules interstitielles et une nécrose des cellules épithéliales tubulaires, ainsi que des altérations marquées dans les branchies et le foie. Chez les truites arc-en-ciel, une dégénérescence des cellules épithéliales tubulaires et une néphrite interstitielle ont

été observées dans les reins, tandis que des lésions importantes ont été constatées au niveau des branchies, avec notamment une nécrose des cellules piliers et une altération de la paroi capillaire. De plus, une analyse chimique a confirmé l'accumulation de diclofénac dans tous les organes examinés, avec des concentrations les plus élevées dans le foie, suivies des reins, des branchies et des tissus musculaires. Par ailleurs, une étude portant sur des écrevisses mâles adultes exposées à différentes concentrations de diclofénac a mis en évidence des modifications histologiques, notamment une vacuolisation de l'épithélium et une dilatation de la lumière tubulaire dans l'hépatopancréas. (217–219)

Ces résultats corroborent les observations histopathologiques montrant des altérations hépatiques. L'analyse du séquençage du transcriptome chez les écrevisses mâles adultes (*Procambarus clarkii*) exposées à différentes concentrations de diclofénac révèle des altérations significatives dans l'expression génique, notamment dans l'hépatopancréas. Les 642 et 586 gènes exprimés de manière différentielle à 1 et 10 mg/L de diclofénac respectivement suggèrent une perturbation des fonctions clés telles que les défenses anti-oxydantes, l'immunité et le métabolisme. Une étude sur le crustacé, *Daphnia magna*, indique une modulation temporelle de l'expression des gènes du métabolisme de détoxification et de la vitellogénine (HR96, P-gp, CYP360A8, CYP314, GST, EcR et Vtg), soulignant ainsi les effets chroniques du diclofénac sur la régulation génique dans les crustacés, ce qui renforce l'idée d'une réponse transcriptionnelle complexe déclenchée par ce médicament dans différents organes et espèces crustacées. (219,220)

Une étude menée sur le gastéropode d'eau douce *Lymnaea stagnalis* a mis en évidence des réponses immunitaires provoquées par le diclofénac, bien qu'aucune immunosuppression n'ait été observée. Ces modifications immunitaires subtiles soulèvent des questions sur leur toxicité à long terme. (221)

Chez la truite fario (*Salmo trutta fario*) observé au Brésil, des dommages cytologiques et une réduction des hématocrites sont observés après 21 jours d'exposition à 0,5 µg/l de diclofénac. (222)

D'autres effets sur le métabolisme ont été observés. Une étude avec le diclofénac en cocktail avec d'autres molécules a montré que la capacité de croissance était significativement plus faible pour les moules bleues de la mer Baltique ce qui indique que les organismes disposaient d'une plus petite partie de leur énergie disponible pour un métabolisme normal, et elles avaient une

force de byssus plus faible et une plus faible abondance de fils de byssus, ce qui entraînait une capacité réduite à s'attacher à un substrat (223). Une autre étude sur les organismes marins démontre la diminution de la capacité d'osmorégulation des crabes verts (*Carcinus maenas*) lors de l'exposition au diclofénac (224). Enfin une étude sur des écrevisses mâles adultes (*Procambarus clarkii*) en eau douce a démontré que le diclofénac entraînait des modifications et des perturbations de la flore intestinale pour différentes familles bactériennes (*Shewanellaceae*, *Bacteroidaceae*, *Vibrionaceae*, *Erysipelotrichaceae*, *Aeromonadaceae*, *Moraxellaceae*) conduisant à un métabolisme anormal de l'écrevisse. (219)

De plus, un autre effet retrouvé fréquemment dans les études est le trouble de la reproduction sur la faune aquatique notamment avec des retards significatifs dans la première couvée et la première production d'œufs à des concentrations faibles de la substance chez les crustacés *Daphna Magnia* (220). De plus, il a été observé chez les poissons zèbres exposés à des concentrations de diclofénac supérieures à celles généralement détectées dans l'eau de surface, des éclosions tardives et une augmentation de la mortalité embryonnaire (225,226).

L'exposition des invertébrés d'eau douce au diclofénac a également révélé des effets néfastes, notamment une augmentation de la consommation d'oxygène, une altération du développement embryonnaire et une réduction de la tolérance au stress cardiaque (226).

Au-delà du stress cardiaque dans les changements de comportement, le comportement alimentaire du poisson médaka japonais (*Oryzias latipes*) est affecté par 72 h d'exposition au diclofénac révélant une toxicité aiguë avec le diclofénac chez les poissons médaka en âge adulte et sur les embryons. (227)

## **b) Ibuprofène**

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien largement utilisé qui présente un risque d'effets écotoxicologiques aigus relativement large et qui est classé comme toxique selon la directive européenne 93/67/CEE pour sa toxicité aiguë.

Les résultats de trois études soulignent l'impact significatif sur la croissance de l'ibuprofène chez différents organismes aquatiques. Les plantes aquatiques, telles que *Lemna minor*, montrent une inhibition de la croissance jusqu'à 25% après une exposition à des concentrations allant de 1 à 1000 µg/L (228). De même, les effets combinés de l'ibuprofène avec d'autres médicaments dont le diclofénac ont été observés, entraînant une diminution de la croissance et de la capacité

d'attachement des moules à leur substrat (223). De plus, les crustacés tels que *Daphnia magna* présentent une diminution du taux de croissance et de reproduction à des concentrations allant de 10 à 80 mg/L après 14 jours d'exposition (229).

Les résultats combinés de ces deux études indiquent que l'exposition à l'ibuprofène entraîne des effets néfastes significatifs sur la santé reproductive des organismes aquatiques. Chez les moules marines (*Mytilus galloprovincialis*), une exposition de deux semaines conduit à des réponses de défense antioxydante, des dommages à la membrane dans la glande digestive et des perturbations endocriniennes, en particulier des affections aux gonades des mâles, susceptibles de compromettre leur capacité de reproduction (230). De même, chez les poissons tels que le médaka japonais (*O. latipes*), une exposition prolongée à des concentrations d'ibuprofène allant de 1 à 100 µg/L pendant six semaines entraîne une diminution de la fréquence de production d'œufs, une augmentation du nombre d'œufs par ponte et un retard de maturation des ovocytes (231). Ces constatations soulèvent des préoccupations majeures quant à la viabilité reproductive et à la survie des espèces dans les écosystèmes aquatiques soumis à la pollution par l'ibuprofène.

De plus, les *Gammarus pulex* ont réduit leur activité à des concentrations aussi faibles que 1 à 10 ng/L, mettant en évidence une sensibilité même à de faibles niveaux de contamination. (232)

Chez la carpe mrigal (*Cirrhinus mrigala*), l'ibuprofène possède une profonde influence sur les profils hématologiques, biochimiques et enzymologiques. (233)

Enfin, l'hydre vulgaire (*Hydra vulgaris*) réagit de manière significative à l'exposition à l'ibuprofène, avec des effets morphologiques observés à une concentration de 1,65 mg/L. Cette sensibilité souligne la nécessité de considérer les effets sur les organismes microscopiques dans l'évaluation des risques liés à l'ibuprofène. (234)

Ces observations soulignent la diversité des réponses des organismes aquatiques à l'ibuprofène et soulignent l'importance de comprendre ces impacts pour une gestion efficace des écosystèmes aquatiques.

### **c) Paracétamol**

La pollution de l'eau par le paracétamol (acétaminophène) provient essentiellement d'une consommation importante de ce médicament par les populations. En effet, il est l'un des médicaments les plus prescrits à l'échelle mondiale en raison de ses propriétés antipyrétiques et analgésiques, ce qui explique que nous le retrouvons en quantité dans l'environnement.

Par exemple, une étude menée à Jakarta par l'Agence nationale indonésienne de recherche et d'innovation (Brin) a révélé des concentrations élevées de paracétamol dans les eaux de la baie. Les échantillons prélevés dans les quartiers surpeuplés, atteignaient jusqu'à 610 ng/L. La consommation généralisée de paracétamol en Indonésie, combinée à la densité de population élevée de Jakarta, aggrave le problème. Malgré des concentrations relativement faibles par rapport aux doses thérapeutiques médicamenteuses, les coquillages exposés ont montré des altérations génétiques et physiologiques préoccupantes avec notamment des altérations des follicules et des gamètes. (235)

L'exposition au paracétamol interfère avec le cycle de reproduction des invertébrés et des poissons, compromettant ainsi la viabilité des populations en impactant les larves et la stabilité des écosystèmes. Ces études ont observé des altérations significatives dans le développement, la survie, et le fonctionnement endocrinien des organismes aquatiques exposés au paracétamol. De plus, des dommages cellulaires, des perturbations métaboliques, et des altérations comportementales ont été identifiés, soulignant l'ampleur des impacts potentiels de ce médicament sur les écosystèmes aquatiques. L'exposition au paracétamol peut entraîner des changements comportementaux et physiologiques chez les poissons, tels que des altérations du système nerveux et des perturbations endocriniennes. (232,236,237)

Le paracétamol peut également devenir très toxique en dépassant la capacité de détoxification d'un organisme, induisant un stress oxydatif. Pour évaluer son impact sur les plantes aquatiques, des expositions aiguës ont été réalisées sur deux espèces. *L. minor* a subi une diminution significative du nombre de frondes et des dommages peroxydatifs dose-dépendants, tandis que *L. gibba* a présenté une réduction de la teneur en proline. En résumé, il existe des réponses distinctes au paracétamol entre espèces, mettant en évidence des mécanismes de défense différents. (238)

De plus, la génotoxicité a été étudiée chez la moule zébrée, bivalve d'eau douce (*Dreissena polymorpha*), révélant que l'exposition des hémocytes à des concentrations croissantes de paracétamol, diclofénac, ibuprofène entraîne un potentiel génotoxique élevé. Le paracétamol reste le médicament avec l'effet le moins élevé (paracétamol < diclofénac < ibuprofène). (239)

## **4) Les médicaments neuropsychiatriques**

### **a) La carbamazépine**

La carbamazépine (CBZ), un médicament antiépileptique utilisé pour traiter les convulsions, est largement présente dans les milieux aquatiques, étant l'un des médicaments les plus fréquemment détectés. Cette molécule a d'ailleurs été proposée comme indicateur significatif de l'activité humaine dans les écosystèmes aquatiques (240). Des études ont suggéré que la concentration du métabolite trans-10,11-dihydro-10,11-dihydroxycarbamazépine (CBZ-diol) dans les plans d'eau pourrait être comparable à celle de son composé parent, ce qui souligne l'importance de surveiller également les métabolites des produits pharmaceutiques dans l'environnement. (2)

La carbamazépine a des effets sur le biote aquatique, qui se manifeste à travers divers mécanismes complexes et interconnectés, notamment sur l'homéostasie des espèces réactives de l'oxygène, le système neuroendocrinien, la viabilité cellulaire, l'immunité, la reproduction, le comportement alimentaire et la croissance. Des observations ont montré que même à des concentrations aussi faibles que de l'ordre de ng/L, la carbamazépine modifie l'activité de l'acétylcholinestérase (enzyme qui assure le clivage de l'acétylcholine, un neurotransmetteur). À des concentrations  $\geq 10$   $\mu\text{g/L}$ , la carbamazépine semble déclencher la production de radicaux libres d'oxygène (ROS), altérant l'activité des enzymes antioxydantes et induisant un stress cellulaire significatif à des concentrations  $\geq 100$   $\mu\text{g/L}$ . Cependant, la réponse semble varier en fonction de l'espèce, de l'organe et du temps, et est influencée par différentes conditions expérimentales et l'origine des animaux. Par exemple, les bivalves marins subissent tant chez les adultes que dans différents stades de leur développement des effets de la carbamazépine, notamment l'induction d'un stress oxydatif. (241,242)

La perturbation de l'homéostasie des espèces réactives de l'oxygène au niveau hépatique par la carbamazépine peut être observée chez le poisson zèbre. Les larves et les adultes de poissons zèbres ont été exposés à différents niveaux de

carbamazépine pendant des durées variables. Cette exposition a causé des dommages importants histopathologiques et de la taille du foie, notamment une accumulation de graisse et une augmentation de la mort cellulaire due à une production accrue de ROS. De plus, la carbamazépine semble bloquer le développement du foie en affectant une voie de signalisation importante Wnt. (243)

La carbamazépine a également des effets sur le microbiote intestinal, les gènes de résistance aux antibiotiques (ARG) et l'expression de gènes liés à la santé intestinale chez le poisson zèbre. Les résultats du séquençage de l'ARN ribosomal 16S ont montré que la carbamazépine modifiait la composition du microbiote intestinal. Les concentrations de carbamazépine et la durée de l'exposition ont influencé le nombre et l'abondance des ARG. L'expression du gène pro-inflammatoire IL6 a été régulée positivement, tandis que celle des gènes du récepteur de type Toll-like TLR2 et de la barrière intestinale TJP2a a été régulée négativement à différents moments de l'exposition. Les analyses de corrélation ont identifié certains genres bactériens comme *Geobacillus*, *Rhodococcus*, *Ralstonia*, *Delftia*, *Luteolibacter* et *Escherichia-Shigella* porteurs d'ARG, tandis que *Cetobacterium* et *Aeromonas* ont été associés aux gènes liés à la santé intestinale. (244)

De plus avec le traitement d'ozonation des effluents, la carbamazépine forme des sous-produits d'ozonation potentiellement toxiques : carbamazépine-10,11-époxyde et 10,11-dihydrocarbamazépine. La toxicité aquatique des produits pharmaceutiques ozonés chez les embryons de poisson zèbre (*Danio rerio*) a été étudié. L'analyse chimique a montré que la carbamazépine était largement éliminée par l'ozone. En revanche, l'embryotoxicité de la carbamazépine augmentait avec le niveau d'ozonation. L'analyse chimique a montré la formation des deux sous-produits d'ozonation expliquant peut-être l'embryotoxicité accrue d'où l'importance de prendre en compte les effets des sous-produits de traitement lors de la gestion des effluents pharmaceutiques, mettant en évidence la nécessité de développer des stratégies de traitement plus efficaces et sûres pour protéger les écosystèmes aquatiques. (245)

## **b) Les antidépresseurs**

Au cours des deux dernières décennies, les taux de prescription d'antidépresseurs ont augmenté constamment. La consommation d'antidépresseurs a augmenté de 20 % en Europe entre 2000 et 2010 (246) et a été multipliée par deux dans les pays de l'OCDE (Organisation de Coopération et de Développement Économiques) depuis 2000. De même, aux États-Unis, l'usage des

antidépresseurs a considérablement augmenté et ils constituent le troisième médicament le plus prescrit dans tous les groupes d'âge (247).

Il existe 3 grandes classes majeures d'antidépresseurs retrouvés dans les eaux environnementales : les inhibiteurs de la recapture de sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de sérotonine et de noradrénaline (IRSNa) et les tricycliques (TC).

Dans l'ensemble, il a été prouvé que l'exposition aux antidépresseurs influence les organismes aquatiques non ciblés de diverses manières. Ils sont conçus pour changer l'humeur et le comportement humain, ce qui soulève des questions sur les effets sur les animaux sauvages. Il a été démontré que les ISRS affectent la reproduction, le comportement, l'activité antioxydante, la morphologie, l'expression des gènes et le développement chez les invertébrés et les vertébrés. Les IRSNa affectent le comportement, l'expression des gènes, les rythmes circadiens et la reproduction, mais peuvent également réduire la survie des poissons. L'exposition au TC peut entraîner des anomalies développementales et morphologiques et même affecter la survie des organismes aux premiers stades de la vie. (248)

Les ISRS sont des médicaments utilisés pour traiter la dépression et d'autres troubles mentaux. Ils sont souvent retrouvés dans l'eau après avoir été rejetés par les stations d'épuration. Des études ont montré qu'ils affectent le comportement des poissons et d'autres organismes aquatiques. Certains ISRS, comme la fluoxétine et la sertraline, suscitent des inquiétudes environnementales, mais les risques exacts sont complexes et variables. Le citalopram, un autre ISRS, est utilisé comme indicateur environnemental. Les poissons peuvent accumuler différents ISRS dans leurs tissus, notamment des produits chimiques issus de la dégradation des médicaments, comme la norsertraline. Ces produits peuvent être plus concentrés que les médicaments d'origine, ce qui peut augmenter les risques pour l'environnement. Il est donc important de prendre en compte cette transformation chimique lors de l'évaluation des risques environnementaux. (99,249,250)

Les effets des antidépresseurs sur les organismes aquatiques comprennent des altérations du comportement, de la reproduction et du développement chez les invertébrés et les vertébrés. Les ISRS comme la fluoxétine, la sertraline et le citalopram affectent ces aspects, tout comme la venlafaxine, un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Les antidépresseurs tricycliques présentent également des effets négatifs, notamment une augmentation de la mortalité et des anomalies morphologiques chez les poissons. Cependant,

le citalopram sera pris comme référence pour comprendre les effets des antidépresseurs sur l'environnement aquatique. (251)

Les trois études examinant les effets du citalopram sur différents poissons ont révélé des résultats variés mais convergents quant à son impact sur le comportement et la physiologie. Tout d'abord, chez l'épinoche à trois épines, une exposition à des concentrations environnementales de citalopram a induit une réduction significative de l'alimentation, suggérant des implications écologiques importantes (249). Chez la truite brune, une exposition à des concentrations élevées a entraîné une augmentation de l'activité de nage et une réduction des signes d'anxiété ainsi qu'une diminution du poids et de la longueur des truites. Parallèlement, une augmentation des concentrations tissulaires et plasmatiques de citalopram a été observée chez les truites brunes (250). De plus, chez le poisson zèbre, des altérations comportementales et neuronales ont été observées, en particulier chez les adultes, soulignant une détérioration de la fonction motrice, de l'apprentissage et de la mémoire, avec des effets plus marqués chez les mâles (252). Enfin, une étude portant sur les larves de poisson zèbre exposées à un mélange de citalopram et de tramadol a montré une hypoactivité, aux plus petites concentrations induisant un effet observée (LOECs), indiquant une potentialisation des effets sérotoninergiques (253). Globalement, ces recherches mettent en évidence les effets complexes du citalopram sur le comportement et la physiologie des poissons, soulignant la nécessité d'évaluer attentivement les impacts environnementaux des antidépresseurs sur les écosystèmes aquatiques.

Deux études soulignent l'importance des différences entre les sexes dans les réponses comportementales à l'exposition au citalopram chez les poissons. Les résultats suggèrent que les effets du médicament peuvent varier en fonction du sexe et des espèces de poissons.

Une étude sur les épinoches (*Gasterosteus aculeatus*) montre que l'exposition au citalopram impacte différemment les comportements alimentaires et agressifs chez les mâles et les femelles. Chez les mâles, l'alimentation est réduite, tandis que l'agressivité est supprimée chez les deux sexes, mais avec des variations en fonction des niveaux de comportement de base. Les traits de personnalité des poissons restent constants malgré l'exposition au citalopram. En revanche, seules les femelles présentent des changements de comportement de scototaxis après l'exposition (254). Quant à l'étude sur le poisson zèbre, elle met en lumière une réduction de l'aversion à nager près du fond indiquant une diminution de l'anxiété avec des doses croissantes de citalopram, avec des différences de réponse entre les sexes. Les mâles montrent une aversion accrue à faible dose, tandis que les femelles ne montrent pas une telle aversion. (255)

Enfin, une étude examine les effets du citalopram et de la mirtazapine sur le taux d'alimentation de *Daphnia magna* (*D. magna*), un organisme aquatique. Les résultats montrent une diminution significative du taux d'alimentation des *D. magna* exposés à toutes les concentrations de citalopram et à une concentration de mirtazapine. L'effet inhibiteur du citalopram sur le taux d'alimentation dépend du temps et de la dose. De plus, une augmentation des espèces réactives de l'oxygène (ROS) est observée chez les *D. magna* exposés au citalopram et au mirtazapine, ainsi qu'une augmentation des niveaux d'antioxydants et des enzymes de défense antioxydantes. Cependant, cela s'accompagne également d'une augmentation des indicateurs de dommages oxydatifs, suggérant un déséquilibre du système de stress antioxydant. Ces résultats soulignent le risque toxique élevé que représentent les médicaments de type antidépresseurs pour les organismes aquatiques, soulignant ainsi la nécessité de leur surveillance et d'une attention accrue aux risques environnementaux associés à leur utilisation. (256)

### **c) Les benzodiazépines**

Les benzodiazépines sont largement prescrites à l'échelle mondiale pour leurs propriétés anxiolytiques mais également myorelaxantes, sédatives, hypnotiques, et anticonvulsivantes. Elles ont des effets de type amnésiant. (257)

Pour cette catégorie de médicament, il est important de prendre en compte les métabolites de ces molécules comme le montre une étude portant sur l'exposition de la perche européenne au témazépam, une benzodiazépine. Les résultats ont révélé une absorption rapide du témazépam, avec un équilibre atteint dans les 24 heures suivant l'exposition, ainsi qu'une accumulation de son métabolite actif, l'oxazépam, chez les poissons. Contrairement à ce qui est observé chez les humains, l'oxazépam continue de s'accumuler dans les tissus des poissons même après une période de dépuración. (258)

De plus, des recherches ont montré que les sous-produits de dégradation, notamment issus de l'ozonation utilisée dans le traitement des effluents pour réduire les concentrations de médicaments dans les eaux usées, peuvent entraîner une toxicité pour les embryons de poissons zèbres. Bien que l'ozonation permette une élimination significative de certains médicaments, elle peut également générer des sous-produits toxiques. Bien que l'oxazépam soit éliminé dans une moindre mesure, il a néanmoins affecté l'activité de nage des larves, illustrant ainsi les préoccupations concernant son impact environnemental. (245)

L'impact sur la reproduction et l'activité des animaux aquatiques a également été démontré avec l'oxazépam. L'oxazépam est pris en référence pour comprendre les effets des benzodiazépines car il fait partie des psychotropes majoritairement retrouvés dans les eaux en France. Ses concentrations peuvent varier d'un facteur 12 entre la concentration minimale et la concentration maximale observées sur les différents sites d'échantillonnage. (259)

Une étude sur *Radix balthica*, un gastéropode commun en Europe a montré après exposition de leurs organes reproducteurs pendant deux mois à l'oxazépam qu'il y avait une augmentation de la densité des spermatozoïdes chez les adultes et une diminution du nombre d'œufs par masse d'œufs au fil du temps. De plus, une analyse de l'activité locomotrice a montré une diminution de la distance parcourue dans toutes les conditions d'exposition, ce qui indique une perturbation de l'activité exploratoire. (260)

Au-delà de ces effets, cette molécule peut avoir un impact sur le comportement et le système nerveux des organismes aquatiques en raison de leur interaction avec le récepteur GABAA.

Une étude révèle que les perches communes exposées à l'oxazépam présentaient des changements comportementaux significatifs, devenant moins sociables, plus actives et plus gourmandes, ce qui pourrait entraîner des répercussions sur les espèces dont elles se nourrissent. Les poissons courraient également le risque d'être dévorés plus facilement par leurs prédateurs (261). Une seconde étude démontre que l'exposition chronique à l'oxazépam altère le comportement anti-prédateur chez les poissons et peut induire une tolérance avec des différences notables entre les sexes. De plus, elle souligne des altérations au niveau de la neurochimie cérébrale (262). Enfin, une dernière étude se concentre sur les effets de l'oxazépam sur un gastéropode d'eau douce, et montre également des changements de comportement avec une activation de l'alimentation à faible concentration et une inhibition à dose élevée, avec des implications potentielles sur la régulation nerveuse et des gènes associés (263). Dans l'ensemble, ces recherches soulignent les dangers potentiels de l'oxazépam sur les écosystèmes aquatiques, mettant en évidence ses effets à différents niveaux, du comportement individuel à la physiologie des organismes exposés.

\*\*\*\*\*

La pollution médicamenteuse de l'eau représente un défi majeur pour la santé humaine et l'environnement. Les résidus de médicaments présents dans les cours d'eau peuvent avoir des effets néfastes sur la faune aquatique et sur les écosystèmes dans leur ensemble. De plus, ces substances peuvent contaminer les sources d'eau potable ou s'accumuler dans les organismes aquatiques consommés par l'homme, entraînant des risques pour la santé.

Face à cette problématique croissante, il est impératif que l'homme prenne conscience de son impact sur l'environnement et s'engage à trouver des solutions efficaces pour atténuer ces effets néfastes. La protection de la santé humaine et de l'environnement nécessite une action collective et coordonnée. En travaillant ensemble et en adoptant des pratiques responsables, nous pouvons espérer minimiser les impacts de la pollution médicamenteuse de l'eau et préserver la santé des générations futures.

# PARTIE 3 : APPROCHES ET STRATÉGIES POUR ATTÉNUER LA POLLUTION DE L'EAU PAR LES RÉSIDUS DE MÉDICAMENTS

La nécessité de trouver des solutions adaptées pour pallier aux problèmes de pollution de l'eau devient primordiale. Il est possible d'agir en amont avec la prévention et d'agir par des actions gouvernementales. Divers intervenants, tels que les industries pharmaceutiques, les gouvernements, le secteur de la santé et les citoyens, sont impliqués dans cette démarche préventive. La contamination par les résidus de médicaments découle principalement de l'utilisation répandue et souvent excessive des médicaments, ainsi que de pratiques inadéquates en matière de gestion des déchets pharmaceutiques et de leur utilisation responsable. Diverses approches et stratégies sont envisagées pour atténuer et prévenir la pollution de l'eau par les médicaments. Des solutions intégrées et holistiques visant à protéger la qualité de nos ressources en eau et à préserver la santé des écosystèmes aquatiques ainsi que des communautés humaines qui en dépendent ont été mises en place.

## I) Promotion de la Santé et Pratiques Responsables

### 1) Favoriser le bon usage des médicaments

La limitation de l'impact environnemental ne se limite pas à une bonne gestion des déchets mais également au bon usage des médicaments et à la réduction de leur utilisation. Toute la chaîne est concernée : le prescripteur, le pharmacien, l'infirmier, l'aidant et les patients. La consommation excessive de médicaments sur ordonnance est en augmentation à travers le monde, constituant une menace pour la santé publique. Les États sont encouragés à réduire l'offre de ces médicaments et à sensibiliser le public, notamment par l'organisation de journées de reprise des médicaments prescrits.

Pour favoriser le bon usage des médicaments, la délivrance à l'unité est souvent suggérée comme moyen de réduire les rejets dans l'environnement. Une étude localisée en France sur quelques antibiotiques a montré une réduction de 10 % des masses vendues et une meilleure observance, mais aucune étude à grande échelle n'a été réalisée sur ce sujet. Le 31 janvier 2022, un décret a autorisé la vente de médicaments à l'unité en France, faisant suite à la loi AGEC (Anti-Gaspillage et Économie Circulaire), pour réduire et limiter les pertes. Mais cette mesure est

facultative pour les pharmacies et n'est pas accompagnée de soutien pour les pharmaciens. Un phénomène qui a permis de faire avancer les choses, mais pas de manière significative. Les industriels n'ont pas facilité cette démarche en adaptant les conditionnements. En conséquence, cette mesure risque d'échouer par manque de soutien. Contrairement à la France, cette pratique fonctionne bien aux États-Unis, en Allemagne et en Grande-Bretagne, où la quantité exacte de certains médicaments est délivrée. (264–266)

Il serait envisageable d'ajuster les doses de certains médicaments en fonction du poids des patients pour réduire les excès. On constate que, même avec des infrastructures très performantes, des résidus de substances pharmaceutiques persistent dans l'eau. Il est essentiel de trouver un équilibre pour que ces résidus atteignent un niveau acceptable, sans impact sur la vie aquatique. (267)

Il est également essentiel de reconsidérer notre manière de consommer les médicaments. Dans de nombreux pays, il est possible d'acheter des médicaments, tels que des antibiotiques, sans ordonnance ni justification médicale. Cette pratique peut conduire à des abus, une mauvaise utilisation, voire une surconsommation. Ces comportements augmentent la quantité de médicaments rejetés dans l'environnement, ce qui contribue à la pollution de l'eau par les résidus médicamenteux. En renforçant les réglementations concernant la vente libre de médicaments, certains pays pourraient réduire cette source de pollution et protéger ainsi l'écosystème aquatique. (268,269)

A propos de l'ordonnance, elle pourrait être utilisée pour prescrire des modes de prises en charge non médicamenteuses, concernant par exemple l'hygiène de vie, comme aux Pays-Bas. La réduction de la consommation de médicament permettrait de réduire les émissions dans l'environnement de rejet de médicament. La promotion des thérapeutiques non médicamenteuses (TNM) en France est reconnue pour leur efficacité dans certains contextes médicaux comme les risques cardiovasculaires et l'insomnie. Il existe des freins organisationnels, économiques et socioculturels qui limitent leur adoption par les professionnels de santé. Sur le plan organisationnel, le manque de temps pour expliquer et suivre ces traitements constitue un obstacle majeur. De plus, la formation des professionnels de santé sur les TNM est souvent insuffisante, ce qui complique leur prescription. D'un point de vue économique, l'absence de prise en charge des TNM par l'Assurance maladie et les coûts associés pour les patients, tant financiers qu'en termes de temps, sont des freins importants. Sur le plan socioculturel, la perception collective des traitements reste centrée sur les médicaments, rendant les TNM moins

attractives. Les patients doivent faire des efforts psychologiques et comportementaux significatifs pour suivre ces traitements, ce qui peut représenter une barrière. Pour améliorer la situation, il est nécessaire de sensibiliser et de former les professionnels de santé à l'efficacité des TNM, ainsi que d'améliorer leur connaissance des ressources disponibles localement pour orienter leurs patients. Il est crucial de produire des données scientifiques solides sur l'efficacité comparative des TNM et d'inclure ces traitements dans les ordonnances à l'aide d'outils de prescription adaptés. L'accès financier aux TNM doit être amélioré, éventuellement par une extension des remboursements de l'Assurance Maladie, et l'accès des patients aux professionnels spécialisés doit être facilité. En termes de recherche, des études sur le respect des bonnes pratiques de prescription des TNM sont nécessaires, ainsi que le développement de standards méthodologiques pour l'évaluation comparative de ces traitements. Des évaluations des TNM en termes de coûts et d'efficacité guideront les politiques de remboursement et d'intégration dans le système de santé. L'objectif global est de favoriser une conception plus holistique des traitements, intégrant à la fois les approches médicamenteuses et non médicamenteuses, afin de répondre aux enjeux curatifs et préventifs de manière complémentaire. (270,271)

Une action peut être menée auprès des médecins pour favoriser le bon usage et réduire par ce biais, la pollution médicamenteuse. En 2008, les médecins auraient déclaré être sous-informés en matière de médicaments et près de 40% d'entre eux ont eu recours à la formation continue. Il serait intéressant de réaliser une nouvelle étude plus de 10 ans plus tard et également d'intégrer le risque environnemental dans les formations continues des médecins. Par conséquent, la question se pose autour de la pertinence des soins. Plusieurs rapports disent que 20 % des actes en France ne sont pas totalement justifiés ou pertinents. Des actes médicaux réalisés nécessiteraient une évaluation de la qualité des soins. Il faut davantage sensibiliser les professionnels sur ces questions. (272)

Par ailleurs, pour éviter les mauvaises pratiques liées à l'automédication, les usagers doivent être davantage et mieux informés. Ainsi, l'emballage du médicament pourrait être plus lisible et la notice simplifiée. (273,274)

Les campagnes publicitaires de sensibilisation jouent un rôle clé dans la réduction de la pollution médicamenteuse. Elles éduquent le public en encourageant l'usage approprié des médicaments, évitant ainsi la surconsommation. Ainsi, elles contribuent de manière significative à la protection de l'environnement. Des campagnes publicitaires de sensibilisation comme « Les antibiotiques,

c'est pas automatique » de l'Assurance Maladie ont marqué l'esprit des français en 2002 et ont pour but de donner l'information aux usagers. (275)

L'ANSM a mis en œuvre une stratégie de surveillance visant à détecter les cas d'utilisation incorrecte des médicaments. Cette stratégie comprend plusieurs actions : une campagne de sensibilisation, l'établissement de liens entre les différents acteurs institutionnels pour une meilleure appropriation des campagnes, des interventions lors de congrès professionnels, de colloques et dans des formations universitaires axées sur le bon usage et la prévention de l'abus, la création d'un dossier thématique sur le bon usage des médicaments sur le site internet de l'ANSM, ainsi que la production et la diffusion de vidéos explicatives, accessibles à tous. (276)

L'objectif principal est de sensibiliser à la fois le grand public et les professionnels de la santé et d'encourager l'adoption de nouveaux comportements favorables à un usage correct des médicaments, en suscitant une prise de conscience collective des risques et des enjeux associés à l'abus. (277)

En 2023, l'ANSM a lancé une campagne intitulée "Les médicaments ne sont pas des produits ordinaires, ne les prenons pas à la légère" (Figure 7). Cette initiative vise à sensibiliser le grand public au bon usage des médicaments et à prévenir les comportements à risque. D'après une étude récente menée pour l'ANSM auprès d'un panel de Français, plusieurs comportements préoccupants ont été observés. Trois Français sur dix adaptent, par eux-mêmes, la dose ou la durée des médicaments qui leur ont été prescrits. Cette pratique peut réduire l'efficacité des traitements ou provoquer des effets indésirables graves. Un Français sur cinq prend des doses plus fortes ou combine plusieurs médicaments sans avis médical pour soulager plus rapidement les symptômes. Près d'un Français sur deux donne un médicament à un proche présentant les mêmes symptômes, et un sur dix le fait systématiquement ou souvent. Or, les médicaments sont spécifiquement prescrits pour une personne et peuvent être inefficaces ou dangereux pour une autre. 34% des Français estiment que prendre un médicament périmé n'est pas risqué. Cependant, une fois périmés ou mal conservés, les médicaments peuvent perdre leur efficacité ou être contaminés par des bactéries. Pour encourager un usage sûr et efficace des médicaments, l'ANSM recommande quatre réflexes essentiels :

- Suivre scrupuleusement la dose, la fréquence et la durée des traitements prescrits ou conseillés par les professionnels de santé
- N'utiliser que des médicaments prescrits ou conseillés par un professionnel de santé et ne pas partager les médicaments avec ses proches

- Ne pas prendre plusieurs médicaments en même temps sans l'avis d'un professionnel de santé
- Veiller aux modalités et à la durée de conservation des médicaments pour garantir leur efficacité et leur sécurité.

