

FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre :

MÉMOIRE DE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

—
CONSÉQUENCES ENVIRONNEMENTALES DES RÉSIDUS MÉDICAMENTEUX DANS
L'EAU

Présenté par

Valentine Cornet

Soutenu le 10 avril 2024 devant le jury constitué de

Mr Pascal WEHRLE, docteur en pharmacie, enseignant à l'Université de Strasbourg et président du jury.

Mr Serge DUMONT, enseignant-chercheur à l'Université de Strasbourg et maître de conférences en hydroécologie ; directeur de thèse.

Mme Anne CASSET, docteur en pharmacie et enseignante à l'Université de Strasbourg.

Mme Florence BURVINGT, membre extérieur, Responsable du Pilotage Transverse des Systèmes d'Eau potable et d'Assainissement au SDEA.

Approuvé par le Doyen et par le Président de l'Université de Strasbourg

Doyen	Fabrice KELLERMEYER
Directeurs adjoints	Jules DIEZET Suzanne HEUSTAGT Emilie GCK
Directeur adjoint étudiant	LAY FERDOSA HEDIRAOUI

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

Docteurs :

Philippe	BECKER	Physiologie
Nathalie	BOLLANGER	Parasitologie
Lise	BOUILL	Chimie thérapeutique
Rémi	BOYV	Neurologie
Luis	CHAMPAH	Chimie analytique
Valérie	COFFINET	Microbiologie
Philippe	COSSIC	Bactériologie, virologie
Jean-Rome	DEI	Pharmacologie moléculaire
Suzanne	HEUSTAGT	Pharmacie galénique
Yves	KELLERMEYER	Bio-informatique
Martine	LIVARAN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHON	Chimie analytique
François	MICHELIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELT	Physique et Biophysique
Jean-Yves	PAZZI	Droit économique pharm.
Françoise	POM	Toxicologie
Suzanne	LEHAR-BOYV	Pharmacologie
Florence	TEIT	Pharmacologie
Henry	VANDEWAE	Neurologie
Catherine	VONHOFER	Pharmacopée
Rémi	MOHLÉ	Pharmacie galénique

Docteurs - praticiens hospitaliers

Jules	DIEZET	Neurologues - clinique des douleurs
Jean-Marc	LECONTE	Bactériologie
Bruno	MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Nathalie	SOULAN-SPIAZZI	Immunologie
Geneviève	DELAUD-DELORE	Pharmacocritique

Enseignants contractuels

Alexandra	DORFHEIT	Pharmacie d'officine
Martine	FORGET	Pharmacie d'officine
Philippe	GILLET	Droit et économie pharm.
Philippe	NAND	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	MULLER-BOHNE	Pharmacie d'officine

Maîtres de conférences :

Nicolas	ARTON	Pharmacie biogénérique
François	BATOC	Bactériologie
Marine	BERGHECQZ	Chimie analytique
Elise	BONNARD	Biophysique
Aurélien	BOUSSIGNOULT	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUSSON	Virologie et Microbiologie
Henriette	BURBAN	Physiologie et physiopath.
Arno	CAZZI	Toxicologie
Thierry	CONTAGHES	Pharmacologie
Martine	COFFI	Pharmacie biogénérique
Gilles	CONZATTI	Pharmacie galénique
Martine	DE GIBIS	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Gedde	GAAR-ACHOFFE	Remèdes médicinaux
Cécile	JACQUARD	Chimiothérapeutique
Aude	JARREAU	Pharmacochimie
Sonia	LEDEL	Chimie analytique
Christine	MARCHON	Chimie physique
Nathalie	MATZ-NEUTRAL	Pharmacologie
Christine	MEHALL	Clinique
Nathalie	NOUVELOTTE	Pharmacologie
Veronique	ORTZ-ALBERT	Pharmacopée
Sylvie	PERCIVY	Parasitologie
Samuel	PERTECH	Clinique en flux
François	PEYRUELA	Microbiologie
Françoise	SADAM	Bactériologie
Genevieve	SEAL	Bactériologie
Andreas	SEIDT	Biophysique
Juliette	SPRENGEL-MAILLON	Analyse de médicament
Carole	STANAN	Toxicologie
Emilie	GCK	Pharmacologie
Vanessa	TOUAMENI	Pharmacopée
Martine-Christine	UNARDON	Chimie thérapeutique
Arlette	VERMOREL	Physiopathologie
Genevieve	VERRE	Chimie physique
Aurélien	VERVAE	Pharmacopée
Bruno	VIA-DUBLETT	Physiologie
Martine	ZINGOU	Chimiothérapeutique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Jules	DIEZET	Parasitologie
Nelly	ETONNE-CELLIER	Pharmacologie-pharm. clinique

Assistant hospitalier universitaire

Genevieve	SEAL	Bactériologie
-----------	------	---------------

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,
ma profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.

REMERCIEMENTS

De nombreuses personnes ont participé d'une manière ou d'une autre au cheminement de cette thèse. Je profite de cette page pour les remercier sincèrement.

Un grand merci à Mr Serge DUMONT, pour l'honneur que vous m'avez fait en dirigeant cette thèse, pour votre disponibilité malgré votre emploi du temps chargé, votre implication, votre patience et surtout votre bienveillance. Soyez assuré de ma reconnaissance.

J'exprime ma gratitude à Mr Pascal WEHRLE, Mme Anne CASSET et Mme Florence BURVINGT, qui ont gentiment accepté d'être examinateurs.

Merci à Mr Pascal SONNTAG pour le temps accordé et les explications lors de ma visite de la station d'épuration de la Communauté de Communes de la région de Guebwiller, qui m'a été d'une grande aide pour mieux comprendre les différents rouages d'une station d'épuration.

Merci à mes parents pour leur soutien et leur aide précieuse, qui m'ont permis de consacrer de nombreuses heures à l'élaboration de cette thèse.

Merci à mes merveilleuses collègues du Centre Hospitalier de Guebwiller qui se sont intéressées à mon sujet et m'ont poussée à travailler même quand j'étais démotivée.

TABLE DES MATIERES

- I. Etat des lieux**
 - 1. Contexte**
 - 2. Bilan sur la consommation de médicaments**
 - 2.1. Au niveau mondial**
 - 2.2. Au niveau français**
 - 2.2.1. En thérapeutique humaine**
 - 2.2.2. En thérapeutique animale**
 - 3. Rappel sur le cycle de vie des substances médicamenteuses**

- II. Sources de contamination**
 - 1. Les contaminations diffuses**
 - 1.1. Excrétion dans les eaux usées**
 - 1.2. Rejets de médicaments non utilisés**
 - 1.3. Médecine vétérinaire**
 - 2. Les contaminations ponctuelles en plus grande quantité**
 - 2.1. Les eaux résiduaires industrielles**
 - 2.2. Les eaux résiduaires d'établissements de soins**
 - 3. Des molécules mesurables dans tous les compartiments aquatiques**
 - 3.1. Les eaux de surface**
 - 3.2. Les eaux côtières**
 - 3.3. Les eaux souterraines**
 - 3.4. Les eaux destinées à la consommation humaine**
 - 4. Des xénobiotiques qui affectent l'environnement**

- III. Destin de ces composés**
 - 1. Problématique**

2. Devenir biologique dans les eaux usées
3. Fonctionnement d'une station d'épuration

IV. Impact éco-toxicologique par classes médicamenteuses

1. Les antibiotiques

- 1.1. Contamination de l'écosystème aquatique
- 1.2. Modification des communautés bactériennes
- 1.3. Résistance bactérienne

2. Les contraceptifs oraux à base d'œstrogènes

- 2.1. Production de vitellogénine
- 2.2. Création d'individus intersexes

3. Les neuroleptiques

3.1. Les anxiolytiques

- 3.1.1. Effets sur le développement des poissons
- 3.1.2. Effets sur le comportement des poissons

3.2. Les antidépresseurs

- 3.2.1. Chez les invertébrés
- 3.2.2. Chez les poissons

4. Les antalgiques

- 4.1. Le paracétamol
- 4.2. Le diclofénac

5. Les anticancéreux

V. Solutions existantes et leviers d'action

1. Amélioration des connaissances et des données scientifiques
2. Approche sociologique et changements de pratique de la population générale

3. Sensibilisation des professionnels de santé aux enjeux et alternatives dans la pratique des soins

3.1. Les industriels du médicament

3.2. Les prescripteurs

3.3. Intervenir sur la dispensation

3.4. Définition d'une réglementation

3.4.1. Concernant les émissions

3.4.2. Concernant le traitement de l'eau

VI. Conclusion

LISTE DES ABRÉVIATIONS :

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANMV : Agence Nationale du Médicament Vétérinaire

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

APRONA : Association pour la Protection de la Nappe Phréatique de la Plaine d'Alsace

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

COVID : Corona Virus Disease

DIM : déchets issus de médicaments

ECOSAR : Ecological Structure Activity Relationship

ERAPHARM : environmental risk assessment of pharmaceuticals

ICPE : installation classée pour la protection de l'environnement

IFREMER : Institut Français de Recherche pour l'Exploitation de la Mer

INSA : Institut National des Sciences Appliquées

ISO : International Organization for Standardization

ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine

KNAPPE : Knowledge and need assessment on pharmaceutical product in environmental waters

MNU : médicaments non utilisés

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Économique

ODD : Objectifs de Développement Durable

OFEV : Office Fédéral de l'Environnement

ONU : Organisation des Nations Unies

PILLS : Pharmaceutical input and elimination from local sources

QSAR : Quantitative Structure Activity Relationship

RILACT : Risques et Leviers d'Actions relatifs aux rejets de médicaments

RSE : Responsabilité sociétale des entreprises

SIPIBEL : Site Pilote de Bellecombe

STEP : station d'épuration des eaux usées.

I. Etat des lieux

1. Contexte

Les produits pharmaceutiques sont des éléments indispensables de la vie moderne, étant donné qu'ils contribuent à la bonne santé des êtres humains.

Du fait de la croissance démographique, du vieillissement de la population (dû au baby-boom des années 1950) et de la création du système de sécurité sociale en 1945 en France ; qui a permis que la consommation de médicaments ne soit plus réservée à une élite sociale, la demande de santé est de plus en plus forte. Elle n'est « certes pas un phénomène nouveau, mais ses composantes ont été enrichies par l'évolution des modes de vie et la quête du confort, l'amélioration quantitative et qualitative de l'offre de soins et un accès facilité à ces derniers » (1).

La croissance spectaculaire de cette consommation date des années 60 (2), époque à laquelle la notion de santé elle-même se modifie : elle ne se définit plus par l'absence de maladie, mais englobe le bien-être physique et moral.

« Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée [...] en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » est considérée comme un médicament (3).

Pharmacologiquement, il est nécessaire que ce soit une substance biologiquement active pouvant atteindre des récepteurs cibles et s'y fixer.

Afin qu'ils soient commercialisés, les médicaments doivent obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), délivrée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), qui prend consciencieusement en compte le rapport bénéfice risque de ceux-ci pour la santé des utilisateurs.

Selon un rapport de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments, 3000 substances actives différentes sont utilisées en France comme médicaments (4), sur prescription, conseils pharmaceutiques ou automédication.

Les médicaments sont, *in fine*, devenus des objets de consommation courante, qui occupent une place de choix au sein des sociétés contemporaines.

2. Bilan de la consommation de médicaments

2.1. Au niveau mondial

Selon le rapport « Médicaments et environnement » de l'Académie nationale de Pharmacie publié en 2008 (5), « ce sont les pays industrialisés qui sont les plus gros consommateurs de produits pharmaceutiques puisque l'Europe, l'Amérique du Nord et le Japon représentent environ 80 % du marché financier mondial pour moins de 15 % de la population ».

D'après ce même rapport mis à jour avec les données de 2019 (6), cette part de 80% ne représentait plus que 65% en 2011, mais cela ne signifie pas que la consommation de médicaments en quantité ait réellement diminué. Plusieurs facteurs sont à prendre en considération dans cette baisse comme l'incitation à la consommation de médicaments génériques qui permet de réduire les coûts et l'augmentation de consommation de médicaments dans les pays émergents.

Les Etats-Unis sont les premiers en termes de dépenses de santé par habitant, juste devant la Suisse (7).

La Chine, l'Indonésie et l'Inde sont les trois derniers pays du classement.

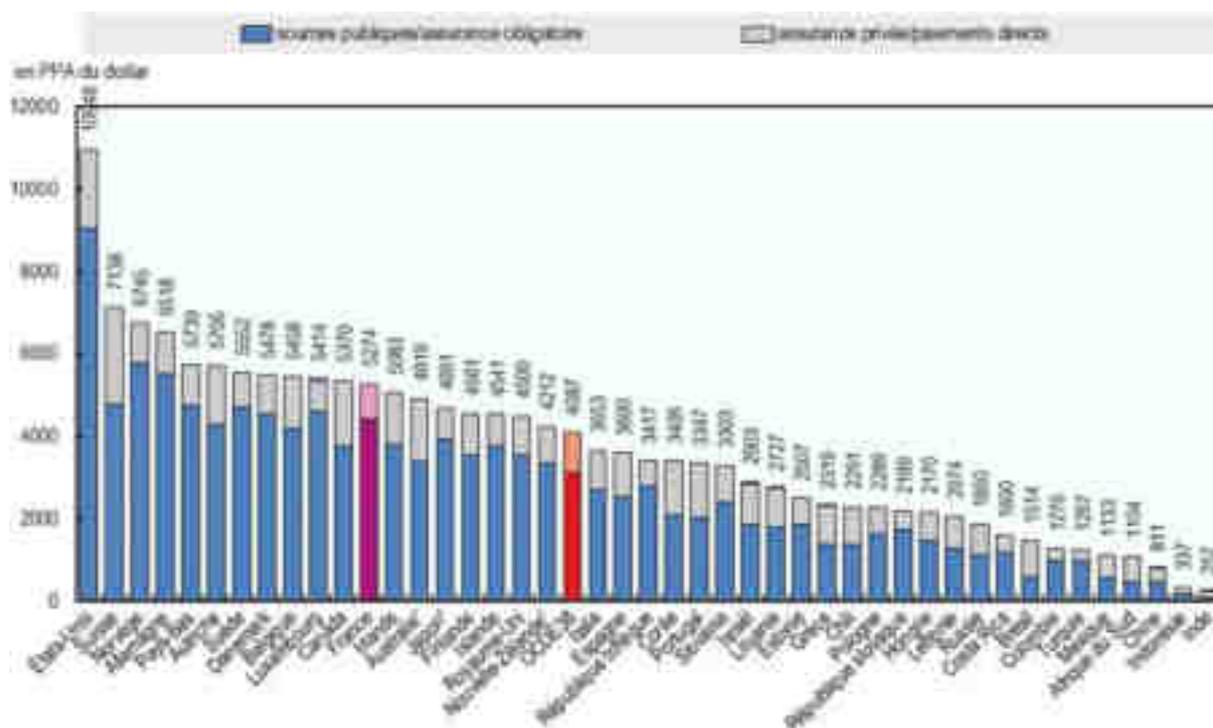


Figure 1 : Dépenses de santé par habitant au niveau mondial en 2019 (7).

En 2021, les domaines thérapeutiques dans lesquels les dépenses étaient les plus élevées étaient, dans l'ordre décroissant, l'oncologie, les maladies auto-immunes, le diabète, les pathologies cardiovasculaires et respiratoires et les algies, ce qui illustre bien les pathologies fréquentes des pays développés (8).

En 2021, le marché mondial du médicament a atteint 1 291 milliards de dollars de chiffre d'affaires, en croissance de 15% par rapport à 2016 (1104 milliards de dollars) (9).

Le marché nord-américain est le plus important avec 47,2 % des ventes mondiales, loin devant le marché européen, qui réalise 24,5 % de parts de marché. La Chine, quant à elle, totalise 9,7 % des parts de marché (10).

Entre 2023 et 2027, la plus forte croissance en volume (plus de 10%) et en dépenses (plus de 30%) est attendue en Amérique latine, en Asie et en Afrique, tirée par une combinaison de croissance démographique et d'accès élargi (11).

2.2. Au niveau français

2.2.1. En thérapeutique humaine

En 2019, la France était le 9^{ème} pays européen en termes de dépenses de santé par habitants, après la Norvège et l'Allemagne (7).

Rang	En coût	En quantité (en nombre de boîtes vendues)
1	Paracétamol	Paracétamol
2	Ranibizumab	Ibuprofène
3	Adalimumab	Codéine en association
4	Rosuvastatine	Tramadol en association
5	Salmétérol et autres médicaments	Amoxicilline
6	Etanercept	Cholécalciférol
7	Formotérol et autres médicaments	Acide acétylsalicylique
8	Insuline glargine	Lévothyroxine sodique
9	Imatinib	Phloroglucinol
10	Simvastatine et ézétimibe	Paracétamol en association
11	Clopidogrel	Metformine
12	Interféron β -1a	Diclofénac

Figure 2 : Classement des douze molécules actives délivrées en France, en 2013, en coût et en quantité (ANSM, 2014), selon le rapport 2019 de l'Académie nationale de Pharmacie (6).

« Dans ce tableau, la variable « quantité » désigne le nombre de boîtes vendues, et donc indirectement la masse de principe actif mise sur le marché », selon le rapport.

Il est cependant très difficile d'obtenir des données chiffrées précises concernant les quantités utilisées. Les données facilement disponibles sont le plus souvent en unités monétaires, ce qui est peu utile pour évaluer l'impact environnemental.

De plus, certaines bases de données ont été construites en réponse à des besoins différents -pour la gestion des comptes de l'assurance maladie notamment- et ne prennent en compte que certaines catégories de médicaments (remboursables, médicaments d'exception...). Les informations sont donc difficilement comparables.

2.2.2. En thérapeutique animale

En 2015, les médicaments les plus consommés en médecine vétérinaire en chiffre d'affaires et par ordre décroissant étaient les vaccins, les antiparasitaires externes, les antibiotiques puis les antiparasitaires internes (12).

96% de ces médicaments sont consommés par les animaux destinés à la consommation humaine, contre 4% seulement pour les animaux domestiques (13).

En 2011, la masse totale d'antibiotiques à usage vétérinaire vendue était de 910 tonnes (14). D'après les rapports de l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), cette masse est passée à 530 tonnes en 2016 puis à 276 tonnes en 2022 (15) et (16).

Cette diminution s'explique par l'entrée en vigueur de la réglementation européenne concernant le suivi annuel des ventes d'antibiotiques à usage vétérinaire, mis en place par l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV) depuis 1999.

La législation européenne a aussi interdit depuis 2006 l'utilisation des antibiotiques comme facteurs de croissance dans l'alimentation des animaux de rente, ce qui a contribué à réduire le niveau d'exposition aux antibiotiques des productions animales (17).

3. Rappel sur le cycle de vie des substances médicamenteuses

Ce que nous appelons communément « médicament » en désignant un comprimé, une gélule ou tout autre forme galénique, contient en réalité un ou plusieurs principes actifs, responsables de l'action

thérapeutique, ainsi que des excipients, sans activité thérapeutique mais dont le but est de faciliter la production, assurer la conservation ou améliorer l'aspect ou le goût du médicament par exemple.

Les principes actifs utilisés de nos jours sont principalement issus de la synthèse chimique, mais peuvent aussi être extraits directement d'organismes vivants ou être des innovations biotechnologiques.

Les synthèses de principes actifs sont effectuées dans les laboratoires pharmaceutiques. La fabrication du médicament fini se fait sur le territoire national ainsi qu'à l'international (notamment dans les pays émergents afin de réduire les coûts de production).

L'activité biologique et la toxicité du médicament sont décrites en quatre phases communément acquises en toxicologie : le système ADME. C'est ce qu'on appelle la pharmacocinétique, c'est-à-dire le devenir du médicament sous l'effet de sa transformation par l'organisme. Elle permet de prévoir la concentration de la molécule qui atteint ses cibles moléculaires, puisque chaque molécule possède ses caractères propres ; et de choisir une forme galénique et une voie d'administration adaptées.

Ces phases sont :

- L'absorption : c'est le passage du médicament de son site d'administration vers la circulation générale via le franchissement des membranes cellulaires. Cette étape implique une certaine liposolubilité de la molécule pour une meilleure diffusion. Elle se fera plus ou moins vite selon la forme galénique du médicament et la voie d'administration utilisée.
- La distribution : le sang, avec ses globules rouges et ses protéines circulantes, assume un rôle de véhicule pour répartir le médicament vers les différents tissus cibles. Celui-ci sera réparti dans l'organisme selon ses caractéristiques physico-chimiques.
- La métabolisation : correspond à la biotransformation des molécules ayant pour but de les rendre hydrosolubles afin de favoriser leur élimination, via un passage par le foie qui assure cette fonction.

Cette altération métabolique des médicaments implique deux réactions biochimiques successives :

- La phase I : phase de fonctionnalisation. Ce sont principalement des réactions d'oxydation, de réduction ou d'hydrolyse.
- La phase II : réactions de conjugaison.

C'est cette étape qui entraîne la formation de métabolites.

- L'élimination par excrétion, le plus souvent urinaire et fécale. Elle peut aussi avoir lieu, de manière minime, par la sueur, la respiration et le lait maternel.

Les médicaments consommés excrétés dans l'environnement via les fèces et les urines après transformation par l'organisme peuvent l'être soit sous forme de molécule-mère (le principe actif inchangé), soit sous forme de métabolites (actifs ou inactifs).

Si ces métabolites sont plus hydrophiles que la molécule-mère, ils diffuseront plus aisément dans le milieu aquatique. Selon le rapport de l'Organisation de Coopération et de Développement Économique (OCDE) datant de 2019 (18), 30 à 90% de la dose de médicaments ingérée serait excrétée sous forme de substance active, qui se retrouve donc directement dans l'eau des toilettes pour ceux qui en utilisent.

Une part du médicament excrétée rejoint donc les eaux usées. Cette part varie selon les composés, on parle de différents « facteurs d'excrétion ».

Dans les eaux usées, les recherches concernent surtout les molécules-mères, sous forme active « inchangée » qui conserve une activité sur le vivant ; mais les métabolites ont aussi beaucoup d'importance, car ils peuvent aussi être biologiquement actifs et présents en grande quantité.

Nous regrouperons sous l'appellation « résidus médicamenteux » les molécules mères, les métabolites excrétés ainsi que les métabolites environnementaux (résultant de la transformation dans l'environnement des molécules excrétées).

Différents compartiments sont concernés par cette pollution médicamenteuse. Pour cette thèse, j'ai choisi d'étudier l'impact sur le compartiment hydrique car cette contamination est la plus redoutée ; et qui a fait l'objet du plus grand nombre de travaux scientifiques. Mes investigations se sont aussi limitées à l'étude des conséquences sur la faune aquatique, sans aborder l'impact sur la santé humaine.

II. Sources de contamination

1. Les contaminations diffuses

1.1. Excrétion dans les eaux usées

La principale voie d'entrée des résidus médicamenteux dans l'environnement se fait via les excrétions de la population générale traitée en ambulatoire (urines et fèces) (19) et (20).

Classe thérapeutique et principes actifs	Principe actif excrété (%)
ANTIDOULEURS - Ibuprofène	10

- Paracétamol	4
ANTIBIOTIQUES	
- Amoxicilline	60
- Erythromycine	25
- Sulfaméthoxazole	15
β-BLOQUANTS	
- Aténolol	90
- Métoprolol	10
ANTI-ÉPILEPTIQUES	
- Carbamazépine	3
- Felbamate	40
ANTI-HISTAMINIQUES	
- Cétirizine	50
HYPOLIPEMIANT	
- Bézafrabate	50

Figure 3 : Taux d'excrétion urinaire du principe actif inchangé de quelques classes médicamenteuses (21).

Ainsi, l'aténolol, peu métabolisé, est évacué quasiment entièrement ; alors que seulement 3% de la forme-mère de la carbamazépine est retrouvée dans l'urine, ce qui signifie qu'elle est éliminée sous forme de métabolites ou via les fèces.

Ces valeurs sont à analyser avec précaution, car les taux exacts dépendent également de la posologie administrée et de la physiologie du patient.

Les molécules aboutissent dans les eaux résiduaires urbaines, passeront par les stations d'épurations des eaux usées (STEPs) avant d'être dispersées dans l'environnement. Les STEPs sont la principale source de dispersion des composés pharmaceutiques dans l'environnement (22).

1.2. Rejets de médicaments non utilisés

Certains patients jettent leurs médicaments non utilisés (MNU) directement dans leurs toilettes, ou les dissolvent dans l'eau du robinet. La part de ces rejets directement dans les eaux a été évaluée par une étude anglaise de 2005 (21).

Les chercheurs ont enquêté sur l'élimination des produits pharmaceutiques inutilisés et périmés auprès de 400 ménages en Angleterre.

Après avoir ciblé une population homogène (paritaire, différents âges et origines socio-économiques), ils lui ont soumis une liste de questions fermées, qu'ils jugeaient plus simples à répondre que des questions ouvertes. Les résultats indiquent que, dans cette population, 52,8% des interrogés affirment terminer leurs médicaments : ils ne s'en débarrassent donc pas. Pour les autres, 63,2% les jettent dans les ordures ménagères, 21,8% les ramènent en pharmacie et 11,5% les vident dans le lavabo ou les toilettes. Les 3,5% restant s'orientent vers les décharges municipales qui disposent parfois d'installations spéciales pour les déchets médicamenteux.

Une autre enquête, de 1996 ciblant le public américain, signale que 54% de la population interrogée a jeté des médicaments à la poubelle et que 35,4% s'en sont débarrassés dans l'évier et/ou les toilettes au moins une fois dans leur vie (23).

Cette enquête découvrait aussi que, sur cent pharmacies interrogées, 68% éliminaient les déchets solides dans les toilettes.

Un sondage effectué en Amérique sur plus de 300 patients d'une pharmacie de ville a montré que « plus de la moitié des patients interrogés ont déclaré conserver chez eux des médicaments inutilisés et périmés, et plus de la moitié les avaient jetés dans les toilettes ». Parmi ces patients, moins de 20% disaient avoir déjà reçu des conseils en matière d'élimination de médicaments par un professionnel de santé (24).

