



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre :

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

-

**RÉSIDUS PHARMACEUTIQUES DANS L'ENVIRONNEMENT : ETAT DE L'ART, IMPACTS
ET LEVIERS D'ACTION**

Présenté par Elisa THIL

Soutenu le 14 octobre 2024 devant le jury constitué de

Pascal WEHRLE, Président

Serge DUMONT, Directeur de thèse

Anne CASSET, Agnès MASSON, autres membres du jury

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

Liste du personnel enseignant



Site : www.univ-bourgogne.fr

Doyen	Esther WELLENBERGER
Directeurs adjoints	Julien GODET Béatrice HEUSTAULT Emilie DICH
Directeur adjoint étudiant	Leo FERREIRA-MOLIBLAUX
Responsable administrative	Rachael MOUEZY

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs :

Philippe BOUCHER	Physiologie
Nathalie BOLLANSEN	Parasitologie
Lise HOMMEL	Chimie thérapeutique
Renaud DIERER	Biophysique
Said ENNAHAR	Chimie analytique
Valérie GEDOFFROY	Microbiologie
Philippe GEORGEZ	Bactériologie, Virologie
Béatrice HEUSTAULT	Pharmacie galénique
Esther WELLENBERGER	Bio-informatique
Madame LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric MARCHONNI	Chimie analytique
François MEESTLIER	Droit et économie pharm.
Yves MELI	Physique et Biophysique
Jean-Yves JABET	Droit Economie pharm.
Francelise PONS	Toxicologie
Valérie SCHNEIDER	Pharmacologie
Florence TOU	Pharmacologie
Thierry VANDAMME	Biogalénique
Catherine VONTHSON	Pharmacognosie
Renaud WERBLE	Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers :

Julien GODET	Biostatistiques - science des données
Alex-Marc LESSINGER	Biochimie
Bruno MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Raouana SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève WENAUD-SFOUR	Pharmacocinétique

Enseignants contractuels

Alexandra CHAMRETT	Pharmacie d'officine
Mathieu FOHREZ	Pharmacie d'officine
Philippe GALAS	Droit et économie pharm.
Philippe NARDE	Ingénierie pharmaceutique

Maîtres de Conférences :

Nicolas ANTON	Pharmacie biogalénique
Farouha BATOOL	Biochimie
Martine BECKENITZLE	Chimie analytique
Erica BOMBARDI	Biophysique
Aurélien BOUDEROUX	Pharmacochimie
Emmanuel BOUYANT	Physiologie et Microbiologie
Véronique BRIDAN	Physiologie et physiopath.
Anna CAUET	Toxicologie
Thierry CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela CHIFFI	Pharmacie biogalénique
Sulfaume CONZATTI	Pharmacie galénique
Mariella DE SIOSSI	Pharmacochimie
Serge DUMONT	Biologie cellulaire
Stéphanie HAAS-ROCHOFF	Pharmaco-médicinal
Clément JACQUENARD	Chémoinformatique
Julie KARBENKO	Pharmacochimie
Rachael MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Nathalie NEDERHOFER	Pharmacologie
Sergio ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvia PERROTEY	Parasitologie
Romain REITSCH	Chimie en flux
Frédéric ROZYVILLA	Biostatistiques
Patricia SALZMAN	Microbiologie
Edouard SEAL	Biochimie
Andreas SEECH	Biophysique
Ludovine SIFFAULT-VALISE	Analyse du médicament
Carole BONZAN	Toxicologie
Emilie LECK	Pharmacologie
Yacouba SOUABOU	Pharmacognosie
Maria Vittoria GRANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérémy TERRARD	Physiopathologie
Rozzara FOUNS	Chimie physique
Aurélien URBAIN	Pharmacognosie
Bruno VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria ZENICO	Chimie galénique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julia BOLNET	Parasitologie
Nelly ETIENNE-SELLOUM	Pharmacologie - pharm. clinique
Viviane SES	Immunologie

Associés hospitaliers universitaires

Abdelmalek BOUJAHJA	Production de médicaments anticancéreux
Maxime DETI	Pharmacotechnie
Gaëtan BITTA	Biochimie



SERMENT DE GALIEN

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

A mon directeur de thèse, Monsieur Serge DUMONT, maître de conférences, pour son encadrement bienveillant, ses conseils et sa disponibilité.

A Monsieur Pascal WEHRLÉ, professeur des universités, pour avoir accepté de présider ce jury.

A Madame Agnès MASSON, responsable des procédures réglementaires en assainissement collectif, maître de stage, pour sa bienveillance et son accompagnement lors de mes stages, et pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

A Madame Anne CASSET, maître de conférences, pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

A mes parents, pour m'avoir toujours soutenue et encouragée avec amour et compréhension. Je ne vous remercierai jamais assez de nous avoir permis de nous épanouir et de grandir dans un climat de confiance, de tendresse et de sécurité. Merci d'avoir été toujours présents et à l'écoute, de m'avoir transmis ces valeurs humaines et cette conscience écologique si structurantes.

A ma sœur, pour son soutien infaillible et ses conseils toujours avisés. Merci pour ta présence depuis le commencement, pour ton humour, pour ton amour inconditionnel, pour trouver les mots justes quelle que soit la situation et pour être mon amie la plus chère.

A ma famille, pour tous ces moments vécus et à venir.

A Jules, Paul et Aria, pour le quotidien que nous partageons depuis déjà plusieurs années. Merci de me faire rire et d'illuminer mes journées. Je n'échangerai nos moments pour rien au monde.

A mes amis, Alban, Ambre, Brice, Célestin, Kénim, Joséphine, Julien, Loïc, Mathilde, Valentine et tous les autres, présents depuis de si nombreuses années et auprès desquels j'ai grandi. Merci infiniment pour tous ces souvenirs indéfectibles, et pour tous ceux à venir.

Table des matières

Liste du personnel enseignant	1
Serment de Galien.....	2
Remerciements.....	3
Table des matières.....	4
Liste des abréviations.....	8
Liste des figures	10
Introduction.....	12
I. Contexte	13
A. Sources de contamination par la pollution pharmaceutique	13
B. La pollution pharmaceutique : un sujet de préoccupation croissante	16
C. Réglementation en vigueur visant à limiter la pollution environnementale par les résidus de médicaments : de la conception à l'élimination des médicaments	18
1. Evaluation du risque environnemental (ERE) dans les dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).....	18
a) ERE des dossiers d'AMM pour les médicaments à usage humain : une obligation relativement récente et non décisive quant à la mise sur le marché du médicament	18
b) ERE des dossiers d'AMM pour les médicaments à usage vétérinaire : une obligation plus ancienne et décisive quant à la mise sur le marché du médicament	22
2. Surveillance des produits pharmaceutiques dans les eaux : l'absence de réglementation contraignante.....	25
II. Résidus de médicaments dans l'environnement : contamination des milieux aquatiques et terrestres	26
A. Résidus de médicaments dans le milieu aquatique : revue de littérature relative à la contamination des différents compartiments et organismes aquatiques	27
1. Eaux brutes et eaux traitées : illustration de la contamination et des effets associés par l'étude HydroScreen.....	27
2. Eaux superficielles : illustration de la pollution pharmaceutique à l'échelle locale, nationale (HydroScreen) et mondiale	31

3.	Eaux souterraines : une variation temporelle et géographique de la contamination par les polluants pharmaceutiques	35
4.	La contamination médicamenteuse des Eaux Destinées à la Consommation Humaine (EDCH) : des données insuffisantes et des connaissances limitées.....	38
5.	La contamination médicamenteuse des eaux marines : une pollution variable résultant de la dilution des eaux continentales	41
6.	Les sédiments estuariens et marins : une pollution pharmaceutique peu prédictible	43
7.	Les organismes aquatiques : une contamination pharmaceutique ubiquitaire et variable en fonction des espèces.....	44
B.	Résidus des médicaments dans l'environnement : contamination du milieu terrestre.....	47
1.	La pollution pharmaceutique des sols : une réalité résultant de l'épandage des boues de STEP et des excréta des animaux terrestres traités.....	47
a)	L'épandage des boues de station d'épuration : une source de contamination des sols par les résidus de médicaments	47
a)	Les excréta des animaux d'élevage : une source de contamination directe des sols par les résidus de médicaments.....	51
2.	La contamination pharmaceutique de la faune terrestre non-cible.....	52
3.	Les plantes : une capacité d'absorption des substances pharmaceutiques présentes dans les sols	53
II.	Effets et conséquences de l'omniprésence des résidus médicamenteux dans l'environnement	54
A.	Effets de la pollution pharmaceutique sur la faune aquatique	54
1.	Les effets de perturbation endocrinienne chez la faune aquatique induits par les œstrogènes	55
2.	Les modifications du comportement des poissons induites par la fluoxétine.....	57
B.	Impacts de la pollution pharmaceutique sur la faune terrestre.....	59
1.	Le déclin des populations de vautours du sous-continent indien induit par l'ingestion de diclofénac présent dans les carcasses de bétails.....	59
2.	La diminution des populations d'insectes coprophages et la modification des écosystèmes induites par la présence d'antiparasitaires dans les excréta des animaux d'élevage	60
C.	Le développement accéléré de bactéries résistantes aux antibiotiques : le résultat d'une consommation massive d'antibiotiques susceptible de mettre en danger le système de soin actuel ..	64

III.	Prévenir les risques de la pollution pharmaceutique : les leviers d'action et les limites	68
A.	Améliorer la connaissance par une approche globale mêlant observation, diagnostic et recherche	68
	1. Plans nationaux et internationaux : des outils indispensables à la mise en œuvre de projets qui permettent d'améliorer les connaissances en matière de pollution pharmaceutique	68
	2. La recherche au niveau local : exemples de projets menés sur la prise en charge des résidus de médicaments dans les eaux usées.....	70
	a) Projets d'études sur les résidus de médicaments dans les effluents hospitaliers : SIPIBEL, SIP2E.....	70
	b) Projets d'études sur les installations et les procédés de traitement des eaux : AMPERES, ARMISTIQ	71
B.	Sensibiliser et informer afin de mieux prévenir la pollution médicamenteuse.....	74
C.	Agir : quelles perspectives d'action concrète pour lutter contre la pollution pharmaceutique ?	75
	1. En aval de la consommation des médicaments : une capacité d'action limitée	75
	2. En amont de la consommation des médicaments : vers un changement des pratiques de prescription ?.....	76
	a) L'Eco-Prscription : un modèle de prescription éco-responsable.....	76
	b) Changement des mentalités et alternatives à la prescription médicamenteuse	77
	Conclusion.....	78
	Bibliographie.....	80
	Annexes.....	89
	1. Annexe 1 : liste de micropolluants à rechercher dans les eaux brutes et traitées dans les campagnes RSDE.....	89
	2. Annexe 2 : liste des substances pertinentes à surveiller, pouvant être suivies de façon optionnelles dans le cadre des campagnes RSDE 2022.....	92
	3. Annexe 3 : Bioessais réalisés dans le cadre de l'étude HydroScreen	93
	4. Annexe 4 : Liste des médicaments humains et de leurs métabolites actifs prioritaires à rechercher dans les eaux [39].....	94
	5. Annexe 5 : Liste des médicaments vétérinaires prioritaires à rechercher dans les eaux.....	95
	6. Annexe 6 : Substances recherchées lors de la campagne nationale dans les EDCH	96

7. Annexe 7 : Rendement d'élimination pour les STEU boues activées (pour les molécules quantifiées à plus de 100 ng/L dans les eaux usées brutes).	97
Résumé.....	98