Pour lutter contre le mauvais usage des médicaments, l'ANSM déploie cette campagne de sensibilisation à grande échelle comprenant des visuels percutants dans les lieux publics pour rappeler les dangers de l'automédication et du non-respect des prescriptions, une vidéo éducative diffusée sur diverses plateformes (Internet, YouTube, les réseaux sociaux, les plateformes de streaming, les sites d'actualité) pour illustrer les bonnes pratiques et les risques associés aux mauvais usages, des spots audio diffusés sur les radios pour atteindre un large public et marteler les messages clés de la campagne, un dépliant informatif destiné au grand public, détaillant les conseils pour un usage sûr des médicaments et un mailing aux professionnels de santé pour informer et les impliquer dans la diffusion des bonnes pratiques auprès de leurs patients. Cette campagne, en combinant des outils destinés au grand public et aux professionnels de santé, vise à instaurer une prise de conscience collective sur l'importance de respecter les bonnes pratiques en matière de consommation de médicaments. Elle est également essentielle pour lutter contre la pollution médicamenteuse de l'eau. Lorsque les médicaments sont mal utilisés et surconsommés, ils peuvent finir dans les cours d'eau et les nappes phréatiques. En suivant les bonnes pratiques recommandées par l'ANSM comme en respectant les prescriptions médicales, cela contribue à réduire cette forme de pollution. (278)

En encourageant la consultation d'un professionnel de santé avant toute automédication, la campagne promeut une prescription raisonnable, réduisant ainsi le gaspillage de médicaments et la pollution médicamenteuse. Elle met également en garde contre les effets indésirables liés à une prise incorrecte des médicaments et encourage une gestion responsable des médicaments non utilisés. En sensibilisant le public à ces enjeux, la campagne contribue à réduire la pollution médicamenteuse en favorisant un comportement responsable dans l'utilisation et la gestion des médicaments.



Figure 7 : Exemple d'affiches de la campagne publicitaire "Les médicaments ne sont pas des produits ordinaires, ne les prenons pas à la légère" de l'ANSM (278)

L'industrie pharmaceutique s'est également lancée dans une campagne de sensibilisation récente en 2024 « Réduisons le volume », initiative des Entreprises du Médicament (Leem) en France, centrée sur la réduction de la iatrogénie, c'est-à-dire les effets indésirables ou les complications causées par les traitements médicaux. Elle vise à améliorer la sécurité des patients et à minimiser les risques liés à la consommation de médicaments notamment chez les patients polymédicamentés de plus de 65 ans. Pour ce faire, la campagne met l'accent sur la sensibilisation des professionnels de la santé et du public aux risques iatrogéniques notamment avec le slogan « moins de médicament, c'est médicamieux », elle encourage des pratiques de prescription et de dispensation plus sûres, et promeut une meilleure communication entre les patients et les professionnels de santé. Elle cherche également à optimiser les parcours de soins pour réduire les erreurs médicamenteuses et améliorer la surveillance des effets indésirables. En résumé, la campagne « Réduisons le volume » mobilise l'ensemble des acteurs du système de santé pour réduire les risques liés aux traitements médicamenteux et assurer une meilleure sécurité pour les patients. (Annexe 3) (279,280)

De plus, des plans d'actions ont été mis en place pour lutter contre le mésusage de certains médicaments comme les antibiotiques. Ces plans n'ont pas pour but de réduire la pollution médicamenteuse mais ils la favorisent en promouvant le bon usage des médicaments et en sensibilisant les différents acteurs. Le plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens, mis en place par l'OMS, comporte cinq axes principaux : sensibiliser le personnel de santé et le public sur les risques et la prévention de la résistance aux antimicrobiens, renforcer

la surveillance des résistances et promouvoir la recherche pour mieux comprendre et combattre ce phénomène, prendre des mesures pour améliorer l'assainissement, l'hygiène et la prévention des infections, assurer une utilisation judicieuse des antimicrobiens en médecine humaine et vétérinaire, et soutenir la recherche et le développement de nouveaux traitements, diagnostics et vaccins. La surprescription et les erreurs de prescription d'antibiotiques dans les hôpitaux exacerbent la résistance microbienne. Aux États-Unis, un tiers des prescriptions pour des infections urinaires ou des antibiotiques comme la vancomycine contiennent des erreurs, notamment des prescriptions trop longues sans tests préalables.

Pour prolonger l'efficacité des antibiotiques actuels, il est crucial de réduire leur consommation afin de limiter la pression de sélection qui conduit à la résistance bactérienne. Bien que les campagnes de sensibilisation et les plans de rationalisation des prescriptions aient initialement réduit la consommation d'antibiotiques, une hausse est observée aujourd'hui, particulièrement en milieu urbain, avec la France parmi les plus gros consommateurs mondiaux.

Pour combattre l'antibiorésistance, il est primordial de réduire et optimiser la consommation d'antibiotiques, de limiter la diffusion des antibiotiques et des bactéries résistantes dans l'environnement, en particulier dans les hôpitaux, les usines de fabrication, les élevages intensifs et les stations d'épuration, d'améliorer l'hygiène et les systèmes d'assainissement des eaux dans les pays en développement, et de surveiller la pollution environnementale par les antibiotiques et les gènes d'antibiorésistance. La lutte contre la résistance aux antimicrobiens nécessite une approche globale impliquant sensibilisation, surveillance, hygiène, optimisation des traitements et développement de nouvelles solutions médicales. (187,281–283)

La gestion et l'usage responsable des médicaments sont des enjeux cruciaux pour réduire leur impact environnemental et améliorer la santé publique. Il est essentiel de sensibiliser tous les acteurs de la chaîne, des prescripteurs aux patients, à la nécessité de limiter la consommation excessive de médicaments et d'adopter des pratiques durables. La vente de médicaments à l'unité, bien qu'initiée en France, nécessite un soutien accru pour être efficace, comme c'est le cas dans d'autres pays européens. L'ajustement des doses en fonction du poids des patients, le renforcement des réglementations sur la vente libre de médicaments et la promotion des thérapies non médicamenteuses (TNM) sont autant de mesures qui peuvent contribuer à cette démarche. Toutefois, des obstacles organisationnels, économiques et socioculturels persistent. La formation continue des médecins, l'évaluation des pratiques de prescription et l'inclusion des TNM dans les remboursements de l'Assurance maladie sont des pistes à explorer

pour surmonter ces freins. Les campagnes de sensibilisation, telles que celles menées par l'ANSM, jouent un rôle crucial dans l'éducation du public et la promotion de comportements responsables vis-à-vis de l'utilisation des médicaments. Ces initiatives contribuent non seulement à réduire les risques pour la santé publique mais aussi à diminuer la pollution médicamenteuse de l'environnement. Il est impératif de développer une approche holistique et intégrée des soins, combinant à la fois les traitements médicamenteux et non médicamenteux, pour répondre aux défis actuels de manière efficace et durable. La collaboration entre les différents acteurs de la santé et une sensibilisation accrue du public sont essentielles pour atteindre cet objectif. Les professionnels de santé, en particulier, doivent être soutenus et formés pour jouer pleinement leur rôle dans cette démarche, contribuant ainsi à une utilisation plus judicieuse des médicaments et à la protection de notre environnement.

## **2) Aide à la prescription et rôle des professionnels de santé**

La logique voudrait que les prescripteurs soient informés afin de pouvoir limiter le nombre de prescriptions ou substituer, à efficacité thérapeutique identique, un médicament par un autre, moins problématique du point de vue sanitaire et environnemental.

Un livret avait été créé pour les prescripteurs à Stockholm en Suède, répertoriant les principes actifs avec leurs caractéristiques de persistance, bioaccumulation et toxicité (PBT) pour l'environnement, accompagné d'un indice de risque global. Cet outil aidait les médecins à choisir en tenant compte des risques environnementaux. Ce livret a été remplacé par une base de données consultable en ligne. (284,285)

En 2015, les académies françaises de médecine, de pharmacie et vétérinaires ont été sollicitées par la Direction Générale de la Santé pour évaluer cette initiative. Leur expertise a conclu qu'une telle base de données est utile, mais doit être validée par un comité d'experts européen indépendant avant d'être approuvée et diffusée. Parmi 765 principes actifs, un seul présentait un risque élevé, huit un risque modéré, et environ 50 % n'ont pu être classés par manque de données. Aujourd'hui, l'indice PBT n'apparaît ni sur les médicaments ni dans le Vidal, rendant difficile pour les professionnels de santé et les consommateurs d'identifier l'impact environnemental des médicaments sans connaissances chimiques spécifiques. Quelques hôpitaux en France ont intégré cet indice dans un « livret thérapeutique » interne, mais cette pratique reste limitée. La mise en œuvre est complexe en raison des contraintes

d'approvisionnement et de l'absence d'obligation pour les laboratoires pharmaceutiques de fournir cet indice, même pour ceux qui le considèrent. (286,287)

L'objectif actuel est de persuader l'industrie pharmaceutique de prendre en compte les impacts environnementaux lors du développement de nouvelles molécules et de mettre en avant l'indice PBT sur les emballages. Pour ce faire, il est possible de capitaliser sur le marketing en sensibilisant le public et en générant la demande.

Un autre frein soulevé est l'absence de comparaison globale entre les médicaments et la limitation de l'indice aux seules molécules. En Suède, 300 molécules sont disponibles sur le marché alors qu'en France, il y en a plus de 3000. Il est dur de comparer les molécules entre elles si elles n'ont pas d'indices. Par ailleurs, seuls les principes actifs sont évalués. Cela ne donne pas une vision suffisamment large de la toxicité du médicament sans prendre en compte les excipients. De plus, l'offre de médicaments est abondante alors que les connaissances des médecins sont mal adaptées aux besoins. Il serait intéressant de mettre en place des outils réduisant le choix possible de médicaments mis à la disposition des praticiens, pour limiter les risques d'erreurs et la surconsommation avec une liste de référence comme en Suède. (286,287)

En France, dans les Vosges, l'Association pour l'optimisation de la qualité des soins a développé un projet : Ecoprescription. Plus de 80 % des médecins généralistes, des pharmaciens et des vétérinaires sensibilisés au problème des résidus médicamenteux dans l'eau ont accepté d'adhérer à ce projet visant à réduire localement la pollution par les résidus de médicaments. Pour les pharmaciens, l'objectif est d'insister sur la filière de tri et de récupération des médicaments non utilisés (MNU) et de favoriser une attitude écoresponsable lors de la délivrance des traitements. Pour les vétérinaires, il s'agit de passer d'un traitement antiparasitaire systématique des troupeaux de vaches à un traitement ciblant uniquement les vaches infectées, et de promouvoir des actions préventives non médicamenteuses en parasitologie auprès des éleveurs. Pour les médecins, les actions recommandées incluent : disposer un chevalet ECOP sur leur bureau signalant aux patients que le praticien privilégie des médicaments qui ont un moindre impact sur l'environnement, mettre en évidence l'affiche « stop aux médocs en stock », apposer le tampon « retour des MNU » sur toutes les ordonnances, et privilégier la prescription de molécules à plus faible indice PBT, particulièrement pour des médicaments comme les antihistaminiques dont le dosage doit être plus contrôlé dans les cours d'eau. (288)

De plus, systématiser les groupes d'échanges sur les pratiques de prescription entre professionnels de santé en associant les pharmaciens permettrait de promouvoir un meilleur usage des médicaments, ce qui peut contribuer à réduire la pollution médicamenteuse de l'eau. Impliquer les pharmaciens dans ces groupes d'échanges permet de capitaliser sur leur expertise en matière de médicaments et de prescription, en utilisant leur connaissance approfondie des médicaments, de leurs effets secondaires et de leurs interactions. Leur implication dans les discussions sur les pratiques de prescription permettrait d'apporter un éclairage précieux sur les choix de médicaments les plus appropriés pour chaque patient. En favorisant une prescription plus avisée et personnalisée, on réduit le risque de surprescription, de sous-prescription ou de prescription inappropriée, ce qui peut être à l'origine de la pollution médicamenteuse de l'eau en évitant qu'ils se retrouvent dans l'environnement après une utilisation inappropriée ou une prescription excessive. En encourageant les échanges entre les professionnels de santé sur les bonnes pratiques de prescription, l'utilisation optimale des médicaments est favorisée, ce qui réduit la quantité de substances pharmaceutiques susceptibles de se retrouver dans l'eau et contribue ainsi à préserver la qualité de l'eau et à réduire les risques pour l'écosystème aquatique et la santé publique. (289)

Le gouvernement propose de développer la mission de conseil des pharmaciens ce qui impliquerait une évolution importante du mode de rémunération des pharmaciens. Ces changements visent à encourager les pharmaciens à fournir davantage de conseils et moins de médicaments, renforçant ainsi leur rôle de conseiller en matière de posologie, d'effets secondaires et de préparation de doses individuelles. Le gouvernement souhaite également que les nouvelles règles avec l'Assurance Maladie mettent l'accent sur la pertinence des dispensations de médicaments et la prévention, reconnaissant ainsi le rôle crucial des pharmaciens dans ce domaine. En outre, il est proposé de revoir le mode de rémunération des pharmaciens pour privilégier leur rôle de conseil plutôt que de se baser sur le prix des médicaments, tout en veillant à ne pas compromettre l'économie des officines, une préoccupation soulignée par les syndicats alors que le nombre d'officines en métropole diminue. (290)

Plusieurs initiatives prometteuses sont en cours, telles que l'intégration de l'indice PBT dans les outils de prescription, la sensibilisation des professionnels de santé, et la promotion d'une attitude écoresponsable parmi les pharmaciens, les médecins et les vétérinaires. Cependant, des défis significatifs subsistent comme la validation des bases de données par des comités d'experts indépendants. L'exemple suédois montre qu'il est possible de fournir des informations environnementales utiles aux prescripteurs, mais il faut adapter ces solutions aux contextes

nationaux, comme celui de la France où le nombre de molécules disponibles est bien plus élevé. Le projet Ecoprescription dans les Vosges est un excellent exemple de collaboration locale entre professionnels de santé pour réduire les résidus médicamenteux dans l'eau. Ces initiatives doivent être soutenues et étendues pour maximiser leur impact. Enfin, le rôle des pharmaciens comme conseillers doit être renforcé, notamment par une évolution de leur mode de rémunération. En valorisant leurs compétences, une utilisation plus judicieuse des médicaments peut être encouragée, réduisant ainsi l'impact environnemental. La lutte contre la pollution médicamenteuse nécessite une approche multifacette impliquant des actions coordonnées entre les professionnels de santé avec un engagement fort envers la sensibilisation et l'éducation pour promouvoir des pratiques de prescription plus durables.

## **II) Améliorer la prise en charge des déchets pharmaceutiques**

### **1) Le système de gestion des déchets médicamenteux**

Le système de gestion des déchets liés aux médicaments est un aspect crucial de la santé publique et de la préservation de l'environnement. Les déchets médicamenteux peuvent inclure les médicaments non utilisés (MNU) ou périmés. Le rejet inapproprié de médicaments dans l'environnement peut avoir des conséquences graves. Les substances pharmaceutiques peuvent contaminer les eaux souterraines, les sols, les cours d'eau et même l'air, affectant ainsi la faune, la flore et potentiellement la santé humaine.

Le grand public doit être informé sur la gestion appropriée des déchets médicamenteux pour limiter l'impact environnemental. Actuellement, de nombreuses personnes jettent les vieux produits pharmaceutiques dans les toilettes ou les mettent en décharge au lieu de les rapporter dans des pharmacies pour une élimination sécurisée (5). Il est crucial de convaincre chaque citoyen de ne pas jeter les médicaments à des endroits inappropriés. Les pharmaciens peuvent jouer un rôle essentiel en rappelant à chaque patient, lors de la délivrance d'un médicament, de rapporter ses MNU à l'officine pour destruction contrôlée. Un tampon encreur avec le message "rapporter vos médicaments non utilisés à la pharmacie" sur les sacs, boîtes ou ordonnances peut être utilisé pour renforcer ce rappel. (137)

De plus, les déchets médicaux mal gérés peuvent propager des maladies infectieuses par le biais des animaux ou des insectes qui y sont exposés. Il est donc crucial de mettre en place des systèmes de gestion des déchets médicaux conformes aux normes environnementales pour prévenir ces risques. Les déchets médicaux doivent être placés dans des conteneurs spécifiques, étanches, résistants aux perforations et correctement étiquetés. Les établissements de santé doivent organiser des collectes régulières, assurées par des professionnels formés, en respectant les règles d'hygiène et de sécurité. Le transport des déchets médicaux doit être effectué par des transporteurs agréés, avec des véhicules conformes aux réglementations, pour garantir la sécurité du personnel et du public. (291)

La France a mis en place dès 1993 un dispositif de récupération et de valorisation des déchets de médicaments ménagers pour répondre aux enjeux sanitaires et environnementaux, grâce à l'association Cyclamed, organisme agréé par les pouvoirs publics qui dirige le programme national de tri. En 2009, ce dispositif a été renforcé par une réglementation qui établit une filière

à responsabilité élargie des producteurs (REP) pour la gestion des médicaments non utilisés (MNU). Cyclamed, en partenariat avec l'éco-organisme national DASRI, agréé par l'État et financé par les industries de santé, collecte et incinère les dispositifs pouvant contenir des résidus de médicaments. Le dispositif DASRI s'occupe des déchets infectieux, coupants ou des produits sanguins non utilisés nécessitant une gestion spécifique pour éviter les risques pour le personnel et l'environnement puis les rejets dans les ordures ménagères. En effet ces déchets sont susceptibles alors d'exposer les personnels du ramassage ou des centres de tri à des risques d'accident, notamment des accidents d'exposition au sang. Une filière de collecte et de traitement est mise en place, financée par les fabricants de produits médicaux, pour prévenir les risques liés à leur manipulation. Depuis novembre 2011, les patients en auto-traitement peuvent obtenir gratuitement en pharmacie d'officine et dans les hôpitaux des boîtes spéciales pour ces déchets. La distribution de ces boîtes est rendue obligatoire par la loi (décret du 22 octobre 2010, art. R 1335-8-2 ; R1335-8-3 du Code de la Santé publique) pour garantir la sécurité de tous les acteurs impliqués dans la gestion des DASRI. Cependant, une filière similaire de gestion des déchets médicaux comme Cyclamed et DASRI pour les produits vétérinaires reste à développer au niveau national. (292,287,293–297)

Actuellement, environ 190 laboratoires pharmaceutiques participent à ce dispositif de collecte des déchets. Ils ont choisi une organisation collective pour assumer leur responsabilité de prévention et de gestion des MNU (Médicaments Non Utilisés) détenus par les ménages et issus des médicaments qu'ils commercialisent sur le territoire. Chaque année, plus de 14 000 tonnes de MNU collectés dans 22 500 officines sont valorisées énergétiquement par incinération. Bien que la majorité des Français pratiquent le tri à la source des MNU, des efforts restent nécessaires pour améliorer la qualité de ce tri. Même si la collecte des MNU augmente chaque année, les acteurs s'engagent à réduire la quantité de MNU dans les foyers. (292,298)

Selon l'étude BVA 2023, le geste de rapporter les médicaments non utilisés en pharmacie est bien ancré chez les Français : 81 % d'entre eux déclarent le faire au moins une fois par an. La principale motivation est la protection de l'environnement, citée par 80 % des répondants, suivie par des préoccupations de sécurité sanitaire, mentionnées par 68 % d'entre eux. Pour la troisième année consécutive, les pharmaciens sont la source d'information la plus courante sur ce dispositif, grâce à leurs échanges avec les patients (40 %), devançant la télévision (33 %). (299)

Cyclamed a également lancé une campagne publicitaire en 2021, "Cyclamed, c'est tri simple", qui encourage le réflexe de tri, incitant les citoyens à rapporter leurs Médicaments Non Utilisés (MNU) en pharmacie, dans le but de favoriser un tri responsable et de protéger l'environnement. La campagne adoptait un ton humoristique et pédagogique, avec deux animations courtes diffusées dans plus de 3 000 salles d'attente de médecins et 35 000 chambres d'hôpitaux à travers le pays. Les films visaient un public large de 7 à 77 ans, expliquant comment trier en toute simplicité ses médicaments et soulignant les avantages du retour des MNU en pharmacie, notamment en termes de protection de l'environnement et de sécurité domestique. La diffusion de la campagne est également assurée à travers des campagnes de sponsoring TV, radio et digitale, avec des émissions et des médias spécialisés dans la santé et l'environnement, visant à toucher un maximum de monde et à sensibiliser particulièrement les jeunes. (300)

À l'échelle de l'Europe, l'industrie pharmaceutique européenne est prête à soutenir les activités de communication et les campagnes de sensibilisation de l'UE et des États membres sur l'utilisation, le stockage et l'élimination appropriés des médicaments. La plupart des pays européens ont mis en place des programmes spécifiques pour l'élimination des médicaments afin d'éviter qu'ils ne contaminent l'environnement. Pour faciliter l'accès à l'information *via* un « guichet unique », plusieurs acteurs de la santé (industrie, professionnels de santé et organisations étudiantes) ont collaboré pour lancer l'initiative #MedsDisposal. Un site web dédié et d'autres supports numériques ont été créés pour fournir des informations sur les programmes d'élimination actuels dans les pays européens dont des campagnes sur les réseaux sociaux pour l'élimination des médicaments. La campagne #MedsDisposal a été reconnue comme une bonne pratique par la Direction de l'Environnement de l'OCDE dans son rapport 2021 sur la gestion des déchets pharmaceutiques ménagers, intitulé « Lignes directrices pour une gestion efficace des médicaments inutilisés ou périmés ». (301,302)

Les campagnes de prévention sont essentielles pour réduire la pollution médicamenteuse et les impacts sur l'environnement. Leur objectif est de sensibiliser la population aux enjeux environnementaux et d'encourager des comportements écoresponsables. Les principales actions que les citoyens peuvent adopter incluent le respect des consignes de tri des médicaments périmés ou non utilisés, ainsi que la réduction de la quantité de produits consommés.

Des laboratoires ont mis en place des campagnes publicitaires propre à leur médicament notamment en 2020, par exemple, avec la campagne AnTR|biotiques réalisée par Sanofi et Cyclamed. Elle a pour but de réduire les déchets et d'éviter la surconsommation des antibiotiques pour éviter la pollution des nappes phréatiques entraînant de l'antibiorésistance. (303)

Il faut ajouter aux déchets générés par les particuliers, les volumes issus des établissements sanitaires et médico-sociaux. Les établissements de santé et médico-sociaux produisent divers types de déchets, certains liés aux soins et d'autres non. Initialement, l'accent était mis sur la gestion des déchets solides, mais au fil des années, la prise en charge des déchets liquides est devenue une préoccupation majeure en matière de prévention des risques et de développement durable. Ainsi, la nécessité d'une gestion appropriée de ces déchets liquides est incluse dans un accord engageant les ministères de l'Environnement et de la Santé ainsi que les fédérations hospitalières à intégrer les principes du développement durable dans les pratiques des professionnels de la santé. Concernant spécifiquement les déchets provenant de médicaments, le plan national sur les résidus de médicaments dans les eaux (2011-2015) avait pour objectif de préserver l'environnement et les ressources en eau en réduisant les émissions de résidus de médicaments grâce à des stratégies de prévention axées sur la gestion des déchets contaminés et des médicaments non utilisés. Par ailleurs, la gestion des déchets, qu'ils soient solides ou liquides, est intégrée dans le manuel de certification V2010 des établissements de santé, établi par la Haute Autorité de Santé en 2014. Enfin, l'amélioration de la gestion des déchets médicamenteux et liquides dans les établissements de santé et médico-sociaux fait partie des mesures adoptées par le gouvernement dans sa feuille de route environnementale pour l'année 2015. Dans les établissements de soins, une politique de prévention est indispensable. Elle repose sur la mise en œuvre de procédures rigoureuses visant à ce que les MNU soient correctement éliminés, sans que la qualité des soins en soit affectée. (304–306)

En 2023, malgré les efforts déployés par les particuliers et les professionnels de santé, et bien qu'il y ait des améliorations au fil du temps, le gaspillage de produits pharmaceutiques reste une problématique centrale au sein du système de santé français. Un travail collaboratif entre particuliers et professionnels de santé est indispensable pour réduire ce gaspillage, en maintenant les efforts individuels au sein des foyers avec de bonnes pratiques, et en continuant à éduquer et à sensibiliser les patients aux différentes possibilités qui s'offrent à eux. Les raisons du gaspillage de ressources sanitaires, telles que les médicaments, peuvent être diverses et variées. Parmi les plus fréquentes, on compte le non-respect des dates de péremption et la prescription excessive de médicaments par rapport aux besoins réels du patient. Cependant, les

pertes de produits de santé peuvent également être attribuées à d'autres facteurs tels que un stockage inadéquat des médicaments, entraînant une altération de leur qualité, l'arrêt prématuré des traitements, une surconsommation de médicaments en vente libre, conduisant à leur accumulation dans les foyers et finalement à leur élimination ou un manque d'information et de communication entre les professionnels de la santé et les patients, notamment en ce qui concerne le retour des médicaments non utilisés en pharmacie. Il est évident que le gaspillage de médicaments résulte de plusieurs facteurs interconnectés. Les patients doivent adopter de bonnes pratiques au quotidien telles qu'acheter en cas de besoin pour ne pas stocker des médicaments de manière excessive, vérifier les dates de péremption, ramener les médicaments non utilisés auprès de son pharmacien, ne pas jeter les médicaments dans des endroits inappropriés, accepter de recevoir une quantité dispensée correspondant au besoin réel en utilisant des conditionnements adaptés, éviter de couper un traitement prématurément (sauf si indications du médecin) et suivre les prescriptions médicales. (292)

Les professionnels de santé ont un rôle crucial à jouer pour atténuer ce phénomène. Tout d'abord, leur mission éducative consiste à sensibiliser les patients à la préservation des ressources médicales et à leur fournir des informations sur les déchets liés aux MNU. De plus, étant donné que le gaspillage de médicaments peut résulter d'une rupture de la chaîne du froid, il est essentiel que les professionnels aient accès à un système de suivi de température fiable. En adoptant l'Internet des objets (IoT), la réception de données en temps réel avec des alertes en cas de dépassement de température peut contribuer à deux objectifs majeurs : garantir la fiabilité de la chaîne du froid des produits de santé et réduire les pertes. Ce système permet d'automatiser la traçabilité pharmaceutique des médicaments. Des mesures préventives et pratiques responsables peuvent être mises en avant pour limiter les pertes et le gaspillage comme prescrire uniquement les médicaments nécessaires aux besoins réels en évitant la prescription excessive, passer en revue régulièrement les médicaments prescrits pour s'assurer qu'ils sont toujours nécessaires au patient, optimiser la gestion des médicaments et des fournitures médicales, favoriser le recyclage des matériaux et l'utilisation de produits durables. La sensibilisation et la formation du personnel de santé sont également cruciales. En adoptant ces mesures, il est possible de diminuer la quantité de déchets et favoriser la durabilité des systèmes de santé. (292,307)

La pandémie de COVID-19 a soulevé le problème de la gestion des déchets médicaux en entraînant une quantité massive de déchets dont 731 000 litres de déchets chimiques (équivalent à un tiers du volume d'une piscine olympique) générés, tandis que plus de huit milliards de doses

de vaccin ont été administrées dans le monde, produisant 144 000 tonnes de déchets supplémentaires (seringues, aiguilles et de boîtes de sécurité). Ces déchets représentent un sérieux défi pour les établissements de santé, en particulier dans les pays les moins avancés, où jusqu'à 60 % des installations ne sont pas équipées pour les gérer correctement. Outre les risques pour la santé des travailleurs de la santé dus à une mauvaise gestion des déchets, cela a également des répercussions sur l'environnement et les communautés environnantes. Des recommandations sont proposées pour intégrer de meilleures pratiques de gestion des déchets dans la préparation future aux pandémies. L'adoption de politiques rigoureuses, la surveillance régulière, l'augmentation des budgets, le soutien à la sensibilisation et à la formation du personnel sont les principales mesures. Il est également souligné que des changements systémiques sont nécessaires dans la façon dont les déchets médicaux sont gérés, en tenant compte des conséquences environnementales et climatiques. Par ailleurs, en France, la Fédération nationale des activités de la dépollution et de l'environnement (Fnade) indique une augmentation significative des déchets médicaux pendant la période de confinement liée à la pandémie, soulignant ainsi l'urgence de développer des systèmes de gestion des déchets plus durables et efficaces. (308,309)

La réglementation de la collecte des déchets médicaux vise à assurer leur gestion sécurisée. Bien que variant par pays, des directives communes existent pour l'emballage, le transport et l'élimination des déchets, visant à minimiser les risques pour la santé publique et l'environnement. Les établissements de santé doivent se conformer à ces règles, incluant la classification des déchets par dangerosité et la tenue de registres précis pour leur suivi.