Heureusement, ces comportements ont tendance à diminuer depuis qu'une politique d'éducation du consommateur pour l'élimination sûre des médicaments a été mise en place au sein de nombreux pays. En France, en 2021, 86% des Français déclarent rapporter leurs MNU, périmés ou non, à la pharmacie. Parmi ceux qui ne rapportent pas leurs MNU, 75% ont l'intention de le faire (25).

1.3. Médecine vétérinaire

En 2016 en France, plus de 170 000 exploitations sont consacrées à l'élevage (26). Les médicaments consommés sont principalement des antibiotiques et des antiparasitaires. Ils sont excrétés soit directement sur les pâturages, soit dans le fumier et le lisier (c'est-à-dire un mélange d'excréments d'animaux, utilisé comme engrais) dans lesquels des réactions de transformation peuvent se poursuivre.

Les métabolites formés peuvent être bioactifs et peuvent même redonner la molécule mère. Les métabolites de certains sulfamides (la sulfaméthazine notamment), une fois excrétés dans les lisiers, sont capables de reformer leur forme d'origine par un mécanisme de conjugaison (27).

Depuis la Directive 96/22/CE modifiée par les Directives 2003/74/CE et 2008/97/CE, « l'usage d'antibiotiques en vue d'améliorer la croissance et les performances des animaux, toutes espèces confondues, est formellement interdit dans l'Union européenne » (28). Il est en revanche toujours autorisé en Asie ainsi qu'en Amérique.

Nous avons vu précédemment que certains antibiotiques sont très peu métabolisés lors de leur passage dans le corps humain. Il en va de même chez les animaux d'élevage, puisque 70 à 90% de la tétracycline administrée aux animaux est excrétée dans les urines ou les fèces sans métabolisation (29).

Une étude rapporte une concentration en tétracycline de 200 µg/kg dans des sols ayant été couverts de lisiers de porc (30). Au bout de deux ans à répandre ces lisiers sur le sol (ce qu'on appelle l'épandage), le taux d'accumulation de la molécule dans le sol dépassait son taux de biodégradation, ce qui suggère une persistance de ces antibiotiques dans le sol.

Rosendahl et al ont étudié en 2012 la persistance dans les sols de la fluoroquinolone, un autre antibiotique, et ont montré que le temps de demi-vie, soit le temps nécessaire pour dégrader la moitié du produit, est supérieur à 217 jours pour cette molécule (31).

La concentration de polluants dans des sols provenant de l'épandage de lisiers contaminés générés par les pratiques agricoles s'appelle la terraccumulation (32). Depuis plusieurs années, de nouveaux rapports sont publiés concernant les conséquences des médicaments vétérinaires contenus dans les excréments qui sont épandus, comme le rapport « Occurrence des résidus de médicaments vétérinaires dans les eaux destinées à la consommation humaine : cas de bassins versants bretons » (33).

Toutes ces études prouvent que « l'utilisation des boues provenant des eaux usées des stations d'épuration, le fumier d'élevage intensif utilisé comme engrais et l'irrigation avec de l'eau récupérée introduisent des produits pharmaceutiques dans les sols agricoles » (20).

Ces molécules présentes dans le sol rejoignent le compartiment aqueux en cas de ruissellement d'eau dans les champs et d'infiltration des eaux de surface vers les eaux souterraines dont nous parlerons plus loin.

En aquaculture, les médicaments non métabolisés et leurs métabolites sont directement éliminés dans les milieux aquatiques par les poissons traités.

La part due à la médication des animaux domestiques n'a pas été évaluée mais, à priori, est faible.

2. Les contaminations ponctuelles en plus grande quantité

2.1. Les eaux résiduaires industrielles

Il n'existe que très peu de données concernant les émissions vers le milieu naturel des composés pharmaceutiques par les usines de fabrication des médicaments.

Les industries sont soumises aux normes ISO (International Organization for Standardization), proposant aux organismes un cadre à la gestion de la qualité ainsi que des outils leur permettant de garantir leurs produits et prestations. La norme ISO 9001, appliquée en pharmacie, est très stricte, car les contraintes du milieu du médicament sont très fortes et soumises au respect des Bonnes Pratiques de Fabrication. Les exigences concernent la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament, mais pas l'impact environnemental des molécules biologiquement actives.

En 2006, une équipe de chercheurs menait une étude sur les effluents de la station d'épuration de Patancheru, en Inde, qui recevait les rejets d'environ 90 fabricants des médicaments génériques pour le marché mondial. La station reçoit environ 1500 mètres cubes d'eaux usées par jour, et les chercheurs y dépistent 59 produits pharmaceutiques. Parmi les 11 médicaments les plus concentrés ($> 100 \mu\text{g/L}$) sont retrouvés des antibiotiques, des antihypertenseurs et des antidépresseurs (34).

Bien sûr, il y a plus de régions polluées dans les pays émergents, car il s'y trouve plus d'usines de production et le traitement des eaux usées et des déchets n'y est pas aussi encadré qu'en Europe ou en Amérique du Nord (35). Mais la pollution médicamenteuse aquatique ne concerne pas que les pays émergents.

En Europe, une étude similaire à celle de Patancheru a été menée au niveau du Rhin par une équipe de chercheurs de l'Eawag (l'Institut fédéral suisse des sciences et technologies aquatiques) en 2015, un institut de recherche suisse dans le domaine de l'eau (36). Les scientifiques ont utilisé une méthode étonnement simple : analyser les eaux usées de deux stations d'épuration. Une qui traite uniquement les eaux usées des ménages et petites entreprises, et une autre qui traite également les eaux souillées d'une société pharmaceutique. Les échantillons ont été collectés à différents endroits pendant trois mois et analysés par spectrométrie de masse. Vingt-cinq substances ont été identifiées dont des antidépresseurs et des antidouleurs (Figure 4).

Les pics de concentration des molécules repérées dans les eaux également souillées par une société pharmaceutique étaient dix fois plus élevés que dans les eaux usées domestiques.

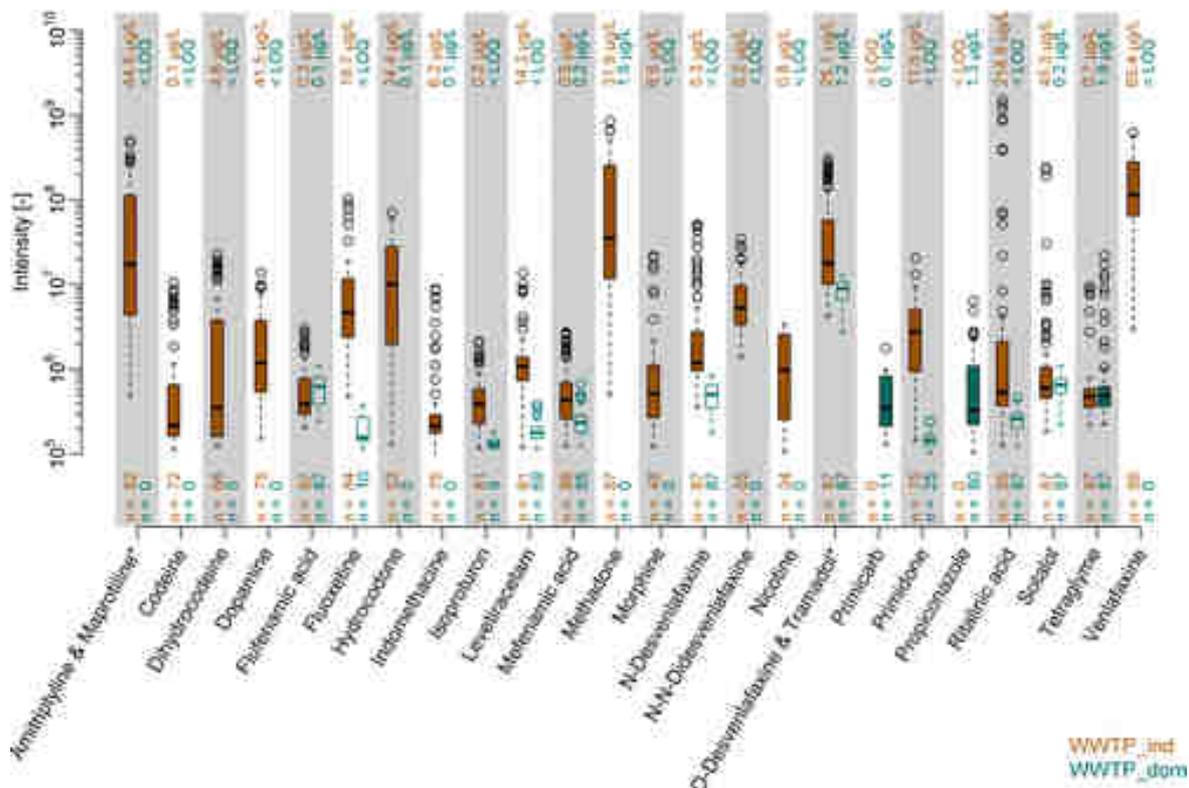


Figure 4 : Graphique en boîte à moustache des composés cibles quantifiés et leurs intensités respectives selon la station d'épuration dont ils sont issus (en bleu : rejets ménagers, en brun : rejets industriels) (36).

De plus, les différences de concentrations étaient encore nettement observables à 100 kilomètres en aval de la station d'épuration, à une dilution plus de 4000 fois supérieure par rapport aux eaux en amont.

Des profils non ciblés ont également été retrouvés. Il s'agit de composés chimiques utilisés dans la synthèse organique et non enregistrés en Suisse : la triéthylamine et la pentoxyvérine. Cette découverte signale la présence de produits pharmaceutiques non autorisés dans les eaux de surfaces suisses ; suggérant la provenance de ceux-ci des sites de fabrication et non pas d'une consommation domestique.

Pour citer Sabine Anliker, la doctorante menant cette étude « l'émission de quantités plutôt modestes d'effluents par un seul site industriel peut influencer sur la qualité de l'eau de tout un fleuve, même l'un des plus importants d'Europe ».

Lors de la fabrication ou du conditionnement des spécialités médicamenteuses, il y a donc un rejet en sortie des unités de production et des industries pharmaceutiques. La composition varie vraisemblablement selon le type d'industrie.

Une autre étude sur le Rhin, plus en aval à Mayence a permis de détecter des quantités anormalement élevées de diclofénac (de l'ordre de 45 kg/jour) (37). Ces rejets proviendraient de plusieurs usines de production de médicaments en amont du fleuve.

2.2. Les eaux résiduaires d'établissements de soins

Très peu de textes réglementaires légifèrent sur les rejets des effluents hospitaliers. Les hôpitaux généreraient entre 10 et 20 % de la contamination médicamenteuse des eaux en Europe (38), ce qui est relativement peu élevé selon les auteurs de l'enquête (39) ; ils contribueraient donc peu à la charge pharmaceutique globale dans les stations d'épuration.

Mais les établissements de soins utilisent des agents chimiques très variés (médicaments, produits de diagnostic, produits de stérilisation...) et les effluents hospitaliers ne sont pas traités sur place mais rejoignent les eaux usées de l'agglomération et sont donc traités dans les stations d'épuration, qui ne disposent pas de moyen spécifique de traitement des résidus médicamenteux.

Le projet SIPIBEL (Site Pilote de Bellecombe) RILACT (Risques et Leviers d'Actions relatifs aux rejets de médicaments [...] dans les effluents hospitaliers et urbains), mené de 2014 à 2018, est la première étude réalisée spécifiquement sur les rejets hospitaliers en Europe. Les eaux usées du centre hospitalier Alpes-Léman ont été traitées sur leur propre filière à la station d'épuration de Bellecombe, permettant de les isoler et d'analyser la composition des effluents hospitaliers par rapport aux effluents urbains du bassin franco-suisse (40).

Le projet, bien que vaste, met en évidence la spécificité des effluents hospitaliers. Il révèle la présence d'antibiotiques et d'antidouleurs (vancomycine, ciprofloxacine, paracétamol) en écrasante majorité en sortie d'hôpital (Figure 5). Cependant, cela est très variable d'une substance à l'autre, et présente des limites lorsque l'utilisation d'un médicament est principalement hospitalière.

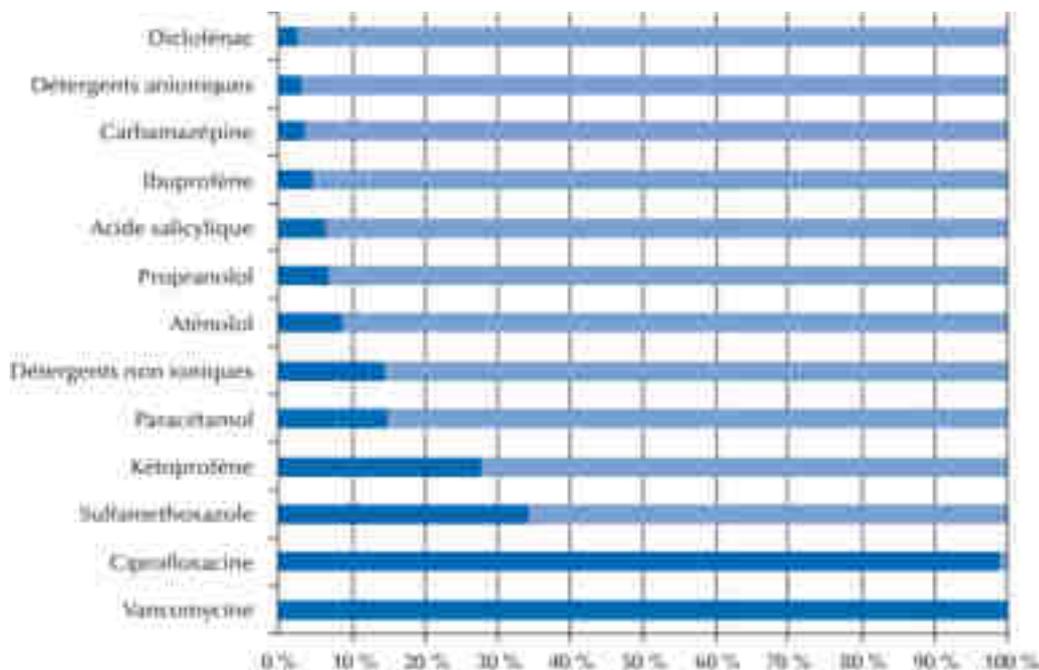


Figure 5 : Contribution de l'effluent hospitalier (en bleu foncé) et de l'effluent urbain (bleu clair) au flux total de résidus de médicaments entrant dans la STEP de Bellecombe.

De 2009 à 2012, le projet de coopération européenne PILLS (Pharmaceutical input and elimination from local sources) (39), visant à accroître la qualité de l'eau dans les pays d'Europe de l'Ouest, a comparé les charges en résidus de médicaments dans les eaux usées des hôpitaux de pays partenaires (Allemagne, Luxembourg, Grande-Bretagne...) par rapport aux mêmes médicaments dans les effluents urbains. Parmi les molécules recherchées : le diclofénac et le naproxène, divers antibiotiques, la carbamazépine, l'aténolol et le bézafibrate. Les auteurs du projet concluent qu'il existe une libération de médicaments (produits non transformés et métabolites) dans les milieux aquatiques via les hôpitaux ; avec une grande différence quantitative et qualitative entre cette source et les effluents domestiques.

Les établissements hospitaliers sont considérés comme des « points chauds » de la contamination aquatique, car les concentrations de produits pharmaceutiques contenues dans leurs eaux usées sont jugées plus importantes que celles des eaux urbaines. Ce sont donc des sources ponctuelles de pollution médicamenteuse aquatique.

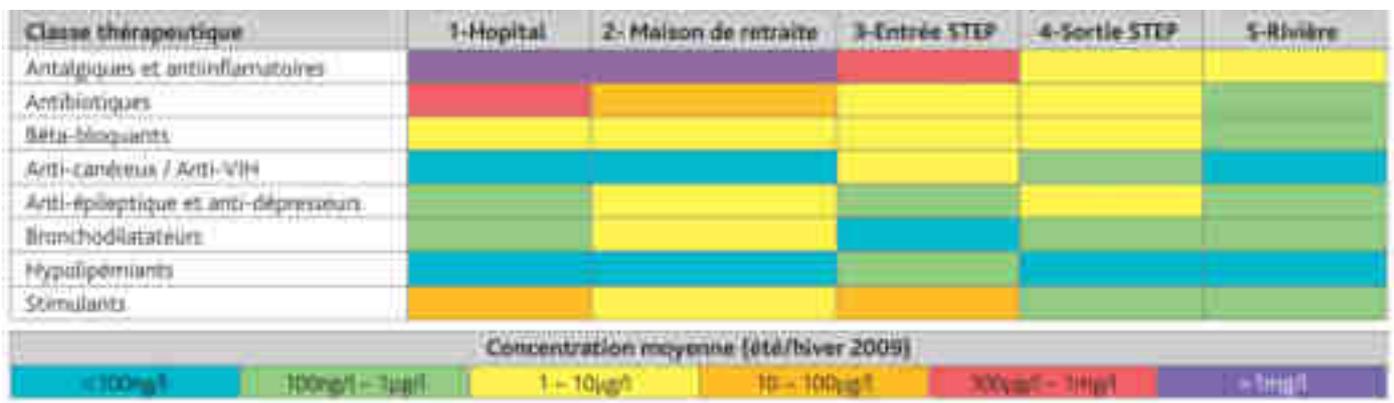


Figure 6 : Contamination en substances pharmaceutiques le long d'un continuum hospitalier (41).

Les eaux usées hospitalières reliées à un réseau d'égout municipal doivent donc être considérées comme une source parmi d'autres de pollution dans les eaux, car elles augmentent probablement le risque pour les organismes aquatiques.

En résumé, les résidus de médicaments dans l'eau proviennent des industries pharmaceutiques, des effluents hospitaliers et des réseaux d'évacuation des eaux usées urbaines.

Les activités humaines sont responsables de toutes les voies d'entrées des polluants médicamenteux dans l'environnement.

En complément : voir l'annexe 1 : Synthèse des différentes voies d'entrée des résidus médicamenteux dans les milieux aquatiques.

3. Des molécules mesurables dans tous les compartiments aquatiques

Les résidus peuvent être transférés dans l'environnement aquatique de manière volontaire ou non. Dans tous les cas, ils sont retrouvés dans l'ensemble des milieux aquatiques, à diverses concentrations. La partie suivante illustre la présence de médicaments de différentes classes dans tous les compartiments hydrauliques et indique un ordre de grandeur de cette contamination.

A titre informatif, les quantités présentes dans un comprimé varient généralement du microgramme au gramme ; et la concentration de médicaments éliminés dans les urines est de l'ordre du mg/L (42).

Les eaux usées urbaines brutes sont les plus contaminées, car elles ne sont pas encore passées par la STEP. La concentration en résidus médicamenteux y est de l'ordre de 10 µg/L (42). Très peu d'études y ont été dédiées.

3.1. Les eaux de surface

Elles comprennent les eaux courantes (rivières, fleuves) et les eaux stagnantes (lacs, étangs...).

Les concentrations de résidus médicamenteux sont plutôt de l'ordre du ng/L ici, car les médicaments sont dilués dans une plus grande quantité d'eau (43).

En Toscane, en Italie, douze composés pharmaceutiques ont été recherchés dans les eaux de surface proches des zones côtières entre mars et septembre 2016 (20), parmi lesquels la clarithromycine, le diclofénac, l'estradiol et la metformine. Tous les médicaments sélectionnés ont été retrouvés : entre 1,7 et plus de 1000 ng/L.

Le cas de la Seine :

De très nombreuses études ont été menées sur la contamination de l'estuaire de la Seine, notamment avec le programme Seine-Aval (44) mené en 2011. Les apports principaux en substances pharmaceutiques proviennent de l'amont, c'est-à-dire l'agglomération parisienne avec 41 substances détectées sur 97 molécules suivies, car c'est là que l'activité anthropique est plus importante. Ces apports sont estimés à 15 kg/jour, ce qui est nettement supérieur aux apports intra-estuariens plus en aval (stations d'épuration urbaines ou affluents), qui sont de quelques centaines de grammes/jour.

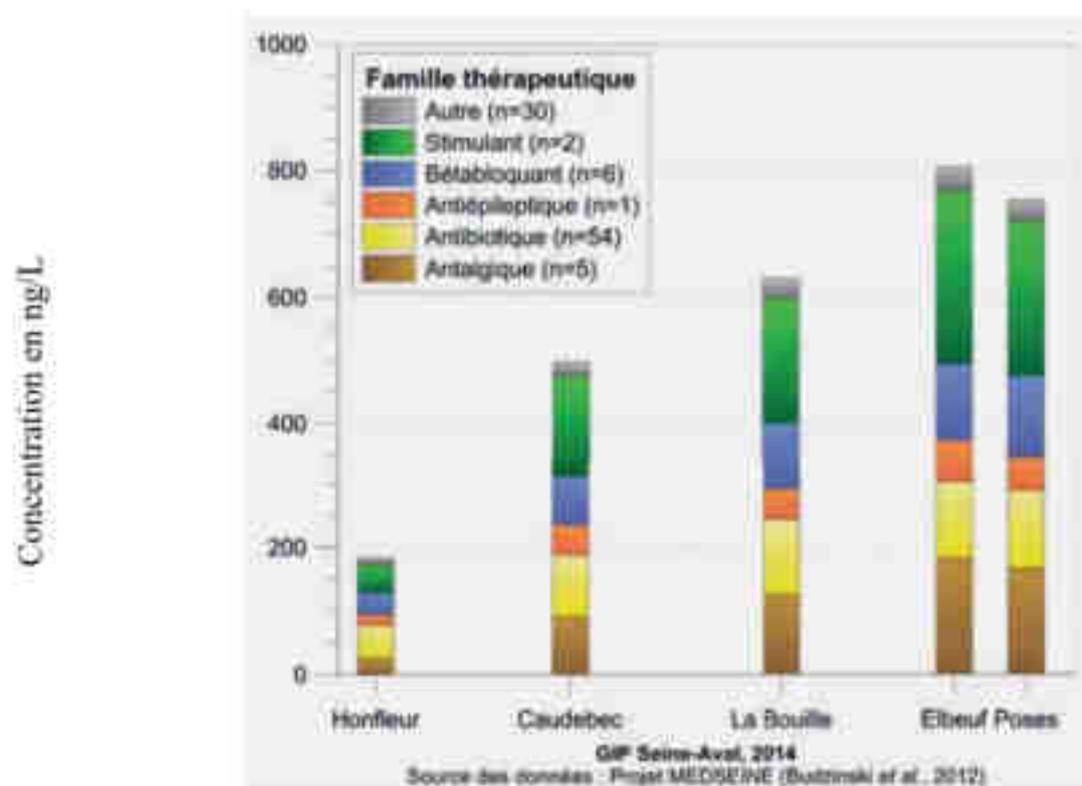


Figure 7 : Concentration en substances pharmaceutiques retrouvées sur les différents sites le long de l'estuaire de la Seine, de mars à novembre 2011 (41).

Sur 97 substances recherchées, ont été retrouvées de manière plus abondante : les bêta-bloquants, les antalgiques et les antibiotiques ; bien que d'autres molécules comme les antiépileptiques, antidépresseurs, anticancéreux soient aussi détectées.

Aucune évolution quantitative ou qualitative n'a été observée depuis les années 2000 selon l'article, probablement car « l'amélioration des traitements au sein des stations d'épuration a contrebalancé l'augmentation des prescriptions en médecine humaine et vétérinaire ».

Le cas du lac Léman :

Le rapport de la Commission Internationale pour la protection des eaux du Léman, en 2021, mentionne la présence de 67 substances mesurées dans les eaux du lac (45).

Les mesures ont été prises à 1 mètre, 15 mètres, 100 et 305 mètres.

Parmi ces substances, ont été trouvés des médicaments, notamment de la carbamazépine, du tramadol, du sulfaméthoxazole, de la prilocaïne, de la metformine et de nombreux autres.

Entre la France et la Suisse, « il y aurait au moins 50 tonnes de médicaments et 12 tonnes de pesticides » dans le lac Léman, selon Nathalie Chèvre, écotoxicologue à l'université de Lausanne.

Parmi les régions les plus polluées, sans surprise, on retrouve les pays où sont situées les usines de production pharmaceutiques et où le traitement des eaux usées est peu développé, notamment l'Inde et la Chine qui sont parmi les leaders mondiaux de la production de médicaments (48).

De plus en plus d'études sont ainsi menées dans des pays émergents comme la Chine et l'Inde, qui ne sont « pas épargnés » (49). En Afrique du Sud, dans la province de KwaZulu-Natal, la présence de naproxène, d'ibuprofène et de diclofénac a été identifiée selon une autre étude (50).

L'eau de la rivière Tone, au Japon, est utilisée pour l'agriculture et l'approvisionnement en eau. Une étude menée en 2006 (51) a permis de détecter 57 médicaments sur les 70 recherchés dans ces eaux.

Malgré une variabilité de concentration et de fréquence, toutes les rivières du monde sont contaminées par la pollution médicamenteuse.

3.2. Les eaux côtières

Ce sont les eaux qui correspondent à la partie littorale des mers et océans, ce sont aussi les zones les plus peuplées en espèces.

Le cas de la mer Baltique :

Les données de la « série sur les polluants aquatiques émergents » menée sur la mer baltique, publiées par l' Organisation des Nations unies pour l'éducation, la science et la culture (UNESCO), rassemblent plus de 40 000 points de données portant sur les sources des résidus médicamenteux et les « parcours de ces derniers dans le milieu aquatique de la [mer Baltique] » (52). Sur 167 substances analysées, 74 ont été retrouvées dans au moins une des matrices de prélèvement (biote, sédiments ou eau). Les molécules les plus détectées étaient la carbamazépine, le diclofénac et l'ibuprofène.