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
- ❖ CTD : Common Technical Document
- ❖ DCE : Directive Cadre sur l'Eau
- ❖ EDCH : Eaux Destinées à la Consommation Humaine
- ❖ EH : Equivalent Habitant
- ❖ EMA : Agence Européenne des Médicaments
- ❖ ERE : Évaluation du Risque pour l'Environnement
- ❖ FDA : Food and Drug Administration
- ❖ GOW : Gesundheitlicher-Orientierungswert (valeurs d'orientation sanitaires)
- ❖ ICH : conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain
- ❖ ICPE : Installation Classée pour la Protection de l'Environnement
- ❖ LMR : Limite Maximale de Résidus
- ❖ LQ : Limite de Quantification
- ❖ MNU : Médicaments Non Utilisés
- ❖ NEPA: Loi sur la Politique Environnementale Nationale
- ❖ NOEC : Concentration maximale sans effet observable
- ❖ NQE : Norme de Qualité Environnementale
- ❖ OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Économiques
- ❖ PEC : Concentration Environnementale Prédite
- ❖ PBT : Persistance, Bioaccumulation, Toxicité
- ❖ PNEC : Concentration maximale prédite sans effet
- ❖ PNRM : Plan National des Résidus de Médicaments dans les eaux
- ❖ PNSE : Plan National Santé Environnement
- ❖ PRSE : Plan Régional Santé Environnement
- ❖ RSDE : Recherche et Réduction des Substances Dangereuses dans l'Eau
- ❖ SDEA : Syndicat des Eaux et de l'Assainissement Alsace-Moselle

- ❖ STEU : Station de Traitement des Eaux Usées
- ❖ UE : Union Européenne
- ❖ VICH : coopération internationale pour l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments vétérinaires
- ❖ VTR : Valeur Toxicologique de Référence

Liste des figures

- ❖ Figure 1. Illustration du fonctionnement d'une station d'épuration 14
- ❖ Figure 2. Voies d'introduction et de transfert des médicaments à usage humain et vétérinaire dans l'eau 16
- ❖ Figure 3. Bibliométrie illustrant l'évolution, entre 2000 et 2021, du nombre de publications d'articles scientifiques répertoriés dans le moteur de recherche scientifique « Sciences Direct » par mots-clés en lien avec les médicaments, leur présence dans l'environnement et leur écotoxicité 18
- ❖ Figure 4. Triangle du CTD. Le module 1 est spécifique à la région, les modules 2, 3, 4 et 5 sont communs à toutes les régions..... 19
- ❖ Figure 5. Schéma de l'ERE pour les demandes d'AMM des médicaments d'après l'EMA21
- ❖ Figure 6. Arbre décisionnel de la phase I de l'ERE des médicaments à usage vétérinaire24
- ❖ Figure 7. Concentrations de quelques résidus pharmaceutiques dans les eaux brutes et eaux traitées et pourcentages d'élimination selon la nature des molécules et des installations27
- ❖ Figure 8. Nombre de détection des molécules appartenant aux différentes classes de médicaments/métabolites de médicaments en entrée et en sortie des 20 STEU du SDEA analysées dans le cadre de l'étude HydroScreen.....29
- ❖ Figure 9. Synthèse des bioessais réalisés dans le cadre de l'étude HydroScreen30
- ❖ Figure 10. Nombre de présences suspectées des molécules appartenant aux différentes classes de médicaments/métabolites de médicaments dans les eaux superficielles, 50 mètres en aval du point de rejet des STEU du SDEA contribuant à l'étude Hydroscreen.32
- ❖ Figure 11. Cartographie illustrant les prélèvements réalisés dans les eaux de surface sur le territoire national dans le cadre de l'étude Hydroscreen et les résultats associés.....33
- ❖ Figure 12. Concentrations cumulées de molécules pharmaceutiques actives quantifiées dans 137 campagnes représentant les bassins hydrographiques étudiés34
- ❖ Figure 13. Fréquence de quantification et de dépassement des valeurs seuils prises en référence (GOW) pour les 18 substances pharmaceutiques recherchées et quantifiées en 2016 dans la nappe phréatique d'Alsace.....36
- ❖ Figure 14. Emplacements et formation lithologique des sites d'échantillonnage.....37
- ❖ Figure 15. Fréquence de quantification et niveau de concentration des molécules pharmaceutiques quantifiées dans plus d'un pour cent des échantillons analysés.....38
- ❖ Figure 16. Nombre de molécules quantifiées en eaux brutes et eaux traitées en fonction de l'origine de l'eau (souterraine ou superficielle)40

- ❖ Figure 17. Plages de concentrations de la caféine (CAF, carbamazépine (CBZ), de l'érythromycine (ETM), du sulfaméthoxazole (SMX), et du triméthoprim (TMP) à différents sites d'échantillonnage dans l'eau de mer : STP, port, baie, côte, pleine mer et haute mer.....43
- ❖ Figure 18. Tableau des concentrations (ng/g, poids sec) de produits pharmaceutiques dans les composites des filets de poissons prélevés sur les 25 sites étudiés.....45
- ❖ Figure 19. Tableau des concentrations des produits pharmaceutiques retrouvés dans les sols amendés par les boues d'épuration50
- ❖ Figure 20. Coupe transversale d'une gonade sévèrement intersexuée. La cavité ovarienne (Oc) et le canal spermatique (sd) sont clairement identifiables et distincts. De nombreux ovocytes primaires (po) sont visibles à côté de la cavité ovarienne tandis que le tissu testiculaire (t) occupe la partie ventrale.....56
- ❖ Figure 21. Comparaison de la dégradation de bouses traitées (Ex) et non traitées (C.) au bout de 40 jours (photo de gauche) et de 94 jours (photo de droite) après leur dépôt.....62
- ❖ Figure 22. Principales voies de contamination des sols et eaux en France par les antibiotiques, les bactéries résistantes aux antibiotiques et les gènes de résistance aux antibiotiques.....66
- ❖ Figure 23. Extrait d'une partie du tableau illustrant les rendements d'élimination des procédés de traitement en étage tertiaire, issu du projet AMPERES.....73

Introduction

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

Composés d'environ 3 500 substances actives présentes sur le marché mondial, les médicaments sont devenus des produits de consommation courante. La France compte à elle seule près de 2 800 substances actives sur son marché, représentant 11 000 spécialités. En 2013, au niveau européen, elle est le deuxième plus gros consommateur de produits pharmaceutiques derrière le Royaume-Uni, avec une consommation de 3,1 milliards de boîtes par an soit 48 boîtes de médicaments consommées par français [1]. En 2016, la quantité de médicaments à usage humain vendus dans le monde, exprimée en milliards de dollars, place les Etats-Unis, la Chine et le Japon dans le trio de tête, suivis de l'Allemagne, avec respectivement 461,7 ; 116,7 ; 90,1 ; et 43,1 milliards de dollars [2]. Après leur consommation et leur passage au travers des organismes, les médicaments peuvent être rejetés dans les excréta sous forme de métabolites - après avoir subi des biotransformations - ou sous forme inchangée, identique à la molécule mère. Conçues pour être biologiquement actives, la présence résiduelle de ces molécules dans les écosystèmes est source d'interrogation et d'inquiétude. L'intérêt porté à cette problématique est d'autant plus important que l'omniprésence de ces molécules chimiques ne cesse d'être démontrée. Une étude récente [3], illustre la diversité des matrices environnementales touchées par cette pollution : eaux de surface, eaux souterraines, eaux de puits, eau du robinet/eau potable, eaux usées, stations de traitement des eaux usées (STEU) (influent, effluent, boues), fumier, sol, sédiments, particules en suspension. En effet, bien que l'usage des médicaments soit relativement ancien, il n'existe à l'heure actuelle aucune réglementation contraignante visant à contrôler ou à limiter leur présence dans l'environnement.

Les sources de contamination par la pollution pharmaceutique sont nombreuses. Par exemple, en France les STEU conventionnelles ne sont pas conçues et équipées pour traiter en totalité ces polluants et rejettent alors dans leurs effluents de nombreux produits pharmaceutiques et leurs dérivés. La consommation de ces substances par les animaux d'élevage et par conséquent leur relargage constitue également une des voies d'entrée de ces molécules dans l'environnement. Les concentrations environnementales (quelques dizaines de ng/L) étant largement inférieures aux posologies habituellement prescrites et consommées, les préoccupations se portent essentiellement sur les effets chroniques d'une telle exposition. Des effets ont notamment déjà été observés et décrits pour des

organismes aquatiques et terrestres, tant au niveau de leur comportement que de leur physiologie ou de leur survie. En plus de ces effets avérés, la présence ubiquitaire des résidus médicamenteux joue également un rôle dans le développement de bactéries résistantes aux antibiotiques ce qui met en danger un arsenal important de notre système de soins actuel [4].

Enfin, la présence simultanée d'une multitude de polluants dans la nature pouvant avoir des effets inhibiteurs, additifs ou synergiques les uns sur les autres, rend la question de l'impact d'une seule substance ou d'un seul type de substance d'autant plus complexe. Cet effet que l'on appelle l'effet cocktail a notamment été démontré par une étude de Clevers [5] qui prouve que le diclofénac agit de façon additive avec l'ibuprofène. Ainsi, il devient nécessaire de se questionner sur les actions qu'il est possible de mettre en place afin de réduire la présence environnementale des résidus pharmaceutiques. Cette thèse fait l'objet de cette problématique, en la plaçant dans un contexte réglementaire et scientifique, en en déterminant les causes, les conséquences, mais également en présentant les leviers d'actions potentiels et les verrous auxquels ces initiatives peuvent être confrontées.

I. Contexte

A. Sources de contamination par la pollution pharmaceutique

Il existe trois sources principales de contamination de l'environnement par les résidus de médicaments en Europe : l'excrétion après usage humain (hors cadre hospitalier) ou vétérinaire (80-90%), le rejet des industries et des établissements de santé (respectivement 2% et 5-10%), et la mauvaise élimination des médicaments non utilisés (MNU), dans les toilettes, éviers et poubelles (3-8%) [6].

Les résidus de médicaments provenant de la consommation humaine en ambulatoire ou les MNU déversés dans les toilettes ou les éviers représentent les sources de contamination diffuses. Après avoir été consommés, les médicaments et leurs résidus sont plus ou moins éliminés dans les excréta selon leur métabolisation et se retrouvent dans les eaux usées. Dans le cas d'un réseau d'assainissement collectif, les eaux usées (domestiques, publiques, industrielles) sont collectées via un réseau public de canalisations et sont acheminées vers les STEU. Dans les stations conventionnelles, les eaux subissent différents traitements afin d'éliminer les déchets et polluants qu'elles contiennent. Après une étape de pré-traitement (dégrillage, dégraissage, dessablage) et une première décantation, vient une étape de traitement biologique au cours de laquelle la pollution organique et minérale de la phase liquide va

pouvoir être transférée sur une phase solide, les boues, et vers une phase gazeuse (émission de CO₂, N₂, ...) [7]. Les boues activées, composées en partie de micro-organismes floculants, d'oxygène dissous et d'eau usée, constituent aujourd'hui la principale filière de traitement des eaux résiduaires urbaines. En fonction de différents paramètres physico-chimiques, les molécules seront en partie ou pas éliminées, soit par biodégradation, par adsorption sur la boue ou par volatilisation. A l'issue de ce traitement, les boues sont séparées de l'eau épurée dans un bassin clarificateur. Elles peuvent ensuite être réutilisées ou éliminées par épandage pour en faire de la valorisation agricole (ce qui représente la principale voie d'élimination en Europe), ou par incinération. L'eau épurée est enfin rejetée dans le milieu naturel, la plupart du temps dans les eaux superficielles que sont les rivières à proximité des stations.



Figure 1. Illustration du fonctionnement d'une station d'épuration [8]

Le taux d'abattement des molécules par les STEU est donc variable. Aucun traitement spécifique n'est mis en place pour traiter les résidus pharmaceutiques. De fait, cela a pour conséquence le relargage d'une partie de ces substances dans les eaux de surface. De plus, dans le cas des réseaux unitaires, les eaux pluviales sont également collectées dans les égouts, et lors de fortes précipitations, une partie des eaux de réseau - eaux usées et eaux pluviales - est déversée directement dans le milieu naturel via des déversoirs d'orage, sans passer par les STEU et donc sans être traitée. Des fuites de réseau peuvent également être source de contamination ponctuelle. Les eaux superficielles vont ensuite s'infiltrer dans le sol et constituer les eaux souterraines qui seront captées pour produire de l'eau potable. Avant d'être distribuée, l'eau destinée à la consommation humaine (EDCH) est traitée par chloration et UV pour

répondre aux normes bactériologiques. C'est ainsi que des traces de médicaments peuvent se retrouver dans différentes matrices d'eau et dans la chaîne alimentaire.