Les alternatives durables et les initiatives visant à promouvoir l'utilisation responsable des médicaments jouent un rôle crucial dans la gestion des déchets médicamenteux. Des programmes de recyclage des emballages et des incitations à prescrire des quantités appropriées de médicaments sont des exemples concrets de ces efforts. La gestion appropriée des déchets médicamenteux repose sur une collaboration entre les individus, les professionnels de la santé, les organismes de réglementation et les fabricants. En unissant nos efforts, nous pouvons réduire l'impact environnemental des médicaments tout en garantissant la sécurité et la santé publique. L'élimination des médicaments ne passent pas uniquement par la gestion du réseau de déchet mais également par la gestion des eaux usées.

## **2) La gestion des eaux usées**

Les résidus pharmaceutiques peuvent rejoindre les eaux par leur introduction dans les eaux souterraines par la filtration des eaux de surface, les fuites et la recharge des eaux souterraines. Si les résidus pharmaceutiques ne sont pas efficacement éliminés de l'eau par les installations de traitement de l'eau potable, les produits pharmaceutiques sont involontairement consommés par les humains. Les stations d'épuration ne parviennent pas à éliminer tous les médicaments qu'elles doivent traiter. Certaines de ces molécules actives repartent dans le circuit et arrivent jusqu'au habitation d'autant plus que l'usage des dispositifs de traitement à domicile n'ont pas une efficacité garantie. (2,137)

Il existe deux principales méthodes d'assainissement de l'eau : l'assainissement collectif, géré par les autorités locales à travers un réseau public, qui implique la collecte des eaux usées par le biais du réseau d'égouts, leur transport vers une station d'épuration pour traitement, puis leur rejet dans l'environnement naturel et l'assainissement non collectif, qui relève de la responsabilité des propriétaires individuels. Ce dernier système fait appel à des dispositifs tels que les micro-stations ou les fosses septiques. Il est crucial d'entretenir régulièrement ces dispositifs pour prévenir toute infiltration des eaux usées dans le sol.

Pour obtenir une qualité de l'eau équitable dans le monde, il faut investir dans les infrastructures de traitement des eaux dans les pays les moins développés. Les gouvernements et les ONG doivent comprendre l'importance de cet investissement et encourager le développement d'infrastructures dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Dans les pays les plus développés, il faut installer des infrastructures de traitement plus efficace. (310)

Le traitement des eaux usées, bien qu'efficace, impose un coût important aux contribuables, nécessitant une optimisation continue. Dans les pays développés, les eaux d'évacuation domestiques, industrielles et hospitalières sont traitées par des stations d'épuration, principalement conçues pour éliminer les polluants azotés, carbonés et phosphorés. Toutefois, ces installations ne sont pas obligées de traiter spécifiquement les résidus médicamenteux, qui sont seulement partiellement éliminés. L'efficacité du traitement des eaux usées varie considérablement selon les molécules, certaines étant éliminées presque totalement, tandis que d'autres, comme les produits de contraste iodés, ne le sont pratiquement pas. Les installations de production d'eau potable combinent souvent les procédés d'adsorption, de biodégradation, d'oxydation et de rétention pour obtenir les meilleurs résultats. Pour éliminer les traces de micropolluants, des technologies innovantes sont nécessaires. Le charbon actif adsorbe les

molécules apolaires, l'ozone oxyde et décompose les molécules organiques, et les membranes de nanofiltration et d'osmose inverse retiennent les petites molécules. Les systèmes de traitement oxydants utilisant l'ozone limitent leur adoption pour des contraintes économiques, surtout dans les petites communes. La protection des ressources en amont doit être prioritaire, avec les traitements appliqués en dernier recours pour rendre l'eau potable. En fin de compte, les stations d'épuration ne détruisent pas complètement les résidus médicamenteux, ce qui contribue à la pollution de l'eau potable et à l'effet "cocktail". Pour gérer efficacement cette problématique, il est crucial de combiner les technologies de traitement avancées avec des politiques de prévention en amont. À ce jour, seule la Suisse a mis en œuvre une politique nationale d'implantation de ces traitements dans une centaine de stations d'épuration, tandis qu'en France, seuls certains établissements locaux ont investi dans ces technologies. (137,311,312)

Lorsque l'éliminateur n'a pas les moyens techniques de se débarrasser des déchets, la question des responsabilités se pose concernant les molécules qui se dispersent dans l'environnement. Le régime de la « responsabilité élargie des producteurs » aux laboratoires pharmaceutiques, issu de la Directive de 2008 relative aux déchets, impose au fabricant du produit de prendre en charge la prévention des déchets. L'objectif est notamment d'encourager la conception de produits de manière à réduire la production de déchets et leurs impacts sur l'environnement et la santé humaine. Ainsi, il incomberait aux laboratoires pharmaceutiques de tenir compte du devenir des résidus médicamenteux lors de la mise sur le marché de leurs produits. Les interrogations autour des résidus médicamenteux ouvrent de nouvelles perspectives, parmi lesquelles se pose la question cruciale de savoir qui est responsable des molécules. En Europe, l'industrie pharmaceutique reconnaît désormais l'importance du traitement des eaux usées pour protéger les ressources en eau, surtout dans les grandes zones urbaines. Elle considère cela crucial pour répondre aux normes environnementales de l'Union Européenne. L'idée d'appliquer la responsabilité élargie des producteurs (REP) aux médicaments à usage humain pour financer les améliorations des stations d'épuration des eaux usées urbaines est envisagée. Cependant, cela pose des défis, comme le manque de données sur les risques des médicaments dans l'environnement et l'ambiguïté des responsabilités liées à leur utilisation. Un livre blanc évalue les options politiques pour gérer les médicaments dans l'environnement, y compris la REP. Malgré les complexités, l'industrie pharmaceutique est prête à contribuer au financement, mais elle demande une répartition juste et équitable des coûts entre tous les acteurs bénéficiant des améliorations du traitement des eaux usées. (87,301)

L'idée de traiter spécifiquement les rejets des établissements de soins en installant une STEU (stations d'épuration des eaux usées) sur site avait été avancée. Un défaut d'actualisation d'une ancienne réglementation sur l'évacuation des eaux usées des établissements de soins, la circulaire du ministère de la santé n°429 du 8 avril 1975, relative aux problèmes d'hygiène dans les établissements de soins, prévoit uniquement la mise en place d'un simple dégrillage à la sortie du réseau et une désinfection poussée dans les services des contagieux. Cette mesure s'avère insuffisante (313). Cependant, différentes études ont conclu qu'il est préférable de les évacuer au plus vite dans le réseau municipal et de disposer d'une STEU moderne et bien gérée qui agira au niveau collectif car les rejets hospitaliers ne concourent qu'en faible proportion à la présence de résidus médicamenteux dans les eaux usées d'une collectivité. Une étude réalisée en Haute-Savoie sur le site Sipibel a ainsi permis de mesurer, de modéliser et d'analyser les rejets domestiques et ceux provenant d'un hôpital pour en retirer les conclusions permettant d'optimiser leur gestion de manière ciblée (314). Des conclusions similaires ont été obtenues au niveau du centre hospitalier universitaire de Lausanne, en Suisse, ou à la suite des travaux de recherche européens Pills et No-Pills. (315). Les projets "Pills in Water" et "No Pills in Water" traitent des impacts environnementaux et sanitaires des résidus pharmaceutiques présents dans les systèmes aquatiques. Le projet "Pills in Water" se concentre sur la détection et l'analyse des résidus de médicaments dans les eaux, évaluant leurs effets sur la faune aquatique et la santé humaine, tout en développant des technologies de traitement des eaux pour réduire cette contamination. En revanche, le projet "No Pills in Water" vise à prévenir la contamination à la source en promouvant une utilisation responsable des médicaments, en mettant en place des systèmes efficaces de gestion des déchets pharmaceutiques, et en sensibilisant le public et les professionnels de santé sur les pratiques respectueuses de l'environnement. Ensemble, ces initiatives cherchent à atténuer les effets néfastes des résidus pharmaceutiques sur l'environnement et la santé publique au niveau européen. (137)

Les normes de qualité des eaux potables en Europe n'intègrent pas actuellement les résidus de médicaments, une lacune également présente dans les réglementations des stations de traitement des eaux usées (STEU). Pour pallier ce manquement, l'Union Européenne a mis en place une liste de substances à surveiller, comprenant plusieurs principes actifs pharmaceutiques tels que l'amoxicilline, le 17-bêta-estradiol, l'éthinylestradiol et la ciprofloxacine (92,316). En mars 2019, l'UE a annoncé une stratégie visant à gérer la présence de produits pharmaceutiques dans l'environnement, recommandant une extension des programmes de surveillance et d'amélioration des connaissances actuelles notamment sur les effets cocktails potentiels résultant de la combinaison de ces molécules (317). Parallèlement, l'Organisation de coopération

et de développement économiques (OCDE) a publié un rapport synthétisant les risques liés aux résidus de médicaments dans l'environnement, ainsi que les défis et les objectifs à atteindre (318). La prise de conscience progresse et la science continue d'avancer. (137)

Il est également essentiel de coopérer entre pays pour maintenir une bonne qualité de l'eau, surtout dans le cas de fleuves transfrontaliers. Les grands axes fluviaux, tels que la Meuse, possèdent une continuité hydrologique et écologique qui dépasse les frontières nationales. Bien que la surveillance de ces milieux soit réalisée dans un cadre européen, de nombreuses initiatives pour développer de nouveaux outils ou approches se font au niveau national, voire régional. Pour promouvoir une continuité transfrontalière, le projet DIADeM propose de mutualiser les connaissances et les savoir-faire afin de déployer des solutions applicables en synergie à l'inter-régional. Ce projet permettra de générer des connaissances nouvelles et originales ainsi que des méthodes d'évaluation de la qualité des masses d'eau, impossibles à réaliser par une seule région. L'objectif est de rapprocher les différents acteurs transfrontaliers concernés par la protection des milieux aquatiques (académiques, gestionnaires, utilisateurs) tout en informant les citoyens des risques liés à la dégradation des masses d'eau. Par exemple, le projet DIADeM assurera une meilleure sensibilisation de la population transfrontalière aux conséquences potentielles des rejets sur les milieux naturels, rappelant ainsi que chacun peut jouer un rôle dans le maintien de la qualité de nos ressources. (319)

En France, les entreprises qui déversent leurs eaux usées directement dans les rivières ou les lacs sont passibles d'amendes. Des inspections locales peuvent être menées pour déterminer si ces entreprises doivent installer une station d'épuration sur leur site. De plus, ces installations doivent respecter des normes de prétraitement établies par la réglementation des installations classées pour la protection de l'environnement (ICPE). Cette réglementation fixe également les quantités maximales autorisées de certaines substances sur un site et lors des transports, dans le but de prévenir les accidents industriels. (320)

Selon la loi du 1er août 2008 sur la responsabilité environnementale, une entreprise contribuant à la pollution de l'eau peut être tenue responsable de la perturbation de l'état écologique, chimique et/ou quantitatif des eaux. Pour éviter que les résidus d'eaux usées ne finissent dans les cours d'eau, les installations (notamment les stations d'épuration) doivent être remises en conformité ou construites dans les normes. En l'état, le rejet direct d'eaux usées dans l'environnement naturel est interdit. L'entreprise doit traiter ses eaux usées dans une station d'épuration pour éliminer les polluants. (321)

Malgré les avancées dans le traitement des eaux usées, les technologies actuelles sont souvent insuffisantes pour éliminer ces polluants. L'évolution des technologies offre des opportunités prometteuses dans la gestion des résidus pharmaceutiques dans l'eau. Le développement continu de nouvelles technologies de traitement plus efficaces et durables, ainsi que l'amélioration des systèmes de détection et de surveillance des résidus de médicaments, ouvrent la voie à des solutions plus efficaces et adaptées. La réglementation joue un rôle crucial dans la limitation des rejets de substances pharmaceutiques dans l'environnement. Le renforcement des réglementations et la mise en place de directives spécifiques pour les industries pharmaceutiques et les établissements de santé sont nécessaires pour garantir une gestion responsable des résidus pharmaceutiques. La recherche et l'innovation sont également des piliers essentiels pour relever ce défi. En relevant ces défis avec une approche multidimensionnelle combinant des investissements dans des infrastructures de traitement avancées, des réglementations plus strictes pour responsabiliser les producteurs de médicaments, une coopération internationale, des avancées technologiques, et une recherche innovante, la gestion des résidus pharmaceutiques dans l'eau et la qualité de l'eau potable devraient s'améliorer dans les années à venir.

### **III) La place de l'industrie pharmaceutique dans la pollution médicamenteuse de l'eau**

#### **1) Perspectives actuelles de l'industrie pharmaceutique dans le développement durable**

Dans le débat sur la responsabilité environnementale des sociétés pharmaceutiques, une tension entre les déclarations d'engagement en faveur de pratiques durables et la réalité de la pollution pharmaceutique émerge. Alors que les entreprises insistent sur leur engagement envers la protection de l'environnement, des études révèlent une tout autre réalité, mettant en lumière l'ampleur de la pollution causée par la fabrication de médicaments. Des données récemment divulguées par l'US Geological Survey ont souligné l'impact significatif de leurs activités sur les eaux usées, avec des concentrations de certains médicaments jusqu'à cinq fois plus élevées dans les effluents des usines de traitement desservant les installations pharmaceutiques. Malgré ces preuves alarmantes, les efforts visant à réglementer cette pollution se heurtent à une résistance de la part des puissantes industries pharmaceutiques et de l'eau. Le lobbying agressif de ces acteurs économiques a déjà entravé les tentatives européennes visant à imposer des limites environnementales contraignantes pour le 17-bêta-estradiol, l'éthinylestradiol et le diclofénac en 2012. Cependant, un nouvel espoir émerge avec l'intervention de l'ICCM. Cette organisation, en mettant en lumière les enjeux de la pollution pharmaceutique à l'échelle mondiale, contribue à équilibrer la balance du pouvoir et à sensibiliser davantage à cette problématique. Face à cette situation, il est clair que la responsabilisation des sociétés pharmaceutiques en matière environnementale ne sera pas facile. Les intérêts financiers en jeu font de la prévention de la pollution pharmaceutique un défi complexe. Toutefois, l'implication de l'État et l'appui des mouvements sociaux et des médias sont des leviers essentiels pour exercer une pression efficace sur ces entreprises et les inciter à adopter des pratiques plus durables. (310,322)

La lutte contre la pollution, d'après les Nations Unies, repose sur trois piliers : informer sur les problématiques environnementales, éduquer sur les solutions existantes et mobiliser les acteurs influents. Dans un contexte où les préoccupations environnementales sont croissantes, les entreprises doivent réévaluer leur stratégie et adopter un modèle économique respectueux de l'environnement. Ce n'est pas seulement une question d'éthique ou de responsabilité sociale, mais également un levier de croissance économique, car une entreprise engagée en faveur de l'environnement peut accroître son attractivité et sa compétitivité.

La transparence concernant l'impact environnemental des entreprises à travers les rapports RSE (Responsabilité Sociétale des Entreprises) fiables et comparables rassure les investisseurs souhaitant financer des projets respectueux de l'environnement. Cette transparence joue un rôle crucial également auprès des consommateurs qui attendent des entreprises qu'elles s'investissent dans la cause environnementale notamment en travaillant avec des acteurs respectueux de l'environnement. Une communication transparente est donc nécessaire pour répondre aux attentes des parties prenantes et bénéficier d'une visibilité complète de leur activité. Les patients recherchent des produits respectueux de l'environnement. Ainsi, l'engagement écologique d'une entreprise devient un critère déterminant pour sa prospérité. Cette transparence permet indirectement d'améliorer les performances.

De plus, la transparence passe également par l'information donnée aux collaborateurs et elle est un puissant moteur d'engagement. En démontrant qu'il est possible de combiner succès économique et respect de l'environnement, une entreprise peut encourager ses employés à adopter des comportements plus écologiques. Le soutien et la reconnaissance des efforts des employés pour réduire leur empreinte carbone professionnelle, par exemple, est une méthode efficace pour les sensibiliser aux enjeux environnementaux. La communication transparente sur les engagements et actions écologiques internes est essentielle pour sensibiliser les parties prenantes à ces questions. L'entreprise peut mettre en place une newsletter interne présentant ses engagements écologiques, offrant des conseils pour adopter des pratiques respectueuses de l'environnement au travail, ainsi que des témoignages de collaborateurs impliqués dans des projets écologiques.

L'amélioration de la performance globale des entreprises est, de plus, mise en avant en prêtant attention à leur empreinte environnementale, notamment au sein de leur chaîne d'approvisionnement et de production, les entreprises peuvent améliorer leurs performances économiques, environnementales et sociales. Elles deviennent plus compétitives, elles anticipent les risques et répondent aux attentes des parties prenantes. (323–328)

De plus en plus d'entreprises prennent leurs responsabilités environnementales à cœur et rendent leur mode de production plus respectueux de l'environnement. La sélection de matières premières à faible impact environnemental dès le début de la production est une démarche essentielle pour promouvoir la durabilité dans les industries chimiques et pharmaceutiques. En adoptant une approche de chimie verte, les entreprises s'engagent à réduire leur empreinte

écologique en minimisant l'utilisation de substances dangereuses et en intégrant des considérations environnementales à toutes les étapes du cycle de vie des produits.

La chimie verte repose sur douze principes directeurs qui guident la conception de produits et de procédés chimiques plus respectueux de l'environnement. Ces principes incluent la prévention des déchets, l'utilisation de catalyseurs, la conception pour la dégradation, et bien d'autres encore. En adoptant ces principes, les entreprises peuvent réduire la quantité de déchets générés et minimiser les risques pour la santé humaine et l'environnement.

Un exemple concret de l'application de la chimie verte est la synthèse de l'ibuprofène, anti-inflammatoire non stéroïdien. En utilisant des procédés catalytiques en trois étapes, les chercheurs ont réussi à réduire considérablement la production de déchets associée à la fabrication de ce médicament. Cette approche démontre les avantages économiques et environnementaux de la chimie verte dans l'industrie pharmaceutique.

En fin de compte, la chimie verte représente une rupture avec les pratiques du passé en faveur d'une approche plus durable de la conception des produits chimiques. En intégrant des considérations de sécurité et d'environnement dès la conception, les entreprises peuvent contribuer à une chimie plus respectueuse de l'environnement et de la société, tout en restant compétitives sur le marché mondial. (137,329,330)

Enfin, à l'échelle de l'Europe, les effluents de la fabrication de médicaments ne représentent que 2 % des produits pharmaceutiques présents dans l'environnement en Europe car ils sont gérés efficacement. Cependant, plusieurs initiatives ont été prises pour assurer des médicaments génériques et biosimilaires sûrs et efficaces et des médicaments de haute qualité sans rejeter de composants nocifs dans l'environnement par les directeurs de l'Association de l'industrie européenne de l'automédication (AESGP), de la Fédération européenne des industries et associations pharmaceutiques (EFPIA) et de l'Association européenne des médicaments génériques et des biosimilaires (EGA), tel que le cadre Eco-Pharmaco-Stewardship (un programme de gestion des risques environnementaux) avec le projet iPIE de l'Innovative Medicines Initiative (310) et le projet PREMIER – Prioritisation and Risk Evaluation of Medicines In the Environment (lancé en 2020). Ces deux projets ont été lancés pour identifier les ingrédients pharmaceutiques actifs les plus susceptibles de présenter un risque pour l'environnement. (331)

Le projet iPiE (Intelligent Pharmaceutical Ingredients Extraction), développé par l'IMI (Innovative Medicines Initiative) de l'Union Européenne et de l'industrie pharmaceutique, vise à combler cette lacune. iPiE a créé une suite de données, d'outils et de modèles pour aider les chercheurs à évaluer les médicaments les plus susceptibles de pénétrer dans l'environnement et ceux qui pourraient être nocifs pour la faune et les écosystèmes. Ces informations sont essentielles pour prioriser les médicaments nécessitant une évaluation des risques environnementaux. L'objectif global de l'iPiE est d'améliorer la compréhension des risques environnementaux des ingrédients pharmaceutiques actifs afin de promouvoir une utilisation plus sûre et durable des médicaments. (332)

Le projet PREMIER regroupe une association multidisciplinaire de 25 partenaires du secteur public et privé, visant à promouvoir un avenir durable en gérant de manière proactive l'impact environnemental des médicaments. Il vise à créer un système d'information et d'évaluation pour identifier et traiter les risques environnementaux des médicaments, notamment ceux pour lesquels les données sont limitées. L'objectif est d'intégrer les considérations environnementales dès les premières phases du développement des médicaments pour les rendre plus écologiques. À terme, le projet ambitionne d'établir une nouvelle norme européenne pour la protection de l'environnement et de rassurer les patients et la société sur la sécurité environnementale des médicaments. Ce projet de l'Innovative Medicines Initiative (IMI) est une collaboration entre l'industrie pharmaceutique, les organismes de recherche académique et les autorités réglementaires européennes. (333)

De plus, le prochain partenariat intersectoriel d'innovation en santé (IHI – Innovative Health Initiative) offre également l'opportunité d'envisager de futurs projets visant à améliorer les impacts environnementaux.

L'industrie pharmaceutique européenne ne se contente pas de lancer des projets, elle met également en œuvre des initiatives continues pour réduire les rejets des usines de fabrication en partageant les meilleures pratiques. Les industries identifient les besoins d'amélioration à travers une approche basée sur les risques et ils interviennent si nécessaire. Pour cela, une « échelle de maturité » a été créée et le guide de gestion responsable des effluents de fabrication Inter-Association Initiative on Pharmaceuticals in the Environment Task Force, afin d'aider les entreprises et leurs fournisseurs à évaluer et à améliorer constamment leurs performances. (301,332,334,335)

L'amélioration des performances globales des entreprises passe par une attention accrue à leur empreinte environnementale. Des initiatives comme le cadre Eco-Pharmaco-Stewardship et les projets iPIE et PREMIER démontrent que l'industrie pharmaceutique commence à intégrer les considérations environnementales dès les premières phases du développement des médicaments. Ces projets visent à évaluer et à réduire les risques environnementaux des ingrédients pharmaceutiques actifs, promouvant ainsi une utilisation plus sûre et durable des médicaments. La responsabilité environnementale des sociétés pharmaceutiques nécessite une action concertée et continue. Bien que des progrès aient été réalisés, il reste encore beaucoup à faire. La collaboration entre les gouvernements, les organisations internationales, les industries et les consommateurs est essentielle pour garantir que les pratiques durables deviennent la norme et non l'exception. Mais de plus en plus des entreprises s'engagent dans les projets environnementaux comme AstraZeneca avec la gestion de l'eau.

## **2) Engagement d'une entreprise dans la pollution de l'eau : exemple d'AstraZeneca**

Des multinationales ont créé leurs propres mesures pour réduire leur impact environnemental. AstraZeneca s'est engagé de longue date à gérer de manière proactive les risques environnementaux associés à la fabrication de médicaments et aux produits destinés aux patients. L'entreprise respecte le Programme de Développement Durable des Nations Unies à l'horizon 2030. En l'absence de législation pour contrôler les rejets des sites de production et la gestion de l'eau, l'entreprise a volontairement élaboré ses propres procédures de gestion, par exemple, des limites de concentration médicamenteuse pour assurer la sécurité des milieux aquatiques. (322)

L'entreprise s'engage à une utilisation responsable de l'eau dans ses installations, en mettant en œuvre une stratégie de gestion de l'eau de 2015 à 2025. Leur objectif est de réduire la consommation d'eau tout en soutenant la croissance de l'entreprise, en appliquant des normes strictes pour éviter la pollution de l'eau et en encourageant des pratiques durables dans leur chaîne d'approvisionnement. Malgré une prévision de doublement des revenus, ils visent à maintenir leur consommation d'eau au niveau de 2015 jusqu'en 2025. Pour atteindre cet objectif, treize de leurs sites ont déjà entrepris des évaluations d'efficacité de l'eau, bénéficiant d'un fonds de 11 millions de dollars pour des projets d'amélioration. AstraZeneca accorde la priorité aux projets d'efficacité de l'eau dans les régions où l'eau est rare. En 2021, leur consommation d'eau était inférieure de 17 % à celle de 2015. Ils utilisent une méthodologie standard, en se basant sur

l'outil de filtrage des risques du WWF, pour évaluer et gérer les risques liés à l'eau et au changement climatique. En partenariat avec le WWF, ils analysent les risques liés à l'eau afin de renforcer leur programme de gestion. À long terme, leur but est de mettre en place des objectifs scientifiques pour une gestion durable des ressources en eau. (336,337)

Concernant l'approvisionnement, l'entreprise favorise la durabilité de ses activités en travaillant avec des fournisseurs partageant ses valeurs. Ils évaluent régulièrement leurs fournisseurs pour s'assurer qu'ils respectent des normes élevées en matière de développement durable, notamment en ce qui concerne la consommation d'eau. Ils utilisent un guide et un cadre de développement durable pour définir des attentes claires et encourager les bonnes pratiques chez leurs partenaires. Ils évaluent également leurs fournisseurs clés, représentant une part importante de leurs dépenses, pour leur transparence et leurs efforts d'efficacité de l'eau, et ils partagent les meilleures pratiques avec eux. En collaboration avec d'autres acteurs du secteur pharmaceutique, ils renforcent la gestion de l'eau dans leur chaîne d'approvisionnement et soutiennent les fournisseurs en matière de gestion des risques liés à l'eau. (336)

Il est également essentiel de maintenir la qualité de l'eau en minimisant les risques liés aux produits pharmaceutiques dans l'environnement. L'entreprise utilise une méthodologie d'évaluation des risques pour établir des concentrations de rejet sûres, surveillent et rapportent annuellement leurs normes de rejet, et ajustent leur évaluation en fonction des nouvelles preuves scientifiques grâce à l'écopharmacovigilance. Leurs objectifs environnementaux pour 2025 sont bien avancés, avec 100 % de conformité pour les rejets de substances pharmaceutiques actives des sites AstraZeneca et 90 % de conformité pour les rejets des fournisseurs directs en 2021. (336)

L'entreprise est pionnière dans la gestion des questions environnementales, publiant des objectifs de limites de rejet pour leurs installations, ainsi que des données d'évaluation des risques environnementaux et une approche d'écopharmacovigilance (EPV). L'EPV surveille les données émergentes sur l'exposition et les effets des médicaments. Dans le cadre de l'EPV, AstraZeneca effectue une recherche trimestrielle dans la littérature scientifique pour détecter les résidus environnementaux de leurs substances pharmaceutiques actives. Le tableau de bord EcoPharmacoVigilance présente ces données en relation avec les PNEC. Ils s'engagent à la transparence en fournissant des résumés des risques environnementaux liés à leurs ingrédients pharmaceutiques actifs. Ces résumés sont basés sur des données environnementales provenant de demandes d'autorisation de mise sur le marché et de la littérature scientifique crédible. Le

risque environnemental est évalué en comparant la concentration environnementale estimée (CEE) à la concentration estimée sans effet (CESE). Ces concentrations de référence environnementales et ces concentrations maximales tolérables sont dérivées à l'aide d'approches similaires aux normes de qualité environnementale élaborées dans le cadre de la directive-cadre sur l'eau (338). Les concentrations sont établis pour 42 ingrédients pharmaceutiques actifs de l'entreprise. La plupart du temps, les substances pharmaceutiques active ne sont pas détectées dans l'environnement ou présentent un risque environnemental faible ou insignifiant. Cependant, dans des régions où le traitement des eaux usées est insuffisant et où les populations sont élevées, certains risques environnementaux peuvent être présents. L'EPV surveille les facteurs tels que l'augmentation de la population mondiale et l'évolution de l'épidémiologie des maladies pour évaluer les risques futurs. (322,337,336,339)

La gestion efficace de la consommation d'eau et la préservation de sa qualité sont des mesures cruciales, mais elles ne suffisent pas à elles seules pour protéger une entreprise contre les risques liés à l'eau. Ainsi, il est crucial de rechercher des solutions pour atténuer ces risques dans les régions où l'entreprise est implantée, par exemple, à Chennai, où les autorités ont annoncé avoir atteint le "Jour Zéro" en raison de la combinaison de pénuries d'eau croissantes et d'inondations graves. Une collaboration avec l'Environmentalist Foundation of India depuis 2019 est mise en place pour restaurer les lacs et les étangs locaux. Des projets similaires sont également envisagés pour l'avenir. Ces initiatives témoignent de l'engagement des employés et bénéficient à la communauté en rechargeant les nappes phréatiques et en réduisant les risques d'inondation. Il est important de soutenir l'action collective et les innovations au niveau des bassins versants pour atteindre les objectifs futurs en matière de gestion de l'eau et de réduction des risques, tant pour l'entreprise que pour les communautés locales. (336)

De plus, le développement des médicaments a un impact important sur l'utilisation de l'eau, depuis la conception jusqu'à l'expiration des brevets. En devenant des génériques, les médicaments continuent d'être produits selon les processus initiaux, soulignant ainsi l'importance d'intégrer des pratiques efficaces en matière d'eau dès le début. Les analyses du cycle de vie des produits révèlent que, la fabrication des ingrédients pharmaceutiques actifs a un impact significatif sur l'empreinte hydrique d'un médicament. Pour améliorer l'efficacité de l'utilisation des ressources pendant le développement des substances pharmaceutiques actives, une mesure appelée intensité de masse des processus est utilisée. Cette mesure, développée par l'American Chemical Society Green Chemistry Institute et adoptée par AstraZeneca en 2010, évalue la durabilité des produits en termes d'utilisation des ressources, notamment l'eau. Le PMI (process

mass intensity) se calcule en kilogrammes de matières premières, y compris l'eau, nécessaires à la production d'un kilogramme de substances pharmaceutiques actives. Un PMI plus bas indique une utilisation plus efficace des matières premières et de l'eau. AstraZeneca vise à ce que 90 % des nouvelles synthèses de substances pharmaceutiques actives atteignent les objectifs d'efficacité des ressources d'ici 2025. (336)

A propos des déchets provenant de la fabrication de médicaments, ils peuvent constituer un problème local et intermittent, mais leur gestion est sous le contrôle de l'entreprise, ce qui en fait une priorité. Même en l'absence ou avec peu de réglementations régionales, ils mettent en place un programme de décharge sécurisée des substances pharmaceutiques actives pour leurs sites de production et ceux de leurs fournisseurs. Ils sont transparents quant à leur approche méthodologique et aux objectifs de concentration de rejet fixés pour les substances pharmaceutiques actives. En outre, ils suivent les principes du document d'orientation technique de l'Inter Associations Initiative (IAI) sur la gestion responsable des effluents de fabrication. À chaque substance pharmaceutique active est attribuée deux concentrations de rejet : une pour une exposition à long terme, appelée concentration environnementale de référence, et une pour une exposition à court terme, dénommée concentration maximale tolérable. En cas de dépassement de l'une de ces concentrations de référence, un site mène une enquête approfondie et met en œuvre les actions correctives nécessaires. Des objectifs mesurables sont établis concernant les rejets de substances pharmaceutiques et sont rendus compte dans leur rapport annuel de développement durable. (339,340)

L'entreprise collabore également avec des experts universitaires pour développer de nouveaux outils et connaissances sur les risques environnementaux des produits pharmaceutiques. Ils soutiennent également la formation des jeunes scientifiques dans ce domaine en finançant une dizaine de doctorants en partenariat avec UK Research Innovation. Ces chercheurs travaillent sur des questions cruciales pour la préservation de l'environnement. Le but est de faire avancer la science de l'évaluation du potentiel d'impact environnemental (PIE) et continuer de publier des recherches scientifiques dans ce domaine. (339)

L'engagement progressif des entreprises dans les causes environnementales, et en particulier dans la lutte contre la pollution de l'eau, constitue un levier essentiel pour l'amélioration des normes écologiques au sein de l'industrie. Cette prise de conscience collective et les actions concrètes qui en découlent permettent non seulement de réduire l'impact environnemental de leurs activités, mais aussi de créer un effet d'entraînement bénéfique pour l'ensemble du secteur. En adoptant des pratiques durables et en investissant dans des technologies propres, les entreprises peuvent non seulement préserver les ressources naturelles pour les générations futures, mais également établir de nouvelles références en matière de responsabilité environnementale, incitant ainsi d'autres acteurs à suivre le mouvement vers un avenir plus vert et plus respectueux de notre planète.