Le cas de la méditerranée :

En méditerranée, un écosystème particulier car totalement enclavé, « réceptacle ultime des rivières et eaux usées des pays hautement urbanisés et industrialisés », de nombreuses classes pharmaceutiques sont présentes dans les zones littorales (de l'ordre de dizaines de nanogrammes/L) (53).

L'étude dresse un inventaire de 43 substances pharmaceutiques régulièrement mises en évidence dans les effluents d'eaux usées au niveau des 19 pays côtiers de la mer Méditerranée, comme des antibiotiques, anti-inflammatoires, antidépresseurs et hormones.

Cet article ne met pas seulement en évidence la présence de nombreux résidus médicamenteux dans l'eau, mais propose un indice pour évaluer le risque écotoxicologique de chaque médicament : le quotient de risque. Celui-ci est défini comme « le rapport entre l'exposition potentielle à une substance et le niveau auquel aucun effet nocif n'est attendu ». Plus ce quotient est élevé, plus le danger est grand pour l'organisme testé.

3.3. Les eaux souterraines

Vingt-sept principes actifs pharmaceutiques mais aussi 11 substances de l'industrie pharmaceutiques (non mentionnées par souci de confidentialité), dont un solvant utilisé en industrie chimique (le 1,4-dioxane) ont été retrouvés en 2014, dans la nappe phréatique du Rhône (54).

Le projet Télésphore, mené par l'INSA, cherche à définir jusqu'où peuvent s'infiltrer les molécules pharmaceutiques présentes dans les épandages agricoles et lisiers dans les nappes souterraines. Ce sont principalement des antibiotiques et des anti-inflammatoires qui sont retrouvés dans ce projet mené de 2020 à 2022 en Haute-Savoie.

Les transferts paraissent faibles, la plupart des composés seraient retenus dans les couches de surface du sol (la première dizaine de centimètres selon l'étude) et seraient peu mobilisés vers la nappe phréatique, plus profonde.

L'APRONA, observatoire de la nappe phréatique d'Alsace, « propose un suivi global et régulier de l'état de la ressource en eau ». Son rapport ERMES-ALSACE (Evolution de la Ressource et Monitoring des Eaux Souterraines) de 2016 étudie la qualité de l'eau brute de la nappe phréatique alsacienne (55). Depuis 2016, « en plus des paramètres analysés lors des inventaires précédents, un volet novateur est consacré à la recherche de « polluants émergents », par exemple les résidus de médicaments. 36 substances pharmaceutiques recherchées ont été significativement retrouvées ($\mu\text{g/L}$) dans 201 points d'analyse de la nappe phréatique d'Alsace, comme la carbamazépine, le diclofénac, le sulfaméthoxazole, l'aténolol...

Ce projet est poursuivi depuis 2022, avec un rapport final attendu pour 2025, et un coût global de 4 millions d'euros ; ce qui apporterait de nouvelles connaissances quant à l'état de la nappe phréatique, car peu d'études ont été menées à ce sujet.

3.4. Les eaux destinées à la consommation humaine

« Il n'existe aucune approche législative nationale relative à la présence des [résidus médicamenteux] » dans les eaux potables selon l'APRONA (56). En effet, aucune valeur limite de qualité pour les résidus

de médicaments n'est incluse dans le cadre du contrôle sanitaire des eaux destinées à la consommation humaine.

Cependant, la révision de la directive 2020/2184 du Parlement européen relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine stipule qu'il faut établir un mécanisme de vigilance permettant d'organiser un suivi et d'acquérir des connaissances sur les paramètres « émergents », notamment les médicaments. Cet intérêt croissant est tout récent, avec la mise en place de cette directive depuis 2023 seulement.

L'Organisation Mondiale de la Santé, énonce dans ses lignes directrices que l'exposition aux faibles concentrations habituellement décelées dans l'eau potable pour chaque composé pris individuellement ne présente probablement pas d'effet notable sur la santé humaine.

Dans le cadre du Plan National Santé Environnement, l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) recommande toutefois de définir des valeurs guides pour certaines molécules telles que le diclofénac, l'ibuprofène, le kétoprofène et la carbamazépine (57).

Ces valeurs pourraient supposer que la consommation d'une eau potable durant toute la vie n'induit pas de risque pour la santé, comme c'est le cas en Suisse : l'Office Fédérale de l'environnement fixe des valeurs guides pour certaines molécules, mais il est difficile de standardiser ces valeurs au niveau mondial.

Les différents organismes de la Santé estiment que le risque pour la santé est négligeable car les concentrations susceptibles d'être retrouvées dans l'eau potable (de l'ordre du ng/L) sont nettement inférieures aux doses thérapeutiques et toxiques.

Certaines réserves peuvent toutefois être émises à l'égard de ces conclusions, qui ne tiennent pas compte des risques associés aux mélanges, ni des produits couramment utilisés qui n'ont pas été recherchés lors des différentes études.

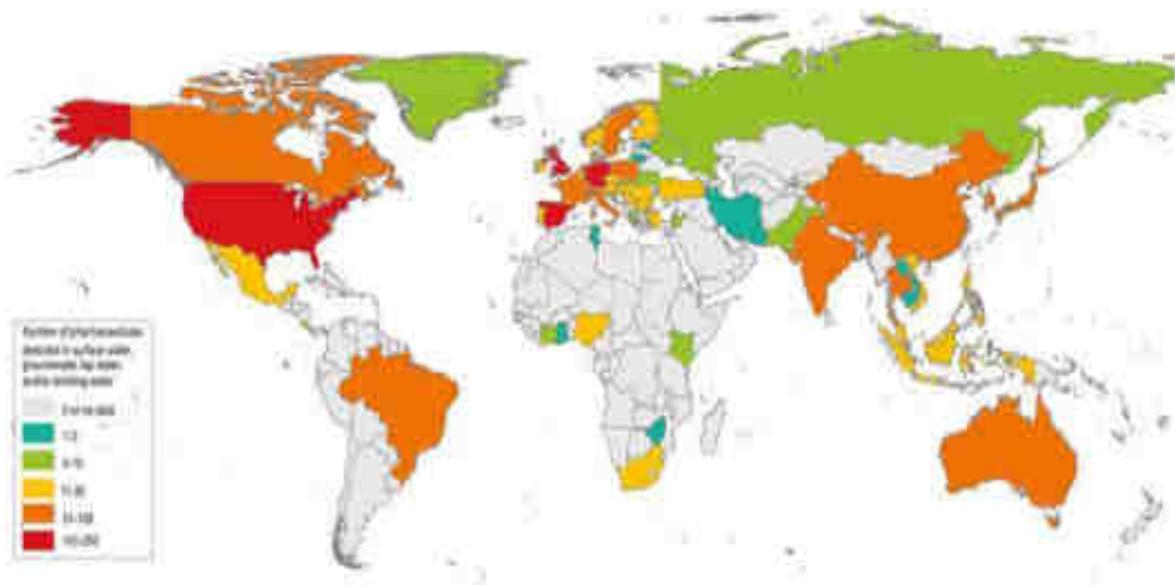


Figure 9 : Distribution géographique de la présence de composés pharmaceutiques dans les milieux aquatiques continentaux (58).

Comme vu précédemment, l’Afrique et l’Amérique du Sud sont moins la cible d’études sur la présence de résidus médicamenteux dans l’eau, ce qui explique qu’il y ait très peu de données disponibles ; cela ne signifie pas qu’il n’y a pas de pollution médicamenteuse dans leurs eaux.

4. Des xénobiotiques qui affectent l’environnement

Le renouvellement continu des sources de contamination fait des résidus médicamenteux des micropolluants persistants, auxquels les biotopes aquatiques sont constamment exposés. Le terme micropolluant désigne une substance organique trouvée en très faible concentration dans les eaux, on parle de traces.

La présence de résidus médicamenteux dans les milieux aquatiques a été détectée dans les années 1970 par Hignite et Azarnoff qui ont montré la présence d’acide salicylique et d’acide clofibrrique (un métabolite du clofibrate, un hypolipémiant) dans les eaux d’une station d’épuration de Kansas City en 1976 (59) ; mais peu de considération a été accordée au devenir et aux effets des produits de transformation issus de la dégradation de médicaments.

Ils sont maintenant considérés comme des xénobiotiques (du grec ancien ξενος « étranger » et βιος « vie »), c’est-à-dire des « molécules étrangères aux organismes vivants et considérées comme toxiques » selon le Larousse (60).

III. Destin de ces composés

1. Problématique

Ces dernières années, « la présence de médicaments dans l'environnement, et notamment dans les eaux, est un sujet qui interroge et mobilise de nombreux acteurs (pouvoirs publics, communauté scientifique, grand public, industriels), et qui est régulièrement évoqué dans les médias » (61).

A cet égard, de nombreux travaux scientifiques ont été publiés et des colloques et conférences organisés. Cet intérêt croissant ainsi que l'avancée des techniques d'analyse (notamment la chromatographie liquide et gazeuse couplée à la spectrométrie de masse) ont permis de mettre en évidence la présence de nombreux contaminants dans l'eau, jusqu'à une concentration de l'ordre du nanogramme/L, une concentration plusieurs fois inférieure à celles détectables il y a encore quelques années (62).

Si le sujet est relativement récent, la littérature sur le sujet est en augmentation impressionnante depuis les années 2000 (Figure 10).

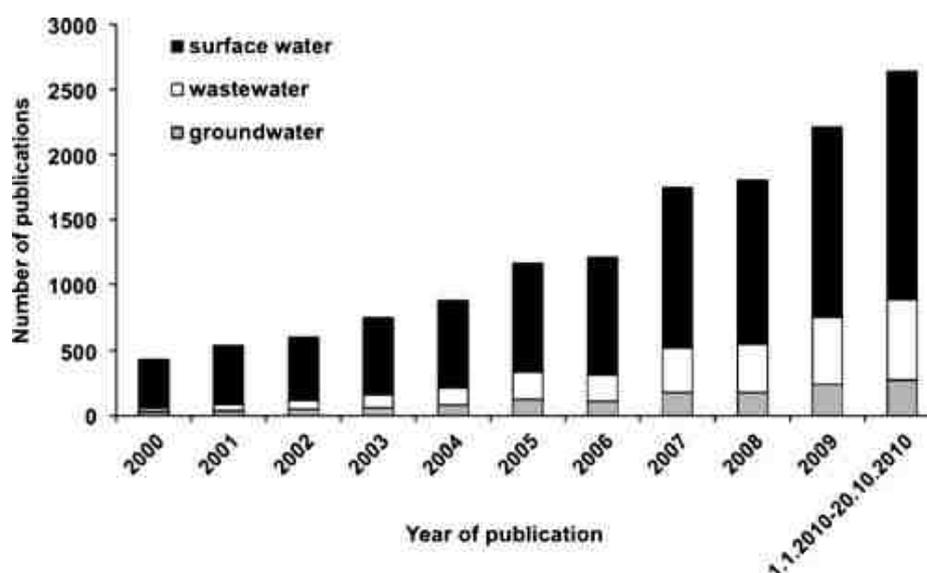


Figure 10 : Publications au cours de la dernière décennie sur les eaux de surface, les eaux usées et les eaux souterraines (63).

Les médicaments sont considérés comme des polluants émergents, ce qui signifie soit qu'ils sont nouvellement découverts (que ce soit par un usage récent ou par une détection récente grâce à l'amélioration des procédures analytiques) soit qu'ils présentent un danger environnemental méconnu jusqu'alors.

Même si cette contamination est insidieuse et invisible (les concentrations dans l'eau sont très faibles), de nombreuses études démontrent que les résidus pharmaceutiques ont des effets mesurables sur différentes espèces aquatiques ; surtout lorsqu'ils sont bioaccumulables (c'est-à-dire s'ils s'accumulent

progressivement dans les tissus de l'organisme qu'ils contaminent). En effet, comme les molécules pharmaceutiques sont employées en raison de leur activité biologique chez l'Homme, elles sont souvent résistantes à la dégradation (nous verrons cela plus loin).

Déterminer la sensibilité des différentes espèces face aux diverses molécules est très difficile. Certaines espèces sont très sensibles à un toxique tandis que d'autres vont le tolérer, car elles n'ont pas la même vulnérabilité ou les mêmes capacités de détoxication. De plus, l'exposition au toxique est différente selon les caractéristiques de l'animal (fouisseur, détritivore, filtreur, pulmoné, avec une carapace...) qui ne sera pas exposé à des contaminations quantitativement et qualitativement comparables (64). Selon cette étude, « cet exercice se trouve à la croisée des disciplines scientifiques comme la biologie, l'écologie et la toxicologie ».

La révélation de cette omniprésence dans l'environnement fait des résidus médicamenteux dans l'eau un problème environnemental redouté, car, contrairement aux microplastiques ou aux métaux lourds, les médicaments sont employés en raison de leur forte activité biologique à faible concentration. Ils peuvent exposer les organismes aquatiques sur plusieurs générations.

C'est ainsi que l'écotoxicologie prend tout son sens : il paraît incontournable de mettre en relation les caractéristiques toxicologiques et écologiques des pollutions médicamenteuses pour appréhender au mieux leurs conséquences.

2. Devenir biologique dans les eaux usées

80 % des eaux usées dans le monde sont rejetées dans l'environnement sans traitement (65) .

Les médicaments et leurs métabolites sont continuellement rejetés dans les eaux usées. Après leur utilisation thérapeutique ou diagnostique, aucun traitement spécifique d'élimination n'est prévu, ils se retrouvent dans l'environnement où ils peuvent être transformés selon la température, l'ensoleillement (c'est la photo-dégradation), la composition du sol (salinité, pH) mais aussi par des micro-organismes (bactéries, champignons microscopiques et algues). Il faut également prendre en compte la durée de l'exposition aux agents de dégradation.

Les résidus hydrophiles peuvent être lessivés par les eaux de pluie et rejoindre les eaux de surface, ou les rallier indirectement par les effluents de stations d'épuration.

Les molécules les plus lipophiles sont retenues en partie dans le sol, ce qui pourrait limiter leur biodisponibilité pour les processus de dégradation.

Nous savons finalement peu de choses sur les transformations biologiques des médicaments une fois qu'ils ont atteint les eaux usées, et les méthodes pour les mettre en évidence sont peu développées et non standardisées.

3. Fonctionnement d'une station d'épuration

Les stations d'épuration jouent un rôle important dans le cycle de vie des médicaments de la société moderne. Elles ont pour but de traiter les eaux des affluents (eaux de pluie et eaux urbaines résiduelles) en retirant les contaminants solides et dissous avant qu'elles ne rejoignent l'environnement aquatique ou le réseau d'eau potable. Plusieurs opérations sont fréquemment retrouvées (figure 11 ci-dessous).

Le prétraitement est une action mécanique qui permet l'élimination des matières en suspension (déchets grossiers, sables...). Le dégrillage retient les déchets de bois, papiers, lingettes ou plastiques (qui seront incinérés) et le dessablage retient les matières minérales. Enfin, le déshuilage permet la séparation des graisses qui remontent à la surface suite à l'injection de fines bulles d'air.

La sédimentation dans le bassin primaire permet la séparation en filière eaux et filière boues.

Les boues sont acheminées vers les bassins biologiques pour le traitement secondaire qui concourt à l'élimination des matières en solution dans l'eau grâce à des processus biologiques. Il existe plusieurs processus pour arriver à cela. Le plus utilisé est la technique dite des « boues activées ». Le principe est d'induire l'activation d'une flore bactérienne dans les eaux usées, ce qui va dégrader la matière organique.

Une décantation se déroule dans un bassin appelé séparateur, avec un brassage mécanique et une aération qui permet l'oxygénation du tout, nécessaire au bon fonctionnement des bactéries aérobies et à la dégradation des matières.

Des phases d'anoxie permettent l'activation des bactéries anaérobies.

Cette alternance oxygénation/anoxie permet de traiter une quantité d'eau usée 2,5 à 3 fois plus importante que la capacité du bassin ne l'aurait permis au cours d'un traitement classique à l'air (66) . L'essentiel de la matière organique va ainsi précipiter au fond du bassin de traitement.

Lors de ce processus, l'efficacité d'élimination est variable car elle est fortement liée à l'affinité du composé pour la phase aqueuse ou la phase solide (appelée « boues »).

Dans la filière eaux, les eaux transitent par un bassin appelé clarificateur qui sépare les sédiments plus lourds, qui tombent au fond du clarificateur et sont renvoyés vers les bassins biologiques, de l'eau (en surface) qui est rejetée dans la nature (déversement dans les rivières).

Les boues restantes sont aspirées et dégazées. A Issenheim, station d'épuration située dans le Haut-Rhin, elles empruntent le chemin de la méthanisation dans un digesteur à 40°C. La flore bactérienne naturellement présente dans les boues va produire du biométhane issu de la dégradation de déchets organiques dans le digesteur.

Les boues peuvent aussi être déshydratées pour obtenir des boues solides plus facilement transportables. Dans la communauté de communes de la région de Guebwiller, elles sont valorisées en terreau, mais elles peuvent aussi être utilisées en épandage ou en compost car l'incinération est coûteuse et entraîne une pollution atmosphérique.

Pour obtenir une eau de meilleure qualité, un traitement supplémentaire peut être mis en place, le traitement tertiaire : il consiste en une désinfection aux ultra-violets, une ozonation ou une adsorption sur charbon actif (voir plus loin).

De nombreuses stations ne comprennent que deux étapes de traitement : physique et biologique. Seul un petit nombre d'entre elles utilise une étape de traitement tertiaire ou avancé ; en raison de son coût élevé (63).

Les eaux rejetées dans l'environnement prennent le nom d'effluents. Ils sont transportés par le courant et se diluent dans les rivières où les résidus médicamenteux sont transformés et/ou ingérés par les organismes aquatiques.

Des contrôles biologiques sont effectués en entrée et en sortie des stations d'épuration, mais les résidus médicamenteux ne sont habituellement pas recherchés.

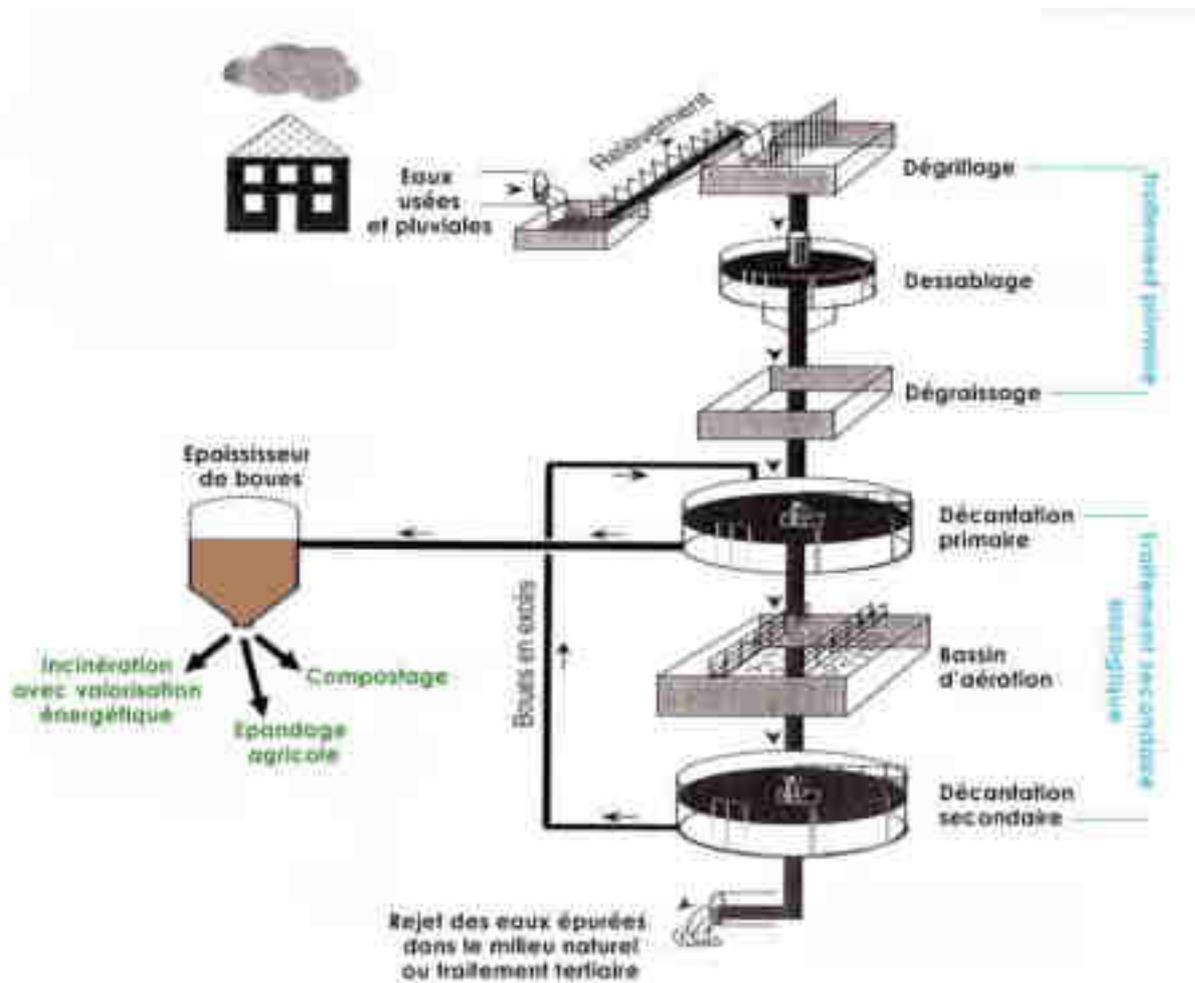


Figure 11 : Fonctionnement d'une station d'épuration selon (67).

L'efficacité d'élimination dépend de plusieurs facteurs tels que les propriétés physico-chimiques des composés, les conditions climatiques (température et intensité solaire par exemple), le type de procédé utilisé, les conditions opérationnelles du procédé de traitement (temps de rétention, température...) etc... (68).

Pour un même composé, les taux d'élimination peuvent même varier à différentes périodes de l'année (69). Par exemple, les concentrations médicamenteuses sont plus faibles en hiver, ce qui s'explique par une dilution des eaux usées par les eaux de pluie, plus fréquente à cette saison qu'en été.

Ci-dessous (Figure 12), le tableau publié par l'Institut de recherche français sur les ressources marines (IFREMER) (70) synthétise les résultats de plusieurs études qui étudient les concentrations de divers médicaments en entrée et en sortie de station d'épuration pendant les années 1990 et 2000. Les

pourcentages d'élimination sont fluctuants, ils varient de 0 à 100% en fonction des médicaments recherchés ! Les stations d'épuration n'épurent pas les résidus médicamenteux en totalité.

Composés	Entrée	Sortie	Elimination maximale (%)	Références
AINS, Analgésiques				
Aspirine	3,2	0,6	81	Ternes <i>et al.</i> (1999)
Naproxène	44,7	12,5	40 - 100	Metcalf <i>et al.</i> (2003a)
	0,95	0,27	71 +/- 18	Quintana <i>et al.</i> (2005)
Diclofénac	3,0	2,5	17	Heberer (2002)
	2,8	1,9	23 +/- 30	Quintana <i>et al.</i> (2005)
Ibuprofène	3	n.r.	96	Buser <i>et al.</i> (1999)
	38,7	4	> 90	Metcalf <i>et al.</i> (2003a)
	13,1 +/- 4	0 - 38	78 - 100	Lindqvist <i>et al.</i> (2005)
Kétoprofène	0,25 - 0,43	0,15 - 0,24	8 - 53	Tauxe-Wuersch <i>et al.</i> (2005)
	2 +/- 0,6	0 - 1,25	51 - 100	Lindqvist <i>et al.</i> (2005)
Paracétamol	6,9	0	100	Roberts & Thomas (2005)
Dextropropoxyphène	0,03	0,06	0	Roberts & Thomas (2005)
Bêta-bloquants				
Propranolol	n.r.	n.r.	96	Ternes (1998)
	70	304	0	Roberts & Thomas (2005)
Hypolipémiants				
Bézafibrate	2,6	0,24	91 +/- 4	Quintana <i>et al.</i> (2005)
	0,42 +/- 0,3	0 - 0,85	15 - 100	Lindqvist <i>et al.</i> (2005)
Gemfibrozil	0,7	1,3	n.r.	Metcalf <i>et al.</i> (2003a)
	n.r.	n.r.	69	Ternes (1998)
Acide clofibrigue	0,15 - 0,25	0,15 - 0,25	0	Tauxe-Wuersch <i>et al.</i> (2005)
	0,34	0	91	Roberts & Thomas (2005)
Neurotropes				
Carbamazépine	n.r.	n.r.	7 - 8	Ternes (1998)
	0,7	0,7	< 10	Metcalf <i>et al.</i> (2003a)
Antinéoplasiques				
Ifosfamide	0,007 - 0,029	0,01 - 0,43	0	Künmerer <i>et al.</i> (1997)
Tamoxifène	0,15	0,20	0	Roberts & Thomas (2005)
Produits de contraste	0,18 - 7,5	0,14 - 8,1	0	Ternes & Hirsch (2000)

Figure 12 : Concentrations en médicaments (en µg/L) en entrée et sortie de différentes stations d'épuration, % d'élimination maximale (70).

Il est aussi indispensable de citer la publication fondatrice de 1977 d'Hignite et Azarnoff (59), la première étude s'intéressant à la contamination de l'environnement par des résidus de médicaments en sortie de station d'épuration, étayée depuis par de nombreux autres travaux scientifiques.

Dont voici quelques exemples :

Dans le sud de la Chine, l'élimination de huit antibiotiques à usage humain a été étudiée en sortie de station d'épuration de la rivière des Perles. Leurs concentrations variaient de 9 à 2 054 ng/L (71).

Des antibiotiques ont également été recherchés dans quatre stations d'épuration dans le comté d'Erié, dans l'état de New-York. Il s'agissait de la ciprofloxacine, la tétracycline, le triméthoprime et le sulfaméthoxazole. Chaque station fonctionnait avec des processus différents.