D'autres sources sont également à prendre en compte, notamment les rejets d'établissements de santé, d'industries chimiques et pharmaceutiques, qui constituent des rejets ponctuels. Les volumes des effluents hospitaliers sont inférieurs aux volumes des effluents urbains mais la concentration en résidus médicamenteux y est plus élevée, ce qui leur confère une écotoxicité plus importante [9]. Bien que moins volumineux, les rejets des établissements de santé contribuent de façon importante à l'apport de certaines molécules dans les eaux usées telles que les anesthésiques, les anticancéreux et les produits de contraste [10]. Cette tendance pourrait cependant être amenée à évoluer au vu de l'augmentation des séjours de courte durée, de l'hospitalisation de jour et des soins en ambulatoire. En ce qui concerne les industries chimiques et pharmaceutiques, même si elles sont soumises à des réglementations comme les bonnes pratiques de fabrication, les normes de l'organisation internationale de normalisation ISO 14000 ou la législation sur les Installations Classées Pour l'Environnement (ICPE), aucune information quantitative ou qualitative sur les contrôles des rejets aqueux n'est disponible [11].

L'usage vétérinaire des produits pharmaceutiques constitue également une des sources de contamination par ces substances. Les médicaments sont employés chez les animaux domestiques mais aussi et surtout chez les animaux d'élevage (ovins, bovins, porcins, volailles, poissons) qui, par leurs rejets et/ou carcasses, vont polluer directement des compartiments environnementaux tels que le sol et l'eau (infiltration, lixiviation, pisciculture). Cette voie de contamination est d'autant plus importante que l'usage vétérinaire de ces molécules ne répond pas toujours à une nécessité curative. En effet, elles peuvent être employées dans le cadre d'une stratégie préventive, comme c'est le cas pour les antiparasitaires destinés à tout un ensemble d'animaux sans distinguer ceux qui sont sains de ceux qui sont infestés. Les antibiotiques peuvent également être utilisés comme facteurs de croissance grâce à leur action sur la flore intestinale qui augmenterait la disponibilité des nutriments pour l'animal [4]. Il en est de même pour les hormones qui peuvent également permettre d'augmenter la production de lait.

Ainsi, l'épandage des boues de STEU, des lisiers ou des fumiers qui sont utilisés dans le but d'amender les sols sont également susceptibles de contenir des résidus pharmaceutiques et de contaminer indirectement l'environnement.

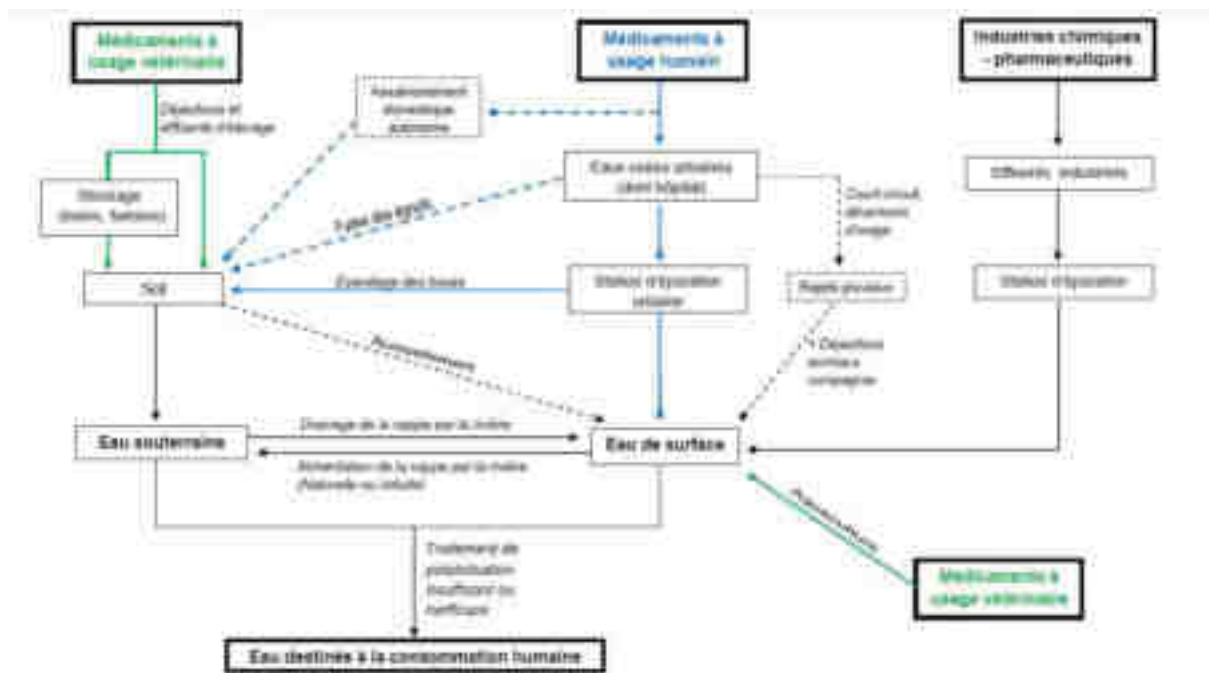


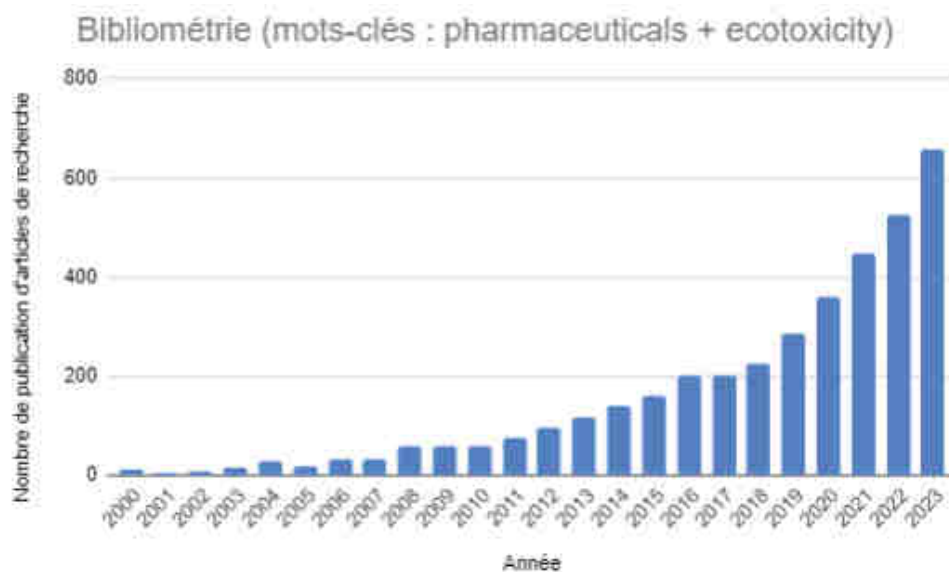
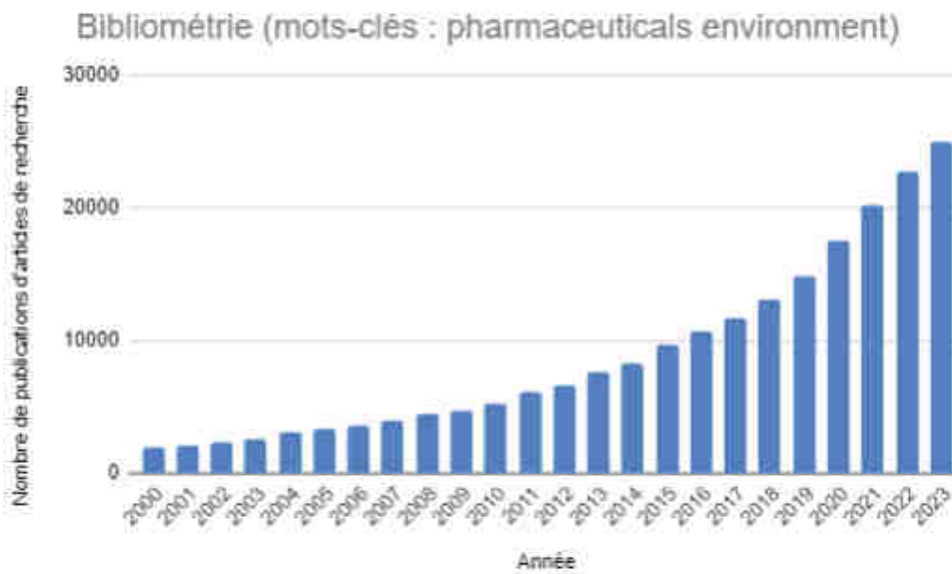
Figure 2. Voies d'introduction et de transfert des médicaments à usage humain et vétérinaire dans l'eau [12]. En pointillés : voies mineures (les déchets correspondants aux déchets solides autres que les boues ne sont pas pris en compte dans ce schéma)

Enfin, il est à noter que dans des régions du monde à revenus faibles ou intermédiaires (Afrique subsaharienne, Asie du Sud, Amérique du Sud), avec une prévalence plus élevée de maladies, une réglementation limitée, une mauvaise gestion des déchets et des eaux usées, avec des méthodes de fabrication des produits pharmaceutiques peu contraignantes sur les efflux, participent fortement à la contamination des milieux [13].

B. La pollution pharmaceutique : un sujet de préoccupation croissante

Depuis plusieurs dizaines d'années, ce type de pollution est au cœur de préoccupations et de questionnements grandissants. Les premières études sur cette thématique sont apparues dans les années 70 - 80 [14], [15] et portaient sur un faible nombre de molécules dans un périmètre restreint. Depuis les années 2000, et en partie grâce aux progrès technologiques permettant la détection de faibles concentrations des substances pharmaceutiques dans l'environnement, ce domaine de recherche connaît un véritable essor en voyant notamment le nombre de publications sur les résidus pharmaceutiques dans les eaux usées, eaux de surface et eaux souterraines, passer d'environ 500 à 3000 par an entre les années 2000 et 2010 [16]. En février 2022, Wilkinson & al [13] ont publié la première étude mondiale sur la

pollution pharmaceutique des fleuves avec 61 ingrédients pharmaceutiques actifs recherchés dans 258 rivières à travers 104 pays de tous les continents. Cet essor est également démontré par l'étude bibliométrique présentée ci-dessous qui porte sur le nombre de publications d'articles de recherche entre 2000 et 2023 en lien avec les médicaments, leur présence dans l'environnement et leur écotoxicité.