## **IV) Perspectives d'améliorations dans la recherche en écotoxicologie**

### **1) Augmentation de la diversité des substances étudiées**

L'augmentation de la diversité des substances étudiées en écotoxicologie et pharmacocinétique est essentielle pour mieux comprendre et atténuer les impacts environnementaux des médicaments et autres produits chimiques. Actuellement, les recherches se concentrent non seulement sur les composés parentaux, mais aussi sur leurs métabolites et produits de dégradation, qui peuvent présenter des niveaux de toxicité inattendus ou supérieurs à ceux des substances d'origine (341). En outre, il est crucial de prendre en compte les mélanges complexes de substances auxquels les organismes sont exposés, plutôt que de se limiter à l'étude de substances isolées. Les effets des cocktails de résidus chimiques peuvent être synergiques ou antagonistes (342,343). Un mélange de deux substances chimiques peut avoir un effet toxique plus élevé que la somme des effets toxiques de chaque substance prise séparément, phénomène connu sous le nom de synergie ; à l'inverse, certaines substances peuvent interagir de manière à réduire mutuellement leur toxicité, phénomène connu sous le nom d'antagonisme. Cette approche est fondamentale pour évaluer correctement les risques environnementaux et pour élaborer des stratégies de gestion plus efficaces.

### **2) Reproductibilité des études d'écotoxicologie**

Un défi crucial réside dans la normalisation des unités lors de la déclaration des données d'occurrence afin d'éviter les erreurs d'interprétation et de comparaison entre les études. En effet, l'utilisation incohérente des unités de mesure peut entraîner des divergences significatives dans les résultats, rendant difficile l'évaluation précise des niveaux de contamination et des risques associés. Par exemple, des études pourraient rapporter les concentrations de contaminants en microgrammes par litre ( $\mu\text{g/L}$ ) alors que d'autres utilisent des nanogrammes par litre ( $\text{ng/L}$ ), ce qui complique la comparaison directe des données sans conversion appropriée. Pour remédier à ce problème, il est essentiel d'adopter des normes communes et de les suivre rigoureusement dans toutes les publications.

De plus, l'omission d'informations critiques dans les articles de recherche et les différences entre les données de laboratoire et celles obtenues sur le terrain soulignent l'importance d'intégrer des lignes directrices de validation des méthodes d'analyse chimique pour garantir la fiabilité des

résultats. Souvent, les études en laboratoire sont menées dans des conditions contrôlées qui ne reflètent pas nécessairement les complexités du milieu naturel. Par conséquent, les résultats de laboratoire peuvent ne pas être entièrement représentatifs des situations réelles sur le terrain. L'élaboration et l'adoption de protocoles standardisés pour la validation des méthodes analytiques permettent de s'assurer que les données obtenues sont robustes, reproductibles et comparables entre différentes études et contextes.

Un débat persistant concerne également la reproductibilité des études écotoxicologiques sur les produits pharmaceutiques, mettant en lumière la nécessité d'un consensus dans la littérature pour guider les politiques de protection de l'environnement. En outre, l'amélioration des méthodes d'analyse, telles que la mesure des concentrations internes dans le biote et l'utilisation de techniques avancées comme la spectrométrie de masse à haute résolution, est recommandée pour une meilleure caractérisation des contaminants. La reproductibilité est un pilier de la recherche scientifique, et son absence peut saper la confiance dans les conclusions tirées des études. Les variations dans les conditions expérimentales, les protocoles utilisés et les spécificités des espèces étudiées peuvent tous contribuer à des résultats divergents. Un consensus sur les méthodes et les critères d'évaluation doit être établi pour fournir des bases solides sur lesquelles fonder les décisions politiques et réglementaires. (99)

L'adoption de normes de mesure cohérentes, la validation rigoureuse des méthodes analytiques, l'établissement de consensus pour la reproductibilité des études et l'amélioration des techniques d'analyse sont des étapes essentielles pour avancer dans cette voie. Une meilleure compréhension et gestion des contaminants environnementaux peuvent mener à des politiques de protection de l'environnement plus efficaces, assurant ainsi la préservation de la santé des écosystèmes et des populations humaines.

### **3) Développement de méthodes d'analyse plus sensibles et spécifiques**

Le développement de méthodes d'analyse plus sensibles et spécifiques est crucial pour détecter les résidus de médicaments à des niveaux extrêmement bas.

La spectrométrie de masse à haute résolution offre une sensibilité et une spécificité accrues, permettant de détecter et de quantifier des contaminants à des niveaux très faibles et d'identifier de nouvelles substances potentiellement dangereuses. L'amélioration des méthodes d'analyse,

telles que la mesure des concentrations internes dans le biote et l'utilisation de la spectrométrie de masse à haute résolution, est recommandée pour une meilleure caractérisation des contaminants. La mesure des concentrations internes permet de mieux comprendre l'absorption, la distribution et les effets des contaminants au sein des organismes vivants, offrant ainsi une perspective plus détaillée et précise sur les impacts écotoxicologiques.

Parmi les techniques les plus avancées, la chromatographie liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (HPLC-MS/MS) se distingue par sa capacité à séparer et identifier précisément les composants d'échantillons complexes, offrant une sensibilité et une spécificité remarquables ce qui la rend particulièrement utile pour la surveillance des résidus de médicaments dans les matrices environnementales telles que l'eau, le sol et les sédiments. En séparant les différents composants d'un échantillon avant de les analyser par spectrométrie de masse, la HPLC-MS/MS permet de détecter des substances à des concentrations extrêmement faibles avec une grande précision.

Parallèlement, le développement de biomarqueurs spécifiques permet une détection précoce de l'exposition aux résidus de médicaments. En utilisant des approches avancées telles que la protéomique, la métabolomique et la transcriptomique, les scientifiques peuvent identifier des indicateurs biologiques précis qui signalent la présence de ces résidus avant même l'apparition de tout effet toxique visible. Ces biomarqueurs peuvent inclure des protéines spécifiques, des métabolites ou des changements dans l'expression des gènes qui sont directement liés à l'exposition aux contaminants.

Ces avancées technologiques et méthodologiques sont essentielles pour la sécurité environnementale, mais aussi pour la protection de la santé publique. En permettant une détection plus précoce et plus précise des résidus de médicaments et autres contaminants, elles offrent des outils puissants pour surveiller et minimiser les risques associés à ces substances. En fin de compte, ces développements contribuent à la création de politiques et de réglementations plus informées et efficaces pour protéger l'environnement et la santé humaine.

(344–346)

#### **4) Études à long terme et à grande échelle**

Les études à long terme et à grande échelle jouent un rôle crucial dans la compréhension des interactions complexes entre les activités humaines et les écosystèmes naturels. En suivant les populations et les communautés écologiques sur des périodes prolongées, ces recherches permettent de détecter des tendances subtiles et des changements évolutifs qui ne sont pas toujours visibles à court terme. Elles révèlent également des effets subtils, tels que des altérations comportementales, reproductives et physiologiques, ainsi que des altérations génétiques sur plusieurs générations, offrant ainsi une perspective à long terme sur les impacts environnementaux.

Les études de terrain à grande échelle complètent les données expérimentales en laboratoire en permettant d'évaluer les effets des perturbations dans des conditions environnementales réelles. Cela inclut la prise en compte des interactions complexes entre les différentes espèces, les variations climatiques et les pressions anthropiques. En intégrant ces observations sur le terrain avec les résultats des études à long terme, les chercheurs peuvent obtenir une vision plus complète des impacts environnementaux, ce qui est essentiel pour élaborer des stratégies de gestion et de conservation efficaces.

Cette approche intégrée fournit une base solide pour formuler des recommandations pratiques en matière de gestion des écosystèmes, notamment en ce qui concerne la protection des habitats, la restauration des écosystèmes dégradés et la régulation des activités humaines. En outre, elle contribue à garantir la durabilité des services écosystémiques dont dépendent les sociétés humaines, tels que la purification de l'eau, la pollinisation des cultures et la régulation du climat. Ainsi, les études à long terme et à grande échelle sont essentielles pour assurer la santé et la résilience des écosystèmes dans un monde en constante évolution. (347–351)

#### **5) Intégration de nouveaux modèles biologiques et écologiques**

L'intégration de nouveaux modèles biologiques et écologiques dans la recherche scientifique est essentielle pour mieux comprendre les écosystèmes. En utilisant une variété d'espèces modèles, notamment celles représentatives des écosystèmes locaux, les scientifiques obtiennent des informations plus précises sur les processus écologiques. Par exemple, étudier des plantes ou des animaux courants dans un écosystème spécifique permet de mieux comprendre leur

comportement, leur physiologie et leurs interdépendances. Cette approche nécessite de prendre en compte les interactions trophiques et les effets indirects sur les réseaux alimentaires. Ces interactions, comme la prédation et la compétition pour les ressources, sont cruciales pour la structure et la stabilité des écosystèmes. En les étudiant, les chercheurs peuvent mieux prévoir les réactions des populations aux changements environnementaux, tels que le changement climatique ou la perte d'habitat.

Des études récentes ont souligné l'importance de comprendre les effets indirects des perturbations sur les réseaux alimentaires, souvent négligés mais significatifs pour la dynamique des populations et la structure de l'écosystème. De plus, des recherches sur les interactions prédateur-proie dans les écosystèmes côtiers montrent que les changements dans les populations d'espèces clés peuvent avoir des répercussions en cascade sur l'ensemble de l'écosystème. En intégrant ces découvertes dans les modèles écologiques, les scientifiques peuvent mieux prédire les effets des perturbations environnementales et élaborer des stratégies de conservation plus efficaces.

En résumé, l'intégration de nouveaux modèles biologiques et écologiques, tout en tenant compte des interactions trophiques et des effets indirects, est cruciale pour une compréhension approfondie des écosystèmes. En combinant des approches expérimentales et de modélisation, les chercheurs peuvent grandement contribuer à la préservation et à la gestion durable de la biodiversité mondiale. (352,353)

## **6) Approches multi-échelles**

L'approche multi-échelles en écologie est une méthode fondamentale pour comprendre les interactions complexes entre les organismes et leur environnement. Cette approche implique d'examiner les effets des phénomènes à différentes échelles, allant de la molécule individuelle jusqu'aux écosystèmes entiers (354,349). En ce qui concerne les résidus de médicaments, cette approche permet de comprendre comment ces substances peuvent influencer les organismes à différents niveaux d'organisation biologique.

Au niveau moléculaire, des études peuvent être menées pour comprendre les mécanismes d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion des résidus de médicaments dans les organismes. Des techniques telles que la spectroscopie de masse et la modélisation

moléculaire peuvent être utilisées pour étudier les interactions entre les médicaments et les protéines, les lipides et les acides nucléiques au niveau cellulaire (355).

À une échelle plus élevée, les effets des résidus de médicaments sur les populations peuvent être évalués. Cela peut inclure des études sur la dynamique des populations, la génétique des populations et les effets sur la diversité génétique (356). Les modèles mathématiques de dynamique des populations peuvent être utilisés pour prédire comment les variations dans l'exposition aux résidus de médicaments peuvent affecter la taille et la structure des populations au fil du temps (357).

À une échelle encore plus large, les effets des résidus de médicaments sur les communautés et les écosystèmes entiers peuvent être étudiés. Cela pourrait impliquer des évaluations des interactions trophiques, des flux d'énergie et de matière, ainsi que des changements dans la structure et la fonction des écosystèmes (358). Des outils tels que les modèles de réseaux trophiques et les modèles de flux d'énergie peuvent être utilisés pour prédire comment les résidus de médicaments peuvent perturber les écosystèmes et altérer leur fonctionnement.

En résumé, l'approche multi-échelles en écologie fournit un cadre robuste pour étudier les effets des résidus de médicaments sur les organismes et les écosystèmes. En utilisant des modèles mathématiques et informatiques, les chercheurs peuvent prédire les impacts écologiques potentiels de ces substances à différentes échelles d'organisation biologique.

## **7) Considération des variations spatio-temporelles**

L'évaluation de l'impact écotoxicologique nécessite une considération approfondie des variations spatio-temporelles. Les concentrations de résidus varient significativement selon les saisons et les régions géographiques, influencées par des facteurs tels que la consommation fluctuante de médicaments, les conditions hydrologiques saisonnières et les différences dans les pratiques de traitement des eaux usées. Par exemple, la consommation accrue de médicaments contre les infections respiratoires en hiver et les régimes de précipitations affectant les débits des rivières contribuent à des variations saisonnières notables (232,359).

Par ailleurs, les dynamiques hydrologiques et climatiques jouent un rôle crucial dans la distribution et la transformation de ces résidus. Les cycles de précipitations, les températures de l'eau et les régimes de flux des cours d'eau influencent non seulement la dilution et la dispersion des contaminants, mais également leur biodégradation. Les changements climatiques, avec

leurs impacts sur les régimes de précipitations et les températures, ajoutent une couche supplémentaire de complexité, modifiant les schémas de pollution de manière souvent imprévisible (358,360). Il est essentiel d'intégrer ces dynamiques dans les études écotoxicologiques pour élaborer des stratégies de gestion efficaces, visant à minimiser l'impact de ces polluants sur les écosystèmes aquatiques. En tenant compte des variations saisonnières et géographiques ainsi que des effets des changements climatiques, les chercheurs peuvent mieux comprendre la répartition des contaminants, leurs effets sur les organismes aquatiques et les écosystèmes, et formuler des recommandations plus ciblées pour la gestion et la prévention de la pollution.

## **8) Collaboration interdisciplinaire et partage de données**

La collaboration interdisciplinaire entre toxicologues, écologistes, chimistes et autres experts est essentielle pour aborder les défis complexes en toxicologie environnementale. En combinant les connaissances des toxicologues sur les effets nocifs des substances chimiques, les compétences des écologistes en matière d'interactions entre organismes et environnement, et l'expertise des chimistes dans l'analyse des propriétés des substances, il est possible de développer des modèles plus complets et précis pour évaluer les risques environnementaux. Cette approche intégrée permet d'améliorer la compréhension des interactions entre les contaminants et les écosystèmes grâce à une collaboration multidisciplinaire pour évaluer les impacts biologiques, écologiques et chimiques. Par ailleurs, le partage de données et les bases de données ouvertes entre ces différents acteurs jouent un rôle vital dans cette dynamique. Des ressources comme ToxCast (361,362) et Tox21 (363) fournissent des informations détaillées sur les effets des substances chimiques, facilitant ainsi la comparaison des résultats et l'application de méta-analyses pour identifier des tendances générales. Le partage de données encourage également l'innovation et la transparence, permettant aux chercheurs du monde entier, y compris ceux des pays en développement, d'accéder à des ensembles de données normalisés et de poser de nouvelles questions de recherche sans avoir à collecter leurs propres données. Ainsi, la collaboration interdisciplinaire et le partage de données renforcent la qualité et l'impact des recherches en toxicologie environnementale, contribuant à une meilleure protection de la santé humaine et environnementale. (364–366)

## **9) Évaluation des risques et développement de politiques**

L'évaluation des risques et le développement de politiques pour la gestion des résidus de médicaments dans l'environnement sont des éléments fondamentaux pour garantir la santé publique et la préservation de l'écosystème. Ce processus complexe nécessite une approche méthodique et réfléchie, impliquant le développement de politiques robustes et l'adoption de méthodologies d'évaluation des risques avancées.

Premièrement, pour évaluer les risques associés aux résidus de médicaments, il est crucial de développer des méthodologies robustes qui prennent en compte les incertitudes inhérentes aux données disponibles. Ces incertitudes peuvent découler de divers facteurs, tels que les variations dans les concentrations de résidus, les conditions environnementales changeantes et les différences dans la sensibilité des espèces. Une approche recommandée consiste à utiliser des modèles probabilistes pour quantifier ces incertitudes et fournir des estimations de risque plus précises. (367)

De plus, étant donné que les résidus de médicaments sont souvent présents dans l'environnement sous forme de mélanges complexes, il est essentiel d'évaluer les effets combinés de ces substances. Les méthodologies telles que les modèles d'additivité, de synergie et d'antagonisme sont utilisées pour évaluer ces interactions. Des approches telles que le modèle de concentration additive (CA) et le modèle d'action indépendante sont particulièrement utiles pour évaluer les effets combinés de manière précise. (368)

En outre, pour informer et conseiller efficacement les décideurs politiques sur la réglementation des résidus de médicaments, il est impératif de baser ces politiques sur des preuves scientifiques solides. Cela nécessite la réalisation d'études épidémiologiques rigoureuses et de recherches en toxicologie environnementale, ainsi que l'utilisation de méta-analyses et de revues systématiques pour établir des seuils de sécurité et des lignes directrices. (358)

Pour influencer les décisions politiques, il est également essentiel que les scientifiques communiquent efficacement leurs résultats de recherche aux décideurs. Cela peut être réalisé grâce à des rapports de synthèse, des résumés exécutifs et des présentations lors de réunions politiques, mettant en évidence les implications politiques des résultats et fournissant des recommandations pratiques basées sur des données scientifiques solides. (369)

En développant des méthodologies d'évaluation des risques plus robustes et en fournissant des conseils scientifiques éclairés aux décideurs politiques, il est possible de mieux gérer les résidus de médicaments dans l'environnement, ce qui contribue à la protection de la santé publique et de l'écosystème à long terme.

## **10) Appréciation des doses-réponses non monotones**

La prise en compte des doses-réponses non monotones dans l'évaluation du risque toxique constitue un enjeu majeur pour les autorités réglementaires et les chercheurs en toxicologie. Cette approche, préconisée par plusieurs auteurs et soutenue par un groupe d'experts, propose d'intégrer un nombre plus important de doses testées dans les protocoles réglementaires, tout en envisageant une possible réduction du nombre d'animaux par groupe. Si cette proposition était adoptée par les instances réglementaires internationales, elle permettrait une meilleure appréciation des effets biologiques, notamment ceux qui peuvent survenir à des doses faibles et qui ne sont pas traditionnellement pris en compte dans les évaluations toxicologiques standardisées.

La reconnaissance croissante des effets des faibles doses et des réponses biologiques non monotones dans la littérature scientifique conduit à un consensus émergent pour les inclure dans les études réglementaires. Cela remet en question le concept traditionnel de la relation dose-effet et soulève des interrogations sur la capacité à déterminer des courbes dose-réponse, avec ou sans seuil, qui servent de fondement à l'évaluation toxicologique depuis des décennies.

La découverte de la perturbation endocrinienne associée à de nombreux produits chimiques préalablement évalués selon des critères conventionnels soulève la nécessité d'élargir les procédures d'évaluation de la toxicité des nouvelles molécules avant leur mise sur le marché, ainsi que de revoir l'évaluation de certaines molécules anciennes suspectées d'être des perturbateurs endocriniens. Cette démarche impliquerait notamment d'inclure les faibles doses dans les protocoles réglementaires d'évaluation toxicologique et de réviser les lignes directrices de l'OCDE. De plus, il est crucial de reconnaître que des effets biologiques considérés comme mineurs chez l'adulte peuvent avoir des conséquences graves à des périodes spécifiques de la vie, en particulier pendant la période périnatale.

Face aux avancées des connaissances scientifiques des dernières années, il est impératif que les stratégies d'évaluation toxicologique évoluent pour prendre en compte de manière spécifique

les composés pour lesquels la relation entre la dose et l'effet n'est pas linéaire. Cela nécessitera une révision en profondeur des pratiques réglementaires et des lignes directrices actuelles afin de garantir une évaluation plus précise et complète des risques pour la santé humaine et environnementale.

En mettant en œuvre ces améliorations, les études d'écotoxicologie seront mieux équipées pour comprendre et atténuer les impacts environnementaux des résidus de médicaments, contribuant ainsi à la protection de la biodiversité et de la santé des écosystèmes. (161,370)

Pour améliorer les études d'écotoxicologie relatives aux résidus de médicaments, une approche multidisciplinaire est essentielle. Il est impératif d'élargir la diversité des substances étudiées pour inclure non seulement les composés parentaux, mais également leurs métabolites et produits de dégradation, ainsi que les interactions potentielles entre les différentes substances. De plus, l'approche multi-échelles en écologie offre un cadre robuste pour comprendre les effets des résidus de médicaments sur les organismes et les écosystèmes, permettant d'étudier les mécanismes moléculaires, les effets sur les populations et les impacts sur les communautés et les écosystèmes entiers. En considérant les variations spatio-temporelles des concentrations de résidus, influencées par des facteurs saisonniers, géographiques et climatiques, les chercheurs peuvent mieux appréhender la distribution et les effets de ces substances dans l'environnement. De plus, la collaboration interdisciplinaire et le partage de données entre toxicologues, écologistes, chimistes et autres experts sont essentiels pour développer des modèles plus complets et précis, évaluer les risques environnementaux et formuler des politiques de gestion efficaces. Enfin, il est crucial d'intégrer la prise en compte des doses-réponses non monotones dans les évaluations de risques afin de garantir une protection adéquate de la santé humaine et environnementale tout au long du cycle de vie des produits pharmaceutiques. En intégrant ces considérations écotoxicologiques à la source, la réglementation peut non seulement protéger l'environnement, mais aussi améliorer la durabilité des pratiques pharmaceutiques, tout en contribuant à la sécurité à long terme des écosystèmes et des populations humaines.

## V) Évaluation des Risques Environnementaux dans les Autorisations de Mise sur le Marché des Médicaments

Il existe des études environnementales dans le cadre des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) des médicaments. En Europe, par exemple, l'évaluation de l'impact environnemental des médicaments fait partie des exigences pour l'obtention d'une AMM. Les lignes directrices pour l'évaluation des risques environnementaux des médicaments à usage humain sont fournies par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) *via* un guide mis à jour en 2024. Ces lignes directrices définissent les types d'études et de tests nécessaires pour évaluer les impacts environnementaux potentiels. (371)

Les demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments doivent inclure une évaluation des risques environnementaux (ERA). Cette évaluation vise à identifier les risques potentiels liés à l'utilisation du médicament, notamment en ce qui concerne sa libération dans l'environnement par les eaux usées, les résidus de fabrication et la gestion des déchets. L'ERA commence par estimer la concentration environnementale prévisible moyenne d'un principe actif sur le territoire. Cependant, cette estimation, étant très générale, ne peut pas anticiper des situations locales spécifiques, comme des rejets ponctuels d'usine ou l'inefficacité de certaines stations d'épuration. Cette mesure, jugée actuellement insuffisante et limitée aux nouveaux médicaments, est en cours de révision. (287,371)

L'évaluation des risques environnementaux se déroule en deux phases :

- **Phase I** : Identification des risques potentiels basés sur l'utilisation prévue du médicament et ses propriétés physico-chimiques. Si aucun risque n'est identifié, l'évaluation peut s'arrêter à cette phase.
- **Phase II** : Si des risques potentiels sont identifiés en Phase I, une évaluation plus détaillée est réalisée, incluant des tests écotoxicologiques et des études de modélisation pour prédire le comportement du médicament dans l'environnement dont une évaluation des risques spécifiques pour les propriétés « PBT » (Persistant, Bioaccumulable, Toxique). L'évaluation PBT concerne les propriétés intrinsèques du principe actif, pouvant être potentiellement nocives pour l'environnement indépendamment des niveaux d'exposition. (371)

Les tests écotoxicologiques nécessaires pour autoriser la mise sur le marché des substances pharmaceutiques (372) examinent les effets de ces substances sur la croissance des cyanobactéries, des algues vertes, ainsi que sur la croissance et la reproduction des invertébrés

et des poissons. Les données obtenues permettent de déterminer des concentrations estimées sans effet (PNEC) pour ces substances dans l'environnement. Des études récentes ont compilé des PNEC pour divers principes actifs pharmaceutiques (373,374). Les informations sur l'activité des substances pharmaceutiques actives chez l'homme et les prévisions d'absorption par les organismes aquatiques ont été utilisées pour établir des concentrations environnementales critiques (CEC) (375), sur la base de l'hypothèse que des concentrations plasmatiques proches des niveaux thérapeutiques humains pourraient entraîner des effets. Les PNEC et CEC servent à identifier les substances pharmaceutiques actives pouvant poser des problèmes dans certains environnements. (5)

En cas de risques environnementaux significatifs identifiés lors de l'évaluation, des mesures d'atténuation peuvent être nécessaires. Cela peut inclure la modification de la formulation du médicament, des recommandations spécifiques pour la gestion des déchets, ou des directives pour les professionnels de santé et les patients sur la réduction des rejets environnementaux. Actuellement, un problème environnemental ne bloque pas l'AMM, même si le médicament est très toxique pour l'environnement. Pour interdire les médicaments les plus préoccupants, les risques environnementaux doivent dépasser largement les bénéfices sanitaires. La réglementation européenne permet l'interdiction de mise sur le marché des médicaments vétérinaires en cas d'impact environnemental significatif, mais cela ne s'applique pas encore aux médicaments à usage humain. La législation actuelle impose aux entreprises pharmaceutiques d'évaluer théoriquement le risque environnemental (ERA) une seule fois avant l'approbation des médicaments, ou lorsqu'ils sont utilisés dans de nouvelles indications ou combinaisons. Le cadre ERA vise à étendre cette exigence. (137)

L'industrie pharmaceutique européenne estime que l'ERA devrait être révisée et, si nécessaire, mise à jour tout au long du cycle de vie d'un produit afin de refléter les dernières informations sur l'impact potentiel du médicament sur l'environnement. Toutefois, l'accent doit être mis sur les ingrédients pharmaceutiques actifs qui pénètrent dans l'environnement et non sur les médicaments, puisqu'une seule substance pharmaceutique active peut être utilisée dans plusieurs médicaments. Les ressources et les stratégies d'atténuation environnementale associées doivent être prioritaires sur les substances pharmaceutiques actives qui présentent un risque potentiel pour l'environnement. (301)

De plus, des entreprises spécialistes du développement durable, de la santé environnementale et de la sécurité sanitaire comme Agence Primum Non Nocere dénoncent un manque de volonté

politique car l'impact écologique des médicaments pour les humains n'est généralement pas pris en compte lors de l'évaluation des critères tels que le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR), qui sont des éléments clés dans le processus d'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). (376)

Il faut également prendre en compte que réduire l'usage de produits particulièrement préoccupants, comme les médicaments potentiellement nocifs pour la santé publique, est en effet une tâche délicate. Les citoyens et les professionnels de la santé peuvent ne pas disposer d'informations complètes sur les risques associés à certains médicaments. Sans une compréhension claire des dangers potentiels, il peut être difficile de convaincre les gens de réduire leur utilisation. Ensuite, les entreprises pharmaceutiques ont souvent des intérêts financiers dans la promotion de certains médicaments, ce qui peut conduire à une surutilisation ou à une utilisation inappropriée de ces produits. Cette pression peut parfois l'emporter sur les préoccupations concernant la santé publique. De plus, lorsque les gens se sentent jugés ou culpabilisés pour leur utilisation de certains médicaments, ils peuvent réagir en se détournant complètement de ces traitements, même s'ils sont nécessaires pour leur santé. Il est essentiel d'adopter une approche empathique et éducative plutôt que de blâmer les individus. Enfin, la prise de décision en matière de traitement médical est souvent complexe et peut impliquer des compromis entre les bénéfices et les risques. Ce n'est pas toujours facile pour les patients ou les professionnels de la santé de naviguer dans ces nuances. (137)

Pour surmonter ces défis, il est crucial de fournir des informations précises et équilibrées sur les risques et les avantages des médicaments, de promouvoir une communication ouverte entre les patients et les professionnels de la santé, et de mettre en place des politiques réglementaires qui encouragent l'utilisation responsable des médicaments tout en protégeant la santé publique. Ces actions impliquent une prise de décision réglementaire par les gouvernements européens, mais leurs efforts ne s'arrêtent pas là. Ils ont également élaboré des stratégies nationales pour réduire la pollution de l'eau par les médicaments.