Les quatre molécules ont été systématiquement détectées tout au long des processus de traitement des eaux usées, et ce dans les quatre stations. Les concentrations variaient d'une station d'épuration à une autre. Une meilleure élimination des antibiotiques semble être obtenue lors de la combinaison de traitements biologiques et physico-chimiques, confirmant ce qui a été dit plus haut (72).

Plusieurs études tracent également la présence d'oestrogènes dans les eaux usées.

Les processus d'épuration par boues activées donneraient le meilleur taux d'élimination pour ce type de molécule (73) et il y aurait une amélioration supplémentaire par traitement tertiaire ; mais la majorité des traitements dits avancés formeraient des sous-produits dont l'activité oestrogénique est soit inconnue, soit identique, soit plus élevée que l'activité du composé mère !

Coors et al (74) ont étudié l'activité oestrogénique au sein de huit stations d'épuration par boues activées en Allemagne. Malgré une réduction des concentrations d'oestradiol entre les eaux usées et les effluents (concentrations de l'ordre du nanogramme), l'activité oestrogénique était encore détectable. Cette activité était encore détectée dans l'eau jusque 120 heures après le traitement (73).

Le diclofénac n'est pas non plus totalement éliminé des eaux usées. Les procédés de traitement conduisent à la formation de nombreux sous-produits de dégradation dont le 4-hydroxydiclofénac (plus polaire que le diclofénac) et considéré comme un métabolite d'intérêt selon l'ANSES.

Il est bien sûr impossible de citer les études concernant chaque molécule ; mais des articles de synthèse sont disponibles, notamment celui de Verlichi et collaborateurs publié en 2012 et portant sur 118 molécules thérapeutiques de dix-sept classes différentes, recherchés dans les effluents de stations d'épuration à boues activées (75).

Cette étude confirme les résultats de l'IFREMER, et prouve que les taux d'élimination varient dans une large mesure et que les traitements traditionnels dans les stations d'épuration sont insuffisants pour éliminer de façon satisfaisante les résidus de médicaments.

Le plus souvent, seule la phase aqueuse est considérée par les chercheurs, car les eaux traitées ne sortent pas du circuit d'assainissement des stations d'épuration vierges de toute pollution.

Les boues contaminées sont également un problème à part entière. Si elles sont utilisées en épandage pour l'agriculture, les résidus médicamenteux peuvent impacter la faune ou diffuser dans les eaux souterraines.

Les normes pour l'eau potable sont soumises à des critères très stricts fixés conjointement par le Ministère chargé de la santé et le conseil supérieur d'hygiène publique de France. Elles comprennent la qualité microbiologique, chimique, physique et gustative. Elles sont établies sur la base d'une consommation journalière normale pendant toute la vie.

Finalement, de nombreux résidus de médicaments non éliminés par les stations d'épuration sont rejetés dans les rivières.

Les stations d'épuration fonctionnent donc souvent comme des barrières partielles, car elles ne sont pas conçues pour traiter les micropolluants organiques à très faible concentration. La qualité du flux traité est mesurée à l'aide de techniques qui évaluent l'élimination de l'azote et du phosphate, des agents pathogènes, des métaux et des matières en suspension, mais ce n'est pas suffisant pour comprendre la dégradation des produits pharmaceutiques et il faudrait également prendre en compte les boues activées (certains métabolites peuvent s'y reformer dans les stations d'épuration), la température, l'intensité lumineuse et probablement d'autres paramètres seraient impliqués...

IV. Impact éco-toxicologique par classes médicamenteuses

Parmi les différents micropolluants émergents, les substances pharmaceutiques regroupent différentes classes thérapeutiques caractérisées par une grande diversité dans leur structure chimique et leur activité biologique. Les classes de médicaments les plus fréquemment retrouvées sont développées ci-dessous.

1. Les antibiotiques

Les antibiotiques sont des « médicaments qui ont pour effet d'inhiber ou de tuer des micro-organismes de façon ciblée, à l'exception notable des virus, sur lesquels ils sont sans effet » (76).

Leurs propriétés sont variables selon leur structure chimique, leur stabilité et leur cible thérapeutique.

La présence d'antibiotiques dans l'environnement est de plus en plus documentée. Ils sont peu absorbés par l'organisme, une grande partie de la dose ingérée est donc rejetée sous forme active dans les eaux

usées via l'urine et les fèces des patients : de 30 à 90 % selon le rapport de 2019 de l'OCDE (18). Comme nous l'avons vu, les STEP's sont peu efficaces pour leur élimination, le milieu marin est donc devenu un réceptacle majeur de résidus d'antibiotiques ; mais les effets sur les poissons sont souvent moins signalés que sur les micro-organismes, plus sensibles à cette exposition.

Les risques principaux de cette pollution paraissent être : la contamination de l'eau brute (traitée par les stations d'épuration et recyclée par endroits pour la boisson et les loisirs), l'accélération de la résistance bactérienne et l'effet négatif sur les bactéries importantes de l'écosystème aquatique (par mort ou inhibition).

1.1 Contamination de l'écosystème aquatique

Il existe plusieurs voies d'entrées des antibiotiques dans l'environnement aquatique : la pisciculture, les élevages agricoles, les excréments humains et les industries.

En Chine par exemple, les résidus d'antibiotiques dans les fermes aquacoles peuvent être rejetés dans l'environnement aquatique externe, car elles y sont directement connectées.

La présence de 37 antibiotiques a été recherchée dans 6 fermes aquacoles dans le sud de la Chine (77). Les échantillons d'organismes comprenaient des poissons, mollusques, crabes et crevettes. Après dissection des muscles, 17 antibiotiques ont été détectés dans les échantillons, avec une concentration de l'ordre du nanogramme/gramme de poids humide. Les fruits de mer constituant l'alimentation principale de la population locale du sud de la Chine, ils sont une source d'exposition aux antibiotiques pour les résidents locaux. Les antibiotiques de type sulfamides s'accumulent dans les tissus des poissons, ce qui constitue une menace pour la sécurité alimentaire (78) . En Corée du Sud, les fermes aquacoles côtières ont également des systèmes à circulation continue, dans lesquels l'eau de mer est aspirée, passe à travers les bassins et est rejetée directement dans l'océan.

Les principaux effets connus des antibiotiques sur les poissons sont d'altérer le développement, le système cardiovasculaire et métabolique et les réponses antioxydantes et immunitaires (79).

Toujours selon la même étude, les tétracyclines engendrent des effets génotoxiques sur la truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*), que l'exposition soit aigue ou chronique, aux concentrations environnementales. Elles induisent aussi des lésions intestinales et des réponses inflammatoires chez le tilapia ; et un retard de l'éclosion des embryons de poissons zèbres exposés (à des concentrations de l'ordre du mg/L) (79).

Pour rappel, la toxicité chronique s'observe après l'administration répétée d'une substance pendant une période supérieure à un mois. Elle permet d'évaluer la latence dans l'apparition des effets.



Figure 13 : Truite arc en ciel (*Oncorhynchus mykiss*) (80).

Les macrolides causent des dommages dans l'ADN en provoquant un stress oxydatif chez la truite arc-en-ciel après une exposition chronique à une concentration de 0,8 µg/L. Ils entraînent également une neurotoxicité chez le tilapia rouge.

Le temps d'éclosion d'*Oryzias latipes* est significativement prolongé en cas d'exposition à 500 mg/L de sulfathiazole (un sulfonamide) et la croissance des poissons juvéniles est inhibée lorsqu'ils sont exposés à 200 mg/L de sulfaméthazine.

Chez le poisson zèbre (*Danio rerio*), l'activité de nage spontanée est diminuée et une augmentation de la fréquence cardiaque est observée.

A des concentrations d'exposition environnementale (260 ng/L), les sulfonamides modifient le métabolisme des nutriments et inhibent le système immunitaire des *Tilapia sp.*

L'amoxicilline provoque l'éclosion prématurée des embryons de poisson zèbre (79).

L'exposition de poissons zèbres aux fluoroquinolones à des concentrations supérieures à 37,5 mg/L réduit significativement le taux d'éclosion des larves par rapport à un témoin et induit une diminution de la motilité des spermatozoïdes chez le poisson zèbre.

Dans les études citées ci-dessus, certaines concentrations sont beaucoup plus élevées que les concentrations présentes dans l'environnement, mais elles donnent une idée précise du type de risque pour les poissons : altération génétiques et histologiques, inhibition du développement et de la survie.

La plupart des études se concentrent sur le point final des effets toxiques, mais les recherches sur les mécanismes moléculaires détaillés sur l'action des antibiotiques chez les poissons en sont à leurs débuts.

	Truite arc-en-ciel	Tilapia	Poisson zèbre	Médaka
Fluoroquinolones			Réduction du taux d'éclosion des larves. Diminution de la motilité des spermatozoïdes.	
Tétracyclines	Génotoxicité.	Lésions intestinales. Réponses inflammatoires.	Retard d'éclosion des embryons.	
Pénicillines			Éclosion prématurée des œufs.	
Sulfonamides		Inhibition du système immunitaire.	Diminution de l'activité de nage. Augmentation de la fréquence cardiaque.	Inhibition de la croissance des juvéniles. Augmentation du temps d'éclosion.
Macrolides	Génotoxicité.	Neurotoxicité.		

Figure 14 : Récapitulatif des effets des antibiotiques sur différentes espèces de poissons.



Figure 15 : Poisson zèbre (*Danio rerio*), souvent utilisé en tant qu'animal modèle en biologie (81).

1.2 Modification des communautés bactériennes

Les bactéries dites « dénitrifiantes » sont un élément essentiel du traitement des eaux usées qui contiennent souvent de grandes quantités d'azote nuisibles à la santé humaine et aux processus écologiques. De nombreuses méthodes sont mises en œuvre pour éliminer les composés azotés et purifier les eaux usées, incluant l'utilisation de bactéries qui éliminent les nitrates présents dans l'eau (82) .

Costanzo et al ont prélevé de l'eau en aval d'une station d'épuration à Brisbane en Australie (83), qu'ils ont additionné avec des antibiotiques. Dans cette eau, les taux moyens de dénitrification étaient significativement inférieurs à ceux du groupe témoin, démontrant une activité des antibiotiques ajoutés sur les bactéries dénitrifiantes.

La figure ci-dessous présente les taux moyens de dénitrification des bactéries en réponse à divers types d'antibiotiques à 1000 µg/L. Cette concentration est supérieure aux concentrations environnementales, mais permet d'extrapoler les résultats d'une contamination à long terme. Les astérisques indiquent les molécules pour lesquelles la réponse est significativement différente du contrôle.

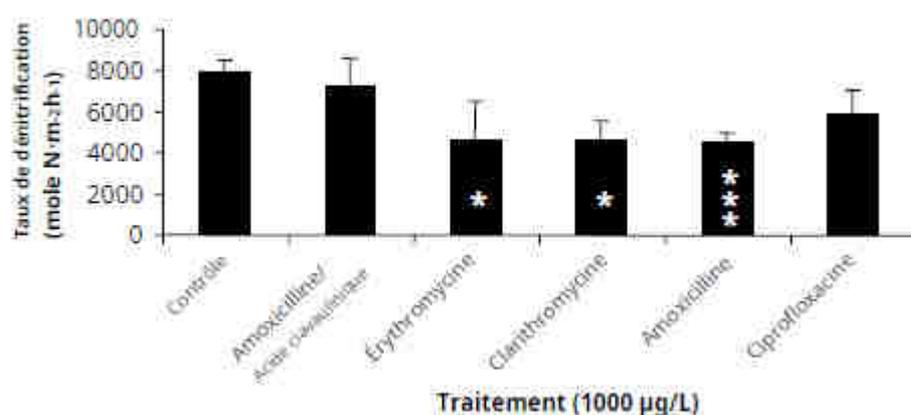


Figure 16 : Taux moyens de dénitrification en réponse à divers types d'antibiotiques.

En sortie de STEP, les antibiotiques gagnent les rivières où ils influent sur les processus biotiques et peuvent aussi avoir des effets délétères sur les bactéries dénitrifiantes.

Les antibiotiques interfèrent également avec les cyanobactéries d'eau douce, comme *Microcystis aeruginosa*. La prolifération de cette bactérie, ressemblant à une algue et donnant à l'eau une couleur verte, est influencée par la présence de fluoroquinolones dans les eaux (84) .

De fortes concentrations d'antibiotiques inhibent la croissance de cette cyanobactérie en moins de 96 heures. En revanche, une exposition à long terme et à de faibles concentrations d'enrofloxaciné provoque

une croissance démographique de *Microcystis aeruginosa*, qui est impliquée dans des phénomènes de proliférations au sein de lacs et de réservoirs (84). Selon cette étude, il existerait une relation de régression dose-significative entre la concentration d'antibiotiques et le taux d'inhibition de la croissance de la population d'algues.

Certaines souches de *Microcystis aeruginosa* sont inoffensives, d'autres toxiques : elles produisent ce qu'on appelle des cyanotoxines, emmagasinées dans leurs cellules, qui peuvent gravement affecter des mammifères consommant ou se baignant dans l'eau souillée.

L'amoxicilline (en mg/L) a quant à elle des effets inhibiteurs sur la photosynthèse de *Synechocystis sp*, de manière dose-dépendante, ce qui aboutit à une détérioration totale des performances de la photosynthèse, et à une diminution de dioxygène dans le milieu (85).

Le rôle de ces cyanobactéries dans l'écosystème aquatique est, entre autres, de réguler le comportement des populations bactériennes. Par exemple, les substances libérées lors de la croissance de *Synechocystis sp* réduisent la croissance des bactéries *Escherichia coli* et *Salmonella sp*, et stimulent la croissance d'autres bactéries comme *V. cholerae*, courantes dans l'eau prélevée pour cette étude (86) .

Les cyanobactéries sont à la base de la chaîne alimentaire, la modification de leur composition et/ou de leur abondance pourrait affecter tous les organismes d'eau douce.

1.3 Résistance bactérienne

Les stations d'épuration des eaux usées sont souvent décrites comme des points chauds de propagation de résistance aux antibiotiques. Les cocktails d'antibiotiques résiduels pourraient engendrer une pression sélective sur la croissance de bactéries multi-résistantes, même à de faibles concentrations (87).

Au-delà d'être des polluants pour les espèces aquatiques, les résidus d'antibiotiques dans les eaux contribuent à la propagation de résistances bactériennes à divers bactéricides, y compris ceux de dernier recours, ce qui constitue un risque biologique pour la santé humaine et animale.

Les bactéries résistantes aux antibiotiques, mais aussi les gènes de résistance aux antibiotiques « contaminent tous les compartiments récepteurs (sols, eaux, sédiments) à des concentrations qui dépendent de l'exposition de ces milieux et de leurs capacités de résilience » (88) .

Comme vu plus haut, le secteur de l'aquaculture, qui est partie intégrante de la chaîne alimentaire mondiale pour répondre à la consommation alimentaire de la population, est générateur de micro-organismes antibiorésistants.

De surcroît, il a été révélé que la farine de poisson utilisée en pisciculture ou comme engrais organique en aquaculture augmente la résistance aux sulfamides, ce qui suggère que les aliments aquacoles constituent une source sous-estimée de résistance aux antibiotiques (78).

Selon Costanzo et al (83) toutes les bactéries retrouvées dans l'eau de la station d'épuration de Brisbane étaient résistantes à au moins deux des six antibiotiques analysés.

Même les poissons d'ornement sont colonisés par des bactéries multi-résistantes (89). En effet, l'industrie du poisson d'ornement fait une utilisation excessive d'antibiotiques et exporte les poissons aux quatre coins du monde pour approvisionner un marché à la recherche d'espèces colorées et exotiques. Les contacts entre poissons provenant de diverses régions du globe augmentent le risque de transmission d'agents pathogènes résistants aux antibiotiques, ce qui ne facilite pas la gestion clinique des maladies des poissons. En définitive, certaines bactéries résistantes aux antibiotiques sont amenées directement à destination par les poissons depuis leur pays d'origine où l'utilisation de médicaments est parfois moins réglementée.

D'autres espèces marines peuvent véhiculer des bactéries résistantes aux antibiotiques, comme les tortues caouannes *Caretta caretta* en mer méditerranée – tous les isolats bactériens prélevés sur ces tortues sont résistants à au moins un antibiotique et 50% d'entre eux sont résistants à au moins 9 antibiotiques sur les 31 testés – (90) ou les tortues vertes *Chelonia mydas* du nord de la Grande Barrière de Corail en Australie, dont la flore bactérienne entérique est composée de plusieurs bactéries présentant une résistance multiple aux médicaments (91).

Le problème de la résistance bactérienne est insidieux, car les gènes de résistance peuvent être transmis à des agents pathogènes humains. Selon l'ANSES, les bactéries résistantes disparaissent plus rapidement que les gènes de résistance, qui peuvent survivre soit en dehors des cellules, soit hébergés par d'autres bactéries (88).

Dans le domaine de la santé publique, la résistance aux antibiotiques est l'un des plus grands défis auxquels l'humanité est confrontée. Selon l'OMS, la résistance aux antibiotiques « constitue aujourd'hui l'une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale, la sécurité alimentaire et le développement » ; elle devrait causer jusqu'à 10 millions de décès par an d'ici 2050 (78).

D'importantes lacunes subsistent dans les connaissances quant à la contribution des résidus médicamenteux dans la promotion des transferts de gènes de résistances dans les eaux usées et les environnements en aval, car de nombreux facteurs favorisent ces transferts (annexe 2).

Compte tenu de la menace mondiale posée par la résistance aux antibiotiques, des politiques devraient être adoptées pour restreindre ou règlementer encore d'avantage leur utilisation, notamment dans les élevages avec une attention particulière sur les espèces importées de pays aux normes environnementales peu contraignantes.

2. Les contraceptifs oraux à base d'œstrogènes

La pilule contraceptive est une méthode de contraception extrêmement répandue car très fiable, et le mode de contraception le plus utilisé en France (92). La plupart des pilules contiennent un œstrogène et un progestatif, c'est ce qu'on appelle pilules combinées. Ces hormones, conçues pour résister à la dégradation après ingestion, bloquent l'ovulation, épaississent la glaire cervicale et atrophiaient l'endomètre afin de prévenir les grossesses non désirées.

Les œstrogènes sont sécrétés dans les urines de l'être humain, à différentes concentrations selon les périodes de la vie (femme enceinte, ménopause, menstruations). On les retrouve dans les urines en µg/L. Même si un traitement par boues activées permet de réduire de manière significative les quantités d'œstrogènes dans l'eau, il ne permet pas d'abolir toute contamination (93).

	Concentrations (ng/L)		Enlèvement (%)	Type de matrice	Références
	Affluent	Effluent			
E12	11	1,1	86	Eaux usées municipales	D'ASCENZO <i>et al.</i> , 2003
	9,7	4	59	Eaux usées domestiques	JOHNSON <i>et al.</i> , 2000
	28,1	1,2	96	Eaux usées domestiques	ONDA <i>et al.</i> , 2003
	-	-	100	Eaux usées municipales	TERNES <i>et al.</i> , 1999b
E11	44	17	61	Eaux usées municipales	D'ASCENZO <i>et al.</i> , 2003
	91	24	23	Eaux usées domestiques	JOHNSON <i>et al.</i> , 2000
	43,1	12,5	69	Eaux usées domestiques	ONDA <i>et al.</i> , 2003
	-	-	83	Eaux usées municipales	TERNES <i>et al.</i> , 1999b
E13	72	2,3	97	Eaux usées municipales	D'ASCENZO <i>et al.</i> , 2003
	57,3	11,7	80	Eaux usées domestiques	JOHNSON <i>et al.</i> , 2000
	361,5	5,0	99	Eaux usées domestiques	ONDA <i>et al.</i> , 2003
E12	6,8	1,4	71	Eaux usées domestiques	JOHNSON <i>et al.</i> , 2000
	-	-	79	Eaux usées municipales	TERNES <i>et al.</i> , 1999b

Figure 17 : Enlèvement des œstrogènes durant un procédé à boues activées de STEP, selon (93).

Même si les concentrations retrouvées sont de l'ordre du ng/L voire de la dizaine de ng/L, le déversement de ces molécules dans le milieu aquatique suffit pour que certains organismes soient exposés. Les œstrogènes, sécrétés via les systèmes d'eaux usées, sont les principaux composés perturbant le système reproducteur des poissons.

2.1. Production de vitellogénine

La vitellogénine est une protéine essentielle au développement de l'embryon chez les organismes ovipares. Cette lipoprotéine plasmatique est synthétisée par le foie des femelles en période reproductrice dites « matures », sous stimulation œstrogénique.

L'induction de la synthèse de vitellogénine chez les poissons mâles exposés aux œstrogènes est devenue la référence comme biomarqueur d'exposition aux contaminations œstrogéniques depuis 1995, première publication à mettre en lien l'exposition aux œstrogènes dans l'eau et la production de vitellogénine par les poissons mâles (94).

Chez les truites arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*) et les carpes (*Cyprinus carpio*) placées à proximité de rejets d'effluents de STEP en Angleterre pendant 3 semaines, les taux sanguins de vitellogénine chez les mâles dépassaient 50 mg/mL, ce qui était supérieur à ceux trouvés chez les femelles prêtes à pondre (95).

Les effets de l'exposition aux œstrogènes sont persistants sur le moyen terme chez certaines populations de poissons. Des juvéniles de mulets gris (*Mugil cephalus*) exposés à l'éthinylestradiol présentaient encore des taux de vitellogénine dans le sang 100 jours après le transfert dans un environnement propre (96).

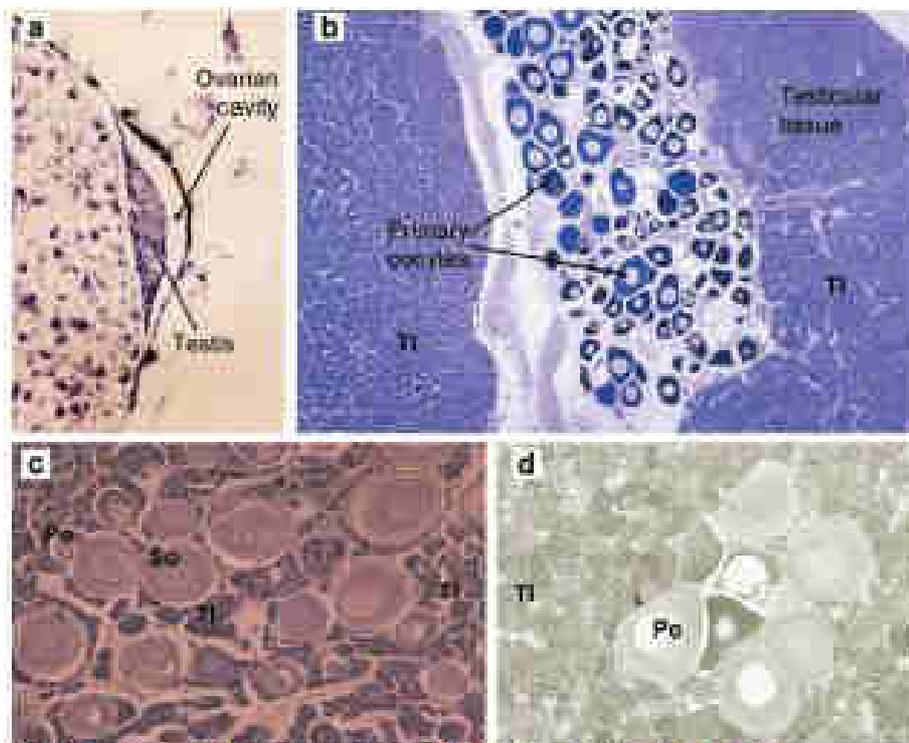
Ce taux pourrait être corrélé à la féminisation des poissons, mais aucune étude ne l'a prouvé à ce jour. Il n'est que le témoin d'une exposition des poissons mâles à des composés œstrogéniques.

L'induction de vitellogénine chez les poissons mâles ne peut être considérée comme un indicateur d'exposition à long terme des organismes étudiés, car dès que la stimulation œstrogénique disparaît, la vitellogénine présente dans le sang est évacuée.

2.2. Développement d'individus intersexes

Certains poissons subissent un changement de sexe au cours de leur développement normal, comme la murène ou le poisson clown par exemple, on parle d'hermaphroditisme successif. Certains se développent comme hermaphrodites simultanés de façon normale.

Le gardon (*Rutilus rutilus*), cependant, est un poisson qui reste unisexué : il se développe soit mâle, soit femelle et les individus ne changent pas de sexe au cours de leur vie. Avec un temps d'exposition et une concentration d'œstrogènes suffisants, les gardons mâles voient leurs gonades se féminiser, c'est ce qu'on appelle les *ovotestis* (gonade présentant à la fois du tissu ovarien et testiculaire) (97).



a) Présence de cavité ovarienne femelle dans un testicule normal
 b) Gonade grandement intersex : testicule contenant de nombreux ovocytes primaires
 c) Gonade grandement intersex : nombreux ovocytes primaires et secondaires dispersés au sein d'un testicule
 d) Gonade moyennement intersex : petit nombre d'ovocytes primaires au sein du testicule
 Abréviations: TI : lobule testiculaire; Po : Oocyte primaire; So : Oocyte secondaire.
 Source : Tyler & Jobling, 2008, p.1033.

Figure 18 : Coupe histologique des gonades chez un gardon (*Rutilus rutilus*) intersexe, selon Tyler et Jobling, 2008 (95).

C'est aussi le cas du médaka (*Oryzias latipes*), chez lequel on retrouve des ovules dans les gonades du mâle après 21 jours d'exposition à des concentrations d'éthinylestradiol pertinentes pour l'environnement (ng/L) (98).

En Europe, les recherches faites dans les estuaires montrent que le nombre de poissons touchés par des phénomènes de féminisation peut atteindre 15% (99).

Un rapport de proportionnalité entre les concentrations en œstrogènes et l'ampleur des modifications sexuelles a été mis en évidence ; allant jusqu'à la transformation sexuelle complète. Cela peut interférer avec la capacité reproductive de la population touchée.