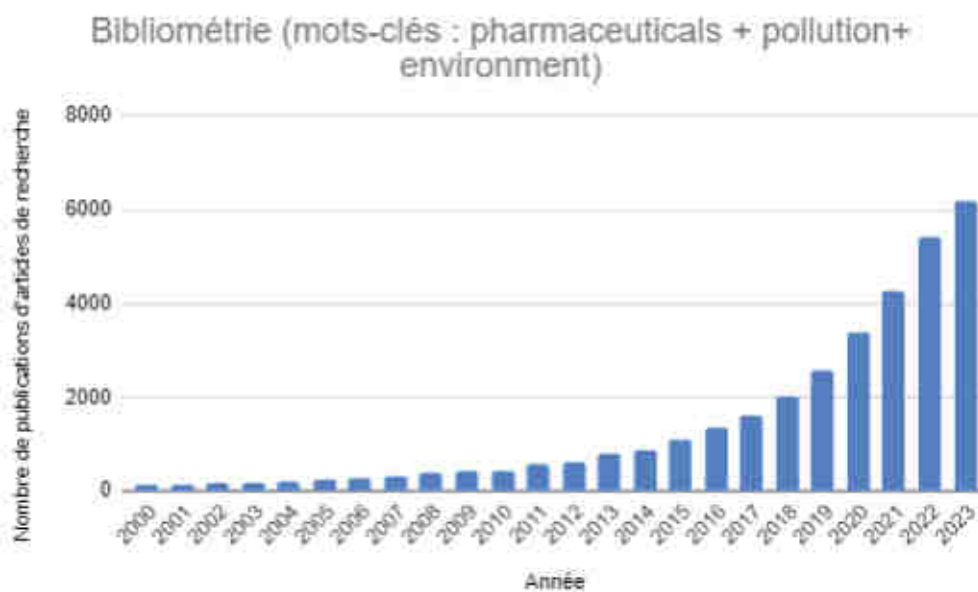


Figure 3. Bibliométrie illustrant l'évolution, entre 2000 et 2021, du nombre de publications d'articles scientifiques répertoriés dans le moteur de recherche scientifique « Sciences Direct » par mots-clés en lien avec les médicaments, leur présence dans l'environnement et leur écotoxicité

C. Réglementation en vigueur visant à limiter la pollution environnementale par les résidus de médicaments : de la conception à l'élimination des médicaments

1. Evaluation du risque environnemental (ERE) dans les dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

La réglementation des médicaments varie selon des critères de consommation humaine ou animale, mais également selon les pays. Afin d'illustrer cela, la partie suivante s'intéressera aux réglementations européenne, américaine et japonaise.

a) ERE des dossiers d'AMM pour les médicaments à usage humain : une obligation relativement récente et non décisive quant à la mise sur le marché du médicament

La réglementation générale des médicaments à usage humain dans l'Union Européenne (UE), le Japon et les Etats-Unis, suit les lignes directrices du conseil international d'harmonisation des exigences

techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use - ICH). Le document technique commun (Common Technical Document - CTD), composé de différents modules, permet la soumission des demandes d'AMM des médicaments à usage humain et est commun à plusieurs autorités de santé dans le monde. Seul le module 1 (qui est en réalité à part du CTD) est propre à chaque région, et comprend notamment l'Évaluation du Risque Environnemental (ERE). Ainsi, aucune ligne directrice commune sur les médicaments dans l'environnement n'a à ce jour été établie et la réglementation portant sur les risques environnementaux est donc propre à chaque région du monde [17].

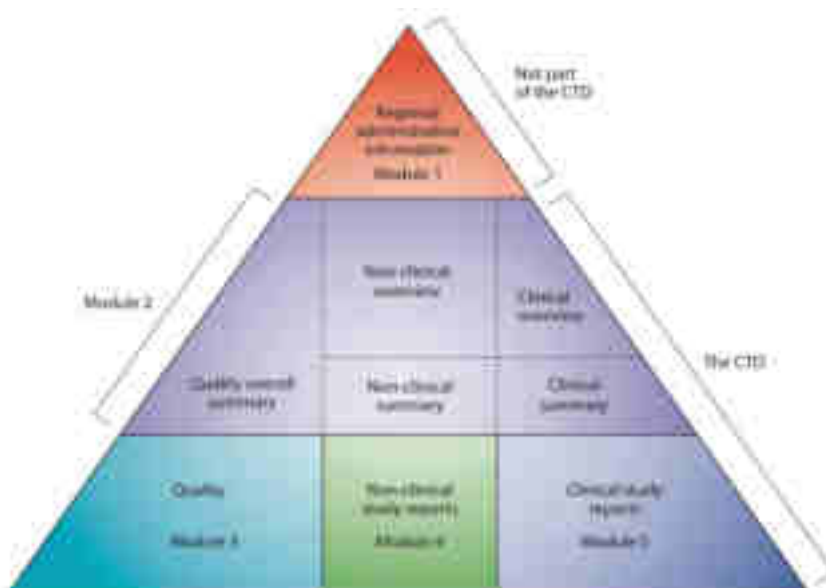


Figure 4. Triangle du CTD. Le module 1 est spécifique à la région, les modules 2, 3, 4 et 5 sont communs à toutes les régions [18]

Au niveau de l'UE, depuis 2006 seulement, les dossiers de demande d'AMM de nouveaux médicaments à usage humain évalués par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) doivent comporter un volet « Évaluation du Risque pour l'Environnement » (ERE) [2]. En effet, bien que l'ERE ait été mentionnée dans des textes communautaires depuis 1993 dans la Directive 93/39/EEC [19], ce n'est qu'en 2001 que la Directive 2001/83/CE [20] indique que les dossiers d'AMM doivent être accompagnés d'une ERE et de l'explication des mesures qui doivent être prises afin de limiter l'impact environnemental. Cependant, les résultats des essais de l'ERE n'étaient pas listés dans les documents à fournir dans le dossier d'AMM. Ce n'est que trois ans plus tard que la Directive 2004/27/CE [21], complétée en 2006 afin de préciser le cadre et la méthodologie, rendra obligatoire les résultats de ces tests pour toute nouvelle demande d'AMM déposée après le 30 octobre 2005. Dans certains cas, l'ERE n'est pas exigée. C'est notamment le cas pour le renouvellement d'AMM, une modification mineure et

pour les médicaments composés de substances naturelles telles que des vitamines, des électrolytes, des acides aminées, des peptides, des protéines, des sucres et des lipides [22].

L'évaluation comprend différentes étapes, la première étant celle d'une étude d'exposition. Dans celle-ci, le coefficient de partage octanol/eau ($\log K_{ow}$) est étudié ainsi que des critères de persistance, de bioaccumulation et de toxicité (PBT) lorsque le $\log K_{ow}$ est supérieur à 4,5. La concentration environnementale prédite dans les eaux de surface (Predicted Environmental Concentration in surface water- PEC_{SW}) est ensuite calculée à l'aide d'un facteur représentant la proportion de la population traitée avec le médicament (facteur de pénétration du marché, fixé par défaut à 0,01), ainsi que d'une estimation de la masse du principe actif distribuée sur un an et de façon uniforme sur un territoire géographique en ne considérant que les eaux usées [23]. Un facteur de dilution est pris en compte et les calculs sont réalisés de façon à envisager le pire des cas : aucune métabolisation et aucun traitement par les STEU. Si la PEC_{SW} est inférieure à $0,01 \mu\text{g/L}$ et qu'il n'y a aucune préoccupation environnementale apparente, le risque environnemental du médicament est considéré comme peu probable et l'évaluation s'arrête à ce stade [22]. Si la PEC_{SW} est supérieure à $0,01 \mu\text{g/L}$, une deuxième phase d'évaluation s'intéressant au devenir et aux effets des médicaments dans l'environnement est requise. Lors de cette deuxième phase, les études suivent les lignes directrices de l'Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE) et portent sur les propriétés physico-chimiques (solubilité dans l'eau, $\log K_{ow}$, dissociation dans l'eau, spectre d'absorption UV-visible, point de fusion, pression de vapeur), sur les propriétés de devenir (adsorption-désorption sur sols et boues), sur l'écotoxicité aquatique chronique (algues, daphnies, poissons), sur le fonctionnement des STEU et sur la toxicité des sédiments. La concentration maximale prédite sans effet (Predicted No Effects Concentration - PNEC) est calculée en fonction de la concentration maximale sans effet observable (No Observed Effect Concentration - NOEC) ou en fonction des concentrations pour lesquelles un effet de 10% de la réponse maximale est observable (EC10). Un rapport $PEC/PNEC$ est alors calculé et s'il est inférieur à 1, l'évaluation s'arrête à ce stade. Si le rapport $PEC/PNEC$ est supérieur à 1, c'est à dire que si la concentration prédite dans l'environnement est supérieure à la concentration maximale prédite sans effet, alors une étude approfondie sur les effets environnementaux sera réalisée.

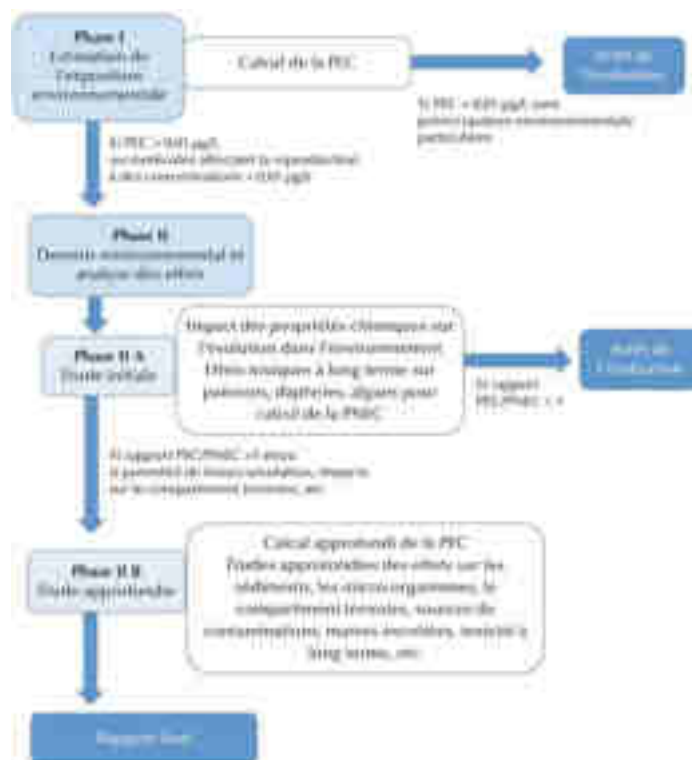


Figure 5. Schéma de l'ERE pour les demandes d'AMM des médicaments d'après l'EMA [23]

Bien que ces évolutions réglementaires illustrent un intérêt grandissant pour l'impact environnemental des résidus pharmaceutiques, certains verrous demeurent. Tout d'abord, les médicaments dont les dossiers d'AMM ont été soumis antérieurement au 30 octobre 2005 n'ont pas nécessairement fait l'objet d'une ERE. Ainsi, bien que la Directive 2004/27/CE a rendu l'ERE obligatoire pour tous les nouveaux dossiers d'AMM, les « anciens » médicaments n'ont pas d'ERE et aucun rattrapage de cette évaluation n'a été mis en place. Aussi, l'impact environnemental, même s'il s'avère être négatif, ne constitue pas un critère de refus de délivrer l'AMM pour les médicaments à usage humain. Enfin, les évaluations environnementales ne sont pas réalisées par un organisme indépendant de l'industrie pharmaceutique et il est très compliqué, voire impossible, d'avoir accès aux résultats.

Aux Etats-Unis, en s'inscrivant dans la loi sur la politique environnementale nationale (National Environmental Policy Act - NEPA) de 1969, la Food and Drug Administration (FDA) est tenue de prendre en compte les risques environnementaux des médicaments pour toute nouvelle demande de médicament, demande abrégée, demande d'approbation de commercialisation d'un produit biologique, supplément à ces demandes, ou demande expérimentale de nouveaux médicaments à moins que ces demandes ne fassent l'objet d'une exclusion catégorique et ne nécessitent pas d'ERE (par exemple substances naturelles, ou médicaments dérivés du sang) [24]. Afin de diminuer le nombre d'évaluations environnementales ne démontrant aucun impact, la FDA a réévalué sa réglementation, notamment en ajoutant des exclusions catégoriques. A la date du 29 juillet 1997 est publiée la réglementation définitive,

complétée par la ligne directrice de 1998 [25] et par de nouvelles recommandations du centre pour l'évaluation et la recherche biologique (Center for Biologics Evaluation and Research - CBER) en 2015. La méthode de calcul de l'ERE est globalement la même que celle utilisée dans l'UE, sauf au niveau de la nature des premiers essais et de la valeur de la PEC qui est de 0,1µg/L aux Etats-Unis, soit dix fois plus élevée qu'en Europe.

Enfin, en ce qui concerne le Japon, bien qu'il ait été précoce en termes de législation sur l'impact environnemental des produits chimiques hors médicaments, il n'a défini à ce jour aucune ligne directrice pour les molécules pharmaceutiques. [2]

La Chine, membre du trio de tête de consommation de médicaments avec les Etats-Unis et le Japon, a rejoint l'ICH en 2017 afin de s'intégrer dans le système international de réglementation des médicaments. Cependant, il n'existe pas de données faisant état de l'obligation de faire une ERE lors de la soumission d'AMM en Chine.