## **VI) Plans Environnementaux Nationaux et Régionaux – Exemple de la France**

Plusieurs plans ont été mis en place en France de 2010 à aujourd'hui comprenant pour chacun des directives sur l'élimination des micropolluants dont les médicaments.

Le Plan Résidus sur les Médicaments (PRM) dans l'Eau (2010-2015), élaboré par les ministères en charge de l'Écologie et de la Santé, avait pour objectif d'évaluer le risque éventuel lié à la présence de médicaments dans l'eau, d'améliorer les connaissances sur leur présence et leurs effets potentiels sur l'environnement et la santé humaine afin de proposer des mesures de gestion adaptées et proportionnées pour la réduction de la dispersion médicamenteuse dans l'eau. Ce plan, est une initiative visant à surveiller, évaluer et réduire la présence de résidus de médicaments dans l'environnement. Plusieurs actions ont été mises en place pour atteindre ces objectifs : des programmes de surveillance ont été instaurés pour détecter et évaluer les risques associés à la présence de ces substances, des mesures de réduction à la source ont été promues, incluant des pratiques de prescription responsables et l'éco-conception de médicaments moins polluants et la gestion des déchets médicamenteux a été améliorée, notamment à travers des systèmes de collecte et de traitement plus efficaces et des programmes de retour des médicaments non utilisés. L'impact des filières de traitement des eaux usées sur les résidus de médicaments est désormais mieux connu, et les efforts de formation et d'information des professionnels de santé et du grand public doivent être poursuivis. Par ailleurs, l'État soutient activement la recherche et l'innovation pour développer des alternatives aux substances les plus polluantes et des technologies de traitement des eaux usées. Enfin, des réglementations strictes ont été mises en place pour encadrer les concentrations admissibles de résidus, et des campagnes de sensibilisation ont été menées pour éduquer les professionnels de santé et le grand public sur les bonnes pratiques en matière de gestion des médicaments. Grâce à ces actions coordonnées, le PRM vise à protéger la santé publique et à préserver l'environnement des effets nocifs des résidus de médicaments. Cependant, les budgets engagés sont nettement insuffisants au regard de la situation. La France a été le seul pays à avoir lancé, un plan national sur les résidus de médicaments dans l'eau, désormais intégré au plan de lutte contre les micropolluants. (318,377,287)

Le Plan micropolluants (2016-2021), une initiative stratégique, représente une réponse concertée à la pollution de l'eau par des substances chimiques à des concentrations minimales mais potentiellement dangereuses pour l'environnement et la santé humaine. Ce plan s'appuie sur

plusieurs axes complémentaires pour atteindre ses objectifs. Tout d'abord, il comprend l'identification et la surveillance des micropolluants dans les milieux aquatiques, ce qui implique des efforts de recherche et de suivi continus pour comprendre l'étendue et l'impact de ces substances. Ensuite, le plan met l'accent sur la réduction à la source des micropolluants, en encourageant l'adoption de pratiques industrielles et agricoles responsables, telles que l'optimisation des processus de production, la substitution de substances nocives par des alternatives plus sûres et l'application de bonnes pratiques environnementales. Une autre composante essentielle du plan est l'amélioration des technologies de traitement des eaux usées, notamment le développement de méthodes plus efficaces et économes en énergie pour éliminer les micropolluants avant leur rejet dans l'environnement. En parallèle, le plan vise à renforcer les normes et réglementations en matière de pollution de l'eau, avec des directives plus strictes pour limiter les émissions de micropolluants et garantir la conformité des installations industrielles et agricoles. La promotion de la recherche et de l'innovation joue également un rôle crucial dans le plan micropolluant, en encourageant le développement de solutions alternatives et plus écologiques pour la gestion des micropolluants. Enfin, la sensibilisation et l'éducation du public et des acteurs locaux sont des éléments fondamentaux du plan, visant à favoriser une prise de conscience collective de l'importance de préserver les ressources en eau et de protéger les écosystèmes aquatiques. Une préoccupation croissante dans le cadre du Plan micropolluants concerne la pollution médicamenteuse de l'eau, résultant de la présence de résidus de médicaments dans les eaux usées. Ainsi, le Plan micropolluants vise également à développer des technologies de traitement des eaux usées capables de cibler spécifiquement ces résidus de médicaments, tout en sensibilisant le public à l'importance de la gestion responsable des médicaments et à l'adoption de pratiques de consommation plus durables. En intégrant cette dimension, le plan renforce son approche globale visant à protéger la qualité de l'eau et à préserver la santé des écosystèmes aquatiques. (378–380,318)

Le Plan National Santé Environnement 4 (PNSE 4), en vigueur de 2021 à 2025, constitue une réponse ambitieuse et globale aux défis complexes auxquels nous sommes confrontés en matière de santé et d'environnement. En adoptant une approche multidimensionnelle, il reconnaît l'interconnexion entre la santé humaine et l'état de notre environnement, et propose des mesures concrètes pour y remédier. En ce qui concerne la pollution médicamenteuse de l'eau, le PNSE 4 s'inscrit dans une démarche plus large de réduction des expositions aux substances chimiques. En surveillant de manière rigoureuse et en réglementant les substances chimiques présentes dans les produits de consommation, l'agriculture et l'industrie, le plan vise à limiter leur impact sur l'eau et l'environnement en général. De plus, en s'attaquant à la pollution de l'air, à la

préservation de la qualité de l'eau et des sols, le PNSE 4 contribue indirectement à réduire la pollution de l'eau par les médicaments. En effet, en prévenant la pollution des ressources en eau par les activités agricoles intensives et les rejets industriels, le plan contribue à maintenir des écosystèmes aquatiques sains et à limiter la contamination par les résidus pharmaceutiques. Parallèlement, en promouvant des modes de vie sains et durables, le PNSE 4 encourage également la réduction de la consommation de substances nocives, y compris les médicaments. En sensibilisant le public aux impacts de leurs actions sur l'environnement et la santé, le plan cherche à induire un changement de comportement vers des pratiques plus responsables et respectueuses de l'environnement. En définitive, le PNSE 4 incarne une approche proactive pour protéger la santé des individus tout en préservant l'environnement. En combinant des actions de surveillance, de réglementation, de sensibilisation et de promotion de modes de vie durables, ce plan vise à créer un avenir plus sain et plus durable pour tous.

Avant le PNSE 4, le PNSE 2, qui a couvert la période de 2009 à 2013, s'est concentré sur la réduction des risques sanitaires liés à l'environnement. Ses principales actions ont porté sur la surveillance de la qualité de l'air, de l'eau et des sols, la prévention des intoxications par les substances chimiques, la promotion de l'alimentation saine et la lutte contre le tabagisme. Quant au PNSE 3, qui a été en vigueur de 2015 à 2019, il a mis l'accent sur la prévention des maladies chroniques liées à l'environnement. Ses actions ont inclus la promotion de la santé au travail, la lutte contre les perturbateurs endocriniens, la réduction de l'exposition aux pesticides, la promotion de l'activité physique et la sensibilisation aux risques environnementaux. Ces deux plans ont contribué à sensibiliser la population aux enjeux de santé environnementale et ont permis de mettre en œuvre des mesures concrètes pour réduire les risques sanitaires liés à l'environnement. (381)

Le Plan Eau 2024, initié par le gouvernement français, s'inscrit comme une réponse globale et coordonnée à la problématique de la gestion de l'eau et à la pollution. En mars 2023, le "Plan eau" a été déployé pour redéfinir la politique de gestion de l'eau en France, afin de l'adapter aux enjeux du changement climatique. Ce plan de sobriété a un double objectif : éviter au maximum les coupures d'eau potable, et réaliser 10% d'économie d'eau dans tous les secteurs. Dans tous les cas, les entreprises ne doivent pas effectuer des prélèvements d'eau dans le milieu naturel sans autorisation ou déclaration préalable, prélever l'eau du réseau incendie (autorisé uniquement en cas de sinistre, d'exercice de secours, et/ou d'opérations d'entretien ou de maintien hors gel de ce réseau), ou gêner le libre écoulement des eaux par leurs ouvrages de prélèvement. De plus, en tant que volet essentiel de cette stratégie, la lutte contre la pollution

médicamenteuse de l'eau bénéficie d'une attention particulière. Le plan vise à réduire l'impact des résidus pharmaceutiques sur les milieux aquatiques en mettant en place un ensemble de mesures ambitieuses. Tout d'abord, la sensibilisation du public et des acteurs de la santé est primordiale. Des campagnes d'information sont lancées pour éduquer la population sur les risques associés à la pollution médicamenteuse de l'eau et promouvoir les bonnes pratiques, telles que le retour des médicaments non utilisés en pharmacie pour une élimination appropriée. Parallèlement, des investissements significatifs sont réalisés dans la recherche et le développement de technologies avancées de traitement des eaux usées. Ces technologies permettent de détecter et d'éliminer de manière efficace les résidus pharmaceutiques présents dans les effluents, garantissant ainsi une meilleure qualité de l'eau traitée avant son rejet dans l'environnement. De plus, le Plan Eau 2024 renforce les programmes de surveillance de la qualité de l'eau, en intégrant spécifiquement des paramètres liés à la présence de résidus pharmaceutiques. Cette surveillance régulière permet de détecter les sources de contamination et d'évaluer l'efficacité des mesures de prévention et de traitement mises en œuvre. Enfin, le plan encourage la recherche et l'innovation dans le domaine de la gestion durable de la ressource en eau, notamment en soutenant le développement de nouvelles méthodes de détection et de traitement des résidus pharmaceutiques, ainsi que l'évaluation de leur impact sur les écosystèmes et la santé publique. Le Plan Eau 2024 représente une initiative ambitieuse et globale visant à assurer une gestion durable de la ressource en eau en France. En intégrant la lutte contre la pollution médicamenteuse de l'eau dans ses objectifs, le plan démontre l'engagement du gouvernement français à préserver la qualité de l'eau et à protéger les écosystèmes aquatiques, tout en garantissant la santé et le bien-être des citoyens. (382–385)

Les plans environnementaux ne sont pas uniquement mis en place à l'échelle nationale mais aussi au niveau des régions. Le Groupe de recherche, animation technique et information sur l'eau (GRAIE) en Rhône-Alpes joue un rôle crucial dans la sensibilisation du public et des professionnels sur les enjeux liés à l'eau dont la pollution médicamenteuse de l'eau. Leur initiative de produire des vidéos disponibles en ligne et des kits pédagogiques est particulièrement louable car elle permet de démocratiser l'accès à des informations essentielles sur la gestion de l'eau. Les vidéos en ligne (386) constituent un moyen efficace de communiquer des messages clés de manière visuelle et accessible. Elles peuvent aborder une variété de sujets, tels que la préservation des ressources en eau, la gestion durable des bassins hydrographiques, les défis liés à la pollution de l'eau, ou encore les solutions innovantes pour une utilisation plus efficace de cette ressource vitale. En fournissant ces ressources gratuitement sur Internet, le GRAIE rend l'information disponible à un large public, qu'il s'agisse de citoyens ordinaires, d'élèves,

d'étudiants ou de professionnels travaillant dans le domaine de l'eau. Les kits pédagogiques, quant à eux, offrent une approche plus interactive et pratique pour sensibiliser les publics cibles. Conçus avec soin, ces kits peuvent comprendre des activités ludiques, des expériences scientifiques, des fiches d'information et des guides d'animation. Ils sont destinés à être utilisés dans les écoles, les centres de formation, les organisations communautaires ou même les événements publics, ces kits permettent d'engager activement les apprenants et de les impliquer dans la découverte des enjeux liés à l'eau et des solutions pour y faire face. En combinant ces deux approches, le GRAIE adopte une stratégie pour la sensibilisation et l'éducation sur les questions liées à l'eau. En rendant les ressources disponibles en ligne, ils élargissent leur portée et facilitent l'accès à l'information, tandis que les kits pédagogiques offrent une expérience pratique et immersive pour renforcer la compréhension et l'engagement des publics. Cette initiative exemplaire contribue ainsi à élever le niveau de conscience collective sur l'importance de protéger et de gérer de manière responsable notre précieuse ressource en eau. (137,387)

De plus, l'Agence régionale de santé (ARS) de Provence-Alpes-Côte d'Azur mène des initiatives en santé environnementale, mobilisant hôpitaux et cliniques pour réduire leur impact écologique. Parmi les actions mises en place, la réduction de l'utilisation des biocides se distingue, avec la promotion de produits de nettoyage écologiques et des protocoles de désinfection optimisés. La promotion du tri des déchets est également essentielle, grâce à des programmes de formation et à l'installation de points de collecte spécifiques, augmentant ainsi le recyclage et la réutilisation des matériaux. En outre, l'ARS s'attaque à la pollution par les résidus médicamenteux en améliorant la gestion des médicaments, incluant des campagnes de sensibilisation et des systèmes de collecte. Ces initiatives ont déjà porté leurs fruits, avec une réduction notable de la consommation de biocides et une augmentation significative du taux de recyclage dans plusieurs établissements de la région. Les mesures prises pour réduire les résidus médicamenteux ont également amélioré la qualité de l'eau locale. Pour l'avenir, l'ARS prévoit de développer de nouveaux projets et de renforcer les partenariats avec des entreprises innovantes et des centres de recherche, visant à explorer de nouvelles solutions écologiques. Ainsi, les établissements de santé de Provence-Alpes-Côte d'Azur démontrent qu'il est possible de conjuguer exigences sanitaires et préservation de l'environnement, contribuant à un avenir plus durable. (388,389)

Les initiatives environnementales locales sont essentielles pour répondre aux spécificités régionales, mais elles manquent souvent de visibilité et de coordination au niveau national et européen. Ce déficit de relais et de communication limite l'échange de bonnes pratiques, réduit leur impact potentiel et complique la mobilisation de ressources. Pour les citoyens, obtenir des

informations fiables sur ces initiatives est un véritable défi. Ils doivent naviguer à travers une multitude de sources diverses et non validées, rendant la formation d'une opinion éclairée difficile. L'absence de plateformes centralisées et de bases de données unifiées complique encore l'accès à une vue d'ensemble cohérente. Pour remédier à ces problèmes, il serait bénéfique de créer des plateformes nationales et européennes centralisant les informations sur les initiatives locales. En outre, des mécanismes de validation des sources pourraient garantir la fiabilité des données disponibles. Enfin, promouvoir la coordination entre les régions et le partage des bonnes pratiques renforcerait l'efficacité et l'impact des projets environnementaux locaux. En somme, bien que les plans régionaux pour l'environnement soient cruciaux, leur intégration dans une stratégie plus large et leur meilleure visibilité sont nécessaires pour maximiser leur portée et leur efficacité. (137)

Les efforts déployés en France pour lutter contre la pollution médicamenteuse de l'eau et les micropolluants reflètent une approche cohérente et multidimensionnelle qui s'est développée au fil des années. Du Plan Résidus de Médicaments (PRM) dans l'Eau (2010-2015) au Plan Eau 2024, chaque initiative a contribué à renforcer la surveillance, la réduction à la source, et le traitement des polluants dans les milieux aquatiques. L'accent mis sur la sensibilisation du public, la promotion de bonnes pratiques, et l'innovation technologique démontre l'engagement du pays à protéger la santé publique et l'environnement. Cependant, malgré ces progrès, le financement et la visibilité des initiatives restent des défis majeurs. Les plans régionaux et nationaux, bien qu'efficaces à leur échelle, bénéficieraient d'une meilleure coordination et d'un relais plus fort au niveau national et européen pour maximiser leur impact. La création de plateformes centralisées et de bases de données validées faciliterait l'accès à l'information et le partage des meilleures pratiques. La France a fait des pas significatifs vers une gestion plus durable et proactive de la pollution de l'eau, mais des efforts continus et une meilleure intégration des initiatives locales dans une stratégie globale sont nécessaires pour assurer un avenir où la qualité de l'eau et la santé des écosystèmes aquatiques sont préservées.

\*\*\*\*\*

La promotion de la santé et des pratiques responsables, telles que le bon usage des médicaments et le rôle crucial des professionnels de la santé dans l'aide à la prescription, demeure essentielle. Cependant, ces mesures nécessitent une adoption généralisée pour avoir un impact significatif. De même, une amélioration de la prise en charge des déchets pharmaceutiques, en renforçant le système de gestion des déchets médicamenteux et en veillant à une gestion adéquate des eaux usées, est cruciale pour réduire la contamination environnementale. En examinant la place de l'industrie pharmaceutique dans ce contexte, il est impératif que les entreprises intensifient leurs efforts en matière de développement durable et prennent leurs responsabilités vis-à-vis de la pollution de l'eau. Des exemples comme celui d'AstraZeneca soulignent l'urgence d'une réglementation plus stricte et d'une responsabilité accrue des entreprises. Par ailleurs, des perspectives d'amélioration dans la recherche en écotoxicologie sont nécessaires pour mieux comprendre les effets des médicaments sur les écosystèmes aquatiques et terrestres. L'intégration d'une évaluation des risques environnementaux dans les autorisations de mise sur le marché des médicaments constitue une étape cruciale pour minimiser les impacts néfastes sur l'environnement. Enfin, les plans environnementaux nationaux et régionaux, comme ceux mis en œuvre en France, offrent des cadres importants pour coordonner les actions visant à réduire la pollution médicamenteuse. Cependant, leur efficacité dépendra de leur mise en œuvre rigoureuse et de l'engagement continu des parties prenantes. En résumé, la lutte contre la pollution médicamenteuse exige une approche globale, impliquant l'engagement de divers acteurs, des réglementations plus strictes, une sensibilisation accrue et une innovation continue dans la gestion des déchets pharmaceutiques.

# CONCLUSION

Dans un monde où l'eau, ressource vitale par excellence, est de plus en plus menacée par la rareté et la pollution, la crise mondiale de l'eau émerge comme l'un des défis les plus pressants de notre époque. Cette crise transcende les frontières nationales et s'étend bien au-delà de la simple disponibilité physique de l'eau, englobant des répercussions socio-économiques et géopolitiques étendues. Au cœur de cette crise se trouve une menace insidieuse et souvent négligée : la contamination des eaux par les résidus médicamenteux. Dans cette perspective, une diversité d'acteurs, allant des gouvernements aux organisations non gouvernementales, des entreprises privées à la société civile, jouent un rôle crucial dans la formulation de politiques, la surveillance et la gestion des risques liés à la santé et à l'environnement. Le cadre réglementaire international, avec ses initiatives telles que celles de l'Union Européenne et de la France, tente de répondre à ces défis, bien que des lacunes persistent, en particulier en ce qui concerne la régulation des résidus médicamenteux.

Quant à l'origine et aux conséquences des résidus médicamenteux dans les eaux mondiales, les principales sources de contamination ont été identifiées, allant de la consommation humaine de médicaments aux déchets des établissements de santé en passant par les usines pharmaceutiques. Les impacts potentiels de ces résidus sur la faune aquatique, les écosystèmes et la santé humaine sont très vastes et peuvent s'avérer néfastes. Parmi les divers types de médicaments présents dans les eaux, les antibiotiques, les hormones de synthèse, les analgésiques et les médicaments neuropsychiatriques ont des effets particulièrement préoccupants. Les antibiotiques, largement utilisés en médecine humaine et vétérinaire, sont une source majeure de pollution. Leur présence dans l'eau favorise le développement de souches bactériennes résistantes, compromettant ainsi l'efficacité des traitements antibiotiques et posant un grave problème de santé publique. Les hormones de synthèse, telles que celles utilisées dans les contraceptifs ou les traitements hormonaux, perturbent le système endocrinien des organismes aquatiques. Ces perturbations peuvent entraîner des troubles hormonaux, affectant la reproduction et entraînant des phénomènes comme la féminisation des poissons mâles, mettant en péril la pérennité des populations. Les analgésiques, tels que le diclofénac, l'ibuprofène et le paracétamol, présentent également des risques écologiques significatifs. Ces médicaments peuvent causer du stress oxydatif, des altérations histopathologiques, des troubles immunitaires et des dommages cellulaires chez les organismes aquatiques, compromettant leur santé et leur reproduction. Les médicaments neuropsychiatriques, tels que la carbamazépine, les antidépresseurs et les benzodiazépines, sont également préoccupants. Ils peuvent perturber

également l'homéostasie des espèces réactives de l'oxygène, affecter le système neuroendocrinien et causer des altérations comportementales et de la reproduction chez les organismes aquatiques, menaçant ainsi l'équilibre des écosystèmes. La pollution par les résidus médicamenteux représente une menace sérieuse pour les écosystèmes aquatiques. Il est impératif de mettre en place des mesures de gestion et de traitement des eaux usées pour limiter cette pollution et préserver la santé des écosystèmes et des populations qui en dépendent. Les risques environnementaux sont avérés, alors que les risques sanitaires pour l'homme sont a priori moins significatifs. La gestion de cette problématique s'inscrit dans une approche de one health. Les risques sont avant tout environnementaux et concernent les organismes des milieux aquatiques directement touchés par la pollution. (137)

Par conséquent, promouvoir la santé et encourager des pratiques responsables, comme l'utilisation appropriée des médicaments et le rôle clé des professionnels de la santé dans la prescription, est indispensable. Cependant, pour être réellement efficaces, ces initiatives doivent être adoptées à grande échelle. De même, il est crucial de renforcer la gestion des déchets pharmaceutiques et des eaux usées afin de diminuer la contamination environnementale. L'industrie pharmaceutique doit intensifier ses efforts en matière de développement durable et assumer ses responsabilités concernant la pollution de l'eau. Par ailleurs, des avancées en écotoxicologie sont essentielles pour mieux comprendre les effets des médicaments sur les écosystèmes aquatiques et terrestres. L'intégration de l'évaluation des risques environnementaux dans les processus d'autorisation des médicaments est cruciale pour réduire les impacts négatifs sur l'environnement. Les plans environnementaux, nationaux et régionaux, comme ceux appliqués en France, offrent des cadres précieux pour coordonner les actions visant à réduire la pollution pharmaceutique. Toutefois, leur succès repose sur une mise en œuvre rigoureuse et un engagement soutenu des parties prenantes.

D'autres solutions peuvent être envisagées comme l'amélioration des technologies de traitement des eaux usées qui est essentielle et qui inclut l'utilisation de processus avancés tels que l'ozonation, l'adsorption sur charbon actif, les membranes de filtration, ainsi que la modernisation des stations d'épuration existantes. Le contrôle à la source représente une autre stratégie clé qui implique la mise en place de réglementations environnementales strictes pour la production et l'élimination des médicaments par les industries pharmaceutiques et hospitalières. La promotion de pratiques agricoles durables peut aider à réduire l'utilisation de médicaments vétérinaires, notamment les antibiotiques, en favorisant des alternatives naturelles. De plus, encourager la recherche et le développement de médicaments écologiques, qui se dégradent plus facilement,

est essentiel. La surveillance et la recherche jouent également un rôle vital. Des programmes de surveillance doivent être mis en place pour détecter la présence de résidus pharmaceutiques dans l'eau, et des études sur les impacts à long terme sur la faune et la flore aquatiques doivent être encouragées. En recherche, la comparaison des données existantes est considérablement entravée à ce jour car de nombreuses techniques d'analyse et méthodes de prélèvement sont utilisées. Il est donc difficile d'évaluer l'ampleur du problème à l'échelle mondiale. En concentrant les études essentiellement sur les pays d'Europe et d'Amérique du Nord, seule la « partie émergée de l'iceberg » est considérée, car les concentrations de certaines substances pharmaceutiques actives sont susceptibles d'être d'un ordre de grandeur plus élevées dans les régions non étudiées qui ont tendance à avoir une réglementation limitée et un traitement plus médiocre lié aux infrastructures. (5)

Les prises de conscience plus en plus présente concernant la situation environnementale de notre planète dont la pollution des eaux ouvre des perspectives prometteuses pour l'avenir. Les études sur la pollution médicamenteuse pourraient être étendues à d'autres milieux environnementaux, tels que les sols, les sédiments et les organismes vivants. Une telle extension permettrait de créer des réseaux internationaux de surveillance de la pollution, générant des ensembles de données à l'échelle mondiale. Ces informations seraient cruciales pour atteindre les objectifs de développement durable des Nations Unies. Ce n'est que grâce à une collaboration mondiale que des données de surveillance nécessaires pour prendre des décisions éclairées sur les approches d'atténuation pour réduire les impacts environnementaux des produits chimiques seront générés. La réduction de la pollution de l'eau par les médicaments exige une action collective et coordonnée à l'échelle mondiale. Il est impératif que la société prenne conscience de son impact sur l'environnement et s'engage à trouver des solutions efficaces pour atténuer les effets néfastes. (5,390)

# BIBLIOGRAPHIE

1. Deblonde T, Dreyer M, Hartemann P. Résidus médicamenteux et eau destinée à la consommation humaine. *Hegel*. 2012;3(3):12-20.
2. Zhang Y, Geißen SU, Gal C. Carbamazepine and diclofenac: Removal in wastewater treatment plants and occurrence in water bodies. *Chemosphere*. 1 nov 2008;73(8):1151-61.
3. Mompelat S, Le Bot B, Thomas O. Occurrence and fate of pharmaceutical products and by-products, from resource to drinking water. *Environ Int*. juill 2009;35(5):803-14.
4. Rapport mondial des Nations Unies sur la mise en valeur des ressources en eau 2023: partenariats et coopération pour l'eau - UNESCO Bibliothèque Numérique [Internet]. [cité 14 juill 2024]. Disponible sur: <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000384658>
5. 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*. 22 févr 2022;119(8):e2113947119.
6. Eaufrance [Internet]. [cité 16 avr 2023]. Les substances polluantes des milieux aquatiques. Disponible sur: <https://www.eaufrance.fr/les-substances-polluantes-des-milieux-aquatiques>
7. L'alarmante pollution de l'eau par les médicaments. *Le Monde.fr* [Internet]. 2 févr 2009 [cité 16 avr 2023]; Disponible sur: [https://www.lemonde.fr/planete/article/2009/02/02/l-alarmante-pollution-de-l-eau-par-les-medicaments\\_1149551\\_3244.html](https://www.lemonde.fr/planete/article/2009/02/02/l-alarmante-pollution-de-l-eau-par-les-medicaments_1149551_3244.html)
8. One Health, une seule santé | INRAE [Internet]. [cité 14 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.inrae.fr/alimentation-sante-globale/one-health-seule-sante>
9. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2023 [cité 26 nov 2023]. One Health : une seule santé pour les êtres vivants et les écosystèmes. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/one-health-une-seule-sant%C3%A9-pour-les-%C3%AAtres-vivants-et-les-%C3%A9cosyst%C3%A8mes>
10. Risque imminent d'une crise mondiale de l'eau (UNESCO/ONU-Eau) | UNESCO [Internet]. [cité 30 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.unesco.org/fr/articles/risque-imminent-dune-crise-mondiale-de-leau-unesco/onu-eau>
11. Vanham D, Alfieri L, Flörke M, Grimaldi S, Lorini V, De Roo A, et al. The number of people exposed to water stress in relation to how much water is reserved for the environment: a global modelling study. *Lancet Planet Health*. nov 2021;5(11):e766-74.
12. He C, Liu Z, Wu J, Pan X, Fang Z, Li J, et al. Future global urban water scarcity and potential solutions. *Nat Commun*. 3 août 2021;12:4667.
13. Ritchie H, Roser M. Water Use and Stress. *Our World Data* [Internet]. 27 févr 2024 [cité 14 juill 2024]; Disponible sur: <https://ourworldindata.org/water-use-stress>
14. Burek P, Satoh Y, Fischer G, Kahil MT, Scherzer A, Tramberend S, et al. Water Futures and Solution - Fast Track Initiative (Final Report) [Internet]. IIASA, Laxenburg, Austria: WP-16-006; 2016 [cité 14 juill 2024]. Disponible sur: <https://iiasa.dev.local/>