En effet, les poissons mâles intersexes voient leurs périodes d'accouplement perturbées et la production de gamètes de moins bonne qualité que ceux des individus sains, ce qui peut avoir un impact sur la taille des populations (98).

L'étude de Colman et coll., en 2009, a montré que la fréquence des comportements spécifiques à la parade nuptiale diminuait chez le poisson zèbre mâle dominant (*Danio rerio*) lorsqu'il était exposé à de l'éthinylestradiol (en ng/L) (100).

Le tête-de-boule (*Pimephales promelas*) exposé 3 semaines à différentes concentrations d'éthinylestradiol (1, 10 et 100 ng/L) voit son taux de fécondation diminuer proportionnellement à l'augmentation de la concentration en éthinylestradiol, jusqu'à être complètement inhibé pour une exposition à la solution en contenant 100 ng/L (101).

Ce risque d'effondrement quasi total de la population a été démontré par Kidd et al (102), lors d'une étude de 7 ans dans un lac en Ontario. Après une exposition chronique de tête de boule (*Pimephales promelas*), à de faibles concentrations (5-6 ng/L) de 17 α -éthinylestradiol, la féminisation des poissons mâles par apparition d'ovocytes dans les testicules et la perturbation de l'ovogenèse chez les femelles a affecté la capacité reproductive de la population.

L'intersexualité résultant d'une perturbation du système endocrinien est une affection grave, qui peut entraîner la stérilisation de l'organisme.

Au contraire de l'induction de vitellogénine qui est une réponse réversible à l'exposition, les caractères intersexuels s'installent de manière irréversible dans les organismes atteints (103).

Les œstrogènes sont donc des micropolluants capables d'interférer avec l'homéostasie endocrinienne des organismes humains et animaux, ce qui affecte la faune sauvage dont le cycle de reproduction est finement régulé.

3. Les neuroleptiques

3.1. Les anxiolytiques

Un médicament neuroleptique est un médicament qui agit sur les neuromédiateurs – des médiateurs chimiques assurant la transmission de l'influx nerveux au niveau des synapses - pour lutter contre des troubles psychiques (les hallucinations, la dépression, l'anxiété par exemple). La consommation mondiale d'anxiolytiques et d'antidépresseurs est en augmentation depuis plusieurs années, notamment depuis la crise du COVID (104) et principalement chez les adolescents et jeunes adultes (105), ce qui en fait une classe thérapeutique de plus en plus recherchée dans les eaux, alors qu'elle était ignorée en termes d'impacts environnementaux jusqu'ici. Une augmentation de cette consommation de

neuroleptiques est attendue à mesure qu'ils deviennent plus accessibles à une population mondiale croissante, avec une préoccupation grandissante pour les troubles de la santé mentale.

Les benzodiazépines, largement répandues pour combattre l'anxiété, agissent sur le récepteur GABA, présent chez un large éventail d'espèces animales, dont les poissons (106). Une cinquantaine de ces molécules sont commercialisées à travers le monde, comme l'oxazépam, le diazépam ou le lorazépam. Elles seraient assez résistantes à la photo dégradation (107) ce qui signifie que l'irradiation solaire ne constitue pas un moyen efficace pour empêcher leur accumulation dans l'environnement aquatique. Diverses études établissent que les résidus de benzodiazépines présents dans l'eau ont des effets sur différents organismes aquatiques.

3.1.1 Effets sur le développement des poissons

L'oxazépam induit une embryotoxicité chez le médaka japonais (*Oryzias latipes*) ; après une exposition topique des embryons pour une pénétration efficace du composé à travers le chorion. Malgré une faible bioaccumulation de l'oxazépam dans le poisson (à 0,3 ng/g de poids humide), il provoque des anomalies cardiaques et des malformations vertébrales, ainsi qu'un retard de croissance chez le poisson (108). De plus, les larves de médaka japonais issues d'embryons exposés présentent un comportement de nage erratique dès une exposition topique de 5 minutes à 4 µg/L. Les poissons, ne pouvant plus se déplacer correctement, ne réussissent plus à s'alimenter, à intégrer leur groupe (le médaka est une espèce grégaire) et peuvent mourir de cette situation (Figure 19).

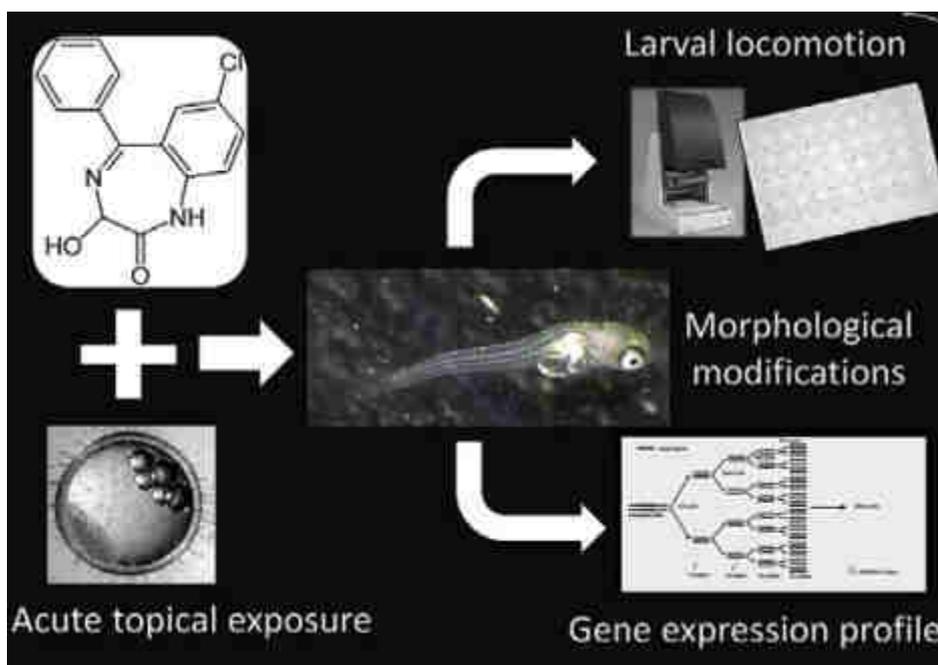


Figure 19 : Effets de l'oxazépam sur le médaka après exposition topique : modifications morphologiques, retard de croissance et locomotion altérée des larves.

Le diazépam, une autre benzodiazépine, a un impact négatif sur le développement du poisson zèbre (*Danio rerio*). L'étude de Kalichak et al (109) a montré une mortalité plus importante et une diminution de la fréquence cardiaque chez les larves de poisson zèbre dès une exposition à 8 ng de diazépam. La réduction de la viabilité des larves entraîne un plus petit nombre d'individus à chaque génération, ce qui est délétère pour la population de poissons-zèbres.

Les études sur les œufs et larves ont leur importance, car elles prouvent que les médicaments psychoactifs affectent les embryons et les larves qui les absorbent autant que les adultes.

3.1.2 Effets sur les comportements des poissons

Chez les adultes, les anxiolytiques agissent plutôt sur ce que les scientifiques appellent « l'audace ». Un poisson dit audacieux sera plus actif en termes de nage, passera moins de temps à l'abri et mangera plus et plus rapidement. Les vairons tête-de-boule (*Pimephales promelas*) exposés à l'oxazépam (4,7 µg/L) présentent une probabilité plus élevée de quitter l'abri que les poissons non exposés (110), ce qui les expose à plus de risques de prédation.

D'autres modifications du comportement ont été observées suite à une exposition des perches européennes (*Perca fluviatilis*) aux benzodiazépines en Suède : le comportement de recherche de nourriture modifié. Une augmentation de la prise alimentaire a été observée, avec à la clé un épuisement accéléré de la ressource alimentaire. Les perches exposées présentent aussi une réduction de la sociabilité et de la cohésion en banc de poissons, qui se tiennent à distance de leurs congénères, au point de s'exposer elles aussi à des risques de prédation (106).

Les phénomènes de migration peuvent être impactés par les benzodiazépines : c'est le cas de la migration descendante du saumon atlantique (*Salmo salar*) qui est favorisée par une exposition à l'oxazépam (111). La migration est un évènement important du cycle biologique des saumons. Les saumons juvéniles quittent leur rivière natale, parcourent des milliers de kilomètres dans l'océan pour se nourrir ; avant d'y revenir sous forme adultes des années plus tard.

Des saumoneaux du fleuve Ume, en Suède ont été exposés pendant 96 heures à une concentration diluée d'oxazépam à des concentrations proches de celles trouvées dans les eaux usées (1,9 µg/L). La population exposée migrait plus rapidement (vitesse de nage) par rapport à la population non traitée, pendant les dix premières heures, ce qui correspond au taux d'élimination de l'oxazépam des tissus musculaires des saumoneaux. Aucune différence de migration n'a été observée dans le groupe témoin avant ou après les dix premières heures.

Quand l'expérience était réitérée plusieurs heures plus tard, la différence de vitesse migratoire entre les populations de saumoneaux n'était plus observable (figure 20).

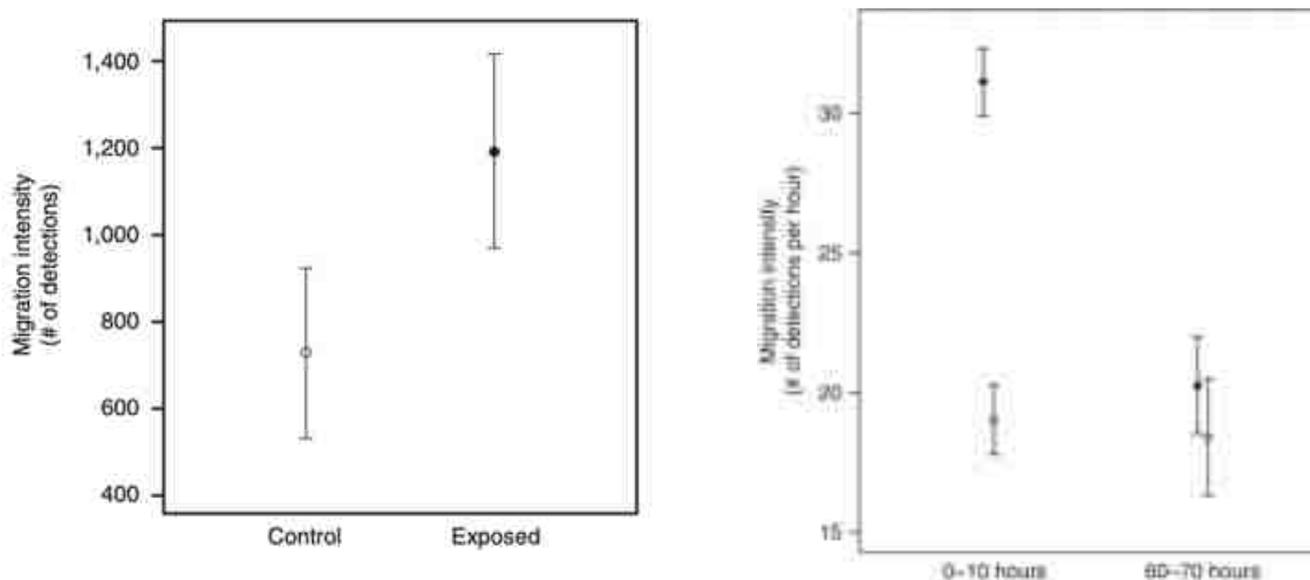


Figure 20 : Intensité de la migration vers l'aval chez les saumoneaux de l'atlantique, figure de gauche : témoin vs exposé pendant 70h.

Figure de droite : de 0 à 10h et de 60 à 70h après l'exposition à l'oxazépam.

L'intensité de la migration est déduite du nombre de tours enregistrés dans un bassin de migration, les valeurs de chaque expérience (exposé et témoin) représentent le nombre moyen de tours par saumoneau effectué dans le bassin de migration, et sont basées sur cinq répétitions indépendantes ; essais contenant chacun 20 saumoneaux (smolt).

Des modifications du comportement migratoire sont aussi rapportées chez la truite de mer (*Salmo trutta trutta*) après une exposition au témazépam (112).

Cette prise de risque accrue pourrait s'expliquer par une réduction de l'anxiété qui, autrement, limiterait l'intensité des activités compromettant la sécurité des poissons. L'effet des benzodiazépines sur la migration des poissons est préoccupant, car des perturbations du comportement migratoire peuvent augmenter le risque de prédation. Selon l'auteur, « toute perturbation du comportement migratoire du saumon peut avoir des conséquences écologiques imprévues et graves ».

Les benzodiazépines occasionnent donc des effets embryotoxiques chez les poissons, ainsi que des perturbations du comportement chez les poissons juvéniles et adultes.

Les altérations du comportement seraient cependant réversibles après une période de dépuración chez certains poissons, comme la lotte d'eau douce (*Lota lota*) (113). En 2015, une étude a été menée dans la

station de recherche Ar sur l'île de Gotland en Suède, dans la mer Baltique. Les chercheurs savaient que l'effet de l'oxazépam pouvait persister au moins trois jours chez les poissons dans l'eau propre, et cherchaient à savoir si un retour à des comportements normaux était possible. Deux groupes de 48 poissons ont été testés : un groupe témoin et un groupe exposé à l'oxazépam. Dans ce dernier, la durée de nage intense était plus longue de jour comme de nuit, et les poissons ont passé moins de temps à s'abriter. Ils avaient plus d'audace.

Ces effets n'étaient plus présents lors des nouveaux tests après une période de dépuración de 5 jours dans une eau sans oxazépam changée tous les jours.

Les limites de cette étude sont que la lotte est une espèce robuste, avec un faible niveau d'anxiété, et qu'il existe des différences neuropharmacologiques de sensibilité au médicament entre les espèces. De plus, les lottes ont été exposées à court terme dans cette étude, il n'est pas possible de savoir si la dépuración aurait fonctionné après une exposition plus longue.

Selon les auteurs de l'article, la dépuración est une observation encourageante, elle « pourrait indiquer qu'une restauration rapide de la santé animale est probable s'il existe une possibilité de se déplacer vers une partie non polluée du lac ou de la rivière, ou après l'élimination de la contamination environnementale par l'oxazépam ».

Il serait également important de pouvoir réduire l'arrivée de ce type de contaminants dans l'environnement, en réduisant leur consommation ou en généralisant les traitements tertiaires dans les STEP qui impacteraient aussi les autres contaminants.

3.2. Les antidépresseurs

Les antidépresseurs sont prescrits pour soulager les symptômes de la dépression. Il existe plusieurs dizaines de substances disponibles pour le traitement de la dépression.

Parmi ces différentes classes, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont largement utilisés. La fluoxétine, utilisée dans de nombreuses études, en fait partie.

« La sérotonine est un médiateur clé pour une grande variété de fonctions physiologiques chez les mollusques » (114) et les poissons.

Il a été constaté que l'exposition aux antidépresseurs avait un impact sur l'évasion aux prédateurs et l'agressivité, le niveau d'activité et le taux de capture des proies.

3.2.1. Chez les invertébrés

Chez les écrevisses d'eau douce (*Orconectes virilis*, rebaptisées *Faxonius virilis* en 2017), choisies parce que viriles (*virilis*), les individus rivalisent pour établir une hiérarchie sociale.

Vingt-quatre écrevisses exposées à la sertraline diluée dans l'eau (424 ng/L) et vingt-quatre écrevisses non traitées ont été mesurées pour s'assurer que tous les individus aient des tailles similaires.

Les écrevisses exposées à l'antidépresseur initient trois fois plus de combats et battent quatre fois moins en retraite que les écrevisses du groupe témoin. Elles sont donc plus agressives, plus disposées à se battre. Aucune différence n'était observée quand les écrevisses exposées ou témoins étaient appariées

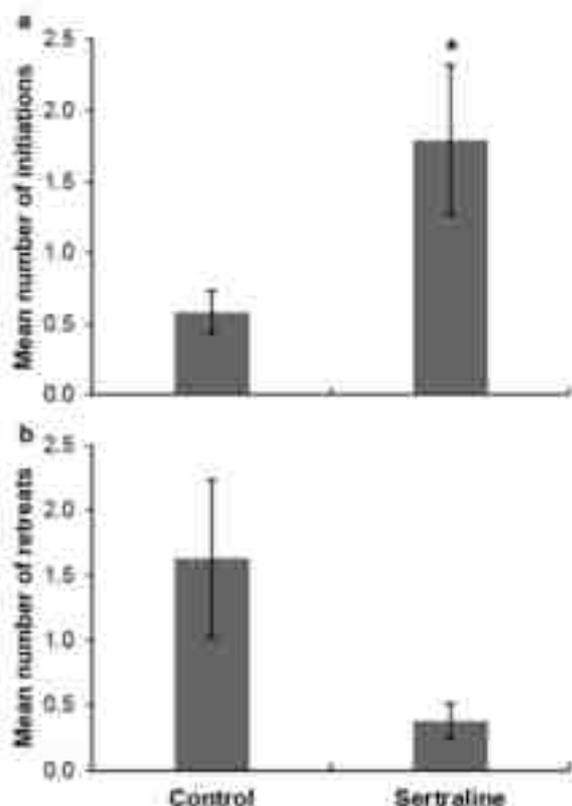


Figure 21 a : moyenne du nombre d'initiations au combat chez les écrevisses contrôle et soumises à la sertraline.

Figure 21 b : moyenne du nombre de retraites au combat chez les écrevisses contrôle et soumises à la sertraline.

La fluoxétine présente des effets sur la reproduction des moules d'eau douce (*Lampsilis cardium*) originaires d'Amérique du Nord (114). Des moules ont été collectées dans la rivière Eno près de Hillsborough de 2004 à 2006, où la concentration en fluoxétine était d'une dizaine de ng/L (malgré une installation de traitement des eaux usées qui utilise un traitement tertiaire avec désinfection aux UV). En laboratoire, les moules ont été exposées à 300 mg de fluoxétine/L (ce qui est bien plus que dans

l'environnement). Une induction de la parturition a été observée à cette concentration, produisant donc des larves non viables à cause de pontes prématurées et donc un échec de la reproduction.

L'expérience ne durait que 96 heures, mais l'article invite à évaluer les effets d'une exposition à des concentrations pertinentes pour l'environnement et à long terme, car ces moules ont une durée de vie de 30 à 100 ans.

Les antidépresseurs sont aussi capables de modifier des comportements cryptiques, notamment chez les seiches juvéniles (*Sepia officinalis*) (116). Un comportement cryptique se réfère à des adaptations physiques ou comportementales qui ont pour effet de dissimuler un animal lorsqu'il est dans son milieu naturel. Les changements de couleur résultent des changements de niveaux des neurotransmetteurs impliqués dans le contrôle nerveux des chromatophores. Les nouveaux nés de seiche affichent un modèle corporel encore immature et doivent apprendre à améliorer leur comportement cryptique pendant leurs premiers mois de vie, lors de la maturation de leur système nerveux.

Une collecte d'embryon a été réalisée sur différents sites de la Manche et les nouveau-nés ont été exposés à de la fluoxétine seule (5 ng/L) ou à un mélange de fluoxétine et de venlafaxine (5 ng/L de chaque antidépresseur).

Les seiches sous antidépresseurs ont obtenu une évolution plus dynamique de leurs schémas corporels. Leur structure corporelle présentait un motif plus uniforme après 30 minutes d'exposition par rapport au groupe témoin. Cette évolution était particulièrement visible chez les seiches exposées au mélange d'antidépresseurs, correspondant à 10 ng/L d'antidépresseurs accumulés au total.

Selon l'étude, même si certains aspects du camouflage peuvent être améliorés par les antidépresseurs, ils pourraient « avoir des répercussions négatives sur d'autres paramètres de camouflage, ce qui est difficile à prévoir ».

3.2.2. Chez les poissons

Une exposition aiguë (3 jours) à la fluoxétine à une concentration en µg/L influence le comportement des poissons combattants mâles (*Betta splendens*) lors de leur rencontre avec des congénères factices. Lorsqu'ils sont mis en présence de leurres en plastique, le niveau d'agressivité des poissons combattants est réduit sous fluoxétine (117) tandis que le comportement envers la femelle n'est pas affecté. Cet effet ne peut pas être expliqué par une accoutumance aux mannequins factices, puisque aucune différence n'a été observée dans le groupe témoin.

L'article de Jake Martin (118), prouve que l'exposition à la fluoxétine compromet aussi le comportement anti-prédateur des poissons moustiques (*Gambusia holbrooki*) après une exposition de 28 jours à la

fluoxétine à des concentrations de l'ordre de la dizaine de ng/L. Tout d'abord, les poissons exposés rentrent plus rapidement dans la « zone d'attaque », délimitée à 1 centimètre du prédateur (la nymphe de libellule *Hemianax papuensis*), mais ils perdent aussi leur comportement de « congélation » (comportement dans lequel le poisson cesse tout mouvement après un stimulus induisant la peur). Cela lui permet de ne pas être détecté. Selon les auteurs « ce résultat peut être médié par les effets anxiolytiques de la fluoxétine, provoquant une réduction de la réaction de peur face à une situation potentiellement menaçante ».

Les guppys (*Poecilia reticulata*) exposés à de la fluoxétine pendant deux ans présentent une diminution des niveaux d'activité en termes de diminution des distances parcourues en centimètres (119).

Le bar rayé hybride (*Morone saxatilis* × *M. chrysops*), quant à lui, voit ses capacités de capturer efficacement des proies réduites en cas d'exposition à la fluoxétine (en µg/L) pendant 6 jours suivis de 6 jours de récupération dans l'eau propre. L'augmentation du temps nécessaire à capturer des proies semble dépendante de la concentration et de la durée d'exposition à l'antidépresseur testé. Ce temps requis pour saisir une proie n'était pas rétabli après 6 jours dans de l'eau « propre », ce qui suggère que de courtes périodes de dépuración ne rétablissent pas entièrement le comportement du bar hybride, contrairement à ce qui avait été observé avec l'oxazépam ci-dessus (120).

D'une façon générale, les poissons minimisent aussi les risques de prédation en passant plus de temps dans leur refuge, ce qui compromet leur capacité d'adaptation à survivre dans un écosystème en évolution.

Toutes ces études mettent en évidence le potentiel des neuroleptiques à affecter de nombreux comportements : l'activité, l'agressivité, la quête de nourriture, la reproduction et les interactions prédateurs-proies ; car ils sont capables d'altérer des traits comportementaux complexes.

Cependant, certains antidépresseurs de la classe des ISRS, comme le citalopram, ne provoqueraient pas d'effets significatifs sur l'agressivité ou le comportement reproductif des truites arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*) et des guppys (*Poecilia reticulata*) exposés pendant 7 jours à des concentrations pertinentes pour l'environnement (121). Cette absence de résultats pourrait aussi s'expliquer par une absorption relativement faible du citalopram par les poissons. Selon l'article, « il ne peut être exclu que la durée d'exposition appliquée dans la présente étude soit trop courte pour que le citalopram produise un effet ».

Bien que les concentrations des études soient bien inférieures à la dose thérapeutique humaine, il est important de comprendre comment différentes espèces peuvent être affectées par une exposition continue aux résidus d'antidépresseurs, qui peuvent avoir des implications évolutives en influençant la défense territoriale et la recherche de nourriture.

Ces résultats mettent en évidence les effets, auparavant sous-estimés, des médicaments psychothérapeutiques présents dans les écosystèmes aquatiques. Il convient également de souligner qu'il existe plusieurs classes de neuroleptiques et que des effets additifs de ces composés sur les traits comportementaux ne peuvent être exclus.

4. Les antalgiques

Les antalgiques sont des médicaments qui préviennent, atténuent ou suppriment la douleur. Les anti-inflammatoires permettent de surcroît de réduire ou supprimer les symptômes liés à une inflammation (rougeur, douleur, chaleur et gonflement). Ce sont des molécules très largement utilisées en vente libre, mais aussi fréquemment prescrites sur ordonnance. Les anti-inflammatoires et les antalgiques sont parmi les molécules les plus consommées dans les pays développés (62).

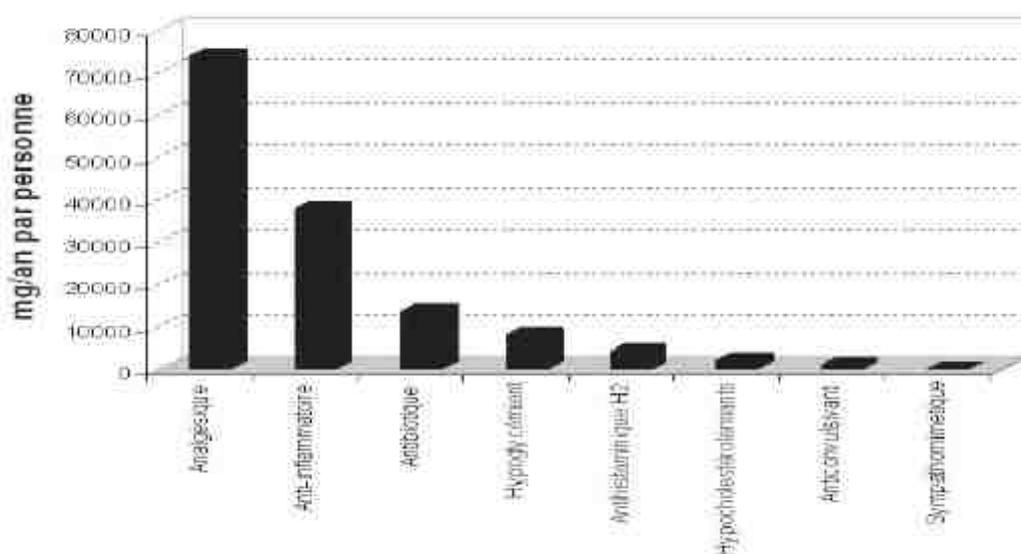


Figure 22 : Classes thérapeutiques les plus consommées dans quatre pays (Danemark, Allemagne, Royaume-Uni et Etats-Unis).