**b) ERE des dossiers d'AMM pour les médicaments à usage vétérinaire :
une obligation plus ancienne et décisive quant à la mise sur le marché
du médicament**

En ce qui concerne les médicaments vétérinaires au niveau de l'UE, les demandes d'AMM doivent comprendre une évaluation de l'écotoxicité depuis la Directive 81/852/CEE [26] de 1981. L'obligation de cette évaluation apparaît en 1992 (Directive 92/18/CEE [27]), puis les premières lignes directrices et les modalités sont décrites en 1998 [28]. Les lignes directrices sont données par la coopération internationale pour l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments vétérinaires (International Cooperation on Harmonisation of technical requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products - VICH) qui est un programme tripartite regroupant l'UE, le Japon et les Etats-Unis. Les lignes directrices VICH GL6 et GL38, décrivent respectivement les études de phase I et II [29]. La première étape de l'évaluation comprend le calcul d'une PEC sol (ou de la concentration introduite dans l'environnement ($EIC_{\text{aquatique}}$) en cas d'usage aquacole) en prenant en compte la consommation, les espèces cibles, les modalités d'administration, d'élevage, de gestion des rejets. Si la PEC sol est inférieure à 100µg/kg, le risque pour l'environnement est peu probable et l'évaluation s'arrête.

Les lignes directrices VICH GL6 et GL38 concernant les médicaments vétérinaires à usage aquacole sont les suivantes : si l' $EIC_{\text{aquatique}}$ rejetée par les installations aquacoles calculée est inférieure à 1 µg/L, alors l'évaluation s'arrête à ce stade. En effet, cette valeur est inférieure au niveau démontré

comme ayant des effets nocifs dans les études d'écotoxicité aquatique avec des médicaments destinés à l'usage humain.

Si la PEC sol est supérieure à 100µg/kg ou si l'EIC_{aquatique} est supérieure à 1µg/L, une deuxième phase d'évaluation débute sauf en cas de forte biodégradation de la molécule [2]. Un rapport PEC/PNEC interprété de la même façon que pour les médicaments à usage humain est ensuite calculé et en cas de PEC/PNEC défavorable, l'usage peut être limité ou, contrairement aux médicaments à usage humain, l'AMM peut ne pas être accordée.

Figure 1. Phase I Decision Tree

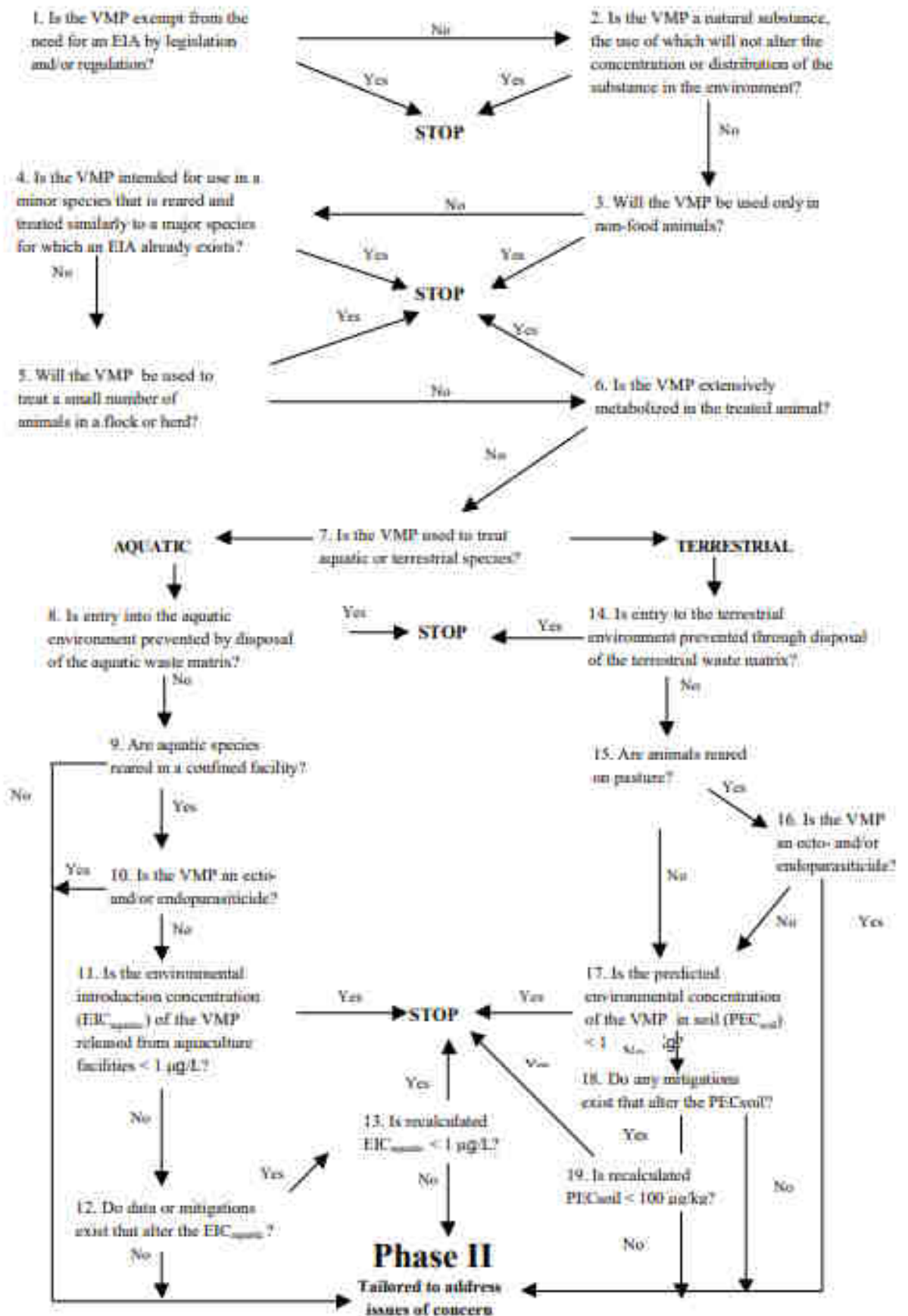


Figure 6. Arbre décisionnel de la phase I de l'ERE des médicaments à usage vétérinaire [30]

Par ailleurs, il existe une réglementation visant à protéger les consommateurs de produits alimentaires issus d'animaux préalablement traités. Ainsi, les quantités résiduelles de médicaments vétérinaires retrouvées chez les animaux d'élevage appelées les limites maximales de résidus (LMR) permettent de définir des seuils acceptables dans les denrées alimentaires issues de ces animaux traités (viande, poisson, lait, œufs, miel). Ces limites prennent en compte la toxicité de la substance et l'exposition possible du consommateur. Au-delà de ce seuil fixé par la Commission Européenne sur conseil de l'EMA, la commercialisation de la denrée ne peut pas être autorisée (Règlement (UE) N°37/2010 [31]). Les tableaux correspondant aux substances autorisées et interdites sont présentés en annexes du règlement UE N°37/2010 [31] et contiennent notamment les informations suivantes : nom de la substance, résidu marqueur, espèce animale, LMR, denrées cibles.

L'évaluation de l'écotoxicité des médicaments à usage vétérinaire aux Etats-Unis, est obligatoire depuis 1980, elle s'inscrit comme pour les médicaments à usage humain dans le NEPA et suit les mêmes lignes directrices que l'UE et le Japon, à savoir VICH GL6 et GL38.

2. Surveillance des produits pharmaceutiques dans les eaux : l'absence de réglementation contraignante

En Europe, la Directive Cadre sur l'Eau (DCE) (2000/60/CE [32]) établit des règles dans le but de mettre fin à la détérioration de l'état des masses d'eau des États membres et de parvenir au bon état des rivières, lacs et eaux souterraines. Pour cela, l'action nationale de Recherche et de réduction des rejets de Substances Dangereuses dans les Eaux (RSDE) a débuté en 2002 et s'inscrit dans la mise en œuvre de la démarche de la DCE. La note technique du 12 août 2016 [33] a transmis une liste¹ d'une centaine de micropolluants à analyser en fonction de la matrice eaux traitées ou eaux brutes. A la suite de cette note technique, toutes les STEU de plus de 10 000 équivalents habitants (EH) sont dans le devoir de réaliser une campagne de mesures des micropolluants dans les eaux brutes et les eaux traitées (au total, 6 mesures sur une année). La première campagne a eu lieu en 2018 et des diagnostics vers l'amont ont été rédigés afin d'identifier les potentiels contributeurs à la pollution des eaux et ainsi proposer des actions permettant de réduire la contamination à la source. La deuxième campagne s'est déroulée en 2022, puis cette démarche sera reproduite de façon itérative tous les 6 ans. Les diagnostics vers l'amont sont rédigés par des collectivités, des bureaux d'études ou des délégataires et ont pour objectif de

¹ Annexe 1

rechercher des micropolluants définis par une liste, en quantité significative en entrée et en sortie de STEU, puis d'identifier les sources d'émissions de ces substances et les secteurs d'activités concernés (industries, artisans, agriculteurs, domestiques). Après l'identification des sources d'émissions potentielles, des actions de réduction à la source sont recherchées et proposées au sein d'un plan d'actions. Ces actions peuvent par exemple comprendre la mise en conformité d'entreprises, la proposition d'alternatives ou la production d'outils de sensibilisation à destination des émetteurs.

La liste initiale des micropolluants à analyser ne comprend aucune substance pharmaceutique mais la note technique du 24 mars 2022 [34] est venue préciser la liste des micropolluants à considérer pour la campagne de 2022. En plus de la liste initiale dont les mesures sont obligatoires, une liste complémentaire² de substances pertinentes à surveiller a été établie. Cette dernière comprend notamment des molécules pharmaceutiques et leurs résidus tels que : acide fenofibrique, carbamazépine, carbamazépine époxyde, diclofénac, ibuprofène, kétoprofène, paracétamol, sulfaméthoxazole. La mesure des substances de cette liste complémentaire est facultative mais peut être imposée par le préfet s'il l'estime pertinente compte tenu de la sensibilité du milieu récepteur ou des usages. Néanmoins, bien que la mesure des substances pertinentes à surveiller puisse être imposée, cette dernière ne conduit pas à la rédaction de diagnostics vers l'amont.

A ce jour, quel que soit le pays, aucune réglementation n'oblige à un suivi des résidus de médicaments dans les diverses matrices environnementales.

II. Résidus de médicaments dans l'environnement : contamination des milieux aquatiques et terrestres

Les sources de pollution pharmaceutique, qu'elles soient ponctuelles ou diffuses, sont responsables de la contamination de nombreux compartiments environnementaux. Parmi eux, on retrouve principalement les matrices d'eau comme les eaux superficielles et les eaux souterraines. L'eau, qui est à la fois réceptrice et vectrice de cette pollution invisible, contamine par conséquent d'autres matrices environnementales comme les sédiments, les biofilms, les animaux, les sols et les plantes.

² Annexe 2

A. Résidus de médicaments dans le milieu aquatique : revue de littérature relative à la contamination des différents compartiments et organismes aquatiques

1. Eaux brutes et eaux traitées : illustration de la contamination et des effets associés par l'étude HydroScreen

Il est maintenant connu et admis que toutes les eaux usées brutes arrivant dans les STEU sont chargées de résidus pharmaceutiques. Toutefois, le taux d'abattement de ces substances dépend de la nature des molécules et de l'installation de traitement des eaux usées qui ne permet qu'une élimination partielle des molécules comme l'illustre le tableau ci-dessous.