15. Alcamo J. Water quality and its interlinkages with the Sustainable Development Goals. *Curr Opin Environ Sustain.* 1 févr 2019;36:126-40.
16. Rapport mondial des Nations Unies sur la mise en valeur des ressources en eau 2017: Les eaux usées: une ressource inexploitée - UNESCO Bibliothèque Numérique [Internet]. [cité 14 juill 2024]. Disponible sur: <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000247551>
17. Rapport mondial des Nations Unies sur la mise en valeur des ressources en eau 2021: la valeur de l'eau - UNESCO Bibliothèque Numérique [Internet]. [cité 14 juill 2024]. Disponible sur: <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000375725>
18. Choi PM, O'Brien JW, Tscharke BJ, Mueller JF, Thomas KV, Samanipour S. Population Socioeconomics Predicted Using Wastewater. *Environ Sci Technol Lett.* 11 août 2020;7(8):567-72.
19. Miller TH, Bury NR, Owen SF, MacRae JI, Barron LP. A review of the pharmaceutical exposome in aquatic fauna. *Environ Pollut Barking Essex* 1987. août 2018;239:129-46.
20. Valdés-Pineda R, Pizarro R, García-Chevesich P, Valdés JB, Olivares C, Vera M, et al. Water governance in Chile: Availability, management and climate change. *J Hydrol.* 27 nov 2014;519:2538-67.
21. Nations U. United Nations. United Nations; [cité 15 juill 2024]. L'histoire des Nations Unies | Nations Unies. Disponible sur: <https://www.un.org/fr/about-us/history-of-the-un>
22. Nations U. United Nations. United Nations; [cité 15 juill 2024]. Notre action | Nations Unies. Disponible sur: <https://www.un.org/fr/our-work>
23. Nations U. United Nations. United Nations; [cité 12 janv 2024]. Eau | Nations Unies. Disponible sur: <https://www.un.org/fr/global-issues/water>
24. Journée mondiale de l'eau | UNESCO [Internet]. [cité 12 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.unesco.org/fr/days/world-water>
25. DGOS\_Michel.C, DGS\_Stephanie.B, Thiry B crise\_Esther, Lefebvre B crise\_Vaiana, DGOS\_Marie.R, DGOS\_Stéphane.G, et al. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. 2024 [cité 15 juill 2024]. Santé et environnement. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/sante-et-environnement/>
26. Qu'est-ce que le PNUE (ONU Environnement) ? | vie-publique.fr [Internet]. 2023 [cité 13 janv 2024]. Disponible sur: <http://www.vie-publique.fr/fiches/274831-quest-ce-que-le-pnue-onu-environnement>
27. UNDP [Internet]. [cité 15 juill 2024]. À propos du PNUD. Disponible sur: <https://www.undp.org/fr/about-us>
28. Overview [Internet]. [cité 15 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.saicm.org/About/Overview/tabid/5522/language/fr-CH/Default.aspx>
29. Plant Production and Protection Division: Approche stratégique de la gestion internationale des produits chimiques - SAICM [Internet]. [cité 15 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.fao.org/agriculture/crops/plan-thematique-du-site/theme/pests/code/saicm/fr/>

30. Environment UN. UNEP - UN Environment Programme. 2020 [cité 15 juill 2024]. The Strategic Approach to International Chemicals Management (SAICM). Disponible sur: <http://www.unep.org/resources/factsheet/strategic-approach-international-chemicals-management-saicm>
31. Nations U. United Nations. United Nations; [cité 15 juill 2024]. Conférence des Nations Unies sur l'environnement et le développement, Rio 1992 | Nations Unies. Disponible sur: <https://www.un.org/fr/conferences/environnement/rio1992>
32. ina.fr [Internet]. [cité 15 juill 2024]. 1992, le sommet de la Terre de Rio | INA. Disponible sur: <https://www.ina.fr/ina-eclaire-actu/1992-le-sommet-de-la-terre-de-rio>
33. elysee.fr [Internet]. 2019 [cité 15 juill 2024]. Qu'est ce que le G7 ? Disponible sur: <https://www.elysee.fr/g7/2019/01/01/qu-est-ce-que-le-g7>
34. info.gouv.fr [Internet]. [cité 15 juill 2024]. Le G20, un forum de coopération économique internationale. Disponible sur: <https://www.info.gouv.fr/actualite/le-g20-un-forum-de-cooperation-economique-internationale>
35. Commissioner O of the. FDA. FDA; 2024 [cité 15 juill 2024]. What We Do. Disponible sur: <https://www.fda.gov/about-fda/what-we-do>
36. About us | European Medicines Agency [Internet]. [cité 15 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us>
37. US EPA O. Our Mission and What We Do [Internet]. 2013 [cité 15 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.epa.gov/aboutepa/our-mission-and-what-we-do>
38. US EPA O. Environmental Topics [Internet]. 2016 [cité 15 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.epa.gov/environmental-topics>
39. Eionet Portal [Internet]. [cité 15 juill 2024]. European Environment Information and Observation Network. Disponible sur: <https://www.eionet.europa.eu>
40. Quel est le rôle de la Commission européenne ? | vie-publique.fr [Internet]. 2022 [cité 15 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/fiches/20332-quel-est-le-role-de-la-commission-europeenne>
41. Who we are [Internet]. [cité 15 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.eea.europa.eu/en/about/who-we-are>
42. Canada E et C climatique. L'eau et l'environnement [Internet]. 2017 [cité 15 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/environnement-changement-climatique/services/eau-aperçu.html>
43. GOV.UK [Internet]. 2024 [cité 15 juill 2024]. Environment Agency. Disponible sur: <https://www.gov.uk/government/organisations/environment-agency>
44. Home - DCCEEW [Internet]. [cité 15 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.dcceew.gov.au/>

45. Ministry of the Environment, Government of Japan [Internet]. [cité 15 juill 2024]. トップ. Disponible sur: <https://www.env.go.jp/en/index.html>
46. About us [Internet]. [cité 13 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.efpia.eu/about-us/>
47. Structures et missions du Leem [Internet]. [cité 15 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.leem.org/structures-et-missions-du-leem>
48. Environnement - AstraZeneca [Internet]. [cité 15 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.astrazeneca.fr/Engagement/environnement.html>
49. Ambition-Zero-Carbon-Infographic-2023.pdf [Internet]. [cité 15 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/Sustainability/2024/pdf/Ambition-Zero-Carbon-Infographic-2023.pdf>
50. 180423-TSP-PTEF-Rapport-final-Sante\_v2.pdf [Internet]. [cité 15 juill 2024]. Disponible sur: [https://theshiftproject.org/wp-content/uploads/2023/04/180423-TSP-PTEF-Rapport-final-Sante\\_v2.pdf](https://theshiftproject.org/wp-content/uploads/2023/04/180423-TSP-PTEF-Rapport-final-Sante_v2.pdf)
51. Environmental Sustainability | Pfizer [Internet]. [cité 15 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.pfizer.com/about/responsibility/environmental-sustainability>
52. Qu'est-ce qu'une organisation non gouvernementale (ONG) ? | vie-publique.fr [Internet]. 2019 [cité 15 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/fiches/38225-quest-ce-quune-organisation-non-gouvernementale-ong>
53. Greenpeace France [Internet]. 2024 [cité 15 juill 2024]. Greenpeace France. Disponible sur: <https://www.greenpeace.fr/>
54. Ensemble, nous sommes la solution | WWF France [Internet]. [cité 15 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.wwf.fr/>
55. Glienicke HAL Angela. Greenpeace UK. 2021 [cité 15 juill 2024]. World Water Day: What water means around the world – and how communities are fighting for it. Disponible sur: <https://www.greenpeace.org.uk/news/world-water-day-what-water-means-around-the-world-how-communities-fighting/>
56. How we got an Global Ocean Treaty – and what comes next - Greenpeace International [Internet]. [cité 15 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.greenpeace.org/international/story/60272/how-we-got-global-ocean-treaty-what-comes-next/>
57. Sauvons la nature de la pollution plastique | WWF France [Internet]. [cité 15 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.wwf.fr/sengager-ensemble/relayer-campagnes/pollution-plastique>
58. L'organisation du ministère | Ministère de la Transition écologique et de la Cohésion des territoires [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/lorganisation-du-ministere>

59. Les missions de la DREAL | La préfecture et les services de l'État en région Occitanie [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.prefectures-regions.gouv.fr/occitanie/Region-et-institutions/Organisation-administrative-de-la-region/Les-services-regionaux/DREAL/Les-missions-de-la-DREAL>
60. Admin S, Admin S. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. 2024 [cité 16 juill 2024]. Missions du ministère du Travail, de la Santé et des Solidarités. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/ministere/missions-du-ministere/article/missions-du-ministere-de-la-sante-et-de-la-prevention>
61. travail M du, solidarités de la santé et des, travail M du, solidarités de la santé et des. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. 2024 [cité 16 juill 2024]. Organisation de la direction générale de la Santé (DGS). Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/ministere/organisation/organisation-des-directions-et-services/article/organisation-de-la-direction-generale-de-la-sante-dgs>
62. DGS\_Céline.M, DGS\_Céline.M. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 16 avr 2023]. Plan National Santé-Environnement 4 (PNSE 4): « un environnement, une santé » (2021-2025). Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/sante-et-environnement/les-plans-nationaux-sante-environnement/article/plan-national-sante-environnement-4-pnse-4-un-environnement-une-sante-2021-2025>
63. Admin S, Admin S. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. 2024 [cité 16 juill 2024]. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/ministere/acteurs/agences-et-operateurs/article/ansm-agence-nationale-de-securite-du-medicament-et-des-produits-de-sante>
64. ANSM [Internet]. [cité 16 juill 2024]. En bref. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/>
65. La gouvernance des agences régionales de santé [Internet]. 2024 [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.ars.sante.fr/la-gouvernance-des-agences-regionales-de-sante>
66. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Accueil. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/accueil>
67. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2024 [cité 16 juill 2024]. Notre identité. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/notre-identite>
68. travail M du, solidarités de la santé et des, travail M du, solidarités de la santé et des. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. 2024 [cité 16 juill 2024]. ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/ministere/acteurs/agences-et-operateurs/article/anses-agence-nationale-de-securite-sanitaire-de-l-alimentation-de-l>
69. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Veterinary medicine - ANMV. Disponible sur: <https://www.anses.fr/en/thematique/veterinary-medicine-anmv>

70. IGEDD. IGEDD. 2023 [cité 16 juill 2024]. L'IGEDD conseille et éclaire les pouvoirs publics. Disponible sur: <https://www.igedd.developpement-durable.gouv.fr/presentation-de-l-igedd-a433.html>
71. Inspection générale de l'environnement et du développement durable (IGEDD) | Ministère de la Transition écologique et de la Cohésion des territoires [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/inspection-generale-lenvironnement-et-du-developpement-durable-igedd>
72. Institut national de l'environnement industriel et des risques [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.ineris.fr/fr>
73. L'Ineris, l'expert public pour la maîtrise des risques technologiques | Ineris [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.ineris.fr/fr/ineris/institut-bref/ineris-expert-public-maitrise-risques-technologiques>
74. Institut de veille sanitaire | Santé.fr [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.sante.fr/institut-de-veille-sanitaire>
75. HCSP. Stratégie nationale de santé, contribution du Haut Conseil de la santé publique [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2023 mars [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1285>
76. Haut Conseil de la santé publique [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Hcsp>
77. travail M du, solidarités de la santé et des, travail M du, solidarités de la santé et des. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. 2024 [cité 16 juill 2024]. Santé publique France. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/ministere/acteurs/agences-et-operateurs/article/sante-publique-France>
78. stockholm\_convention\_text\_f.pdf [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: [https://chm.pops.int/Portals/0/sc10/files/a/stockholm\\_convention\\_text\\_f.pdf](https://chm.pops.int/Portals/0/sc10/files/a/stockholm_convention_text_f.pdf)
79. Parer aux menaces liées aux substances chimiques (convention de Stockholm) | EUR-Lex [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/FR/legal-content/summary/tackling-threats-posed-by-chemicals-stockholm-convention.html>
80. Les polluants organiques persistants (POP) | Ministère de la Transition écologique et de la Cohésion des territoires [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/politiques-publiques/polluants-organiques-persistants-pop>
81. La Convention de Barcelone et ses Protocoles | UNEP MAP [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.unep.org/unepmap/fr/who-we-are/barcelona-convention-and-protocols>
82. BaselConventionText-f.pdf [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.basel.int/Portals/4/Basel%20Convention/docs/text/BaselConventionText-f.pdf>
83. L'Assemblée générale approuve le Programme d'action d'Addis-Abeba sur le financement du développement | Couverture des réunions & communiqués de presse [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://press.un.org/fr/2015/ag11663.doc.htm>

84. OHCHR [Internet]. [cité 16 juill 2024]. À propos du Programme de développement durable à l'horizon 2030. Disponible sur: <https://www.ohchr.org/fr/sdgs/about-2030-agenda-sustainable-development>
85. Directive 2000/60/CE du Parlement européen et du Conseil du 23 octobre 2000 établissant un cadre pour une politique communautaire dans le domaine de l'eau.
86. Protection des nappes phréatiques [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/politiques-publiques/protection-ressource-eau>
87. Steichen P, Antri-Bouzar C. La gestion des résidus médicamenteux en France. Questionnements juridiques autour de la pollution émergente hospitalière.
88. Directive 2006/118/CE du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 sur la protection des eaux souterraines contre la pollution et la détérioration [Internet]. OJ L déc 12, 2006. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2006/118/oj/fra>
89. Directive 2008/105/CE du Parlement européen et du Conseil établissant des normes de qualité environnementale dans le domaine de l'eau, modifiant et abrogeant les directives du Conseil 82/176/CEE, 83/513/CEE, 84/156/CEE, 84/491/CEE, 86/280/CEE et modifiant la directive 2000/60/CE - Légifrance [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000020127782>
90. LexUriServ.pdf [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:226:0001:0017:FR:PDF>
91. Directive 2013/39/UE du Parlement européen et du Conseil du 12 août 2013 modifiant les directives 2000/60/CE et 2008/105/CE en ce qui concerne les substances prioritaires pour la politique dans le domaine de l'eau - Légifrance [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000028022376/>
92. DÉCISION D'EXÉCUTION (UE) 2015/ 495 DE LA COMMISSION - du 20 mars 2015 - 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 - [notifiée sous le numéro C(2015) 1756].
93. PDF.pdf [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32020D1161>
94. Directive (UE) 2020/2184 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2020 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine (refonte) (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L déc 16, 2020. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2020/2184/oj/fra>
95. REFIT – Rendre la législation de l'UE plus simple, moins coûteuse et à l'épreuve du temps - Commission européenne [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: [https://commission.europa.eu/law/law-making-process/evaluating-and-improving-existing-laws/refit-making-eu-law-simpler-less-costly-and-future-proof\\_fr](https://commission.europa.eu/law/law-making-process/evaluating-and-improving-existing-laws/refit-making-eu-law-simpler-less-costly-and-future-proof_fr)

96. DGS\_Stephanie.B, DGS\_Stephanie.B. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 16 avr 2023]. Une nouvelle directive eau potable. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/sante-et-environnement/eaux/article/une-nouvelle-directive-eau-potable>
97. Convention OSPAR | EUR-Lex [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/FR/legal-content/summary/ospar-convention.html>
98. OSPAR Commission [Internet]. [cité 16 juill 2024]. About. Disponible sur: <https://www.ospar.org/about>
99. Miller TH, Bury NR, Owen SF, MacRae JI, Barron LP. A review of the pharmaceutical exposome in aquatic fauna. Environ Pollut Barking Essex 1987. août 2018;239:129-46.
100. List of substances of possible concern | OSPAR Commission [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.ospar.org/work-areas/hasec/hazardous-substances/possible-concern/list>
101. Ministères Écologie Énergie Territoires [Internet]. [cité 3 sept 2023]. La réglementation REACH. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/reglementation-reach>
102. Enregistrement - ECHA [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/regulations/reach/registration>
103. FAQ | REACH INFO [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://reach-info.ineris.fr/faq>
104. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2024 [cité 16 juill 2024]. Les travaux de l'Anses pour mieux connaître les perturbateurs endocriniens. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/travaux-anses-sur-perturbateurs-endocriniens>
105. Comprendre REACH - ECHA [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/regulations/reach/understanding-reach>
106. LexUriServ.pdf [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:143:0056:0075:FR:PDF>
107. DGS\_Stephanie.B, DGS\_Stephanie.B. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. 2024 [cité 16 juill 2024]. Une nouvelle directive eau potable. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/sante-et-environnement/eaux/article/une-nouvelle-directive-eau-potable>
108. FERRARA L. RAPPORT sur l'application de la directive 2004/35/CE du Parlement européen et du Conseil du 21 avril 2004 sur la responsabilité environnementale en ce qui concerne la prévention et la réparation des dommages environnementaux («DRE») | A8-0297/2017 | Parlement européen [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: [https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/A-8-2017-0297\\_FR.html](https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/A-8-2017-0297_FR.html)
109. LexUriServ.pdf [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0034:0057:FR:PDF>

110. 007058-01\_rapport.pdf [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: [https://igedd.documentation.developpement-durable.gouv.fr/documents/Affaires-0006157/007058-01\\_rapport.pdf](https://igedd.documentation.developpement-durable.gouv.fr/documents/Affaires-0006157/007058-01_rapport.pdf)
111. Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) - Légifrance [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000520345/>
112. Steichen P, Antri-Bouzar C. La gestion des résidus médicamenteux en France. Questionnements juridiques autour de la pollution émergente hospitalière.
113. Journal officiel n° L 135 du 30/05/1991 p. 0040 - 0052; édition spéciale finnoise: chapitre 15 tome 10 p. 0093 ; édition spéciale suédoise: chapitre 15 tome 10 p. 0093 ; édition spéciale tchèque chapitre 15 tome 02 p. 26 - 38; édition spéciale estonienne chapitre 15 tome 02 p. 26 - 38; édition spéciale hongroise chapitre 15 tome 02 p. 26 - 38; édition spéciale lituanienne chapitre 15 tome 02 p. 26 - 38; édition spéciale lettone chapitre 15 tome 02 p. 26 - 38; édition spéciale maltaise chapitre 15 tome 02 p. 26 - 38; édition spéciale polonaise chapitre 15 tome 02 p. 26 - 38; édition spéciale slovaque chapitre 15 tome 02 p. 26 - 38; édition spéciale slovène chapitre 15 tome 02 p. 26 - 38; [Internet]. OPOCE; [cité 16 juill 2024]. EUR-Lex - 31991L0271 - FR. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX%3A31991L0271>
114. PDF.pdf [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32008L0098>
115. Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/texte\\_lc/LEGITEXT000006072665/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/texte_lc/LEGITEXT000006072665/)
116. Code de l'environnement - Légifrance [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/texte\\_lc/LEGITEXT000006074220/2021-01-02](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/texte_lc/LEGITEXT000006074220/2021-01-02)
117. Chronologie - Les dates de la politique de l'eau | vie-publique.fr [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/eclairage/24019-chronologie-les-dates-de-la-politique-de-leau>
118. Page d'accueil | Les agences de l'eau [Internet]. 2024 [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.lesagencesdeleau.fr/>
119. Loi n° 92-3 du 3 janvier 1992 sur l'eau - Légifrance [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGITEXT000006078514/>
120. Eaufrance [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Loi n° 92-3 du 3 janvier 1992 sur l'eau. Disponible sur: <https://www.eaufrance.fr/glossaire/loi-ndeg-92-3-du-3-janvier-1992-sur-leau>
121. Qu'est-ce que la Loi sur l'Eau ? | Lefebvre Dalloz Compétences [Internet]. 2023 [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://formation.lefebvre-dalloz.fr/actualite/quest-ce-que-la-loi-sur-leau>
122. Sénat [Internet]. 2022 [cité 16 avr 2023]. Pollution médicamenteuse de l'eau en France. Disponible sur: <https://www.senat.fr/questions/base/2022/qSEQ220327377.html>

123. Île-de-France D. DRIEAT Île-de-France. 2010 [cité 16 juill 2024]. Loi sur l'eau et les milieux aquatiques (LEMA). Disponible sur: <https://www.drieat.ile-de-france.developpement-durable.gouv.fr/loi-sur-l-eau-et-les-milieux-aquatiques-lema-a67.html>
124. Onema D. L'Office national de l'eau et des milieux aquatiques.
125. Risques technologiques: la directive SEVESO et la loi Risques | Ministère de la Transition écologique et de la Cohésion des territoires [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/politiques-publiques/risques-technologiques-directive-seveso-loi-risques>
126. La base de données ARIA [Internet]. La référence du retour d'expérience sur accidents technologiques. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.aria.developpement-durable.gouv.fr/le-barpi/la-base-de-donnees-aria/>
127. ICPE, IOTA et évaluation environnementale | AIDA [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://aida.ineris.fr/inspection-icpe/principes-reglementaires/icpe-iota-evaluation-environnementale>
128. Autorisation environnementale (ICPE, IOTA) | Entreprendre.Service-Public.fr [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://entreprendre.service-public.fr/vosdroits/F37901>
129. Loi n° 2003-699 du 30 juillet 2003 relative à la prévention des risques technologiques et naturels et à la réparation des dommages (1).
130. Géorisques [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Dossier expert sur les installations classées. Disponible sur: <https://www.georisques.gouv.fr/consulter-les-dossiers-thematiques/installations>
131. Installations classées pour la protection de l'environnement (ICPE) | Entreprendre.Service-Public.fr [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://entreprendre.service-public.fr/vosdroits/F33414>
132. Nomenclature IOTA [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/politiques-publiques/nomenclature-installations-ouvrages-travaux-activites-iota>
133. Soulier C, Gabet V, Lardy S, Lemenach K, Pardon P, Esperanza M, et al. Zoom sur les substances pharmaceutiques : présence, partition, devenir en station d'épuration. Tech Sci Méthodes. 2011;(1/2):63-77.
134. Garric J, Ferrari B. Les substances pharmaceutiques dans les milieux aquatiques. Niveaux d'exposition et effet biologique : que savons nous? Rev Sci Eau. 12 avr 2005;18(3):307-30.
135. Larsson DGJ. Pollution from drug manufacturing: review and perspectives. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 19 nov 2014;369(1656):20130571.
136. He Z, Cheng X, Kyzas GZ, Fu J. Pharmaceuticals pollution of aquaculture and its management in China. J Mol Liq. 1 nov 2016;223:781-9.
137. Lévi Y. Contamination des eaux par les résidus de médicaments et stratégies de prévention. Actual Pharm. 1 mars 2020;59(594):18-23.

138. TH\_714\_13\_Effluents\_Catastini.pdf [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: [https://www.oncotheriaque.org/uploads/Recommandations/TH\\_714\\_13\\_Effluents\\_Catastini.pdf](https://www.oncotheriaque.org/uploads/Recommandations/TH_714_13_Effluents_Catastini.pdf)
139. nucléaire A de sûreté. La gestion des déchets radioactifs [Internet]. [cité 25 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.asn.fr/l-asn-informe/dossiers-pedagogiques/la-gestion-des-dechets-radioactifs>
140. LABO-Ra-EtudeMedicamentsEaux.pdf [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/LABO-Ra-EtudeMedicamentsEaux.pdf>
141. Bertrand-Krajewski JL, Bouchali R, Bouchez A, Brivet C, Dagot C, Majo PD, et al. EFFLUENTS HOSPITALIERS ET STATIONS D'EPURATION URBAINES : SEPT ANNEES DE SUIVI, D'ETUDES ET DE RECHERCHE SUR SIPIBEL.
142. Steichen P. L'évolution du droit de l'assainissement en France : une mise aux normes sous contrainte. Cah Droit. 3 mars 2011;51(3-4):567-93.
143. PDF.pdf [Internet]. [cité 17 juill 2024]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:31991L0271>
144. CELLARIER N. Portail sur l'assainissement collectif [Internet]. [cité 17 juill 2024]. Disponible sur: <https://assainissement.developpement-durable.gouv.fr/>
145. LABO-Sy-EtudeMedicamentsEaux.pdf [Internet]. [cité 17 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/LABO-Sy-EtudeMedicamentsEaux.pdf>
146. Galus M, Kirischian N, Higgins S, Purdy J, Chow J, Ranganarajan S, et al. Chronic, low concentration exposure to pharmaceuticals impacts multiple organ systems in zebrafish. Aquat Toxicol Amst Neth. 15 mai 2013;132-133:200-11.
147. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2024 [cité 17 juill 2024]. Valeurs toxicologiques de référence (VTR). Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-toxicologiques-de-reference-vtr>
148. Valeurs toxicologiques de référence (VTR) • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 17 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/informations-generales/valeurs-de-reference/>
149. SUBSTANCES2017SA0016Ra.pdf [Internet]. [cité 17 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBSTANCES2017SA0016Ra.pdf>
150. Les\_valeurs\_toxicologiques\_de\_reference\_methodes\_d\_elaboration.pdf [Internet]. [cité 17 juill 2024]. Disponible sur: [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/Les\\_valeurs\\_toxicologiques\\_de\\_reference\\_methodes\\_d\\_elaboration.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/Les_valeurs_toxicologiques_de_reference_methodes_d_elaboration.pdf)
151. C'est quoi l'effet cocktail ? Définition, évaluation, dangers [Internet]. Youmatter. [cité 17 juill 2024]. Disponible sur: <https://youmatter.world/fr/definitions/effet-cocktail-definition-cest-quoi-leffet-cocktail/>

152. Cara G. « L'effet cocktail » des perturbateurs endocriniens mieux compris [Internet]. Salle de presse de l'Inserm. 2021 [cité 17 juill 2024]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/leffet-cocktail-des-perturbateurs-endocriniens-mieux-compris/41920/>
153. Rivière P. Les dessous de « l'effet cocktail » des perturbateurs endocriniens révélés [Internet]. Salle de presse de l'Inserm. 2015 [cité 17 juill 2024]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/les-dessous-de-leffet-cocktail-des-perturbateurs-endocriniens-reveles/20453/>
154. Lu FC. Acceptable daily intake: Inception, evolution, and application. *Regul Toxicol Pharmacol*. 1 mars 1988;8(1):45-60.
155. Le point sur la relation dose-réponse non-monotone | EFSA [Internet]. 2016 [cité 17 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/press/news/160503>
156. Zhang H, Holden-Wiltse J, Wang J, Liang H. A Strategy to Model Nonmonotonic Dose-Response Curve and Estimate IC50. *PLoS ONE*. 1 août 2013;8(8):e69301.
157. Seuil toxicologique des substances - Perturbateurs endocriniens [Internet]. Les perturbateurs endocriniens - Parlons en. [cité 29 août 2024]. Disponible sur: <https://www.perturbateurendocrinien.fr/pour-aller-plus-loin/debat-scientifique-seuil-toxicologique/>
158. Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR, Lee DH, et al. Hormones and Endocrine-Disrupting Chemicals: Low-Dose Effects and Nonmonotonic Dose Responses. *Endocr Rev*. juin 2012;33(3):378-455.
159. Lagarde F, Beausoleil C, Belcher SM, Belzunces LP, Emond C, Guerbet M, et al. Non-monotonic dose-response relationships and endocrine disruptors: a qualitative method of assessment. *Environ Health Glob Access Sci Source*. 11 févr 2015;14:13.
160. Jones KA. Summation of Basic Endocrine Data. In: *Handbook of Endocrinology, Second Edition, Volume I*. 2<sup>e</sup> éd. CRC Press; 1996.
161. Marano F. Doses réponses non monotones :<br>Un enjeu pour l'évaluation des risques. *Environ Risques Santé*. 1 avr 2017;2(1):45.
162. effet sublétal | EFSA [Internet]. [cité 17 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/glossary/sublethal-effect>
163. Effets toxiques sublétaux - l'impact - marée noire [Internet]. [cité 17 juill 2024]. Disponible sur: <http://www.marees-noires.com/fr/impact/impact-faune-flore/effets-toxiques-subletaux.php>
164. Mota T, Giurfa M, Sandoz JC. Color modulates olfactory learning in honeybees by an occasion-setting mechanism. *Learn Mem*. 3 janv 2011;18(3):144-55.
165. Insights into social insects from the genome of the honeybee *Apis mellifera*. *Nature*. 26 oct 2006;443(7114):931-49.
166. Tesovnik T, Zorc M, Ristanić M, Glavinić U, Stevanović J, Narat M, et al. Exposure of honey bee larvae to thiamethoxam and its interaction with *Nosema ceranae* infection in adult honey bees. *Environ Pollut*. 1 janv 2020;256:113443.

167. Aufauvre J, Biron DG, Vidau C, Fontbonne R, Roudel M, Diogon M, et al. Parasite-insecticide interactions: a case study of *Nosema ceranae* and fipronil synergy on honeybee. *Sci Rep*. 2012;2:326.
168. Ravoet J, Reybroeck W, de Graaf DC. Pesticides for Apicultural and/or Agricultural Application Found in Belgian Honey Bee Wax Combs. *Bull Environ Contam Toxicol*. 2015;94(5):543-8.
169. Streit B. Bioaccumulation processes in ecosystems. *Experientia*. 15 oct 1992;48(10):955-70.
170. Malmberg JL, White LA, VandeWoude S. Bioaccumulation of Pathogen Exposure in Top Predators. *Trends Ecol Evol*. mai 2021;36(5):411-20.
171. CDC. National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. 2024 [cité 25 juill 2024]. National Exposure Report Home Page. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/environmental-exposure-report/index.html>
172. Reis J, Román GC. Environmental neurology: A promising new field of practice and research. *J Neurol Sci*. 15 nov 2007;262(1):3-6.
173. Genuis SJ, Kelln KL. Toxicant Exposure and Bioaccumulation: A Common and Potentially Reversible Cause of Cognitive Dysfunction and Dementia. *Behav Neurol*. 2015;2015:620143.
174. aus der Beek T, Weber FA, Bergmann A, Hickmann S, Ebert I, Hein A, et al. Pharmaceuticals in the environment—Global occurrences and perspectives. *Environ Toxicol Chem*. 2016;35(4):823-35.
175. Tang Z, Liu Z hua, Wang H, Dang Z, Liu Y. A review of 17 $\alpha$ -ethynylestradiol (EE2) in surface water across 32 countries: Sources, concentrations, and potential estrogenic effects. *J Environ Manage*. 15 août 2021;292:112804.
176. Canada S. Utilisation des marges d'exposition et des quotients de risque dans l'évaluation des risques [Internet]. 2021 [cité 18 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/substances-chimiques/fiches-renseignements/marges-exposition-quotients-risque-evaluation-risques.html>
177. UNAIDS\_FactSheet\_fr.pdf [Internet]. [cité 18 juill 2024]. Disponible sur: [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/UNAIDS\\_FactSheet\\_fr.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_fr.pdf)
178. Limbu SM. Antibiotics Use in African Aquaculture: Their Potential Risks on Fish and Human Health. In: Abia ALK, Lanza GR, éditeurs. *Current Microbiological Research in Africa: Selected Applications for Sustainable Environmental Management* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [cité 18 juill 2024]. p. 203-21. Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-35296-7\\_8](https://doi.org/10.1007/978-3-030-35296-7_8)
179. Nickolai DJ, Lammel CJ, Byford BA, Morris JH, Kaplan EB, Hadley WK, et al. Effects of storage temperature and pH on the stability of eleven beta-lactam antibiotics in MIC trays. *J Clin Microbiol*. mars 1985;21(3):366-70.