Marcus Stumpf et ses collaborateurs ont été les premiers auteurs à signaler la présence du diclofénac, un anti-inflammatoire, dans les eaux usées et les eaux fluviales en Allemagne, en 1996 (122). Depuis, d'autres études ont été aussi menées sur les antidouleurs afin de déterminer s'ils constituent un risque pour les organismes aquatiques. Dans la plupart des études, les résultats sont équivoques, comme dans celle menée par Rumi Tanoué et coll, portant sur le tramadol ; un antidouleur de la classe des opioïdes.

Après une exposition du poisson zèbre (*Danio rerio*) à des concentrations de tramadol variant entre 1 et 9,9 µg/L pendant 24 jours, les résultats étaient ininterprétables. Selon les auteurs « malgré plus d'une décennie de recherche universitaire, nous ne savons toujours pas [si la présence de drogues psychoactives constitue un risque important pour l'environnement] » (123).

4.1 Le paracétamol :

Le paracétamol est un des analgésiques les plus populaires. Il est disponible en vente libre et est parfois associé à d'autres principes actifs dans les médicaments qui traitent les symptômes du rhume.

Sa consommation est en continuelle augmentation : + 53 % en France entre 2006 et 2015 selon la thèse de Mélusine Wysocka (124).

Son taux d'élimination dans les STEPs est élevé, mais il est tout de même fréquemment détecté dans les effluents des eaux usées à des niveaux allant jusqu'à 200 µg/L (125).

Le paracétamol est présent dans les eaux indonésiennes. Quatre sites ont été étudiés, les taux de paracétamol rapportés atteignaient 610 ng/L dans la baie de Jakarta. A ce jour, il s'agit de la première étude à signaler la présence de paracétamol dans les eaux côtières indonésiennes (125). L'Indonésie est un cas particulier, car une majorité d'habitants vivent dans des bidonvilles, et évacuent les eaux usées directement dans les rivières. La baie de Jakarta reçoit ainsi les déchets de plus de 10 millions d'habitants. Selon l'article, 75% des eaux usées ne sont pas traitées et sont directement rejetées dans la baie. Ce manque d'assainissement menace l'écosystème marin, d'autant plus que l'Indonésie est le deuxième pays producteur mondial de poissons et de crustacés (126). Cette contamination soulève des inquiétudes quant aux risques associés aussi à une exposition à long terme des fermes conchylicoles du pays.

La même équipe de chercheurs a constaté qu'une plus faible exposition au paracétamol (seulement 40 ng/L, soit 15 fois moins que les concentrations énoncées ci-dessus) avait le potentiel d'induire une atrésie chez les moules femelles *Mytilus edulis*, c'est-à-dire une dégénérescence des gamètes, après une exposition chronique. Des réactions inflammatoires ont également été observées (127).

Cette étude confirme l'effet potentiellement nocif du paracétamol, capable d'induire des changements majeurs sur le système reproducteur des moules, compromettant la survie des populations.

La pollution au paracétamol n'est pas exclusive aux pays en voie de développement. Moreno-Gonzales et al font état d'une contamination des eaux côtières espagnoles en 2016, retrouvée dans le foie et les muscles du mullet doré *Chelon auratus*, à des concentrations en ng/g de poids sec (128), ce qui témoigne d'une vaste contamination.

4.2 Le diclofénac :

Le diclofénac est un antidouleur et un anti-inflammatoire. Il est présent dans les écosystèmes marins à des concentrations allant de quelques ng/L à environ 15 µg/L selon la revue de littérature de Benilde Bonnefille (129).

Plus précisément, dans les eaux fluviales européennes, des valeurs allant jusqu'à 7,7 µg/L sont rapportées (122).

Il est également présent dans les poissons et crustacés, comme en témoignent les résultats du projet Resmed (résidus médicamenteux en mer) dirigé par le conseil scientifique des îles de Lérins sur le littoral méditerranéen entre 2017 et 2020. Des résidus de diclofénac ont été détectés dans des moules et dans le foie et les muscles de serrans (*Serranus cabrilla*), à des concentrations supérieures au seuil de quantification (0.025 mg/kg de matière sèche) (130).

Il n'est pas totalement éliminé par les stations d'épuration, les taux d'abattement sont de 3 à 60%, selon le procédé de traitement des eaux usées utilisé (75).

Les examens en laboratoire révèlent que le foie, les reins et les branchies de truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*) sont altérés lors d'une exposition de 28 jours à la concentration de 1 µg/L de diclofénac (131). Ces altérations cytologiques comprennent : l'infiltration des macrophages dans les tubules rénaux, l'épaississement de la lame basale et la nécrose des cellules endothéliales dans les corpuscules rénaux ; ainsi qu'une déplétion en glycogène des hépatocytes et une nécrose des cellules des branchies.

Les résultats obtenus par Schwaiger (132), dans les mêmes conditions expérimentales, corroborent l'étude précédente. Selon l'auteur, « d'après les résultats actuels, on peut supposer qu'une exposition prolongée à des concentrations de diclofénac pertinentes pour l'environnement conduit à une altération de l'état de santé général des poissons ».

Des altérations histopathologiques similaires se produisent chez la carpe commune (*Cyprinus carpio*) selon une étude menée en Iran en 2015 (133) : une exposition à 1,25 mg/L de diclofénac occasionne des effets toxiques sur les branchies, le foie et les reins de cette dernière après une période expérimentale de 21 jours ; tandis que les poissons du groupe témoin présentent une structure normale. La gravité des atteintes augmenterait avec la concentration en diclofénac et la durée d'exposition. Même si les concentrations utilisées dans cette étude sont élevées par rapport à celles retrouvées dans l'environnement, elle confirme les effets toxiques du diclofénac sur divers organes des poissons.

Un stress oxydatif est également constaté chez les moules et les poissons exposés à 5 ng/L de diclofénac, entraînant des modifications des activités enzymatiques. Des effets génotoxiques, c'est-à-dire entraînant

des dommages dans l'ADN, sont observés après seulement 96 heures d'exposition de moules *Mytilus spp* à 1000 µg/L (129).

Selon cette revue de la littérature, le diclofénac jouerait un rôle délétère dans la croissance des larves d'oursins (*Paracentrotus lividus*), des crevettes (*Palaemon dentelé*), et des moules (*M. galloprovincialis*). La taille des larves diminue et la fréquence des développements anormaux chez ces espèces augmente. « Le diclofénac est probablement responsable d'une grande variété d'effets sur les organismes marins, y compris l'altération de fonctions biologiques importantes » (129).

L'Institut Fédéral Suisse des Sciences et Technologies de l'Eau (Eawag) a découvert en 2020 que les gammares *Gammarus pulex*, des petits crustacés des eaux douces, transforment le diclofénac présent dans l'eau en un ester méthylé, donnant lieu à un métabolite encore plus toxique, car moins bien excrété et donc plus accumulable dans l'organisme (134). Seul le diclofénac étant recherché dans les diverses études, il faudra élargir le panel des molécules recherchées pour en tenir compte.

5. Les anticancéreux

La classe des médicaments antitumoraux englobe divers mécanismes d'actions mais avec un même but : empêcher la prolifération des cellules cancéreuses ou les détruire. Leur principale source dans les eaux usées est d'origine hospitalière, car la plupart des chimiothérapies a lieu dans un centre hospitalier.

La consommation de médicaments anticancéreux est en augmentation, en corrélation avec l'augmentation de l'incidence du cancer dans le monde (135).

Les rejets de ces médicaments dans les eaux suscitent des inquiétudes, car ils appartiennent à la classe des « CMR », c'est-à-dire cancérogènes, mutagènes et reprotoxiques (136).

Ces molécules ont une demi-vie d'élimination longue car très peu biodégradables et des effets marqués à très faible concentration.

De plus, elles sont mal éliminées par les stations d'épuration. La présence par exemple du tamoxifène, utilisé pour traiter le cancer du sein, a été rapportée au Royaume-Uni dans les effluents de stations d'épuration et les eaux de surface de la rivière Tyne, à raison de plusieurs centaines de nanogrammes/L (137).

La plupart des études existantes ont été réalisées en Europe, et les médicaments les plus testés étaient le cyclophosphamide, le tamoxifène et le méthotrexate (probablement car ils sont très utilisés dans les pays correspondants).

Selon Schulman et al (138), qui a évalué les risques cancérigènes pour l'homme en estimant les expositions humaines aux eaux contaminées (y compris par l'intermédiaire de l'accumulation dans les poissons), il n'y aurait pas de risque supplémentaire de développer un cancer en étant exposé à de l'eau contaminée par les résidus d'anticancéreux.

Malheureusement, « l'état des connaissances sur la présence et les effets des anticancéreux cytotoxiques dans les eaux de surface est à l'heure actuelle insuffisant pour permettre de conclure. En effet trop peu d'études ont été menées et trop peu de données sont disponibles dans la littérature » (139).

De plus, les études ne tiennent compte ni des interactions entre les produits (effets cocktail), ni des possibilités de réparation des lésions provoquées par les substances mutagènes.

V. Solutions existantes et leviers d'actions

Les défis à relever sont nombreux pour qu'une prise de conscience des impacts écologiques des résidus médicamenteux dans l'eau ait lieu, et que des solutions puissent être trouvées. De plus, l'hétérogénéité des classes chimiques des produits pharmaceutiques implique une multiplicité de propriétés chimiques et physiques associées, ce qui complique le travail des chercheurs.

1. Amélioration des connaissances et des données scientifiques

Il serait souhaitable que l'impact des médicaments sur les milieux soit étudié avant leur mise sur le marché. Pour définir des mesures prioritaires, il faut développer la recherche et recueillir plus de données concernant la présence de substances pharmaceutiques dans l'eau, par le développement de méthodes d'analyses fiables permettant la comparaison des résultats dans le monde entier. Il faut également compléter les données manquantes concernant le parcours des molécules jusqu'au milieu aquatique. Enfin, il faut évaluer les risques liés à la présence de résidus médicamenteux dans l'écosystème.

Selon la Directive 2008/105/CE du Parlement Européen et du conseil portant sur les normes de qualité environnementale « la pollution chimique des eaux de surface constitue une menace tant pour le milieu aquatique, avec des effets tels que la toxicité aiguë et chronique pour les organismes aquatiques, l'accumulation dans les écosystèmes et la disparition d'habitats et la perte de biodiversité, que pour la santé humaine. Il convient, en priorité, d'identifier les causes de pollution et de lutter contre les émissions à la source, de la façon la plus efficace possible du point de vue économique et environnemental. » (140)

Des modèles mathématiques informatisés ont été développés pour estimer les effets écotoxicologiques des résidus médicamenteux dans l'eau. C'est le cas des modèles QSAR (Quantitative Structure Activity

Relationship) et ECOSAR (Ecological Structure Activity Relationship), qui estiment la toxicité aquatique des produits chimiques en fonction de leur structure sériq : c'est le raisonnement structure-activité (141).

Ces modèles sont utilisés pour prioriser et conduire expérimentalement les évaluations des risques des molécules concernées, et actualiser continuellement le potentiel toxique des composés pharmaceutiques dans l'environnement.

Le projet KNAPPE (Knowledge and need assessment on pharmaceutical product in environmental waters), lancé le 1^{er} février 2007 et financé par la Commission Européenne, s'est appliqué à compiler des données sur les connaissances actuelles afin d'identifier les principales lacunes et à proposer des actions prioritaires à mener pour limiter l'impact des produits pharmaceutiques dans l'environnement, au travers d'ateliers et de conférences. Les différentes parties prenantes étaient très hétéroclites, puisqu'il y avait des experts de l'industrie pharmaceutique, des gestionnaires de l'eau, des professionnels de santé, des patients et des institutions de réglementation (142).

Le projet a mis en évidence les problèmes associés à la présence de produits pharmaceutiques dans l'environnement. L'utilisation des résultats du projet facilitera l'évaluation des risques environnementaux et l'implémentation de solutions pour réduire la concentration de produits pharmaceutiques dans l'environnement. Les lignes directrices des améliorations proposées sont : la modernisation du traitement des eaux usées, une classification environnementale des produits pharmaceutiques pour communiquer les risques aux prescripteurs et au public, une standardisation des méthodes pour faciliter les analyses et une passation de marchés et appels d'offre sur la base de critères de risque environnemental.

Le programme européen ERAPHARM (environmental risk assessment of pharmaceuticals), lancé en 2004, ambitionnait lui aussi de faire progresser les connaissances existantes et de compléter les procédures pour l'évaluation du risque environnemental des résidus médicamenteux (143).

Selon la Directive 2013/39/UE, « la Commission [Européenne doit établir] une liste de vigilance composée de substances prioritaires pour lesquelles des données de surveillance à l'échelle de l'Union [doivent être recueillies] » pour lutter contre le risque que représentent ces substances : le diclofénac et le 17-bêta-estradiol y figurent. Cette directive met en avant la présence de résidus médicamenteux dans l'eau et insiste sur l'importance de mettre en place des études à ce sujet.

Ces différents projets ont permis de faire avancer les connaissances, malheureusement, ils ne sont pas actualisés régulièrement.

2. Approche sociologique et changements de pratique de la population générale

La présence de principes actifs dans l'eau est un problème méconnu du grand public, ce qui en fait un thème à grand potentiel de mobilisation, en éduquant la population générale à cette préoccupation émergente.

Les citoyens devraient être sensibilisés sur le fait qu'ils peuvent contribuer directement à la protection de l'environnement en évitant de rejeter leurs médicaments non utilisés dans le réseau d'assainissement.

Le rôle du pharmacien d'officine est primordial pour encourager une consommation responsable de médicaments. Il évite toute surconsommation médicamenteuse et incite au tri et au recyclage des médicaments non utilisés à cause de l'arrêt du traitement ou du dépassement de la date de péremption, de façon appropriée, en les rapportant à la pharmacie. Il relaie aussi de nombreuses campagnes, dont celle de l'organisme Cyclamed : en effet, le premier mode de connaissance du dispositif est le pharmacien (42% en 2021, avant la télévision, 30% seulement) (144). Il occupe donc une place centrale dans l'éducation thérapeutique et environnementale du patient.

La France a été le premier pays d'Europe à mettre en place un système de collecte gratuite et de recyclage des médicaments. Entièrement financé par les industriels du médicament, l'éco-organisme Cyclamed existe depuis 1993, et la collecte de médicaments non utilisés est obligatoire pour les officines depuis 2007.

La filière Cyclamed a plusieurs missions dont la récupération des médicaments non utilisés ou périmés ainsi que leur sécurisation et leur valorisation ; mais aussi la mise en place d'actions de sensibilisation et de communication auprès du grand public.

Les cartons de médicaments récupérés en officine sont transportés vers des unités de revalorisation énergétique, où ils seront incinérés de la même façon que les ordures ménagères.

Pourquoi alors ne pas les jeter directement à la poubelle ? Principalement car près du tiers de nos ordures ménagères sont enfouies, ce qui peut conduire à la dispersion des substances médicamenteuses dans la nature. De plus, les ordures ménagères n'étant pas surveillées avant le ramassage, il y a un risque d'usage inadapté ou de détournement des médicaments.

Grâce à l'implication des pharmaciens et aux différentes campagnes audiovisuelles organisées par Cyclamed, 86% des Français déclarent déposer leurs médicaments non utilisés en officine (144). La préservation de l'environnement est la motivation majeure de cette action, et 64% des Français séparent déjà les boîtes en carton et les notices pour le tri sélectif avant le dépôt en pharmacie (145).

En 2021, 13 763 tonnes de médicaments non utilisés ont été valorisés. La combustion de ces déchets a permis de récupérer suffisamment d'énergie pour éclairer et chauffer plusieurs milliers d'établissements publics et de logements français chaque année (144).

Concernant les médicaments vétérinaires, Cyclavet accompagne les professionnels dans la gestion de déchets de soins et de diagnostic animaliers depuis près de 25 ans. (146)

Deux projets européens : Pills (Pharmaceutical Input and Elimination from Local Sources) et No Pills, menés entre 2012 et 2015 avaient pour objectif de déterminer les méthodes de traitement les mieux adaptées pour réduire les résidus pharmaceutiques dans les eaux usées et favoriser la prise de conscience de ce problème en Europe.

Le premier projet déployé fut le projet Pills (147) qui s'est intéressé à la pollution de l'eau urbaine par les rejets hospitaliers et aux solutions techniques à mettre en œuvre pour en limiter les nuisances. Il arrivait à la conclusion que le traitement des médicaments en sortie d'hôpital ne constituait pas une solution rentable par rapport aux stations d'épuration classiques. Selon le rapport Pills, arriver à des résultats convaincants « demeurait complexe et onéreux » et « se concentrer sur l'unique source qu'est l'hôpital, ne permettait pas de résoudre le problème ».

Son cousin, le projet No Pills, a étudié la réduction des rejets à la source dans le circuit des eaux usées par la sensibilisation de la population traitée. Il a apprécié la faisabilité de la mise en place de poches de collecte d'urine après un examen nécessitant un produit de contraste ou une chimiothérapie, et vérifiait l'efficacité de cette méthode comme moyen de gérer la contamination des milieux à la source dans deux hôpitaux au Luxembourg et en Allemagne. Le temps supplémentaire pour cette collecte était seulement de 5 à 10 minutes par patients. Le projet concluait que la collecte et l'élimination séparées de l'urine de patients avait « entraîné une réduction détectable des émissions au niveau des hôpitaux et du bassin versant » et était économiquement faisable (148).

Selon eux, les médias de communication conventionnels (journaux, radio, télévision) peuvent être efficaces pour l'éducation de la population, ainsi que les affiches dans les cabinets médicaux et les pharmacies mais les « médias modernes tels que les jeux informatiques représentent des outils potentiels susceptibles d'aider à faire croître la prise de conscience de la pollution de l'environnement », principalement chez les jeunes (148).

Il est irréfutable que le sujet est au goût du jour et soulève la mobilisation, car de plus en plus d'articles engagés contre la pollution médicamenteuse aquatique voient le jour, avec des titres coups de poing tels

que « soigner les Hommes en empoisonnant la planète : le paradoxe des géants de l'industrie pharmaceutique » (149) ou « les médicaments souillent les eaux du monde entier » (150).

En définitive, les instances et les professionnels de santé doivent faire comprendre au grand public qu'il y a des mesures que chacun peut adopter afin de contribuer à protéger notre environnement aquatique, sans perte de temps et sans réduire sa qualité de vie.

Les campagnes de sensibilisation doivent être poursuivies et, au-delà de ça, amplifiées, comme l'a fait Cyclamed en proposant de courtes vidéos en collaboration avec Jamy Gourmaud, qui rassemble plus de 5 millions d'abonnés. Diffusées sur Instagram, Facebook et Tiktok (151), elles permettent de toucher un public jeune, moins au contact des professionnels de santé.

3. Sensibilisation des professionnels de santé aux enjeux et alternatives dans la pratique des soins

3.1. Les industriels du médicament

La chimie « verte » implique l'utilisation de procédés industriels plus respectueux de l'environnement et la conception de produits pharmaceutiques plus inoffensifs.

Klaus Kümmerer, chimiste environnemental à l'université de Leuphana, en Allemagne, travaille sur des molécules « intentionnellement instables », ce qui pourrait ouvrir la voie à une génération de médicaments biodégradables. Il nomme ce concept « benign by design », ce qui signifie « inoffensif par conception ». Il s'agit de concevoir des molécules dégradables après leur consommation, afin de faciliter leur élimination par les stations d'épuration.

L'idéal serait d'intégrer les considérations environnementales dès le développement des médicaments ; tout en conservant ou en améliorant les propriétés pharmacologiques. Cette démarche n'implique pas nécessairement la création de nouvelles molécules : une modification de la structure d'une molécule existante peut suffire.

C'est le cas de l'ifosfamide, un anticancéreux de la classe des cytostatiques sur lequel travaillait le Centre allemand de recherche sur le cancer en 2000. En tentant d'augmenter l'absorption intestinale de la molécule par ajout d'une molécule de glucose, ils l'ont rendue biodégradable à 70% et l'ont nommée glufosfamide (152). Cette substance n'est pas commercialisée en France, mais un essai de phase III pour une utilisation dans le traitement du cancer du pancréas est en cours (153).

Cette découverte a été faite par inadvertance, mais il serait imaginable de reprendre la stéréochimie des quelques molécules potentiellement les plus « à risque » (quantité de médicament mise sur le marché, niveau de persistance dans l'environnement et écotoxicité connue) pour les rendre plus « écologiques ».



Figure-23 : Exemple du concept bonign by design avec le cas de l'ifosfamide (à gauche) et de son dérivé le « glufosfamide » (à droite).

La certification EMAS ou SMEA en français (Système de Management Environnemental et d'Audit) est une « certification européenne permettant à tout type d'organisation de faire reconnaître sa démarche de responsabilité environnementale » (154). Cette démarche d'éco-management, volontaire, pourrait être développée dans les laboratoires pharmaceutiques afin de rendre compte de leurs performances environnementales par un vérificateur accrédité, ce qui est un puissant levier d'innovation.

3.2. Les prescripteurs

L'approche « One Health » (une seule santé), formulée au début des années 2000 par des experts travaillant pour l'ONU, « consiste en une approche intégrée et unificatrice qui vise à équilibrer et à optimiser durablement la santé des personnes, des animaux et des écosystèmes. »

Cette nouvelle approche du soin reconnaît que la santé des humains, des animaux et de l'environnement en général est étroitement liée et interdépendante (155).

A cet égard, il paraît indispensable de développer des actions de sensibilisation aux étudiants qui se destinent à la chimie pharmaceutique et aux professionnels de santé.

Selon la Consultation Nationale Etudiante 2023, menée par le Réseau Etudiant pour une Société Ecologique et Solidaire, l'écologie est la thématique sociétale la plus importante pour 62 % des étudiants français interrogés. 90 % des étudiants considèrent pertinent qu'une entreprise change de modèle économique pour intégrer les enjeux environnementaux.

De plus, 69 % souhaitent être mieux formés aux enjeux écologiques actuels et futurs (156). Il y a donc une importante marge de progression à saisir, en créant par exemple des cours spécifiques à la transition écologique, adaptés à chaque filière.

La thèse d'Agathe Salmon, présentée à l'Université de Bruxelles, questionnait la perception par les étudiants en médecine des perturbations endocriniennes induite sur les poissons d'eau douce par les micropolluants oestrogéniques issus de la pilule nous informe que le sujet n'a été abordé que pour 20% des répondants (157).

Pour 80% des médecins interrogés dans cette étude, il faut tenir compte de l'aspect environnemental, mais l'efficacité du traitement reste le plus important (157).

Selon le rapport « Comprendre pour agir » de l'Office Français de la Biodiversité, il y a une « priorisation assumée de la santé sur l'environnement ». Selon eux, cette problématique est due à la sacralisation du médicament dans les sociétés occidentales. Selon un des pharmaciens hospitaliers interrogés « l'éco-responsabilité et l'environnement s'arrêtent là où la sécurité du patient commence » (158).

C'était sans compter sur la détermination de plusieurs médecins généralistes lorrains qui ont créé l'association ASOQS (Association pour l'Optimisation de la Qualité des Soins) en 2006, une initiative unique en France qui souhaite « intégrer les préoccupations écologiques dans la logique du soin » (159). Inspirés par le dictionnaire suédois « environnementally classified pharmaceuticals » (160), qui répertorie les médicaments selon un score de risque environnemental, ces médecins militent pour **l'éco-prescription**. Les molécules sont classées selon leur persistance, bioaccumulation et toxicité directe (indice PBT). Cette classification peut être intégrée dans les recommandations de bonnes pratiques et prise en compte lors de la prescription.

Les principales propositions de ces médecins sont de privilégier les traitements non médicamenteux en première intention, de travailler sur la non-prescription quand cela est possible et d'optimiser les quantités lors de la délivrance.

La notion d'écosoins redonne du sens aux pratiques des professionnels de santé, tout en présentant des avantages non négligeables : économiques, écologiques ainsi que des bénéfices pour les usagers du médicament qui bénéficient d'une prise en charge plus globale.

3.3. Intervenir sur la dispensation

Au comptoir, la communication auprès des patients est particulièrement sensible : manque de socle de connaissances vis-à-vis des médicaments, manque d'intérêt, manque d'implication sont autant

d'obstacles entre soignants et soignés. En règle générale, les patients veulent l'intégralité de l'ordonnance même s'ils ont déjà certains traitements chez eux ou si certains traitements figurant sur des ordonnances type paraissent superflus.

En janvier 2024, l'assurance maladie a réaffirmé son intérêt pour la dispensation à l'unité, qui permettrait d'éviter le gaspillage de tonnes de médicaments. La mesure pour la rendre obligatoire est inscrite au projet de loi de financement de la Sécurité sociale 2024 (161). Pour les syndicats de pharmaciens d'officine, il paraît encore difficile de mettre en place une telle mesure d'un point de vue de qualité, alors que la dispensation à l'unité se fait déjà à l'hôpital. Une dispensation « adaptée » en termes de boîtage serait déjà une première étape.

On pourrait imaginer une place de l'impact environnemental de la molécule dans l'obtention du Service Médical Rendu : à performances médicales et tolérance comparables, un médicament plus respectueux de l'environnement aurait un meilleur score SMR et serait mieux remboursé ; ce qui inciterait à une plus large consommation de ces médicaments : sur le principe des génériques entièrement remboursés.

Il faut « créer des mesures incitatives pour promouvoir l'utilisation de substances plus respectueuses de l'environnement dans la fabrication du médicament » (147).

3.4. Définition d'une réglementation

3.4.1. Concernant les émissions :

La production de médicaments totalement biodégradables semble utopique, puisque les propriétés de persistance d'un médicament sont nécessaires à son efficacité dans le corps humain ; mais une réduction des émissions semble encore envisageable.

Une plus importante considération du module intitulé « évaluation du risque environnemental » est faite lors de l'étude du dossier de demande d'AMM, en plus de l'efficacité, la qualité et la sécurité, au travers de dispositions réglementaires de plus en plus contraignantes. La directive 2001/83/CE du parlement européen définit le cadre du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché d'un nouveau médicament (162). En 2005, la directive initiale est modifiée selon la directive 2004/27/CE (163) : un point c bis est inséré dans l'article 8 paragraphe 3. L'« impact [environnemental] est étudié et, au cas par cas, des dispositions particulières visant à le limiter sont envisagées ».