Composés	Concentrations (µg/L)		Élimination (%)	Références
	Eaux usées brutes	Eaux de sortie		
Ibuprofène	990 ; 3300	0,1 ; 0,37	75 - 90	Ternes, 2001
Acide acétylsalicylique	3,2 ; 54	0,22 ; 0,5	77 - 81	Ternes, 1998 ; Bénaise, 2004
Paracétamol	26	< 0,2	> 90	Ternes, 1998
17 α -éthynylestradiol	0,0009 ; 0,002	0,0005 ; < 0,001	22 - 75	Ternes et al., 2002
Carbamazépine	1,78	1,03	7 - 8	Ternes, 1998
Sulfaméthoxazole	/	0,40 ; 0,50	/	Ternes, 2001
Ciprofloxacine	0,427	0,071	83	Oulet et al., 2003
Norfloxacine	0,431	0,051	75	Oulet et al., 2003
Diclofinac			0 - 73%	Suarez et al., 2010 ; Jelic et al., 2011 ; Soudier et al., 2011
Atenolol			21% 71%	Castiglioni et al., 2008 Carnocci et al., 2006
Propamibol			96% 33%	Ternes, 1998 Alder et al., 2010

Figure 7. Concentrations de quelques résidus pharmaceutiques dans les eaux brutes et eaux traitées et pourcentages d'élimination selon la nature des molécules et des installations (lorsque deux nombres sont indiqués, cela correspond aux résultats de mesures réalisées dans deux installations différentes)

[7]

En Alsace, ce phénomène a également été démontré par l'étude HydroScreen grâce à la démarche volontariste du Syndicat des Eaux et de l'Assainissement Alsace-Moselle (SDEA). Le SDEA a souhaité participer à ce projet qui permet de faire émerger des substances qui ne sont pas recherchées dans les campagnes RSDE et d'évaluer la toxicité associée aux mélanges de substances. J'ai notamment eu l'opportunité de travailler sur ce projet lors de mes stages au SDEA au cours de l'été 2021 et du premier semestre 2022.

L'étude HydroScreen, qui s'étend sur le périmètre national, a pour objectif de faire un lien entre des analyses physico-chimiques sur un grand nombre d'échantillons d'eaux de surface et de stations d'épuration (et quelques échantillons d'eaux de réseaux) et la toxicité associée en réalisant des bioessais, afin de développer un modèle prédictif de la toxicité des micropolluants prenant en compte l'effet cocktail. Le SDEA a été partenaire de ce projet en réalisant des prélèvements au cours de l'été 2021 en entrée, en sortie de station, dans les réseaux ainsi que dans le milieu récepteur des STEU³ concernées par les campagnes RSDE.

Le projet porté par Lodiag, en charge des analyses physico-chimiques, et Tame-Water, en charge des bioessais, porte sur 856 molécules médicamenteuses, pesticides, stupéfiants et leurs métabolites.

Parmi les 417 médicaments/métabolites de médicaments recherchés, on retrouve 81 molécules en entrée et 68 en sortie de STEU. Les classes concernées sont indiquées en abscisse sur le graphique présenté ci-dessous (Figure 8). Le nombre entre parenthèses à côté des classes indique le nombre des différentes substances appartenant à cette classe qui a été détecté. L'axe des ordonnées n'indique pas la concentration mais le nombre de détections des molécules appartenant aux classes médicamenteuses en entrée/sortie de STEU. Par exemple, les antihypertenseurs composent la classe de substances la plus détectée. Les produits pharmaceutiques appartenant à cette classe ont été détectés plus de 200 fois sur la totalité des 20 échantillons prélevés en entrée de STEU. Dans cette classe on dénombre 14 substances anti-hypertensives différentes. Pour certaines classes de médicaments, le nombre de détections de molécules est supérieur en sortie qu'en entrée. Cela s'explique notamment par les procédés de biotransformation et l'apparition de métabolites qui n'étaient alors pas présents en entrée de STEU.

³ Benfeld, Brumath, Drusenheim, Erstein, Gunstett, Marckolsheim, Menchhoffen, Mietesheim, Pfaffenhoffen, Ribeauvillé, Rosheim, Saverne, Scharrachbergheim, Schweighouse-sur-Moder, Sélestat, Seltz, Valff, Villé et Wissembourg.

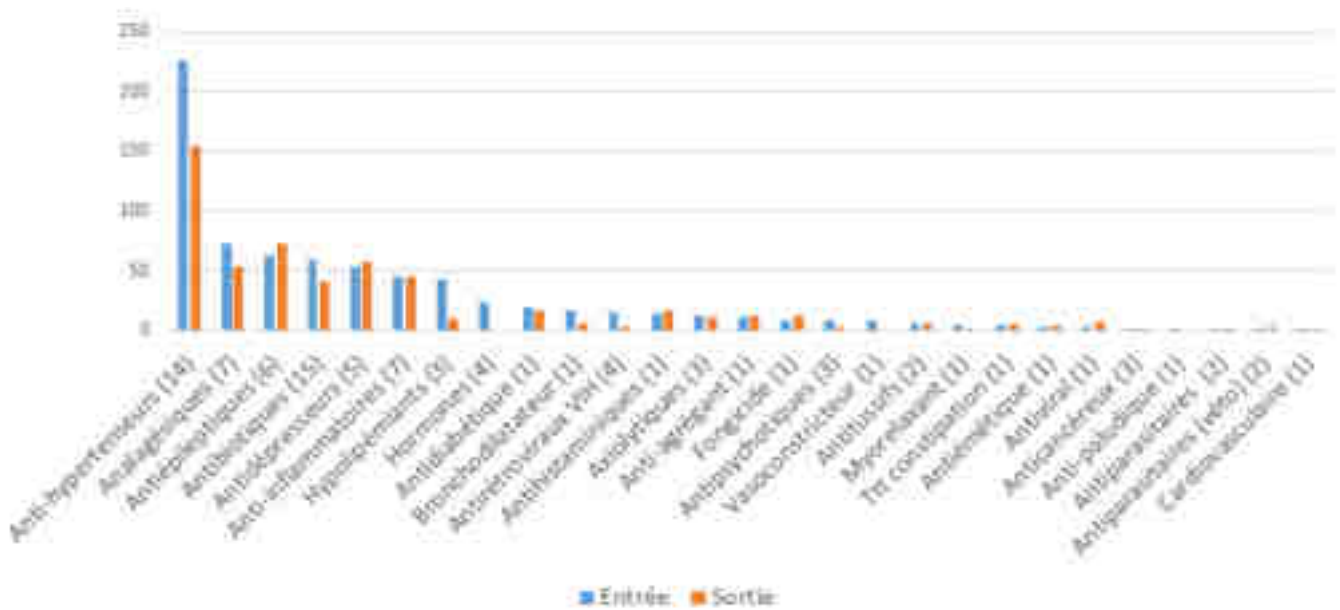


Figure 8. Nombre de détection des molécules appartenant aux différentes classes de médicaments/métabolites de médicaments en entrée et en sortie des 20 STEU du SDEA analysées dans le cadre de l'étude HydroScreen

Les concentrations sont généralement plus élevées en entrée qu'en sortie, et sont de l'ordre du microgramme/litre. Le seuil de quantification maximal est de 2µg/L, ce qui implique que certaines substances ont des concentrations supérieures mais que leur concentration exacte n'a pas pu être déterminée.

Malgré une diminution des concentrations et du nombre de molécules détectées en sortie par rapport à celles détectées en entrée, la présence résiduelle de ces micropolluants démontre que l'abattement n'est que partiel.

En complément, des bioessais impliquant l'utilisation de plantes ou d'animaux vivants (in vivo) ou de tissus ou cellules (in vitro) sont réalisés pour déterminer l'effet biologique ou la toxicité d'une substance ou d'un contexte. Dans le cadre de l'étude HydroScreen, 6 panels de bioessais⁴ ont été réalisés :

⁴ Détails en annexe 3

Type de bioessais	Modèles utilisés	Échantillons concernés	Résultat
Toxicité générale	Bactéries, levures, algues, champignons, cellules humaines	Tous les échantillons (eaux de surface, de stations et de réseaux)	Chaque panel obtient un score de toxicité allant de -3 à 3 : - 3 : prolifération (effet fort) - 2 : prolifération (effet moyen) - 1 : prolifération (effet faible) - 0 : Référence - -1 : toxicité (effet faible) - -2 : toxicité (effet moyen) - -3 : toxicité (effet fort)
Perturbation endocrinienne (oestrogène, androgène, thyroïdien)	Cellules humaines		
Stress cellulaire (mesure du stress oxydant et de la toxicité métabolique)	Bactéries, algues		
Génotoxicité (dommages causés à l'ADN)	Bactéries (cellules sans noyau), cellules humaines (cellules avec noyau)	Eaux de stations et de réseaux ⁵	
Reprotoxicité (mesure de l'intégrité de la barrière hémato-testiculaire et spermatogenèse)	Modèles animaux		
Stress médicamenteux	n.d.		

Figure 9. Synthèse des bioessais réalisés dans le cadre de l'étude HydroScreen

Les bioessais ayant le plus réagi sont ceux de la toxicité générale sur les bactéries sauvages ou sensibles pour les échantillons d'eaux brutes.

Des toxicités faibles, moyennes et forte ont été observées respectivement chez 12,5 ; 7,6 et 23,6 % des échantillons d'eaux en entrée de STEU. Des résultats semblables ont été observés pour les eaux de réseaux. Quelques effets prolifératifs sont apparus, notamment avec les bioessais de toxicité générale sur les algues sensibles ou sauvages et sur les champignons pour les échantillons d'eaux de STEU. En sortie de STEU, on trouve beaucoup moins de tests positifs, et ceux qui présentent un effet (toxicité ou prolifération) sont généralement inférieurs que pour l'entrée ou le réseau.

Pour les échantillons d'eaux brutes, on retrouve aussi des tests de perturbation endocrinienne ou de reprotoxicité positifs, avec des effets toxiques allant de faible à fort. Les eaux de sortie montrent moins de toxicité sur ces panels.

Les tests de stress médicamenteux n'ont pas montré de résultats bien que de nombreux médicaments aient été détectés dans les échantillons.

⁵ Pour les eaux de surface, les bioessais de génotoxicité, reprotoxicité et stress médicamenteux ont montré très peu de résultats. Tame-Water n'a donc pas réalisé de test sur les échantillons d'eau de surface.

Ces résultats ont permis d'identifier les substances pouvant influencer les bioessais significatifs (principalement les tests de toxicité générale sur les bactéries sauvages et sensibles et les tests de perturbation endocrinienne œstrogène et androgène agoniste). Les substances qui jouent potentiellement un rôle dans les effets observés sont les suivantes : Acébutolol, aténolol, bézafibrate, acide fénofibrique, kétoprofène, losartan, caféine, gabapentine, metformine, valsartan. Ces dernières ont été quantifiées entre 16 et 44 fois dans les eaux brutes.

2. Eaux superficielles : illustration de la pollution pharmaceutique à l'échelle locale, nationale (HydroScreen) et mondiale

Après leur passage en station d'épuration, les eaux, et par conséquent les molécules qu'elles contiennent, sont rejetées dans le milieu récepteur qui constitue les eaux superficielles. La présence des résidus médicamenteux dans ce milieu est aussi étudiée par l'étude Hydroscreen. Afin de compléter les analyses précédemment décrites, des prélèvements ont été réalisés dans les milieux récepteurs (majoritairement des rivières) de différentes stations, 50 mètres en aval du point de rejet.

Dans le cas des analyses des milieux récepteurs, on parle du nombre de présences suspectées et non plus du nombre de détection car les méthodes analytiques réalisées par Lodiag sur les eaux de surface diffèrent de celles des eaux de station et il n'est par conséquent pas possible de certifier avec une exactitude totale que ces substances sont bien présentes. Cela peut, entre autres, expliquer le grand nombre de substances (157) suspectées dans le graphique ci-dessous (Figure 10), mais il faut également prendre en compte que certaines substances sont déjà présentes dans le milieu naturel sans forcément être issues des rejets de STEU. En effet, lors d'épisodes pluvieux importants, le réseau unitaire qui collecte eaux usées et eaux pluviales ne peut pas transporter toute l'eau collectée, et les déversoirs d'orage évacuent les eaux excédentaires et les polluants qu'elles contiennent directement dans le milieu naturel sans traitement préalable. Les résidus de médicaments peuvent aussi être présents dans les rivières par leur potentiel d'accumulation et de persistance dans les milieux.

Comme sur la figure précédente, l'axe des ordonnées indique le nombre de détections des molécules appartenant aux classes médicamenteuses. Le nombre entre parenthèses à côté des classes indique le nombre des différentes substances appartenant à cette classe qui a été détecté.