180. Huang Q, Yu Y, Tang C, Peng X. Determination of commonly used azole antifungals in various waters and sewage sludge using ultra-high performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A*. 21 mai 2010;1217(21):3481-8.
181. Mendis S, Fukino K, Cameron A, Laing R, Filipe A, Khatib O, et al. The availability and affordability of selected essential medicines for chronic diseases in six low- and middle-income countries. *Bull World Health Organ*. avr 2007;85(4):279-88.
182. Wilkinson JL, Boxall ABA, Kolpin DW. A Novel Method to Characterise Levels of Pharmaceutical Pollution in Large-Scale Aquatic Monitoring Campaigns. *Appl Sci*. janv 2019;9(7):1368.
183. Lekshmi M, Ammini P, Kumar S, Varela MF. The Food Production Environment and the Development of Antimicrobial Resistance in Human Pathogens of Animal Origin. *Microorganisms*. mars 2017;5(1):11.
184. Max M. Antibiotiques, antibiorésistance et environnement [Internet]. Encyclopédie de l'environnement. 2018 [cité 22 août 2023]. Disponible sur: <https://www.encyclopedie-environnement.org/sante/antibiotique-antibioresistance-environnement/>
185. Hirsch R, Ternes T, Haberer K, Kratz KL. Occurrence of antibiotics in the aquatic environment. *Sci Total Environ*. 12 janv 1999;225(1):109-18.
186. Wellington EM, Boxall AB, Cross P, Feil EJ, Gaze WH, Hawkey PM, et al. The role of the natural environment in the emergence of antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *Lancet Infect Dis*. 1 févr 2013;13(2):155-65.
187. Inserm [Internet]. [cité 16 avr 2023]. Résistance aux antibiotiques · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/resistance-antibiotiques/>
188. Singer AC, Shaw H, Rhodes V, Hart A. Review of Antimicrobial Resistance in the Environment and Its Relevance to Environmental Regulators. *Front Microbiol*. 2016;7:1728.
189. Su S, Li C, Yang J, Xu Q, Qiu Z, Xue B, et al. Distribution of Antibiotic Resistance Genes in Three Different Natural Water Bodies-A Lake, River and Sea. *Int J Environ Res Public Health*. 15 janv 2020;17(2):552.
190. Li S, Li X, Chang H, Zhong N, Ren N, Ho SH. Comprehensive insights into antibiotic resistance gene migration in microalgal-bacterial consortia: Mechanisms, factors, and perspectives. *Sci Total Environ*. 25 nov 2023;901:166029.
191. Liu Z, Klümper U, Liu Y, Yang Y, Wei Q, Lin JG, et al. Metagenomic and metatranscriptomic analyses reveal activity and hosts of antibiotic resistance genes in activated sludge. *Environ Int*. août 2019;129:208-20.
192. Wang FH, Qiao M, Lv ZE, Guo GX, Jia Y, Su YH, et al. Impact of reclaimed water irrigation on antibiotic resistance in public parks, Beijing, China. *Environ Pollut Barking Essex* 1987. janv 2014;184:247-53.
193. Fukutsu N, Kawasaki T, Saito K, Nakazawa H. Application of high-performance liquid chromatography hyphenated techniques for identification of degradation products of cefpodoxime proxetil. *J Chromatogr A*. 6 oct 2006;1129(2):153-9.

194. Kendall EA, Azman AS, Cobelens FG, Dowdy DW. MDR-TB treatment as prevention: The projected population-level impact of expanded treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *PloS One*. 2017;12(3):e0172748.
195. Walker TM, Kohl TA, Omar SV, Hedge J, Del Ojo Elias C, Bradley P, et al. Whole-genome sequencing for prediction of *Mycobacterium tuberculosis* drug susceptibility and resistance: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. oct 2015;15(10):1193-202.
196. Bengtsson-Palme J, Larsson DGJ. Concentrations of antibiotics predicted to select for resistant bacteria: Proposed limits for environmental regulation. *Environ Int*. janv 2016;86:140-9.
197. Jasovský D, Littmann J, Zorzet A, Cars O. Antimicrobial resistance—a threat to the world's sustainable development. *Ups J Med Sci*. août 2016;121(3):159-64.
198. DGS\_Céline.M, DGS\_Céline.M. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 5 nov 2023]. L'antibiorésistance : pourquoi est-ce si grave ? Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-antibiotiques-a-l-antibioresistance/article/l-antibioresistance-pourquoi-est-ce-si-grave>
199. Que sont les perturbateurs endocriniens ? [Internet]. [cité 18 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/exposition-a-des-substances-chimiques/perturbateurs-endocriniens/que-sont-les-perturbateurs-endocriniens>
200. Vilela CLS, Bassin JP, Peixoto RS. Water contamination by endocrine disruptors: Impacts, microbiological aspects and trends for environmental protection. *Environ Pollut*. 1 avr 2018;235:546-59.
201. Heindel JJ, Blumberg B, Cave M, Machtinger R, Mantovani A, Mendez MA, et al. Metabolism disrupting chemicals and metabolic disorders. *Reprod Toxicol Elmsford N*. mars 2017;68:3-33.
202. Giulivo M, Lopez de Alda M, Capri E, Barceló D. Human exposure to endocrine disrupting compounds: Their role in reproductive systems, metabolic syndrome and breast cancer. A review. *Environ Res*. nov 2016;151:251-64.
203. Bilal M, Iqbal HMN. Persistence and impact of steroidal estrogens on the environment and their laccase-assisted removal. *Sci Total Environ*. 10 nov 2019;690:447-59.
204. Cargouët M, Perdiz D, Levi Y. Evaluation of the estrogenic potential of river and treated waters in the Paris area (France) using in vivo and in vitro assays. *Ecotoxicol Environ Saf*. 1 mai 2007;67(1):149-56.
205. Kidd KA, Blanchfield PJ, Mills KH, Palace VP, Evans RE, Lazorchak JM, et al. Collapse of a fish population after exposure to a synthetic estrogen. *Proc Natl Acad Sci*. 22 mai 2007;104(21):8897-901.
206. Campbell CG, Borglin SE, Green FB, Grayson A, Wozel E, Stringfellow WT. Biologically directed environmental monitoring, fate, and transport of estrogenic endocrine disrupting compounds in water: A review. *Chemosphere*. 1 nov 2006;65(8):1265-80.

207. Hara A, Hiramatsu N, Fujita T. Vitellogenesis and choriogenesis in fishes. *Fish Sci.* 1 mars 2016;82(2):187-202.
208. Desbrow C, Routledge EJ, Brighty GC, Sumpter JP, Waldock M. Identification of Estrogenic Chemicals in STW Effluent. 1. Chemical Fractionation and in Vitro Biological Screening. *Environ Sci Technol.* 1 juin 1998;32(11):1549-58.
209. Larsson DGJ, Adolfsson-Erici M, Parkkonen J, Pettersson M, Berg AH, Olsson PE, et al. Ethinyloestradiol — an undesired fish contraceptive? *Aquat Toxicol.* 1 avr 1999;45(2):91-7.
210. Devlin RH, Nagahama Y. Sex determination and sex differentiation in fish: an overview of genetic, physiological, and environmental influences. *Aquaculture.* 21 juin 2002;208(3):191-364.
211. Bonnefille B, Gomez E, Courant F, Escande A, Fenet H. Diclofenac in the marine environment: A review of its occurrence and effects. *Mar Pollut Bull.* juin 2018;131(Pt A):496-506.
212. EAUX2016SA0135.pdf [Internet]. [cité 18 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX2016SA0135.pdf>
213. Bickley LK, van Aerle R, Brown AR, Hargreaves A, Huby R, Cammack V, et al. Bioavailability and Kidney Responses to Diclofenac in the Fathead Minnow (*Pimephales promelas*). *Environ Sci Technol.* 7 févr 2017;51(3):1764-74.
214. Sathishkumar P, Meena RAA, Palanisami T, Ashokkumar V, Palvannan T, Gu FL. Occurrence, interactive effects and ecological risk of diclofenac in environmental compartments and biota - a review. *Sci Total Environ.* 1 janv 2020;698:134057.
215. Islas-Flores H, Gómez-Oliván LM, Galar-Martínez M, Colín-Cruz A, Neri-Cruz N, García-Medina S. Diclofenac-induced oxidative stress in brain, liver, gill and blood of common carp (*Cyprinus carpio*). *Ecotoxicol Environ Saf.* 1 juin 2013;92:32-8.
216. Lubiana P, Prokkola JM, Nikinmaa M, Burmester T, Kanerva M, Götting M. The effects of the painkiller diclofenac and hypoxia on gene transcription and antioxidant system in the gills of three-spined stickleback. *Comp Biochem Physiol Part C Toxicol Pharmacol.* 1 juill 2016;185-186:147-54.
217. Derakhsh M, Mashinchian Moradi A, Sharifpour I, Jamili S. Toxic effects of diclofenac on gills, liver and kidney of *Cyprinus carpio*. *Iran J Fish Sci.* 16 déc 2018;
218. Schwaiger J, Ferling H, Mallow U, Wintermayr H, Negele RD. Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac. Part I: histopathological alterations and bioaccumulation in rainbow trout. *Aquat Toxicol Amst Neth.* 10 juin 2004;68(2):141-50.
219. Zhang Y, Li Z, Zhang Y, Sun K, Ren N, Li M. Acute toxic effects of diclofenac exposure on freshwater crayfish (*Procambarus clarkii*): Insights from hepatopancreatic pathology, molecular regulation and intestinal microbiota. *Ecotoxicol Environ Saf.* 1 oct 2022;244:114068.
220. Liu Y, Wang L, Pan B, Wang C, Bao S, Nie X. Toxic effects of diclofenac on life history parameters and the expression of detoxification-related genes in *Daphnia magna*. *Aquat Toxicol.* 1 févr 2017;183:104-13.

221. Boisseaux P, Noury P, Thomas H, Garric J. Immune responses in the aquatic gastropod *Lymnaea stagnalis* under short-term exposure to pharmaceuticals of concern for immune systems: Diclofenac, cyclophosphamide and cyclosporine A. *Ecotoxicol Environ Saf.* 1 mai 2017;139:358-66.
222. Santos AV, Couto CF, Lebron YAR, Moreira VR, Foureaux AFS, Reis EO, et al. Occurrence and risk assessment of pharmaceutically active compounds in water supply systems in Brazil. *Sci Total Environ.* 1 déc 2020;746:141011.
223. Ericson H, Thorsén G, Kumblad L. Physiological effects of diclofenac, ibuprofen and propranolol on Baltic Sea blue mussels. *Aquat Toxicol.* 15 août 2010;99(2):223-31.
224. European Environment Agency [Internet]. [cité 18 juill 2024]. Hazardous substances in Europe's fresh and marine waters — An overview. Disponible sur: <https://www.eea.europa.eu/publications/hazardous-substances-in-europes-fresh>
225. Fent K. Ecotoxicological problems associated with contaminated sites. *Toxicol Lett.* 11 avr 2003;140-141:353-65.
226. Berezina NA, Sharov AN, Chernova EN, Malysheva OA. Effects of Diclofenac on the Reproductive Health, Respiratory Rate, Cardiac Activity, and Heat Tolerance of Aquatic Animals. *Environ Toxicol Chem.* mars 2022;41(3):677-86.
227. Nassef M, Matsumoto S, Seki M, Khalil F, Kang IJ, Shimasaki Y, et al. Acute effects of triclosan, diclofenac and carbamazepine on feeding performance of Japanese medaka fish (*Oryzias latipes*). *Chemosphere.* 1 août 2010;80(9):1095-100.
228. Khetan SK, Collins TJ. Human Pharmaceuticals in the Aquatic Environment: A Challenge to Green Chemistry. *Chem Rev.* 1 juin 2007;107(6):2319-64.
229. Han S, Choi K, Kim J, Ji K, Kim S, Ahn B, et al. Endocrine disruption and consequences of chronic exposure to ibuprofen in Japanese medaka (*Oryzias latipes*) and freshwater cladocerans *Daphnia magna* and *Moina macrocopa*. *Aquat Toxicol.* 1 juill 2010;98(3):256-64.
230. Gonzalez-Rey M, Bebianno MJ. Does non-steroidal anti-inflammatory (NSAID) ibuprofen induce antioxidant stress and endocrine disruption in mussel *Mytilus galloprovincialis*? *Environ Toxicol Pharmacol.* 1 mars 2012;33(2):361-71.
231. Flippin JL, Huggett D, Foran CM. Changes in the timing of reproduction following chronic exposure to ibuprofen in Japanese medaka, *Oryzias latipes*. *Aquat Toxicol.* 15 févr 2007;81(1):73-8.
232. Santos LHMLM, Araújo AN, Fachini A, Pena A, Delerue-Matos C, Montenegro MCBSM. Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. *J Hazard Mater.* 15 mars 2010;175(1):45-95.
233. Saravanan M, Devi KU, Malarvizhi A, Ramesh M. Effects of Ibuprofen on hematological, biochemical and enzymological parameters of blood in an Indian major carp, *Cirrhinus mrigala*. *Environ Toxicol Pharmacol.* 1 juill 2012;34(1):14-22.

234. Quinn B, Gagné F, Blaise C. Evaluation of the acute, chronic and teratogenic effects of a mixture of eleven pharmaceuticals on the cnidarian, *Hydra attenuata*. *Sci Total Environ*. 15 janv 2009;407(3):1072-9.
235. Koagouw W, Arifin Z, Olivier GWJ, Ciocan C. High concentrations of paracetamol in effluent dominated waters of Jakarta Bay, Indonesia. *Mar Pollut Bull*. 1 août 2021;169:112558.
236. Lajeunesse, A., Gagné, F., & Blaise, C. Environmental International. Pharmaceutical products as environmental contaminants: Pharmaceuticals in water and aquatic organisms. 36(1),. 2012;254-269.
237. Streiff, C. (2017). MEDICOX - Médiateurs de l'inflammation, immunité et comportement chez le poisson : Effets de composés glycoconjugués d'origine microbienne et d'un xénobiotique de référence, le paracétamol. UMR SEBIO;
238. Nunes B, Pinto G, Martins L, Gonçalves F, Antunes SC. Biochemical and standard toxic effects of acetaminophen on the macrophyte species *Lemna minor* and *Lemna gibba*. *Environ Sci Pollut Res Int*. sept 2014;21(18):10815-22.
239. Parolini M, Binelli A, Cogni D, Riva C, Provini A. An in vitro biomarker approach for the evaluation of the ecotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Toxicol Vitro Int J Publ Assoc BIBRA*. août 2009;23(5):935-42.
240. Clara M, Strenn B, Kreuzinger N. Carbamazepine as a possible anthropogenic marker in the aquatic environment: investigations on the behaviour of Carbamazepine in wastewater treatment and during groundwater infiltration. *Water Res*. 1 févr 2004;38(4):947-54.
241. Baali H, Cosio C. Effects of carbamazepine in aquatic biota. *Environ Sci Process Impacts*. 23 févr 2022;24(2):209-20.
242. Almeida Â, Esteves VI, Soares AMVM, Freitas R. Effects of Carbamazepine in Bivalves: A Review. *Rev Environ Contam Toxicol*. 2021;254:163-81.
243. Bai Z, Jia K, Chen G, Liao X, Cao Z, Zhao Y, et al. Carbamazepine induces hepatotoxicity in zebrafish by inhibition of the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway. *Environ Pollut Barking Essex* 1987. 1 mai 2021;276:116688.
244. Yang Y, Guo X, Xu T, Yin D. Effects of carbamazepine on gut microbiota, ARGs and intestinal health in zebrafish. *Ecotoxicol Environ Saf*. 1 janv 2023;249:114473.
245. Pohl J, Ahrens L, Carlsson G, Golovko O, Norrgren L, Weiss J, et al. Embryotoxicity of ozonated diclofenac, carbamazepine, and oxazepam in zebrafish (*Danio rerio*). *Chemosphere*. juin 2019;225:191-9.
246. Gusmao R, Quintao S, McDaid D, Arensman E, Van Audenhove C, Coffey C, et al. Antidepressant Utilization and Suicide in Europe: An Ecological Multi-National Study. *PLoS ONE*. 19 juin 2013;8(6).
247. Pratt LA. Antidepressant Use in Persons Aged 12 and Over: United States, 2005–2008. 2011;(76).

248. Moreira DG, Aires A, de Lourdes Pereira M, Oliveira M. Levels and effects of antidepressant drugs to aquatic organisms. *Comp Biochem Physiol Toxicol Pharmacol CBP*. juin 2022;256:109322.
249. Kellner M, Porseryd T, Porsch-Hällström I, Hansen SH, Olsén KH. Environmentally relevant concentrations of citalopram partially inhibit feeding in the three-spine stickleback (*Gasterosteus aculeatus*). *Aquat Toxicol*. 1 janv 2015;158:165-70.
250. Impact of the antidepressant citalopram on the behaviour of two different life stages of brown trout - PubMed [Internet]. [cité 22 juill 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32201650/>
251. Sehonova P, Svobodova Z, Dolezelova P, Vosmerova P, Faggio C. Effects of waterborne antidepressants on non-target animals living in the aquatic environment: A review. *Sci Total Environ*. 1 août 2018;631-632:789-94.
252. Hong X, Chen R, Zhang L, Yan L, Xin J, Li J, et al. Long-Term Exposure to SSRI Citalopram Induces Neurotoxic Effects in Zebrafish. *Environ Sci Technol*. 6 sept 2022;56(17):12380-90.
253. Bachour RL, Golovko O, Kellner M, Pohl J. Behavioral effects of citalopram, tramadol, and binary mixture in zebrafish (*Danio rerio*) larvae. *Chemosphere*. janv 2020;238:124587.
254. Kellner M, Olsén KH. Divergent Response to the SSRI Citalopram in Male and Female Three-Spine Sticklebacks (*Gasterosteus aculeatus*). *Arch Environ Contam Toxicol*. nov 2020;79(4):478-87.
255. Karakaya M, Scaramuzzi A, Macri S, Porfiri M. Acute Citalopram administration modulates anxiety in response to the context associated with a robotic stimulus in zebrafish. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 8 juin 2021;108:110172.
256. Duan S, Fu Y, Dong S, Ma Y, Meng H, Guo R, et al. Psychoactive drugs citalopram and mirtazapine caused oxidative stress and damage of feeding behavior in *Daphnia magna*. *Ecotoxicol Environ Saf*. 15 janv 2022;230:113147.
257. VIDAL [Internet]. [cité 22 juill 2024]. Oxazépam : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/oxazepam-2601.html>
258. Cerveny D, Fick J, Klaminder J, Bertram MG, Brodin T. Exposure via biotransformation: Oxazepam reaches predicted pharmacological effect levels in European perch after exposure to temazepam. *Ecotoxicol Environ Saf*. 1 juill 2021;217:112246.
259. notre-environnement. notre-environnement. 2023 [cité 16 avr 2023]. Les médicaments dans les eaux superficielles de 2014 à 2017. Disponible sur: <http://www.notre-environnement.gouv.fr/themes/sante/la-pollution-de-l-eau-douce-ressources/article/les-medicaments-dans-les-eaux-superficielles-de-2014-a-2017>
260. Lebreton M, Malgouyres JM, Carayon JL, Bonnafé E, Gélet F. Effects of the anxiolytic benzodiazepine oxazepam on freshwater gastropod reproduction: a prospective study. *Ecotoxicol Lond Engl*. nov 2021;30(9):1880-92.

261. Brodin T, Fick J, Jonsson M, Klaminder J. Dilute Concentrations of a Psychiatric Drug Alter Behavior of Fish from Natural Populations. *Science*. 15 févr 2013;339(6121):814-5.
262. Vossen LE, Cervený D, Österkrans M, Thörnqvist PO, Jutfelt F, Fick J, et al. Chronic Exposure to Oxazepam Pollution Produces Tolerance to Anxiolytic Effects in Zebrafish (*Danio rerio*). *Environ Sci Technol*. 4 févr 2020;54(3):1760-9.
263. Lebreton M, Sire S, Carayon JL, Malgouyres JM, Vignet C, Gélet F, et al. Low concentrations of oxazepam induce feeding and molecular changes in *Radix balthica* juveniles. *Aquat Toxicol Amst Neth*. janv 2021;230:105694.
264. The expected and unexpected benefits of dispensing the exact number of pills - PubMed [Internet]. [cité 22 juill 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28926636/>
265. Décret n° 2022-100 du 31 janvier 2022 relatif à la délivrance à l'unité de certains médicaments en pharmacie d'officine. 2022-100 janv 31, 2022.
266. LOI n° 2020-105 du 10 février 2020 relative à la lutte contre le gaspillage et à l'économie circulaire - Dossiers législatifs - Légifrance [Internet]. [cité 22 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/dossierlegislatif/JORFDOLE000038746653/>
267. Pharmaceutical pollution of the world's rivers | PNAS [Internet]. [cité 23 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.2113947119>
268. Mise en garde des experts de l'OMS : contrôlez la consommation d'antibiotiques, ou les médicaments ne seront plus efficaces [Internet]. [cité 22 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/europe/fr/news/item/23-11-2023-control-antibiotic-misuse-or-the-drugs-won-t-work--warn-who-experts>
269. Résistance aux antibiotiques [Internet]. [cité 22 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>
270. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 22 juill 2024]. Développement de la prescription de thérapeutiques non médicamenteuses validées. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1059795/fr/developpement-de-la-prescription-de-therapeutiques-non-medicamenteuses-validees](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1059795/fr/developpement-de-la-prescription-de-therapeutiques-non-medicamenteuses-validees)
271. Développement de la prescription de thérapeutiques non médicamenteuses synthèse. pdf [Internet]. [cité 22 juill 2024]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-06/developpement\\_de\\_la\\_prescription\\_de\\_therapeutiques\\_non\\_medicamenteuses\\_synthese.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-06/developpement_de_la_prescription_de_therapeutiques_non_medicamenteuses_synthese.pdf)
272. « Décarboner la Santé pour soigner durablement » : édition 2021 du rapport du Shift Project - The Shift Project [Internet]. [cité 22 juill 2024]. Disponible sur: <https://theshiftproject.org/article/decarboner-sante-rapport-2021/>
273. Médicaments : l'urgence d'une stratégie globale - par Virginie Gimbert [Internet]. [cité 22 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.strategie.gouv.fr/point-de-vue/medicaments-lurgence-dune-strategie-globale-virginie-gimbert>

274. Chauffaut VG Delphine. Les médicaments et leurs usages (volet 1) [Internet]. [cité 22 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.strategie.gouv.fr/publications/medicaments-leurs-usages-volet-1>
275. VIDAL [Internet]. [cité 22 juill 2024]. « Les antibiotiques, c'est pas automatique ! ». Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/antibiotiques/antibiotiques-pas-automatique.html>
276. ANSM [Internet]. [cité 28 août 2024]. Dossier thématique - Bon usage du médicament. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/bon-usage-du-medicament>
277. 3-DENUX\_Promotion\_du\_bon\_usage\_et\_prevention\_-\_Academies\_16112022\_VF.pdf [Internet]. [cité 22 juill 2024]. Disponible sur: [https://www.acadpharm.org/dos\\_public/3-DENUX\\_Promotion\\_du\\_bon\\_usage\\_et\\_prevention\\_-\\_Academies\\_16112022\\_VF.pdf](https://www.acadpharm.org/dos_public/3-DENUX_Promotion_du_bon_usage_et_prevention_-_Academies_16112022_VF.pdf)
278. ANSM [Internet]. [cité 22 juill 2024]. Actualité - Les médicaments ne sont pas des produits ordinaires, ne les prenons pas à la légère. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/les-medicaments-ne-sont-pas-des-produits-ordinaires-ne-les-prenons-pas-a-la-legere>
279. « Réduisons le volume » - Guide du bon usage des médicaments après 65 ans [Internet]. [cité 22 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.leem.org/publication/reduisons-le-volume-guide-du-bon-usage-des-medicaments-apres-65-ans>
280. Sobriété médicamenteuse, les entreprises renforcent leurs actions pour le bon usage des médicaments [Internet]. [cité 22 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.leem.org/presse/sobriete-medicamenteuse-les-entreprises-renforcent-leurs-actions-pour-le-bon-usage-des>
281. Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens [Internet]. [cité 22 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/publications-detail/9789241509763>
282. Management Options for Reducing the Release of Antibiotics and Antibiotic Resistance Genes to the Environment | Environmental Health Perspectives | Vol. 121, No. 8 [Internet]. [cité 22 juill 2024]. Disponible sur: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.1206446>
283. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AKM, Wertheim HFL, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance-the need for global solutions. *Lancet Infect Dis.* déc 2013;13(12):1057-98.
284. Impact des médicaments sur l'environnement (Indice PBT) [Internet]. [cité 29 août 2024]. Disponible sur: <https://www.adiph.org/ressources/referentiels/medicaments/impact-des-medicaments-sur-l-environnement-indice-pbt>
285. FASS Vårdpersonal - Startsidea [Internet]. [cité 29 août 2024]. Disponible sur: <https://www.fass.se/LIF/startpage?userType=0>
286. Batista R, Géraut C, Hugnet C, Juillet Y, Laplace JP. ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE.
287. Lévi Y. Contamination des eaux par les résidus de médicaments et stratégies de prévention. *Actual Pharm.* 1 mars 2020;59(594):18-23.
288. EcoPrescription – Se soigner sans polluer [Internet]. [cité 12 nov 2023]. Disponible sur: <https://sesoignersanspolluer.com/>

289. cooperation\_pros\_rapport\_aspects\_juridiques.pdf [Internet]. [cité 22 juill 2024]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/cooperation\\_pros\\_rapport\\_aspects\\_juridiques.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/cooperation_pros_rapport_aspects_juridiques.pdf)
290. Convention nationale [Internet]. [cité 22 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/paris/pharmacien/textes-referance/textes-conventionnels/convention-nationale>
291. Déchets d'activités de soins à risque infectieux (DASRI) | Santé.fr [Internet]. 2019 [cité 22 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.centre-val-de-loire.ars.sante.fr/dechets-dactivites-de-soins-risque-infectieux-dasri>
292. Médicaments non utilisés | Ministère de la Transition écologique et de la Cohésion des territoires [Internet]. [cité 22 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/politiques-publiques/medicaments-non-utilises>
293. Médicaments Périmés, non utilisés à rapporter en pharmacie | Cyclamed [Internet]. 2018 [cité 22 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.cyclamed.org/>
294. LA COLLECTE MÉDICALE [Internet]. [cité 22 juill 2024]. La Collecte Médicale : Leader de la Collecte de Déchets Médicaux (DASRI). Disponible sur: <https://www.lacollectemedicale.fr/>
295. DGOS. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. 2024 [cité 22 juill 2024]. Élimination des déchets d'activités de soins à risque infectieux. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/qualite-des-soins-et-pratiques/securite/article/elimination-des-dechets-d-activites-de-soins-a-risque-infectieux>
296. Article R1335-8-2 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 22 juill 2024]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000044038634/2022-06-05](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000044038634/2022-06-05)
297. Article R1335-8-3 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 22 juill 2024]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000044038631/2022-02-03](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000044038631/2022-02-03)
298. Cadre général de la prévention des déchets | Ministère de la Transition écologique et de la Cohésion des territoires [Internet]. [cité 22 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/politiques-publiques/cadre-general-prevention-dechets>
299. Les chiffres du tri | Cyclamed [Internet]. 2018 [cité 22 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.cyclamed.org/cyclamed/en-chiffres/>
300. « Cyclamed, c'est tri simple », notre nouvelle campagne est lancée ! | Cyclamed [Internet]. [cité 22 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.cyclamed.org/cyclamed-cest-tri-facile-notre-nouvelle-campagne-est-lancee-10316/>
301. AESGP [Internet]. [cité 22 juill 2024]. Eco-Pharmaco-Stewardship. Disponible sur: <https://aesgp.eu/eco-pharmaco-stewardship>
302. Meds Disposal [Internet]. [cité 22 juill 2024]. Home. Disponible sur: <https://medsdisposal.eu/>

303. Pour sensibiliser au bon usage des antibiotiques, Sanofi et Cyclamed lancent « AnTRibiotiques, je m'implique » [Internet]. [cité 25 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.sanofi.fr/fr/media/communiques-et-dossiers-de-presse/2019/pour-sensibiliser-les-francais-au-bon-usage-des-antibiotiques-sanofi-et-cyclamed-lancement-la-campagne>
304. Pour\_une\_bonne\_gestion\_des\_dechets\_produits\_par\_les\_etablissements\_de\_sante\_et\_medico-sociaux.pdf [Internet]. [cité 22 juill 2024]. Disponible sur: [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/pour\\_une\\_bonne\\_gestion\\_des\\_dechets\\_produits\\_par\\_les\\_etablissements\\_de\\_sante\\_et\\_medico-sociaux.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/pour_une_bonne_gestion_des_dechets_produits_par_les_etablissements_de_sante_et_medico-sociaux.pdf)
305. travail M du, solidarités de la santé et des, travail M du, solidarités de la santé et des. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. 2024 [cité 22 juill 2024]. Gestion des déchets produits par les établissements de santé. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/professionnels/gerer-un-etablissement-de-sante-medico-social/qualite-dans-les-etablissements-de-sante/article/gestion-des-dechets-produits-par-les-etablissements-de-sante>
306. HAS\_manuel\_certif\_v2010\_12-11-2008.pdf [Internet]. [cité 22 juill 2024]. Disponible sur: [http://www.optimiz-sih-circ-med.fr/Documents/HAS\\_manuel\\_certif\\_v2010\\_12-11-2008.pdf](http://www.optimiz-sih-circ-med.fr/Documents/HAS_manuel_certif_v2010_12-11-2008.pdf)
307. Sharma A, Kaur J, Singh I. Internet of Things (IoT) in Pharmaceutical Manufacturing, Warehousing, and Supply Chain Management. SN Comput Sci. 16 juill 2020;1(4):232.
308. Déchets liés aux soins de santé [Internet]. [cité 22 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/health-care-waste>
309. Les tonnes de déchets des activités de soins liées à la COVID-19 montrent qu'il est urgent d'améliorer les systèmes de gestion des déchets [Internet]. [cité 22 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/01-02-2022-tonnes-of-covid-19-health-care-waste-expose-urgent-need-to-improve-waste-management-systems>
310. Time to get clean | Nature [Internet]. [cité 22 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/526164a>
311. Dagot C. Traitement des résidus de médicaments dans les ouvrages d'épuration des eaux. Environ Risques Santé. 2018;17(Hors-serie):47-58.
312. CSIL. Projet ResMed : résidus médicamenteux en mer [Internet]. Conseil Scientifique Des îles De Lérins. 2020 [cité 12 nov 2023]. Disponible sur: <https://csilfreefr.wordpress.com/2020/01/16/de-la-sante-de-lhomme-a-celle-de-lenvironnement-surveillance-et-sensibilisation-aux-residus-medicamenteux-en-zone-littorale/>
313. Brunel C, Crignon AM, Feldman P, Godard M, Gourdet V, Harel A, et al.
314. SIPIBEL - Site Pilote de Bellecombe [Internet]. [cité 22 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.graie.org/Sipibel/index.html>
315. Keep.eu [Internet]. [cité 22 juill 2024]. Project - no PILLS in waters! Disponible sur: <https://keep.eu/projects/7008/no-PILLS-in-waters--EN/>
316. PDF.pdf [Internet]. [cité 22 juill 2024]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32020D1161>

317. Surface water - European Commission [Internet]. 2024 [cité 22 juill 2024]. Disponible sur: [https://environment.ec.europa.eu/topics/water/surface-water\\_en](https://environment.ec.europa.eu/topics/water/surface-water_en)
318. Lutte contre les pollutions de l'eau [Internet]. [cité 22 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/politiques-publiques/lutte-contre-pollutions-leau>
319. Interreg DIADeM [Internet]. [cité 22 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.interregdiadem.eu/>
320. Eau et ICPE | AIDA [Internet]. [cité 22 juill 2024]. Disponible sur: <https://aida.ineris.fr/guides/eau-icpe>
321. LOI n° 2008-757 du 1er août 2008 relative à la responsabilité environnementale et à diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine de l'environnement (1).
322. Snape J, White W. Drug pollution: industry responds. *Nature*. nov 2015;527(7577):165-165.
323. La responsabilité sociétale des entreprises | Ministère de la Transition écologique et de la Cohésion des territoires [Internet]. [cité 23 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/politiques-publiques/responsabilite-societale-entreprises>
324. Klein A. Contribuer aux Objectifs de développement durable par une meilleure gestion des ressources naturelles : le cas de l'Initiative pour la Transparence des industries extractives (ITIE). *Ann Mines - Responsab Environ*. 2017;88(4):58-61.
325. UNDP [Internet]. [cité 23 juill 2024]. La lutte contre le changement climatique ne se gagnera pas sans transparence. Disponible sur: <https://www.undp.org/fr/blog/la-lutte-contre-le-changement-climatique-ne-se-gagnera-pas-sans-transparence>
326. Chanu PY, Laviale M, Capron M, Billan P, Doucin M. Rapport d'étape présentant les recommandations du groupe de travail n° 2, constitué au sein de la Plateforme, approuvé lors de la réunion plénière du 09 octobre 2014. 2014;
327. Enquête sur les entreprises et le développement durable | Insee [Internet]. [cité 23 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/metadonnees/source/serie/s1227>
328. Berhault G, Chauveau A, Fossati M. Communication et développement durable : paradoxe et enthousiasme. *Vraiment Durable*. 2012;1(1):153-62.
329. CultureSciences-Chimie [Internet]. [cité 23 juill 2024]. Introduction à la chimie verte. Disponible sur: <https://culturesciences.chimie.ens.fr/thematiques/chimie-et-societe/environnement/introduction-a-la-chimie-verte>
330. CEA. CEA/Découvrir & Comprendre. CEA; 2015 [cité 23 juill 2024]. La chimie verte. Disponible sur: <https://www.cea.fr/comprendre/Pages/physique-chimie/essentiel-sur-la-chimie-verte.aspx>
331. Cranz H, Bergström R, van den Hoven A. Drug pollution: Europe responds. *Nature*. nov 2015;527(7577):165-165.