Cette modification définit donc l'obligation de réaliser une évaluation des risques environnementaux pour déposer un dossier d'AMM, mais uniquement pour les demandes postérieures à 2005. Cette législation, bien que prometteuse, a une portée très limitée, car elle ne s'applique qu'en Europe et un

impact délétère sur l'environnement n'est pas considéré comme un critère de refus. De plus, les professionnels de santé n'ont pas accès à cette information.

Certains laboratoires, cependant, ont décidé de jouer le jeu. C'est le cas de Roche France qui produit un écobilan par rapport à ses performance environnementale depuis 2005. Celui-ci comprend les émissions dans l'eau, mais aussi dans l'air et l'enfouissement des déchets. Les efforts engagés placent le laboratoire sur « une trajectoire visant une amélioration de l'ordre de 36% de [son] impact global d'ici 2025 » (164). Cette initiative fait partie de la Responsabilité sociétale des entreprises (RSE), qui est une contribution volontaire des entreprises aux enjeux du développement durable. En 2015, l'ONU a fixé 17 Objectifs de Développement Durable (ODD) dans le cadre de l'Agenda 2030, dont le 14^{ème} est dédié à la vie aquatique.

Depuis 2021, Roche France collabore avec l'association « Fresque du Climat », afin de « générer des dizaines d'idées et d'actions concrètes » qui ont été déployées (164).

Cette association, convaincue que pour agir, il faut comprendre les enjeux climatiques, œuvre depuis 2018 pour accélérer la compréhension à grande échelle du changement climatique à travers un outil ludique et pédagogique (165).

Le groupe Sanofi France contribue également aux ODD. A travers son programme « Planet Mobilization », il s'engage à prendre en compte l'évaluation du risque environnemental à toutes les étapes du cycle de vie du médicament. Il accorde une importance particulière aux résidus pharmaceutiques dans l'eau, en évaluant « l'impact sur les écosystèmes de ses 100 médicaments les plus importants (en chiffre d'affaires et nombre d'unités vendues) et de tous les nouveaux médicaments commercialisés d'ici 2025 » (166). La ville française d'Aramon « héberge le laboratoire mondial de développement chimique et biotechnologique de Sanofi dédié à l'analyse des effluents des sites industriels, pour quantifier et limiter l'impact sur l'environnement », qui a conduit à la mise en place d'installations en Inde et en France (166).

Malheureusement, seules 14% des entreprises françaises prennent en compte la vie aquatique dans leurs ODD, « alors que l'Océan est le principal régulateur de la planète, du climat et le berceau de la biodiversité marine » (167).

Une utilisation avertie des médicaments vétérinaires en agriculture permettrait de diminuer au strict nécessaire les rejets d'antibiotiques provenant d'élevages.

En 2012 puis 2017, le Ministère de l'agriculture lançait les deux premiers plans « Ecoantibio » : des plans nationaux de réduction des risques d'antibiorésistance et de promotion du bon usage des antimicrobiens en médecine vétérinaire.

Suite à la réussite de ceux-ci, avec une réduction globale de l'exposition des animaux aux antibiotiques de 52% entre 2011 et 2022, le plan est reconduit pour une troisième édition de 2023 à 2028 ; afin de consolider les acquis en poursuivant les actions précédemment engagées. Il faut « maintenir la vigilance et la mobilisation des acteurs en matière de bon usage des antibiotiques » (168).

A l'échelle de l'Europe, la réglementation sur les médicaments vétérinaires prend en compte – depuis 2022 – le risque d'émergence d'antibiorésistance dans la balance bénéfice apporté à la santé animale / risque de développement d'antibiorésistance, ce qui peut conduire à un refus d'autorisation de mise sur le marché (169).

Ces dispositions font partie du pacte « Green Deal », annoncé par la Commission européenne le 20 mai 2022, avec pour objectif global de à réduire de 50 % les ventes globales d'antimicrobiens pour les animaux d'élevage et l'aquaculture dans l'Union européenne d'ici 2030, en prenant 2018 comme année de référence (170).

3.4.2. Concernant le traitement de l'eau

La limitation et le contrôle des rejets par l'optimisation des procédés de fabrication et de l'efficacité des STEPs pourraient être soumis à des textes de lois plus rigoureux.

Le plus souvent, les polluants pénètrent dans les eaux à la suite de processus stimulés ou accélérés par l'homme.

Les techniques d'élimination de l'eau comprennent diverses approches. Elles peuvent être regroupées en méthodes physiques, chimiques et biologiques. Malheureusement, les résidus médicamenteux ont des propriétés physiques et chimiques si différentes que cela pénalise l'efficacité des méthodes d'élimination.

Traiter séparément l'effluent hospitalier n'est pas la solution appropriée selon le projet SIPIBEL (40). Après 5 ans de recherches, l'étude ne montre pas de différence significative quand l'effluent hospitalier est traité seul par rapport au mélange avec l'effluent urbain. Même si, dans le cas général, la mise en place de filières de traitements spécifiques de l'effluent hospitalier n'est pas justifiée, il serait envisageable d'indiquer un traitement des eaux séparé pour certains centres de soins spécialisés (oncologie, radiothérapie), susceptibles de constituer une source prépondérante pour certaines molécules à fort impact environnemental. C'est le cas du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bordeaux,

dans la région Aquitaine, qui est une installation classée pour la protection de l'environnement (ICPE). Dans ce cadre, le CHU est lié par une convention de déversement à la collectivité locale de son territoire et à son prestataire. Des projets de nouvelles filières de déchets et de recyclage sont mis en place (171). Si les rejets du CHU s'avèrent supérieurs aux seuils déterminés, l'hôpital doit verser des pénalités.

Il y a donc un enjeu technique à relever pour les professionnels de l'eau et de l'assainissement. Il faut améliorer la gestion des eaux usées et optimiser les procédés épuratoires pour s'assurer que les médicaments rejetés ne deviendront pas néfastes pour l'environnement.

La station de Saint Pourçain-sur-Sioule, dans l'Allier, a mis en œuvre un traitement supplémentaire en sortie de station d'épuration : un traitement par ozonation puis par filtre à charbon permet de se débarrasser des résidus médicamenteux avant que l'eau traitée n'atteigne la rivière (172). Le taux d'abattement de la carbamazépine est de 80% ; contre 10% maximum lors d'un traitement classique (figure 12).

Ce dispositif inédit n'est, pour l'heure, pas obligatoire.

Il n'y aurait que 2 stations comme celle-ci en France et cinq dans le monde, et pour cause : aucune subvention n'a été allouée pour le développement de la station d'épuration. Ce sont les habitants de la région qui paient 0.70 euro/m³ de coût supplémentaire.

En Suisse, un programme similaire mené par l'Office Fédéral de l'Environnement (OFEV) depuis 2016 prévoit qu'en 2040, 70% des eaux usées urbaines suisses seront soumises à une étape de traitement supplémentaire (173). Un financement spécial a été mis en place par amendement de la loi sur la protection des eaux, en vue de couvrir 75 % des investissements préalables. Il consiste à faire prélever par toutes les STEP de Suisse une taxe calculée en fonction du nombre d'habitants raccordés. Cet exemple montre la possibilité de la mise en place de ce type de projet à grande échelle, à condition d'avoir une volonté politique pour amorcer le changement.

Une autre option serait le traitement de l'eau par les enzymes, comme la laccase. Découverte en 1883 dans l'arbre à laque (*Rhus verniciflua*), cette enzyme pourrait transformer les résidus médicamenteux en composés moins ou non toxiques. Quelques études offrent des résultats prometteurs mais il existe encore un énorme fossé entre les essais en laboratoire et l'application des enzymes à grande échelle (174), (175).

VI. Conclusion

Ce travail met en évidence de manière indiscutable les effets d'une contamination médicamenteuse globale et universelle, auparavant sous-estimée. L'eau est l'une des principales ressources de notre écosystème et de la subsistance humaine. Le monde aquatique nous nourrit, nous soigne grâce aux molécules produites par les organismes marins et offre de précieux modèles pour la recherche scientifique, il nous enchante aussi par le cadre de vie qu'il nous fournit.

La persistance de produits pharmaceutiques dans l'eau revêt une importance particulière, car elle augmente le risque d'exposition à long terme qui pourrait être responsable d'une toxicité chronique chez les animaux. Le risque d'exposition de l'Homme, qui serait lié à la consommation d'eau et de poisson, paraît faible, mais les études sur les espèces d'intérêt alimentaire pour l'Homme font grandement défaut.

La pollution médicamenteuse dans l'eau est un problème à grande échelle (dans l'espace et le temps). Tant que nous produirons et consommerons des produits pharmaceutiques, nous en trouverons des traces dans l'environnement.

La prise de conscience de ce sujet est encore très récente. Les connaissances sont limitées et parcellaires. Il reste de nombreuses zones d'ombre quant à la présence et au devenir des substances pharmaceutiques dans les compartiments aquatiques, mais aussi dans tout le tissu vivant de la planète ! Les investigations doivent continuer car nous n'avons pas toutes les clés pour quantifier l'impact écologique global.

Effectivement, si la majorité des études examinent la présence de médicaments dans l'eau, très peu prennent en compte le nombre important d'autres produits rejetés dans les eaux usées, tels que les microplastiques et/ou les métaux lourds avec des interactions possibles, comme l'effet « scavenger » (piégeur) de certains plastiques qui sont capables de fixer de nombreuses molécules chimiques. Les effets synergiques ne sont probablement pas négligeables mais l'absence de données oblige à se priver de cette information.

Il faut également appréhender cette pollution dans sa globalité : en effet, compte tenu de l'énorme complexité des écosystèmes, les nuisances induites par les polluants isolés ne tiennent pas compte des métabolites, des mélanges avec d'autres polluants ou encore de l'impact du changement climatique sur les océans (température, pH, salinité, courants, etc.). La quantité globale d'eau étant fixe, la dilution des polluants n'est pas illimitée.

Personne ne maîtrise les impacts de cette pollution sur l'environnement et encore moins sur notre santé. Les risques aigus sur la santé humaine (au sens d'effets secondaires connus) paraissent exclus, mais c'est une véritable « mission scientifique de définir quelle concentration de la substance correspondante est inoffensive pour les humains et l'environnement » (39), car il peut y avoir un effet cumulatif par la chaîne alimentaire.

Une question se pose cependant : ce type de pollution ne passera-t-il pas inaperçu en regard des autres défis écologiques qui se présentent actuellement ?

La prise de conscience doit non seulement continuer, mais des études plus poussées doivent être menées pour définir le réel impact des résidus médicamenteux dans l'eau. Toutes les propositions citées doivent être prises en compte comme pistes de travail et mises en balance avec le bénéfice qu'apportent les médicaments à l'Homme.

L'évaluation de l'impact des micropolluants dans les systèmes aquatiques est une tâche formidable ! Il s'agira de définir jusqu'où appliquer le principe de précaution pour cette nouvelle source de pollution ; pas uniquement pour la santé humaine, nous l'avons bien vu, mais également pour tous les écosystèmes confrontés à cette contamination.

Nous devons entreprendre une approche plus globale de la pollution environnementale, qui est l'une des préoccupations clés du 21^{ème} siècle. Tout, ou presque, est à faire dans ce domaine. Il est temps d'enclencher le mouvement à tous les niveaux, de développer des solutions pluripartites mettant à contribution tous les acteurs possibles et de mettre en œuvre des mesures de gestion adaptées afin de mieux comprendre et limiter autant que possible les répercussions de ce problème, plus si insoupçonné que ça.

LISTE DES FIGURES ET DES ANNEXES

Figure 1 : Dépenses de santé par habitant au niveau mondial en 2019.

Figure 2 : Classement des douze molécules actives délivrées en France, en 2013, en coût et en quantité (ANSM, 2014), selon le rapport 2019 de l'Académie nationale de Pharmacie.

Figure 3 : Taux d'excrétion urinaire du principe actif inchangé de quelques classes médicamenteuses.

Figure 4 : graphique en boîte à moustache des composés cibles quantifiés et leurs intensités respectives selon la station d'épuration dont ils sont issus (en bleu : rejets ménagers, en brun : rejets industriels).

Figure 5 : contribution de l'effluent hospitalier (en bleu foncé) et de l'effluent urbain (bleu claire) au flux total de résidus de médicaments entrant dans la STEP de Bellecombe.

Figure 6 : contamination en substances pharmaceutiques le long d'un continuum hospitalier.

Figure 7 : concentration en substances pharmaceutiques retrouvées sur les différents sites le long de l'estuaire de la Seine, de mars à novembre 2011.

Figure 8 : évolution des concentrations en résidus médicamenteux dans le lac Léman de 2016 à 2020 à 100 m de profondeur.

Figure 9 : Distribution géographique de la présence de composés pharmaceutiques dans les milieux aquatiques continentaux.

Figure 10 : Publications au cours de la dernière décennie sur les eaux de surface, les eaux usées et les eaux souterraines.

Figure 11 : Fonctionnement d'une station d'épuration selon

<https://www.ceseau.org/thematiques/comment-fonctionnent-stations-epuration/>.

Figure 12 : Concentrations en médicaments (en $\mu\text{g/L}$) en entrée et sortie de différentes stations d'épuration, % d'élimination maximale.

Figure 13 : Truite arc en ciel (*Oncorhynchus mykiss*).

Figure 14 : Récapitulatif des effets des antibiotiques sur différentes espèces de poissons.

Figure 15 : Poisson zèbre (*Danio rerio*), souvent utilisé en tant qu'animal modèle en biologie.

Figure 16 : taux moyens de dénitrification en réponse à divers types d'antibiotiques.

Figure 17 : Enlèvement des estrogènes durant un procédé à boue activée de STEP.

Figure 18 : Coupe histologique des gonades chez un gardon (*Rutilus rutilus*) intersexe, selon Tyler et Jobling, 2008.

Figure 19 : effets de l'oxazépam sur le médaka après exposition topique : modifications morphologiques, retard de croissance et locomotion altérée des larves.

Figure 20 : Intensité de la migration vers l'aval chez les saumoneaux de l'atlantique.

Figure 21 a : moyenne du nombre d'initiations au combat chez les écrevisses contrôle et soumises à la fluoxétine.

Figure 21 b : moyenne du nombre de retraites au combat chez les écrevisses contrôle et soumises à la fluoxétine.

Figure 22 : Classes thérapeutiques les plus consommées dans quatre pays (Danemark, Allemagne, Royaume-Uni et Etats-Unis).

Figure 23 : exemple du concept benign by design avec le cas de l'ifosfamide (à gauche) et de son dérivé le « glufosfamide » (à droite).

Annexe 1 : Synthèse des différentes voies d'entrée des résidus médicamenteux dans les milieux aquatiques.

Annexe 2 : Conditions environnementales favorables au transfert de gènes de résistance aux antibiotiques vers des espèces bactériennes pathogènes.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Chauveau S. Médicament et société en France au 20e siècle. *Vingtième Siècle Rev Hist.* 2002;73(1):169.
2. Chauveau S. Entreprises et marchés du médicament en Europe occidentale des années 1880 à la fin des années 1960. *Hist Économie Société.* 1998;17(1):49-81.
3. Qu'est-ce qu'un médicament ? [Internet]. [cité 20 nov 2023]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usage-des-medicaments/article/qu-est-ce-qu-un-medicament>
4. EAUX-Ra-MedicamentsEaux.pdf [Internet]. [cité 20 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX-Ra-MedicamentsEaux.pdf>
5. Rapport de l'Académie nationale de Pharmacie, « Médicaments et environnement ». juillet 2008 ; 80.
6. Rapport de l'Académie nationale de Pharmacie, « Médicaments et environnement ». mars 2019 ; 59.
7. Morgan D, Xiang F. Tendances récentes des dépenses de santé dans les pays de l'OCDE, et réactions aux chocs économiques et épidémiques. *Médecine Mal Métaboliques.* mai 2022;16(3):214-24.
8. global-medicines-use-in-2020.pdf [Internet]. [cité 25 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/global-medicines-use-in-2020>
9. BilanEco2022.pdf [Internet]. [cité 4 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2023-02/BilanEco2022.pdf>
10. Marché mondial | Leem [Internet]. [cité 4 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.leem.org/marche-mondial>
11. Aitken et Kleinrock - Welcome and introductions.pdf [Internet]. [cité 4 janv 2024]. Disponible sur: https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/library/presentations/presentation_global_meds_2023_webinar.pdf
12. Académie Nationale de Pharmacie. Rapport de l'Académie nationale de Pharmacie. 2019;
13. DGS_Céline.M, DGS_Céline.M. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. 2024 [cité 10 mars 2024]. Une seule santé : l'antibiorésistance concerne les hommes mais aussi les animaux et l'environnement. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-antibiotiques-a-l-antibioresistance/article/une-seule-sante-l-antibioresistance-concerne-les-hommes-mais-aussi-les-animaux>
14. Chevance A, Moulin G. Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2011. Volumes et estimation de la consommation d'antibiotiques chez les animaux. Edition scientifique. 2011;

15. news-29803-anses-suivi-ventes-antibio-veterinaires-2016.pdf [Internet]. [cité 25 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.actu-environnement.com/media/pdf/news-29803-anses-suivi-ventes-antibio-veterinaires-2016.pdf>
16. ANMV-Ra-Antibiotiques2022.pdf [Internet]. [cité 4 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV-Ra-Antibiotiques2022.pdf>
17. DGS_Céline.M, DGS_Céline.M. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. 2024 [cité 10 mars 2024]. Une seule santé : l'antibiorésistance concerne les hommes mais aussi les animaux et l'environnement. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-antibiotiques-a-l-antibioresistance/article/une-seule-sante-l-antibioresistance-concerne-les-hommes-mais-aussi-les-animaux>
18. OCDE -Pharmaceuticals-residues-in-freshwater-policy-highlights-preliminary-version.en.fr.pdf.
19. Glassmeyer ST, Furlong ET, Kolpin DW, Cahill JD, Zaugg SD, Werner SL, et al. Transport of chemical and microbial compounds from known wastewater discharges: potential for use as indicators of human fecal contamination. *Environ Sci Technol*. 15 juill 2005;39(14):5157-69.
20. Cardini A, Pellegrino E, Ercoli L. Predicted and Measured Concentration of Pharmaceuticals in Surface Water of Areas with Increasing Anthropogenic Pressure: A Case Study in the Coastal Area of Central Italy. *Water*. 9 oct 2021;13(20):2807.
21. Bound JP, Voulvoulis N. Household Disposal of Pharmaceuticals as a Pathway for Aquatic Contamination in the United Kingdom. *Environ Health Perspect*. déc 2005;113(12):1705-11.
22. Kümmerer K. Drugs in the environment: Emission of drugs, diagnostic aids and disinfectants into wastewater by hospitals in relation to other sources - A review. *Chemosphere*. 1 déc 2001;45:957-69.
23. Kuspis DA, Krenzelok E. What happens to expired medications? A survey of community medication disposal. *Vet Hum Toxicol* [Internet]. 1996 [cité 25 nov 2023]; Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/What-happens-to-expired-medications-A-survey-of-Kuspis-Krenzelok/6645f81cfee9849ae42c4816a5388a7755e0c4c8>
24. Seehusen DA, Edwards J. Patient Practices and Beliefs Concerning Disposal of Medications. *J Am Board Fam Med*. 1 nov 2006;19(6):542-7.
25. Rapport-dactivité-Cyclamed-2020-VDEF-BD.pdf [Internet]. [cité 25 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.cyclamed.org/wp-content/uploads/2021/06/Rapport-dactivite%CC%81-Cyclamed-2020-VDEF-BD.pdf>

26. Ministère de l'agriculture et de la souveraineté alimentaire. Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire. [cité 25 nov 2023]. Infographie - L'élevage français. Disponible sur: <https://agriculture.gouv.fr/infographie-lelevage-francais>
27. Sarmah AK, Meyer MT, Boxall ABA. A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment. *Chemosphere*. oct 2006;65(5):725-59.
28. Directive 96/22/CE du Conseil concernant l'interdiction d'utilisation de certaines substances à effet hormonal ou thyrostatique et des substances β -agonistes dans les spéculations animales et abrogeant les directives 81/602/CEE, 88/146/CEE et 88/299/CEE - Légifrance [Internet]. [cité 26 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000333365>
29. Halling-Sorensen B. Algal toxicity of antibacterial agents used in intensive farming - *Chemosphere* [Internet]. [cité 26 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0045653599004452>
30. Hamscher G, Sczesny S, Höper H, Nau H. Determination of persistent tetracycline residues in soil fertilized with liquid manure by high-performance liquid chromatography with electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Anal Chem*. 1 avr 2002;74(7):1509-18.
31. Persistence of the Fluoroquinolone Antibiotic Difloxacin in Soil and Lacking Effects on Nitrogen Turnover - Rosendahl - 2012 - *Journal of Environmental Quality* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 26 nov 2023]. Disponible sur: <https://access.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.2134/jeq2011.0459>
32. Rooklidge SJ. Environmental antimicrobial contamination from terraccumulation and diffuse pollution pathways. *Sci Total Environ*. 5 juin 2004;325(1):1-13.
33. rapport_final_expoveto.pdf [Internet]. [cité 26 nov 2023]. Disponible sur: https://bretagne-environnement.fr/sites/all/libraries/pdf.js/web/viewer.html?file=https%3A%2F%2Fbretagne-environnement.fr%2Fsites%2Fdefault%2Ffiles%2Frapport_final_expoveto.pdf
34. Larsson et al. - 2007 - Effluent from drug manufactures contains extremely.pdf.
35. 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.
36. Anliker S, Loos M, Comte R, Ruff M, Fenner K, Singer H. Assessing Emissions from Pharmaceutical Manufacturing Based on Temporal High-Resolution Mass Spectrometry Data. *Environ Sci Technol*. 7 avr 2020;54(7):4110-20.
37. Daughton CG, Ternes TA. Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents of subtle change? *Environ Health Perspect*. déc 1999;107(Suppl 6):907-38.

38. Carrère G. Hospitals facing the contamination of aquatic areas by drug residue: Towards a new environmental responsibility? *Cah Géographie Qué.* 2017;61(174):513-27.
39. 110317_PillsBrochure-fr.pdf [Internet]. [cité 26 nov 2023]. Disponible sur: http://www.pills-project.eu/content/136/documents/110317_PillsBrochure-fr.pdf
40. Lecomte V, Bertrand-Krajewski JL, Bouchez A, Cournoyer B, Dagot C, Gonzalez-Ospina A, et al. SIPIBEL : un site pilote pour l'étude des effluents hospitaliers et urbains. *Env Risque Sante.* 2018;17.
41. GIP Seine Aval. Qualité de l'eau et contaminations dans l'estuaire de la Seine - Les substances pharmaceutiques. 2014;6.
42. Méli Mélo - Démêlons les fils de l'eau [Internet]. [cité 26 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.graie.org/eaumelimelo/Meli-Melo/Questions/Medicaments-dans-l-eau/>
43. Besse JP. Impact environnemental des médicaments à usage humain sur le milieu récepteur : évaluation de l'exposition et des effets biologiques pour les écosystèmes d'eau douce.
44. RR-SA4-TOXSEINE_oct_2012_red_pro.pdf [Internet]. [cité 26 nov 2023]. Disponible sur: https://www.seine-aval.fr/wp-content/uploads/2017/02/RR-SA4-TOXSEINE_oct_2012_red_pro.pdf
45. 09-rs-2020-micropolluants-leman.pdf [Internet]. [cité 26 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.cipel.org/wp-content/uploads/catalogue/09-rs-2020-micropolluants-leman.pdf>
46. Švara V, Krauss M, Michalski SG, Altenburger R, Brack W, Luckenbach T. Chemical Pollution Levels in a River Explain Site-Specific Sensitivities to Micropollutants within a Genetically Homogeneous Population of Freshwater Amphipods. *Environ Sci Technol.* 4 mai 2021;55(9):6087-96.
47. Pharmaceutical pollution of the world's rivers | PNAS [Internet]. [cité 9 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.2113947119>
48. Amlan Rath, Keshava Balakrishna, Yerabham Praveenkumarreddy. Science Direct. 2017 [cité 9 déc 2023]. A review of the occurrence of pharmaceuticals and personal care products in Indian water bodies - ScienceDirect. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0147651316304675?via%3Dihub>
49. Alighardashi A, Pons MN, Potier O. Présence et devenir des médicaments dans les eaux usées urbaines, une analyse bibliographique. *Rev Sci Eau J Water Sci.* 2008;21(4):413-26.
50. Madikizela LM, Chimuka L. Occurrence of naproxen, ibuprofen, and diclofenac residues in wastewater and river water of KwaZulu-Natal Province in South Africa. *Environ Monit Assess.* juill 2017;189(7):348.