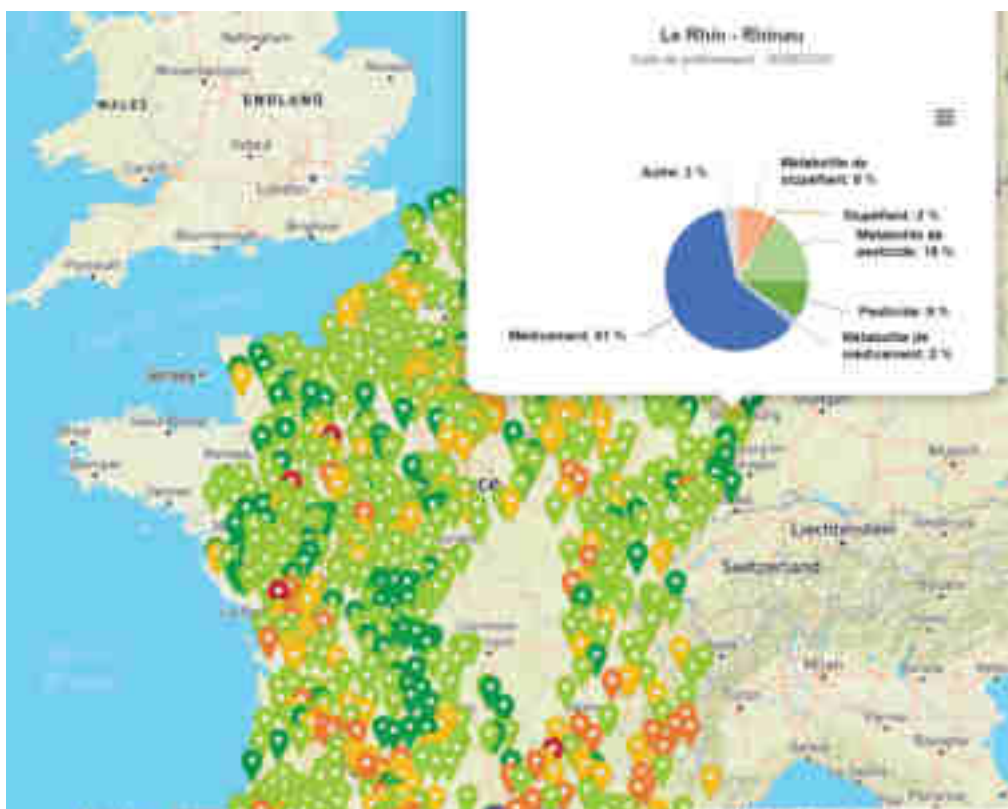


Figure 11. Cartographie illustrant les prélèvements réalisés dans les eaux de surface sur le territoire national dans le cadre de l'étude Hydroscreen et les résultats associés (source : site Hydrodiag)

L'étude de Wilkinson et al. publiée en 2022 [13] permet, quant à elle, d'avoir une représentation globale au niveau mondial avec une approche analytique identique pour chaque prélèvement. Ce travail a entre autres permis de réaliser des échantillonnages sur des sites qui n'avaient jamais été analysés auparavant et de déterminer les concentrations de 61 substances pharmaceutiques actives dans 1 052 sites de prélèvements représentant plus de la moitié des pays du monde. Les molécules recherchées ont été préalablement sélectionnées sur la base d'exercices de priorisation antérieurs et devaient être potentiellement préoccupantes pour l'environnement.

Cette étude met notamment en évidence la présence d'au moins une molécule pharmaceutique active dans l'ensemble des campagnes d'étude à l'exception des campagnes en Islande (17 sites d'échantillonnage) et du village de Yanomani au Venezuela (3 sites) (peuple autochtone de la région amazonienne où les médicaments modernes ne sont pas utilisés). Pour chacune des campagnes de prélèvement, différents sites ont été prélevés. Pour chacun des sites, les concentrations de tous les résidus quantifiés ont été additionnées, donnant alors une concentration pharmaceutique cumulée à chaque site d'échantillonnage. Par la suite, la moyenne des concentrations cumulées a été calculée sur l'ensemble des sites au sein d'une même campagne (Figure 12). Ces méthodes de calculs placent ainsi la campagne menée à Lahore au Pakistan comme celle présentant la concentration cumulée moyenne la plus élevée

avec 70,8 µg/L. Le site d'échantillonnage le plus pollué était situé dans le Rio Seke (La Paz, Bolivie) et présentait une concentration cumulée de 297 µg/L.

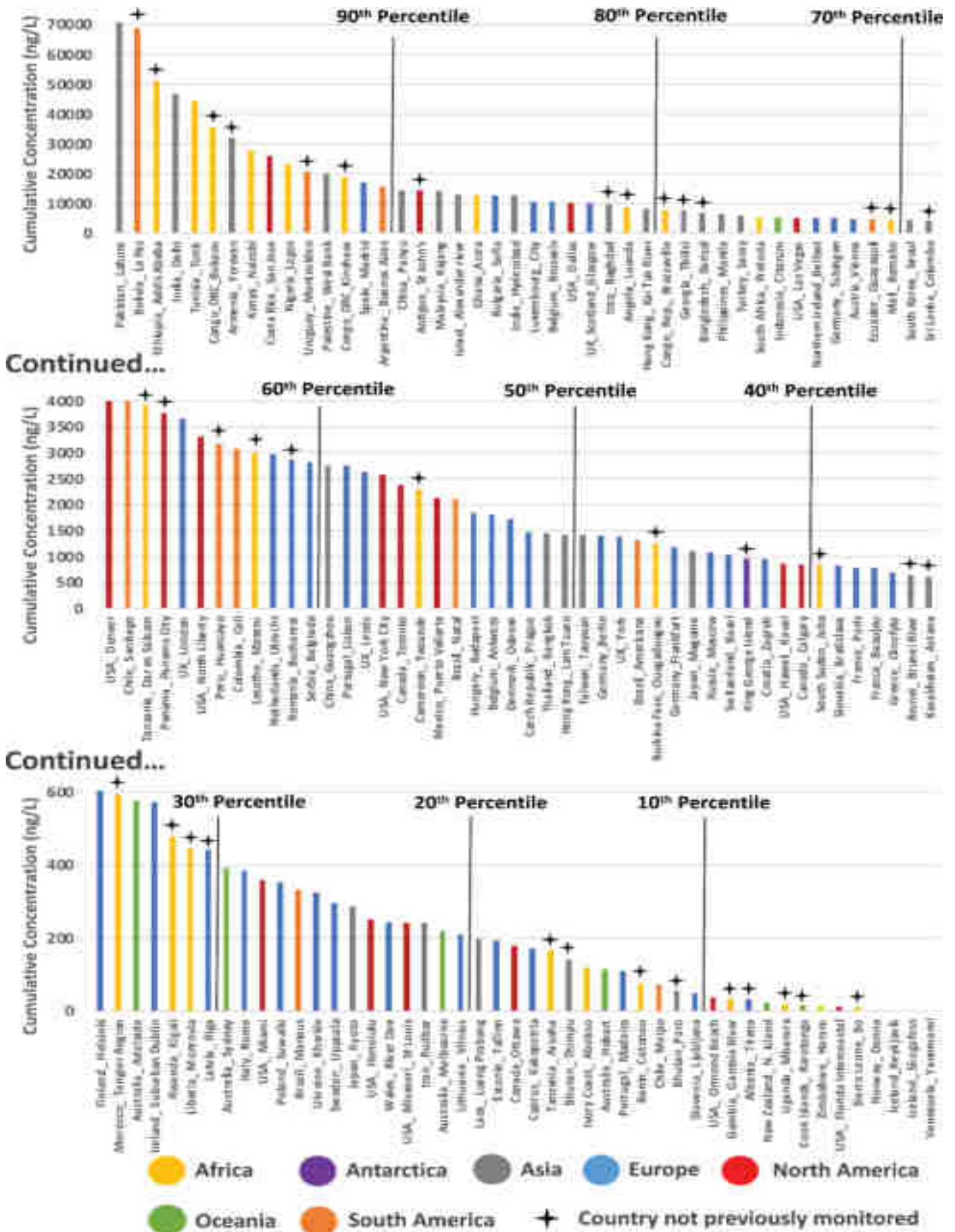


Figure 12. Concentrations cumulées de molécules pharmaceutiques actives quantifiées dans 137 campagnes représentant les bassins hydrographiques étudiés. [13]

Les raisons expliquant les contaminations élevées sont les suivantes :

- sites d'échantillonnage recevant les intrants de fabrication pharmaceutique,
- sites recevant les rejets d'eaux usées non traitées,
- sites présents dans des climats arides,
- sites de réception des camions d'évacuation de déchets d'eaux usées et décharges.

Les plus faibles contaminations s'expliquent par une faible présence anthropique, une utilisation limitée de médicaments ou par des infrastructures performantes de traitement des eaux usées.

Enfin, sur les 61 molécules recherchées, 53 ont été détectées au moins une fois. Les substances présentant les concentrations les plus élevées sont le paracétamol, la caféine, la metformine, la fexofénadine, le sulfaméthoxazole, le métronidazole et la gabapentine.

3. Eaux souterraines : une variation temporelle et géographique de la contamination par les polluants pharmaceutiques

Bien que les connaissances sur les mécanismes de transferts des molécules pharmaceutiques - et des différentes substances de façon générale - depuis les eaux superficielles vers les eaux souterraines ne soient que partielles, la présence de ces substances dans ce dernier compartiment est bien démontrée.

Le niveau d'imprégnation des eaux souterraines est très variable selon les types d'aquifères. Par exemple, les nappes alluviales ont des aquifères composés de dépôts sédimentaires non consolidés issus de l'érosion de gravier et de sable. Elles sont par conséquent en forte interaction avec les rivières sus-jacentes et ont plus de risque d'être contaminées. Au contraire, des eaux souterraines plus profondes et moins perméables seront moins exposées aux micropolluants.

A titre d'illustration à l'échelle locale, le rapport du projet Evolution de la Ressource et Monitoring des Eaux Souterraines (ERMES) [35] dévoile que des substances pharmaceutiques ont été quantifiées sur 40% des points du réseau de mesures de la nappe phréatique d'Alsace. On retrouve, entre autres, de la carbamazépine (antiépileptique/antidépresseur) sur 31,8% des points, du candésartan (antihypertenseur) et du sulfaméthoxazole (antibiotique) sur plus de 10% des points (Figure 13). La carbamazépine est retrouvée dans les eaux souterraines dans les mêmes secteurs où elle a été retrouvée avec de fortes concentrations dans les eaux superficielles, témoignant alors d'un secteur d'échange

nappe-rivière. Ces substances sont majoritairement retrouvées avec des concentrations inférieures au microgramme par litre avec 3,5% des points dépassant la valeur de 0,1 µg/L (valeur de précaution et comparative au seuil s’appliquant aux pesticides).

Au total, lors de cette campagne de mesures, 18 substances sur 36 recherchées ont été quantifiées au moins une fois. Toutefois, certaines molécules, comme la metformine, présentent une Limite de Quantification (LQ) élevée et sont par conséquent peu quantifiées bien que présentes. Afin d’appréhender le niveau de toxicité que présentent ces résidus et en l’absence de valeurs sanitaires réglementaires similaires en France, les concentrations mesurées sont comparées aux valeurs d’orientation sanitaires définies par l’agence fédérale de l’environnement allemande pour les EDCH (Eaux Destinées à la Consommation Humaine), les gesundheitlicher-orientierungswert (GOW). Les GOW ont été développées pour permettre l’évaluation de substances présentes dans l’eau potable et qui n’ont pas encore été évaluées ou seulement partiellement. Ces comparaisons montrent que seule la metformine dépasse sa valeur seuil GOW.