332. IMI Innovative Medicines Initiative [Internet]. 2015 [cité 23 juill 2024]. IMI Innovative Medicines Initiative | iPiE | Intelligent Assessment of Pharmaceuticals in the Environment. Disponible sur: <http://www.imi.europa.eu/projects-results/project-factsheets/ipie>
333. imi-premier [Internet]. 2023 [cité 23 juill 2024]. HOMEPAGE. Disponible sur: <https://imi-premier.eu/>
334. Cranz H, Bergström R, van den Hoven A. Drug pollution: Europe responds. *Nature*. nov 2015;527(7577):165-165.
335. Joint-statement-of-IAI-PiE-TF-on-Commission-review-on-PiE\_11Dec2020\_FINAL.pdf [Internet]. [cité 23 juill 2024]. Disponible sur: [https://aesgp.eu/content/uploads/2020/12/Joint-statement-of-IAI-PiE-TF-on-Commission-review-on-PiE\\_11Dec2020\\_FINAL.pdf](https://aesgp.eu/content/uploads/2020/12/Joint-statement-of-IAI-PiE-TF-on-Commission-review-on-PiE_11Dec2020_FINAL.pdf)
336. AZ\_Water\_Stewardship\_position\_statement.pdf [Internet]. [cité 23 juill 2024]. Disponible sur: [https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/PDF/Sustainability/AZ\\_Water\\_Stewardship\\_position\\_statement.pdf](https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/PDF/Sustainability/AZ_Water_Stewardship_position_statement.pdf)
337. Pharmaceuticals in the environment [Internet]. [cité 23 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.astrazeneca.com/sustainability/environmental-protection/pharmaceuticals-in-the-environment.html>
338. Murray-Smith RJ, Coombe VT, Grönlund MH, Waern F, Baird JA. Managing emissions of active pharmaceutical ingredients from manufacturing facilities: An environmental quality standard approach. *Integr Environ Assess Manag*. 2012;8(2):320-30.
339. Environmental\_risk\_data\_relating\_to\_our\_medicines.pdf [Internet]. [cité 23 juill 2024]. Disponible sur: [https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/PDF/Sustainability/Environmental\\_risk\\_data\\_relating\\_to\\_our\\_medicines.pdf](https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/PDF/Sustainability/Environmental_risk_data_relating_to_our_medicines.pdf)
340. technical-guidance.pdf [Internet]. [cité 23 juill 2024]. Disponible sur: <https://efpia.eu/media/677262/technical-guidance.pdf>
341. Petrie B, Barden R, Kasprzyk-Hordern B. A review on emerging contaminants in wastewaters and the environment: current knowledge, understudied areas and recommendations for future monitoring. *Water Res*. 1 avr 2015;72:3-27.
342. Backhaus T, Faust M. Predictive Environmental Risk Assessment of Chemical Mixtures: A Conceptual Framework. *Environ Sci Technol*. 6 mars 2012;46(5):2564-73.
343. Kortenkamp A, Faust M, Scholze M, Backhaus T. Low-level exposure to multiple chemicals: reason for human health concerns? *Environ Health Perspect*. déc 2007;115 Suppl 1(Suppl 1):106-14.
344. Niessen WMA. *Liquid Chromatography-Mass Spectrometry*. 3<sup>e</sup> éd. Boca Raton: CRC Press; 2006. 632 p.
345. Van Eeckhaut A, Lanckmans K, Sarre S, Smolders I, Michotte Y. Validation of bioanalytical LC-MS/MS assays: Evaluation of matrix effects. *J Chromatogr B*. 1 août 2009;877(23):2198-207.

346. Bedia C. Metabolomics in environmental toxicology: Applications and challenges. *Trends Environ Anal Chem.* 1 juin 2022;34:e00161.
347. Logofet D. *Matrix Population Models: Construction, Analysis, and Interpretation*: Author Hal Caswell, 2nd ed., Sinauer Associates, Sunderland, Massachusetts, 2001, xxii+722 pp. ISBN 0-87893-096-5; \$64.95. *Ecol Model.* 1 mars 2002;148:307-10.
348. Newman MC. *Fundamentals of Ecotoxicology: The Science of Pollution, Fifth Edition*. 5<sup>e</sup> éd. Boca Raton: CRC Press; 2019. 708 p.
349. Wiens JA. Spatial Scaling in Ecology. *Funct Ecol.* 1989;3(4):385.
350. Ricklefs RE, Schluter D, éditeurs. *Species Diversity in Ecological Communities* [Internet]. Chicago, IL: University of Chicago Press; 1994 [cité 23 juill 2024]. 414 p. Disponible sur: <https://press.uchicago.edu/ucp/books/book/chicago/S/bo3626513.html>
351. Bonduriansky R, Day T. Nongenetic Inheritance and Its Evolutionary Implications. *Annu Rev Ecol Evol Syst.* 1 déc 2009;40(Volume 40, 2009):103-25.
352. Jones, A. B., Smith, C. D., & Johnson, E. F. *Ecology Letters*. Trophic Interactions in Forest Ecosystems: Insights from Recent Studies. 2018;387-96.
353. Smith, E. R., Brown, L. M., & Garcia, K. J. *Marine Ecology Progress Series*. Predator-Prey Interactions in Coastal Ecosystems: Implications for Ecosystem Dynamics. 2020;129-42.
354. The Problem of Pattern and Scale in Ecology: The Robert H. MacArthur Award Lecture - Levin - 1992 - *Ecology* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 23 juill 2024]. Disponible sur: <https://esajournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.2307/1941447>
355. Daughton CG, Ternes TA. Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents of subtle change? *Environ Health Perspect.* déc 1999;107 Suppl 6(Suppl 6):907-38.
356. Gotelli NJ. *A primer of ecological statistics* [Internet]. Sunderland, Mass.: Sinauer Associates Publishers; 2004 [cité 23 juill 2024]. 534 p. Disponible sur: <http://archive.org/details/primerofecologic0000gote>
357. Grimm V, Railsback SF. *Individual-based Modeling and Ecology* [Internet]. Princeton University Press; 2013 [cité 23 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/9781400850624/html>
358. Boxall ABA, Rudd MA, Brooks BW, Caldwell DJ, Choi K, Hickmann S, et al. Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: What Are the Big Questions? *Environ Health Perspect.* sept 2012;120(9):1221-9.
359. Liu Z hua, Ogejo JA, Pruden A, Knowlton KF. Occurrence, fate and removal of synthetic oral contraceptives (SOCs) in the natural environment: A review. *Sci Total Environ.* 15 nov 2011;409(24):5149-61.
360. Howard PH, Muir DCG. Identifying New Persistent and Bioaccumulative Organics Among Chemicals in Commerce. *Environ Sci Technol.* 1 avr 2010;44(7):2277-85.

361. Richard AM, Judson RS, Houck KA, Grulke CM, Volarath P, Thillainadarajah I, et al. ToxCast Chemical Landscape: Paving the Road to 21st Century Toxicology. *Chem Res Toxicol*. 15 août 2016;29(8):1225-51.
362. US EPA O. Exploring ToxCast Data [Internet]. 2017 [cité 23 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.epa.gov/comptox-tools/exploring-toxcast-data>
363. Tox21 [Internet]. [cité 23 juill 2024]. Tox21 - Toxicology in the 21st Century. Disponible sur: <https://tox21.gov/>
364. Mattingly CJ, Rosenstein MC, Colby GT, Forrest JN, Boyer JL. The Comparative Toxicogenomics Database (CTD): a resource for comparative toxicological studies. *J Exp Zool A Comp Exp Biol*. 1 sept 2006;305(9):689-92.
365. Bousquet J, Anto J, Auffray C, Akdis M, Cambon-Thomsen A, Keil T, et al. MeDALL (Mechanisms of the Development of ALLergy): an integrated approach from phenotypes to systems medicine. *Allergy*. 2011;66(5):596-604.
366. Peer Reviewed: Internal Exposure: Linking Bioavailability to Effects. *Environ Sci Technol*. 1 déc 2004;38(23):455A-462A.
367. McEwen SA, Fedorka-Cray PJ. Antimicrobial Use and Resistance in Animals. *Clin Infect Dis*. 1 juin 2002;34(Supplement\_3):S93-106.
368. State of the Art Report on Mixture Toxicity. Final Rep.
369. Sox, H. C., Greenfield, S., & Bosk, C. L. National Academies Press (US). Policy makers: who are they and how can they use scientific evidence? In Institute of Medicine (US) Committee on the Learning Health Care System in America (Ed), *Best Care at Lower Cost: The Path to Continuously Learning Health Care in America*. 2013;
370. Beausoleil C, Ormsby JN, Gies A, Hass U, Heindel JJ, Holmer ML, et al. Low dose effects and non-monotonic dose responses for endocrine active chemicals: Science to practice workshop: Workshop summary. *Chemosphere*. 1 oct 2013;93(6):847-56.
371. Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use.
372. [guideline-environmental-risk-assessment-medicinal-products-human-use-first-version\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-environmental-risk-assessment-medicinal-products-human-use-first-version_en.pdf) [Internet]. [cité 24 juill 2024]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-environmental-risk-assessment-medicinal-products-human-use-first-version\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-environmental-risk-assessment-medicinal-products-human-use-first-version_en.pdf)
373. Gunnarsson L, Snape JR, Verbruggen B, Owen SF, Kristiansson E, Margiotta-Casaluci L, et al. Pharmacology beyond the patient - The environmental risks of human drugs. *Environ Int*. août 2019;129:320-32.
374. Vestel J, Caldwell DJ, Constantine L, D'Aco VJ, Davidson T, Dolan DG, et al. Use of acute and chronic ecotoxicity data in environmental risk assessment of pharmaceuticals. *Environ Toxicol Chem*. mai 2016;35(5):1201-12.
375. Fick J, Lindberg RH, Tysklind M, Larsson DGJ. Predicted critical environmental concentrations for 500 pharmaceuticals. *Regul Toxicol Pharmacol RTP*. déc 2010;58(3):516-23.

376. Agence Primum [Internet]. [cité 24 juill 2024]. Agence Primum - Coaching RSE, Développement durable et santé. Disponible sur: <https://www.agenceprimum.fr/>
377. travail M du, solidarités de la santé et des, travail M du, solidarités de la santé et des. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. 2024 [cité 24 juill 2024]. Plan national sur les résidus de médicaments dans les eaux (PNRM) 2010-2015. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/sante-et-environnement/les-plans-nationaux-sante-environnement/article/plan-national-sur-les-residus-de-medicaments-dans-les-eaux-pnrm-2010-2015>
378. Bilan du Plan micropolluants 2010-2013.pdf [Internet]. [cité 24 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/sites/default/files/documents/Bilan%20du%20Plan%20micropolluants%202010-2013.pdf>
379. National plan against micropollutants 2016-2021 to preserve water quality and biodiversity.pdf [Internet]. [cité 24 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/sites/default/files/documents/National%20plan%20against%20micropollutants%202016-2021%20to%20preserve%20water%20quality%20and%20biodiversity.pdf>
380. Plan micropolluants 201-2013.pdf [Internet]. [cité 24 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/sites/default/files/documents/Plan%20micropolluants%20201-2013.pdf>
381. Plan national santé environnement [Internet]. [cité 24 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/politiques-publiques/plan-national-sante-environnement-pnse>
382. Plan d'action pour une gestion résiliente et concertée de l'eau | Ministère de la Transition écologique et de la Cohésion des territoires [Internet]. [cité 24 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/politiques-publiques/plan-daction-gestion-resiliente-concertee-leau>
383. elysee.fr [Internet]. 2023 [cité 24 juill 2024]. Présentation du Plan eau. Disponible sur: <https://www.elysee.fr/emmanuel-macron/2023/03/30/presentation-du-plan-eau>
384. Plan eau : 1 an après, 100% des mesures engagées | Ministère de la Transition écologique et de la Cohésion des territoires [Internet]. [cité 24 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/presse/plan-eau-1-apres-100-mesures-engagees>
385. Plan eau point d'avancement à 6 mois : 80 % des mesures engagées | Ministère de la Transition écologique et de la Cohésion des territoires [Internet]. [cité 24 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/presse/plan-eau-point-davancement-6-mois-80-mesures-engagees>
386. 1.1. Que deviennent les résidus de médicaments dans l'eau ? [Internet]. 2017 [cité 29 août 2024]. Disponible sur: [https://www.youtube.com/watch?v=qVp03P-\\_8Bs](https://www.youtube.com/watch?v=qVp03P-_8Bs)
387. Médicaments dans l'eau [Internet]. [cité 24 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.graie.org/mediates/kit1.html>
388. Déchets d'activité de soins [Internet]. 2019 [cité 24 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.paca.ars.sante.fr/dechets-dactivite-de-soins>

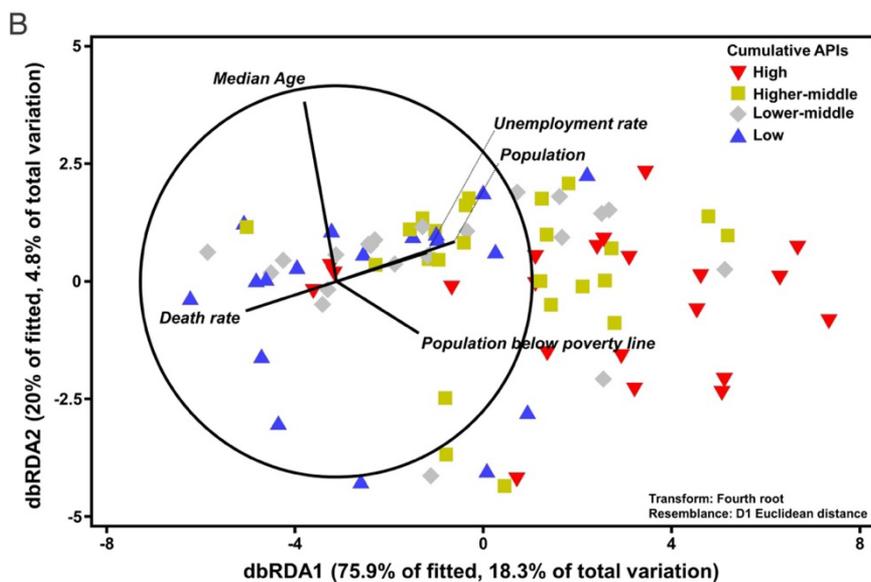
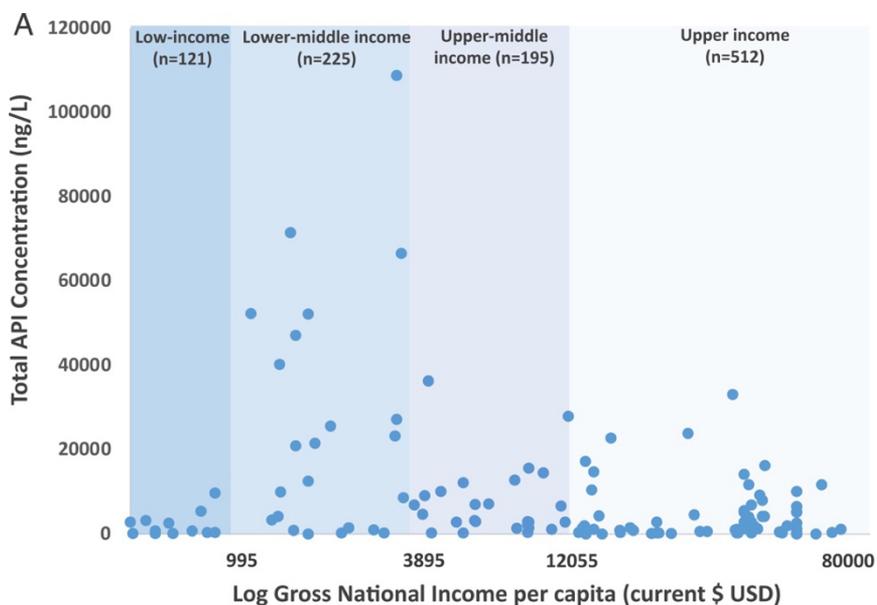
389. Une démarche de développement durable dans les établissements sanitaires et médico-sociaux de la région [Internet]. 2023 [cité 24 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.paca.ars.sante.fr/une-demarche-de-developpement-durable-dans-les-etablissements-sanitaires-et-medico-sociaux-de-la>

390. INRAE Institutionnel [Internet]. [cité 20 nov 2023]. Une première étude mondiale pour évaluer l'étendue de la pollution médicamenteuse des rivières. Disponible sur: <https://www.inrae.fr/actualites/premiere-etude-mondiale-evaluer-letendue-pollution-medicamenteuse-rivieres>

## Annexe 1

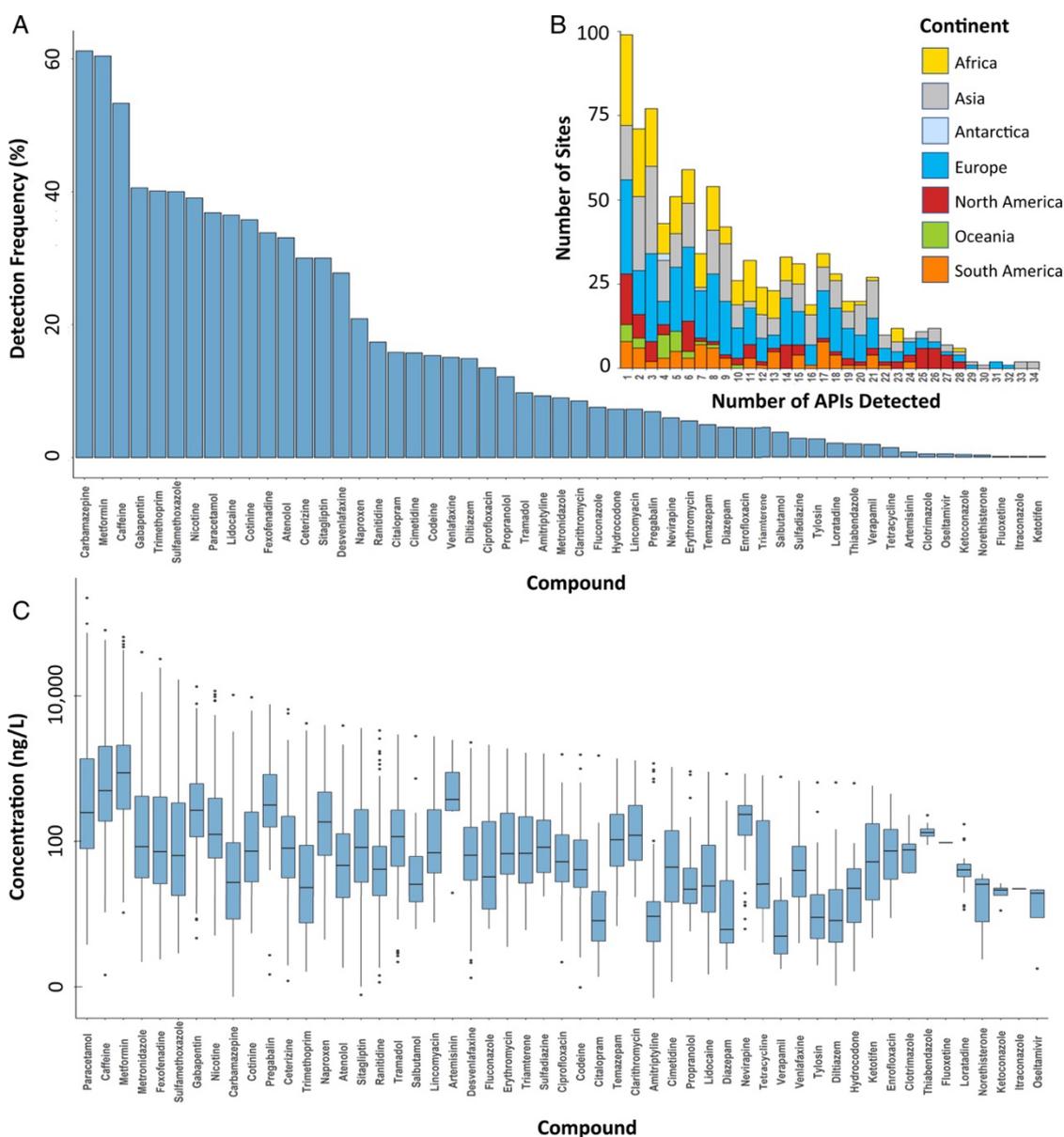
- A) Concentration cumulée de substance pharmaceutiques (API) active observée dans les bassins versants (signifiée par un point bleu, n = nombre de sites d'échantillonnage) organisée par le revenu national brut par habitant (GNI per capita) de la Banque mondiale.
- B) Analyse de redondance basée sur la distance (dbRDA) illustrant le meilleur modèle d'indicateurs socio-économiques pour expliquer la concentration mesurée de différentes classes de produits pharmaceutiques dans les pays respectifs selon le modèle linéaire basé sur la distance.

*Des projections vectorielles avec une coordination centrale à (-3, 0) ont été réalisées avec une corrélation partielle multiple. La longueur et la direction des vecteurs représentent la force et la direction de la relation. Les données de chaque pays ont été classées en fonction de leur concentration cumulée d'ingrédients pharmaceutiques actifs : c'est-à-dire Faible : premier quartile (les 25 % les plus bas) ; Moyen-inférieur : deuxième quartile (les 25 % suivants) ; Moyen-supérieur : troisième quartile (les 25 % suivants) ; et Élevé : quatrième quartile (les 25 % supérieurs).*



## Annexe 2

- A) Fréquence de détection.
- B) Nombre de substances pharmaceutiques actives (API) détectées sur les sites d'échantillonnage dans l'étude de surveillance mondiale à l'exclusion des sites sans détection de substance pharmaceutiques actives.
- C) Diagrammes en boîte et moustaches de concentrations (ng/L) des substances pharmaceutiques actives individuelles indiquant les concentrations moyennes, minimales, maximales et des quartiles supérieur et inférieur pour chaque API à l'échelle mondiale.



# Réduisons le volume



Au-delà de 5 médicaments par jour, surtout après 65 ans, demandez à votre médecin ou votre pharmacien si vous pouvez en prendre moins.\*

\*N'arrêtez jamais votre traitement sans avis médical.

⊖ DE MÉDICAMENTS,  
C'EST MÉDICAMIEUX

en savoir + sur [leem.org/medicamieux](https://leem.org/medicamieux)

**leem**  
les entreprises  
du médicament  
SOIGNONS L'AVENIR

**TITRE : LA POLLUTION DES EAUX PAR LES RÉSIDUS MÉDICAMENTEUX DANS LE MONDE : LÉGISLATIONS, IMPACTS ET PERSPECTIVES D'AMÉLIORATION.**

---

## **RESUME**

La problématique croissante de la pollution des eaux par les résidus médicamenteux est un défi majeur pour l'environnement et la santé publique. La vaste production et utilisation de médicaments entraînent la présence de divers composés pharmaceutiques et de leurs sous-produits de dégradation dans les ressources en eaux, impactant à la fois les écosystèmes aquatiques et la santé humaine. Les résidus médicamenteux proviennent de multiples sources : l'usage domestique des médicaments, les déchets des établissements de santé, et les rejets des usines pharmaceutiques. Les progrès technologiques ont permis de détecter ces contaminants dans les eaux de surface, les eaux souterraines et les ressources en eau potable. L'analyse mondiale de la situation de l'eau révèle une crise significative avec des répercussions socio-économiques et géopolitiques. La pollution médicamenteuse varie selon les régions et les méthodes de biosurveillance. Les acteurs concernés comprennent des organisations internationales et des entités nationales. Les cadres réglementaires internationaux, européens et nationaux sont essentiels pour contrôler cette pollution. Les divers résidus de médicament présentent des effets nocifs sur les écosystèmes aquatiques et la santé humaine. Pour réduire cette pollution, il est essentiel de promouvoir des pratiques responsables dans l'utilisation des médicaments, d'améliorer la gestion des déchets pharmaceutiques et des eaux usées, d'encourager l'industrie pharmaceutique vers le développement durable. Les avancées en écotoxicologie et une meilleure évaluation des risques environnementaux sont nécessaires. Une action collective et coordonnée est nécessaire pour diminuer la pollution des eaux par les résidus médicamenteux. Une collaboration mondiale, un renforcement de la recherche et de la surveillance sont essentiels pour atteindre les objectifs de développement durable, avec un engagement soutenu de tous les acteurs impliqués.

**MOTS-CLES :** Industrie Pharmaceutique, Santé Publique, Écotoxicologie, Pollution de l'eau, Sécurité Sanitaire, Résidus Médicamenteux, Faune Aquatique.

**TITLE :** WATER POLLUTION BY MEDICAL RESIDUES AROUND THE WORLD: LEGISLATIONS, IMPACTS, AND PROSPECTS FOR IMPROVEMENT.

---

## **ABSTRACT**

The growing issue of water pollution from pharmaceutical residues is a major challenge for both the environment and public health. The extensive production and use of medications result in the presence of various pharmaceutical compounds and their degradation by-products in water resources, affecting both aquatic ecosystems and human health. Pharmaceutical residues come from multiple sources: domestic use of medications, waste from healthcare facilities, and discharges from pharmaceutical factories. Technological advances have made it possible to detect these contaminants in surface water, groundwater, and drinking water resources. A global analysis of the water situation reveals a significant crisis with socio-economic and geopolitical repercussions. Pharmaceutical pollution varies by region and biosurveillance methods. Relevant stakeholders include international organizations and national entities. International, European, and national regulatory frameworks are essential for controlling this pollution. Various pharmaceutical residues have harmful effects on aquatic ecosystems and human health. To reduce this pollution, it is crucial to promote responsible medication practices, improve pharmaceutical waste and wastewater management, and encourage the pharmaceutical industry towards sustainable development. Advances in ecotoxicology and better environmental risk assessment are necessary. Coordinated and collective action is needed to reduce water pollution from pharmaceutical residues. Global collaboration, strengthened research, and monitoring are essential to achieve sustainable development goals, with sustained commitment from all involved stakeholders.

**KEYWORDS :** Pharmaceutical Industry, Public Health, Ecotoxicology, Water Pollution, Health Security, Pharmaceutical Residues, Aquatic Fauna.

**AUTEUR :** Estelle GUIBERT

---

**DIRECTRICE DE THESE :** BOUTET Elisa, Professeure UFR de Pharmacie, Toxicologie-Sémiologie.

---

**LIEU ET DATE DE SOUTENANCE :** Toulouse le 29 novembre 2024

---

**TITRE :** LA POLLUTION DES EAUX PAR LES RÉSIDUS MÉDICAMENTEUX DANS LE MONDE : LÉGISLATIONS, IMPACTS ET PERSPECTIVES D'AMÉLIORATION

---

**DISCIPLINE administrative :** Pharmacie spécialité industrie

---

**MOTS-CLES :** Industrie Pharmaceutique, Santé Publique, Écotoxicologie, Pollution de l'eau, Sécurité Sanitaire, Résidus Médicamenteux, Faune Aquatique.

**KEYWORDS:** Pharmaceutical Industry, Public Health, Ecotoxicology, Water Pollution, Health Security, Pharmaceutical Residues, Aquatic Fauna.

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

Université Toulouse III - Paul Sabatier  
UFR Santé - Département des Sciences Pharmaceutiques  
35 chemin des Maraîchers  
31400 TOULOUSE