51. Nakada N, Komori K, Suzuki Y, Konishi C, Houwa I, Tanaka H. Occurrence of 70 pharmaceutical and personal care products in Tone River basin in Japan. *Water Sci Technol J Int Assoc Water Pollut Res.* 2007;56(12):133-40.
52. Résidus médicamenteux dans le milieu aquatique de la région de la mer Baltique [Internet]. [cité 9 déc 2023]. Disponible sur: <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000247889>
53. Desbiolles F, Malleret L, Tiliacos C, Wong-Wah-Chung P, Laffont-Schwob I. Occurrence and ecotoxicological assessment of pharmaceuticals: Is there a risk for the Mediterranean aquatic environment? *Sci Total Environ.* 15 oct 2018;639:1334-48.
54. 11-micropoll-rhone-camp2014.pdf [Internet]. [cité 9 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.cipel.org/wp-content/uploads/catalogue/11-micropoll-rhone-camp2014.pdf>
55. ermes_alsace_2016_synthese_4pages.pdf [Internet]. [cité 9 déc 2023]. Disponible sur: https://www.aprona.net/uploads/pdf/qualite/ermes-alsace/ermes_alsace_2016_synthese_4pages.pdf
56. ermes_alsace_2016_brochure_micropolluants.pdf [Internet]. [cité 9 déc 2023]. Disponible sur: https://www.aprona.net/uploads/pdf/qualite/ermes-alsace/ermes_alsace_2016_brochure_micropolluants.pdf
57. EAUX2016SA0135.pdf [Internet]. [cité 20 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX2016SA0135.pdf>
58. Moghaddam F. France Culture. 2019 [cité 9 déc 2023]. Environnement : l'OCDE alerte sur les conséquences des produits pharmaceutiques. Disponible sur: <https://www.radiofrance.fr/franceculture/environnement-l-ocde-alerte-sur-les-consequences-des-produits-pharmaceutiques-8099070>
59. Hignite C, Azarnoff DL. Drugs and drug metabolites as environmental contaminants: chlorophenoxyisobutyrate and salicylic acid in sewage water effluent. *Life Sci.* 15 janv 1977;20(2):337-41.
60. Larousse É. Définitions : xénobiotique - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 20 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/x%C3%A9nobiologie/186868>
61. rapport cgedd régulation du médicament vis-à-vis de l'environnement.pdf.
62. Alighardashi A, Pons MN, Potier O. Présence et devenir des médicaments dans les eaux usées urbaines, une analyse bibliographique. *Rev Sci Eau.* 20 oct 2008;21(4):413-26.
63. Fatta-Kassinos D, Meric S, Nikolaou A. Pharmaceutical residues in environmental waters and wastewater: current state of knowledge and future research. *Anal Bioanal Chem.* janv 2011;399(1):251-75.

64. Chaumot A, Garric J, Morin S. Comprendre la sensibilité des espèces face à la contamination des milieux : un jeu complexe entre toxicologie, biologie et écologie des espèces. *Sci Eaux Territ.* 2010;Numéro 1(1):26.
65. Nations U. United Nations. United Nations; [cité 20 nov 2023]. Eau | Nations Unies. Disponible sur: <https://www.un.org/fr/global-issues/water>
66. Traitement biologique des eaux usées industrielles: Comment fonctionnent les dispositifs d'injection de gaz ? | Air Liquide France Industrie - Fournisseur de gaz industriels [Internet]. [cité 20 nov 2023]. Disponible sur: <https://fr.airliquide.com/solutions/traitement-des-eaux/traitement-biologique-des-eaux-usees-industrielles-comment-fonctionnent-les-dispositifs-dinjection-de-gaz>
67. Claire. Comment fonctionnent les stations d'épuration ? [Internet]. Ceseau. 2020 [cité 9 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.ceseau.org/thematiques/comment-fonctionnent-stations-epuration/>
68. de Pixabay SB. I. DES MÉDICAMENTS PRÉSENTS DANS LES MILIEUX AQUATIQUES.
69. Lecomte V. *Ecotoxicologie.fr.* 2013 [cité 10 déc 2023]. Les médicaments sont-ils dangereux pour l'environnement ? Disponible sur: <https://ecotoxicologie.fr/medicaments-dangereux-environnement>
70. Collette-Bregand M, James A, Munshy C, Bocquene G. Contamination des milieux aquatiques par les substances pharmaceutiques et cosmétiques - Etat des lieux et perspectives. 1 janv 2009 [cité 10 déc 2023]; Disponible sur: <https://archimer.ifremer.fr/doc/00066/17773/>
71. Xu W, Zhang G, Li X, Zou S, Li P, Hu Z, et al. Occurrence and elimination of antibiotics at four sewage treatment plants in the Pearl River Delta (PRD), South China. *Water Res.* nov 2007;41(19):4526-34.
72. Batt AL, Kim S, Aga DS. Comparison of the occurrence of antibiotics in four full-scale wastewater treatment plants with varying designs and operations. *Chemosphere.* juin 2007;68(3):428-35.
73. Auriol M, Filali-Meknassi Y, Tyagi RD. Présence et devenir des hormones stéroïdiennes dans les stations de traitement des eaux usées. *Rev Sci Eau.* 7 mai 2007;20(1):89-108.
74. Coors A, Jones PD, Giesy JP, Ratte HT. Assessing the elimination of estrogenic activity in advanced wastewater treatment with a reporter gene-based bioassay. *Water Sci Technol.* 1 sept 2004;50(5):181-8.
75. Verlicchi P, Al Aukidy M, Zambello E. Occurrence of pharmaceutical compounds in urban wastewater: Removal, mass load and environmental risk after a secondary treatment—A review. *Sci Total Environ.* juill 2012;429:123-55.
76. Qu'est-ce qu'un antibiotique ? - VIDAL [Internet]. [cité 20 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/antibiotiques/antibiotiques-c-est-quoi.html>

77. Chen H, Liu S, Xu XR, Liu SS, Zhou GJ, Sun KF, et al. Antibiotics in typical marine aquaculture farms surrounding Hailing Island, South China: Occurrence, bioaccumulation and human dietary exposure. *Mar Pollut Bull.* janv 2015;90(1-2):181-7.
78. Raza S, Choi S, Lee M, Shin J, Son H, Wang J, et al. Spatial and temporal effects of fish feed on antibiotic resistance in coastal aquaculture farms. *Environ Res.* sept 2022;212:113177.
79. Yang C, Song G, Lim W. A review of the toxicity in fish exposed to antibiotics. *Comp Biochem Physiol Part C Toxicol Pharmacol.* nov 2020;237:108840.
80. AquaPortail [Internet]. [cité 24 mars 2024]. *Oncorhynchus mykiss* (truite arc-en-ciel). Disponible sur: <https://www.aquaportail.com/fiche-poisson-3356-oncorhynchus-mykiss.html>
81. AquaPortail [Internet]. [cité 24 mars 2024]. *Danio rerio* (poisson zèbre). Disponible sur: <https://www.aquaportail.com/fiche-poisson-336-danio-rerio.html>
82. Bactérie dénitrifiante — Wikipédia [Internet]. [cité 20 nov 2023]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/wiki/Bact%C3%A9rie_d%C3%A9nitrifiante
83. Costanzo SD, Murby J, Bates J. Ecosystem response to antibiotics entering the aquatic environment. *Mar Pollut Bull.* janv 2005;51(1-4):218-23.
84. Xia Y, Xie QM, Chu TJ. Effects of Two Quinolone Antibiotics on Growth of Four Species of Planktonic Algae. *Int J Environ Sustain Prot.* 30 sept 2022;2(3):53-66.
85. Pan X, Deng C, Zhang D, Wang J, Mu G, Chen Y. Toxic effects of amoxicillin on the photosystem II of *Synechocystis* sp. characterized by a variety of in vivo chlorophyll fluorescence tests. *Aquat Toxicol.* 29 sept 2008;89(4):207-13.
86. Oufdou K, Mezrioui N, Oudra B, Ouhdouch Y. Etude expérimentale de l'effet de *Synechocystis* sp. (picocyanobactérie) sur le comportement de certaines bactéries d'intérêt sanitaire. *Ann Limnol - Int J Limnol.* sept 1998;34(3):259-68.
87. Heberer T. Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data. *Toxicol Lett.* 10 mai 2002;131(1-2):5-17.
88. EAUX2016SA0252Ra.pdf [Internet]. [cité 20 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX2016SA0252Ra.pdf>
89. Rose S, Hill R, Bermudez LE, Miller-Morgan T. Imported ornamental fish are colonized with antibiotic-resistant bacteria. *J Fish Dis.* juin 2013;36(6):533-42.

90. Foti M, Giacobello C, Bottari T, Fisichella V, Rinaldo D, Mammina C. Antibiotic Resistance of Gram Negatives isolates from loggerhead sea turtles (*Caretta caretta*) in the central Mediterranean Sea. *Mar Pollut Bull.* 1 sept 2009;58(9):1363-6.
91. Saeed M. Egg-derived antibody for prevention and treatment of *E. coli* induced diarrhea. *J Vet Sci Technol* [Internet]. 2016 [cité 20 nov 2023];07(06). Disponible sur: https://www.omicsonline.org/conference-proceedings/veterinary-microbiology-2016_scientifictracks-abstracts.digital
92. Inserm [Internet]. [cité 12 mars 2024]. Contraception · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/contraception/>
93. Auriol M, Filali-Meknassi Y, Tyagi RD. Présence et devenir des hormones stéroïdiennes dans les stations de traitement des eaux usées. *Rev Sci Eau.* 7 mai 2007;20(1):89-108.
94. Sumpter JP, Jobling S. Vitellogenesis as a biomarker for estrogenic contamination of the aquatic environment. *Environ Health Perspect.* oct 1995;103 Suppl 7(Suppl 7):173-8.
95. Tyler CR, Jobling S. Roach, Sex, and Gender-Bending Chemicals: The Feminization of Wild Fish in English Rivers. *BioScience.* 1 déc 2008;58(11):1051-9.
96. Aoki J ya, Hatsuyama A, Hiramatsu N, Soyano K. Effects of ethynylestradiol on vitellogenin synthesis and sex differentiation in juvenile grey mullet (*Mugil cephalus*) persist after long-term exposure to a clean environment. *Comp Biochem Physiol Part C Toxicol Pharmacol.* nov 2011;154(4):346-52.
97. AquaPortail [Internet]. [cité 13 mars 2024]. Féminisation des poissons : définition et explications. Disponible sur: <https://www.aquaportail.com/dictionnaire/definition/14319/feminisation-des-poissons>
98. Kang IJ, Yokota H, Oshima Y, Tsuruda Y, Yamaguchi T, Maeda M, et al. Effet du 17 β -estradiol sur la reproduction du médaka japonais (*Oryzias latipes*). *Chemosphere.* 1 avr 2002;47(1):71-80.
99. Sénat [Internet]. 2023 [cité 12 mars 2024]. Perturbateurs endocriniens, le temps de la précaution. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r10-765/r10-765.html>
100. Colman JR, Baldwin D, Johnson LL, Scholz NL. Effects of the synthetic estrogen, 17 α -ethynylestradiol, on aggression and courtship behavior in male zebrafish (*Danio rerio*). *Aquat Toxicol.* 9 mars 2009;91(4):346-54.
101. Deroo M. La pollution environnementale par les hormones oestrogéniques.
102. 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 U S A.* 22 mai 2007;104(21):8897-901.
103. Owen R, Jobling S. The hidden costs of flexible fertility. *Nature.* 24 mai 2012;485:441.

104. VIDAL [Internet]. [cité 2 déc 2023]. COVID19 : la consommation d'anxiolytiques et d'antidépresseurs en forte hausse. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/27177-covid-19-la-consommation-d-anxiolytiques-et-d-antidepresseurs-en-forte-hausse.html>
105. hcfea_sme_rapport_13032023.pdf [Internet]. [cité 2 déc 2023]. Disponible sur: https://www.hcfea.fr/IMG/pdf/hcfea_sme_rapport_13032023.pdf
106. 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.
107. Calisto V, Domingues MRM, Esteves VI. Photodegradation of psychiatric pharmaceuticals in aquatic environments – Kinetics and photodegradation products. *Water Res*. 15 nov 2011;45(18):6097-106.
108. Granger Joly de Boissel P, Gonzalez P, Buleté A, Daffe G, Clérandeau C, Vulliet E, et al. An innovative and integrative assay for toxicity testing using individual fish embryos. Application to oxazepam. *Chemosphere*. août 2017;181:468-77.
109. Kalichak F, Idalencio R, Rosa JGS, Oliveira TA de, Koakoski G, Gusso D, et al. Waterborne psychoactive drugs impair the initial development of Zebrafish. *Environ Toxicol Pharmacol*. janv 2016;41:89-94.
110. Huerta B, Margiotta-Casaluci L, Rodríguez-Mozaz S, Scholze M, Winter MJ, Barceló D, et al. Anti-anxiety drugs and fish behavior: Establishing the link between internal concentrations of oxazepam and behavioral effects. *Environ Toxicol Chem*. nov 2016;35(11):2782-90.
111. Hellström G, Klaminder J, Finn F, Persson L, Alanärä A, Jonsson M, et al. GABAergic anxiolytic drug in water increases migration behaviour in salmon. *Nat Commun*. 6 déc 2016;7(1):13460.
112. McCallum ES, Sundelin A, Fick J, Alanärä A, Klaminder J, Hellström G, et al. Investigating tissue bioconcentration and the behavioural effects of two pharmaceutical pollutants on sea trout (*Salmo trutta*) in the laboratory and field. *Aquat Toxicol*. févr 2019;207:170-8.
113. Sundin J, Jutfelt F, Thorlacius M, Fick J, Brodin T. Behavioural alterations induced by the anxiolytic pollutant oxazepam are reversible after depuration in a freshwater fish. *Sci Total Environ*. mai 2019;665:390-9.
114. Bringolf RB, Heltsley RM, Newton TJ, Eads CB, Fraley SJ, Shea D, et al. Environmental occurrence and reproductive effects of the pharmaceutical fluoxetine in native freshwater mussels. *Environ Toxicol Chem*. juin 2010;29(6):1311-8.
115. Woodman SG, Steinkey D, Dew WA, Burket SR, Brooks BW, Pyle GG. Effects of sertraline on behavioral indices of crayfish *Orconectes virilis*. *Ecotoxicol Environ Saf*. déc 2016;134:31-7.
116. Chabenat A, Knigge T, Bellanger C. Antidepressants Modify Cryptic Behavior in Juvenile Cuttlefish at Environmentally Realistic Concentrations. *Environ Toxicol Chem*. sept 2021;40(9):2571-7.

117. Dzieweczynski TL, Hebert OL. Fluoxetine alters behavioral consistency of aggression and courtship in male Siamese fighting fish, *Betta splendens*. *Physiol Behav.* août 2012;107(1):92-7.
118. Martin JM, Saaristo M, Bertram MG, Lewis PJ, Coggan TL, Clarke BO, et al. The psychoactive pollutant fluoxetine compromises antipredator behaviour in fish. *Environ Pollut.* mars 2017;222:592-9.
119. Polverino G, Martin JM, Bertram MG, Soman R, Tan H, Marque JA, et al. La pollution psychoactive supprime les différences.
120. Gaworecki KM, Klaine SJ. Behavioral and biochemical responses of hybrid striped bass during and after fluoxetine exposure. *Aquat Toxicol.* 30 juill 2008;88(4):207-13.
121. Holmberg A, Fogel J, Albertsson E, Fick J, Brown JN, Paxéus N, et al. Does waterborne citalopram affect the aggressive and sexual behaviour of rainbow trout and guppy? *J Hazard Mater.* mars 2011;187(1-3):596-9.
122. Joachim S, Beaudouin R, Daniele G, Geffard A, Bado-Nilles A, Tebby C, et al. Effects of diclofenac on sentinel species and aquatic communities in semi-natural conditions. *Ecotoxicol Environ Saf.* 15 mars 2021;211:111812.
123. Tanoue R, Margiotta-Casaluci L, Huerta B, Runnalls TJ, Eguchi A, Nomiya K, et al. Protecting the environment from psychoactive drugs: Problems for regulators illustrated by the possible effects of tramadol on fish behaviour. *Sci Total Environ.* mai 2019;664:915-26.
124. Wysocka M. Pratique et connaissance de la consommation de paracétamol en automédication dans la population française.
125. Koagouw W, Arifin Z, Olivier GWJ, Ciocan C. High concentrations of paracetamol in effluent dominated waters of Jakarta Bay, Indonesia. *Mar Pollut Bull.* août 2021;169:112558.
126. Trésor D générale du. Direction générale du Trésor. 2021 [cité 15 janv 2024]. La pêche et l'aquaculture en Indonésie. Disponible sur: <https://www.tresor.economie.gouv.fr/Articles/2021/06/15/la-peche-et-l-aquaculture-en-indonesie>
127. Koagouw W, Stewart NA, Ciocan C. Long term exposure of marine mussels to paracetamol: is time a healer or a killer? [Internet]. In Review; 2021 févr [cité 15 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.researchsquare.com/article/rs-179950/v1>
128. Moreno-González R, Rodríguez-Mozaz S, Gros M, Pérez-Cánovas E, Barceló D, León VM. Input of pharmaceuticals through coastal surface watercourses into a Mediterranean lagoon (Mar Menor, SE Spain): Sources and seasonal variations. *Sci Total Environ.* 15 août 2014;490:59-72.
129. 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;131:496-506.

130. CSIL. Projet ResMed : résidus médicamenteux en mer [Internet]. Conseil Scientifique Des îles De Lérins. 2020 [cité 15 janv 2024]. 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/>
131. Triebkorn R, Casper H, Heyd A, Eikemper R, Köhler HR, Schwaiger J. Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac: Part II. Cytological effects in liver, kidney, gills and intestine of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Aquat Toxicol*. 10 juin 2004;68(2):151-66.
132. 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*. 10 juin 2004;68(2):141-50.
133. 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;
134. Fu Q, Fedrizzi D, Kosfeld V, Schlechtriem C, Ganz V, Derrer S, et al. Biotransformation Changes Bioaccumulation and Toxicity of Diclofenac in Aquatic Organisms. *Environ Sci Technol*. 7 avr 2020;54(7):4400-8.
135. Ferrando-Climent L, Rodriguez-Mozaz S, Barceló D. Incidence of anticancer drugs in an aquatic urban system: From hospital effluents through urban wastewater to natural environment. *Environ Pollut*. 1 oct 2014;193:216-23.
136. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2013 [cité 10 déc 2023]. Substances cancérigènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction (CMR). Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/substances-canc%C3%A9rog%C3%A8nes-mutag%C3%A8nes-et-toxiques-pour-la-reproduction-cmr>
137. Roberts P, Thomas K. The Occurrence of Selected Pharmaceuticals in Wastewater Effluent and Surface Waters of the Lower Tyne Catchment. *Sci Total Environ*. 1 avr 2006;356:143-53.
138. Schulman L, Sargent E, Naumann B, Faria E, Dolan D, Wargo J. A Human Health Risk Assessment of Pharmaceuticals in the Aquatic Environment. *Hum Ecol Risk Assess*. 1 juin 2002;8:657-80.
139. Maillot G. État des lieux et impact de la contamination des milieux hydriques par les rejets hospitaliers de médicaments anticancéreux.
140. Directive 2008/105/CE du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 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 [Internet]. OJ L déc 16, 2008. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2008/105/oj/fra>

141. Demortain D, Boullier H. Une expertise de marché : anticipations marchandes et construction des méthodes toxicologiques dans la réglementation des produits chimiques aux États-Unis. *Rev Fr Sociol.* 2019;60(3):429-56.
142. Final Report - KNAPPE (Knowledge and need assessment on pharmaceutical product in environmental waters).en.fr.pdf.
143. erapharm-publ-final-activity-report-2007-revised.pdf [Internet]. [cité 26 déc 2023]. Disponible sur: <https://cordis.europa.eu/docs/results/511/511135/erapharm-publ-final-activity-report-2007-revised.pdf>
144. Rapport-activité-2021_A4_60-page-Vdef-08-06-2022.pdf [Internet]. [cité 26 déc 2023]. Disponible sur: https://www.cyclamed.org/wp-content/uploads/2022/07/Rapport-activite%CC%81-2021_A4_60-page-Vdef-08-06-2022.pdf
145. Rapport-dactivité-Cyclamed-2020-VDEF-BD.pdf.
146. Qui sommes-nous? Expert en élimination des déchets de soins [Internet]. Cyclavet. [cité 26 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.cyclavet.fr/a-propos>
147. 110317_PillsBrochure-fr.pdf [Internet]. [cité 26 déc 2023]. Disponible sur: http://www.pills-project.eu/content/136/documents/110317_PillsBrochure-fr.pdf
148. BS_NoPills_Rapport-final_Resume_FR.pdf [Internet]. [cité 26 déc 2023]. Disponible sur: http://www.no-pills.eu/wp-content/uploads/2013/04/BS_NoPills_Rapport-final_Resume_FR.pdf
149. L'impact du cycle de vie d'un médicament sur l'environnement – la conscience des étudiants [Internet]. [cité 26 déc 2023]. Disponible sur: <https://laconsciencedesetudiants.fr/2021/04/28/limpact-du-cycle-de-vie-dun-medicament-sur-lenvironnement/>
150. Les médicaments souillent les eaux du monde entier, selon une étude [Internet]. [cité 26 déc 2023]. Disponible sur: https://www.lepoint.fr/environnement/les-medicaments-souillent-les-eaux-du-monde-entier-selon-une-etude-17-02-2022-2465211_1927.php#11
151. «Opération spéciale Epicurieux» en vidéo avec Jamy pour sensibiliser le public sur les Médicaments Non Utilisés | Cyclamed [Internet]. 2023 [cité 27 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.cyclamed.org/operation-speciale-epicurieux-en-video-avec-jamy-pour-sensibiliser-le-public-sur-les-medicaments-non-utilises-11428/>
152. Kümmerer K, al-Ahmad A, Bertram B, Wiessler M. Biodegradability of antineoplastic compounds in screening tests: influence of glucosidation and of stereochemistry. *Chemosphere.* avr 2000;40(7):767-73.

153. Ciuleanu TE, Pavlovsky AV, Bodoky G, Garin AM, Langmuir VK, Kroll S, et al. A randomised Phase III trial of glufosfamide compared with best supportive care in metastatic pancreatic adenocarcinoma previously treated with gemcitabine. *Eur J Cancer*. 1 juin 2009;45(9):1589-96.
154. Ministère de la Transition Écologique et de la Cohésion des Territoires [Internet]. [cité 26 févr 2024]. Le système de management et d'audit environnemental (Emas). Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/systeme-management-et-dauidit-environnemental-emas>
155. Le Groupe tripartite et le PNUE valident la définition du principe « Une seule santé » formulée par l'OHHLEP [Internet]. [cité 26 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/01-12-2021-tripartite-and-unep-support-ohhlep-s-definition-of-one-health>
156. CNE2023 – RESES [Internet]. 2021 [cité 24 mars 2024]. Disponible sur: <https://le-reses.org/cnebis/>
157. la féminisation des poissons par la présence d'oestrogènes thèse agathe salmon.pdf.
158. Office Français de la Biodiversité. Micropolluants émis par le secteur de la santé : prendre soin aussi de l'eau. *Compr Pour Agir*. :28.
159. EcoPrescription – Se soigner sans polluer [Internet]. [cité 26 févr 2024]. Disponible sur: <https://sesoignersanspolluer.com/>
160. PBT-2014-2015-copie.pdf [Internet]. [cité 26 févr 2024]. Disponible sur: <https://politiquedesante.fr/wp-content/uploads/2014/05/PBT-2014-2015-copie.pdf>
161. pharmacies.fr LM des. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cité 26 févr 2024]. Négociations conventionnelles : quand environnement et dispensation à l'unité ne font qu'un - 25/01/2024 - Actu - Le Moniteur des pharmacies.fr. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-socio-professionnelles/negociations-conventionnelles-quand-environnement-rime-avec-dispensation-a-l-unite.html>
162. Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.
163. 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 27 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000520345>
164. rapport-rse-roche-pharma-france-2022.pdf [Internet]. [cité 27 janv 2024]. Disponible sur: <https://assets.roche.com/f/173873/x/83618ef256/rapport-rse-roche-pharma-france-2022.pdf>
165. Climate Fresk [Internet]. [cité 28 janv 2024]. projet (fr-fr). Disponible sur: <https://fresqueduclimat.org/projet/>

166. 26522_SANOFI_Rapport ODD 2022 FINAL Digi_28-03-22.pdf [Internet]. [cité 28 janv 2024]. Disponible sur: https://www.sanofi.fr/dam/jcr:c61ba4c4-089a-43f2-821b-33b102dde92e/26522_SANOFI_Rapport%20ODD%202022%20FINAL%20Digi_28-03-22.pdf
167. PROGRAMME-FBE-2022.pdf [Internet]. [cité 28 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.ofb.gouv.fr/sites/default/files/Fichiers/Ev%C3%A9nements/FBE/PROGRAMME-FBE-2022.pdf>
168. Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire [Internet]. [cité 24 mars 2024]. Le plan Écoantibio 3 (2023-2028). Disponible sur: <https://agriculture.gouv.fr/le-plan-ecoantibio-3-2023-2028>
169. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2022 [cité 27 janv 2024]. Les nouvelles mesures européennes en faveur de la lutte contre l'antibiorésistance. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-nouvelles-mesures-europ%C3%A9ennes-en-faveur-de-la-lutte-contre-l%E2%80%99antibior%C3%A9sistance>
170. ANMV-Ra-Antibiotiques2022.pdf [Internet]. [cité 27 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV-Ra-Antibiotiques2022.pdf>
171. Carrère G. L'hôpital face à la contamination des milieux aquatiques par les résidus de médicaments : vers une nouvelle responsabilité environnementale ? Cah Géographie Qué. 2017;61(174):513-27.
172. France C. www.lamontagne.fr. 2014 [cité 29 févr 2024]. La station de Saint-Pourçain élimine les résidus médicamenteux et phytosanitaires. Disponible sur: https://www.lamontagne.fr/saint-pourcain-sur-sioule-03500/actualites/la-station-de-saint-pourcain-elimine-les-residus-medicamenteux-et-phytosanitaires_1843350/
173. OFEV O fédéral de l'environnement. Antibiorésistances: Débarrasser l'eau des germes résistants [Internet]. [cité 29 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.bafu.admin.ch/bafu/fr/home/themen/thema-wasser/wasser--dossiers/antibiotikaresistente-keime-resistenzen-das-wasser-abgraben.html>
174. Morsi R, Bilal M, Iqbal HMN, Ashraf SS. Laccases and peroxidases: The smart, greener and futuristic biocatalytic tools to mitigate recalcitrant emerging pollutants. Sci Total Environ. avr 2020;714:136572.
175. Janusz G, Skwarek E, Pawlik A. Potential of Laccase as a Tool for Biodegradation of Wastewater Micropollutants. Water. 27 oct 2023;15(21):3770.

Annexe 2 : Conditions environnementales favorables au transfert de gènes de résistance aux antibiotiques vers des espèces bactériennes pathogènes.