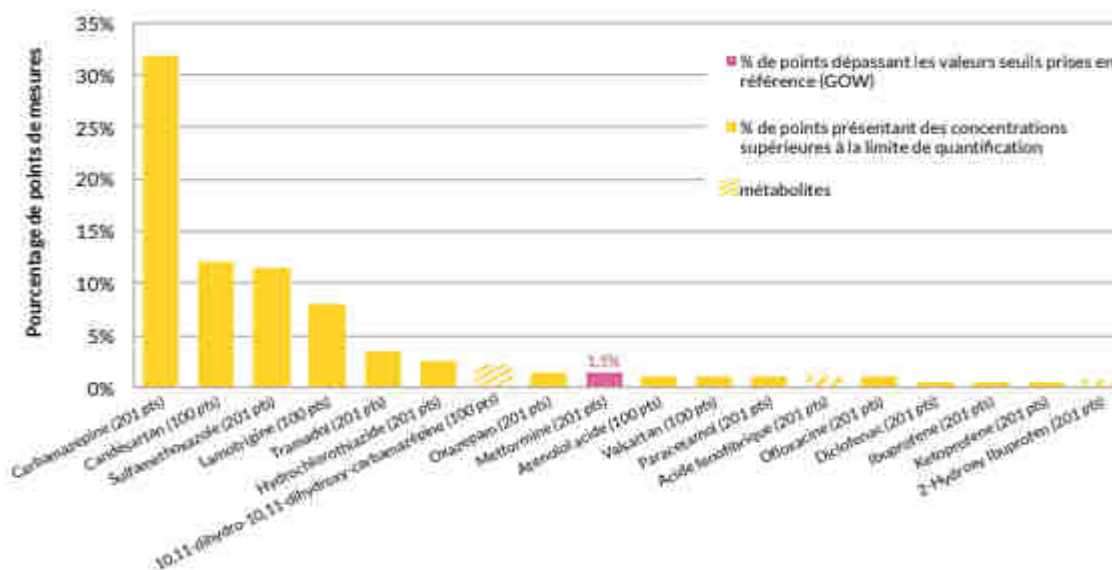


Figure 13. Fréquence de quantification et de dépassement des valeurs seuils prises en référence (GOW) pour les 18 substances pharmaceutiques recherchées et quantifiées en 2016 dans la nappe phréatique d’Alsace. [35]

Bien que les études sur la contamination des eaux souterraines soient encore peu nombreuses et très localisées [36], une campagne exceptionnelle a été lancée au niveau national en 2011 par le Ministère français de l’Ecologie, du Développement durable et de l’Energie (MEDDE), par l’Office National de l’Eau et des Milieux Aquatiques (ONEMA) et par les Agences de l’Eau régionales afin d’assurer le suivi

des polluants émergents [37]. Ainsi, ce sont 411 contaminants qui ont été recherchés dont 132 composés pharmaceutiques sur 494 sites d'eaux souterraines dans toute la France lors de 2 campagnes de mesures. Les sites sélectionnés sont représentatifs des milieux hydrogéologiques observés au niveau national (Figure 14).

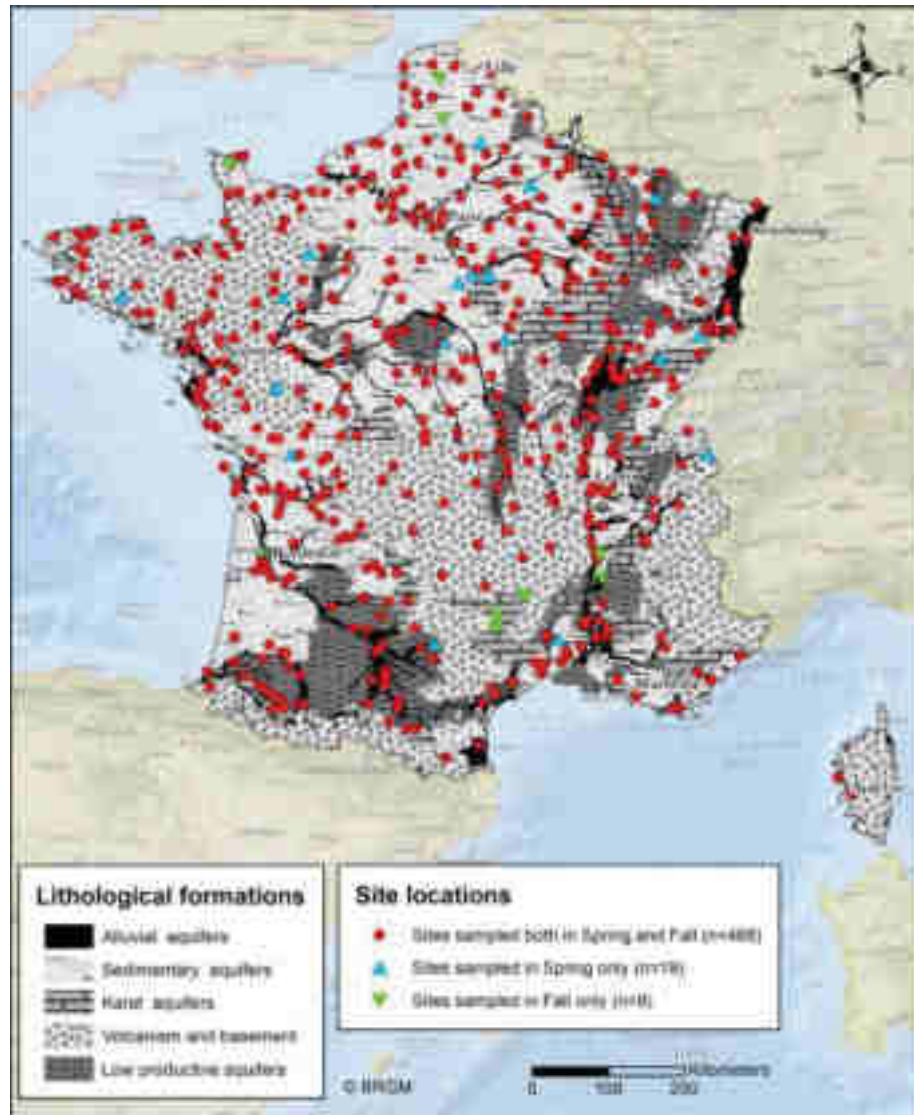


Figure 14. Emplacements et formation lithologique des sites d'échantillonnage. [37]

Les résultats de cette étude montrent que 68% des sites échantillonnés présentaient une contamination par au moins un produit pharmaceutique et que 60 substances pharmaceutiques, soit 45,8% de celles recherchées, ont été quantifiées au moins une fois. Les sites d'eau souterraine impactés par ces polluants sont d'abord ceux soumis à des pressions mixtes urbaines-industrielles (81 %), puis mixtes urbaines-agricoles (69%), agricoles (65%) et naturelles (62%).

Parmi les substances pharmaceutiques quantifiées, 13 d'entre elles l'ont été dans au moins 10 échantillons sur 954, représentant alors une fréquence de quantification supérieure à 1% (Figure 15).

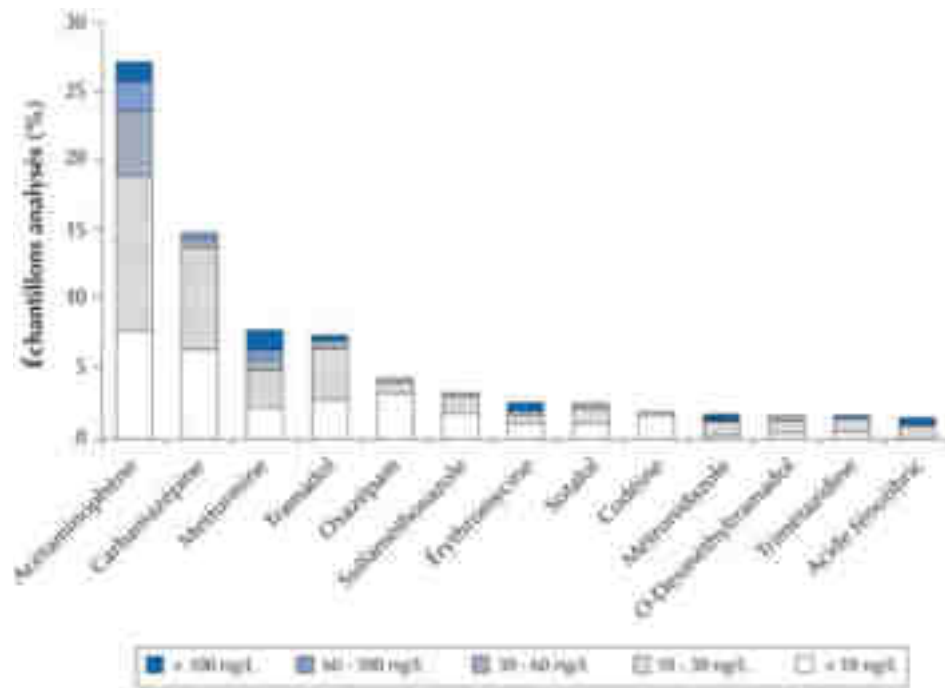


Figure 15. Fréquence de quantification et niveau de concentration des molécules pharmaceutiques quantifiées dans plus d'un pour cent des échantillons analysés. [37]

Il est à noter que les molécules pharmaceutiques quantifiées et leur concentration varient selon la période de prélèvement (printemps ou automne) et selon les sites de prélèvement (mixte urbain-industriel, mixte urbain-agricole, agricole, naturel). Par exemple, l'érythromycine est le 5^e produit pharmaceutique le plus retrouvé dans les zones agricoles alors qu'il est classé respectivement 11^e, 15^e et 28^e dans les sites urbain-agricoles, urbain-industriel et naturel. Ces différences de quantification peuvent notamment être le reflet de l'utilisation vétérinaire de cet antibiotique dans les élevages prédominants dans les zones agricoles.

4. La contamination médicamenteuse des Eaux Destinées à la Consommation Humaine (EDCH) : des données insuffisantes et des connaissances limitées

Les EDCH sont produites à partir d'eaux souterraines et/ou de surface, qui sont traitées pour être rendues potables. La moitié des foyers français sont alimentés par une eau d'origine souterraine contre 20% par une eau d'origine superficielle et 30% par une eau d'origine mixte. En fonction de sa provenance, l'eau est soumise à des traitements plus ou moins complexes. [38] Ainsi, 70% des eaux d'origine souterraine sont traitées par filtration et désinfection (ozonation puis chloration) et 65% des

eaux d'origine superficielle nécessitent des traitements plus poussés (traitement physico-chimique poussé, affinage avec charbon actif ou membranes et désinfection). Ces traitements plus poussés sont aujourd'hui encore marginaux mais pourraient à l'avenir devenir la norme. Ces eaux sont soumises à une réglementation spécifique avec des références et des limites de qualité pour des paramètres microbiologiques et chimiques. Cependant, il n'existe aucune réglementation au niveau national ou européen relative à la présence de molécules pharmaceutiques dans les EDCH. Ainsi, dans l'optique d'éventuelles actions de surveillance, la Direction Générale de la Santé (DGS) a commandé à l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire (ANSES) une campagne nationale d'occurrence des résidus de médicaments dans les EDCH.

Pour ce faire, un travail préalable de hiérarchisation des molécules pharmaceutiques à usage humain et vétérinaire a été réalisé en 2008 sur la base de calcul d'un score de criticité prenant en compte le tonnage (quantité consommée), l'activité (posologie minimale pour l'usage humain ou dose journalière admissible pour l'usage vétérinaire) et l'affinité pour l'eau (solubilité) [39].

La criticité se calcule de la façon suivante :

$$\text{Criticité} = \frac{\text{Quantité consommée}}{\text{Posologie minimale ou DJA}} \times \text{Solubilité}$$

La hiérarchisation a ensuite été affinée en prenant en compte des paramètres supplémentaires tels que le métabolisme, la dégradation dans l'environnement et la faisabilité analytique. Les listes des médicaments humains et vétérinaires ainsi que leurs métabolites à rechercher dans les eaux sont présentés en annexe 4 et 5.

Parmi les 76 substances identifiées comme étant prioritaires, 45⁷ ont pu être dosées avec des LQ de 1 à 50 ng/L et ont donc été recherchées dans l'ensemble des départements métropolitains et d'outre-mer. Ainsi, ce sont 285 échantillons d'eaux traitées qui ont été analysés dont 2/3 issus d'eaux souterraines et 1/3 issus d'eaux superficielles. Les résultats de cette campagne de mesure sont les suivants :

- 19 substances ont été détectées au moins une fois,
- 25% des échantillons sont positifs (quantification d'au moins une molécule) et comptent généralement une à quatre molécules,
- Les molécules les plus fréquemment détectées sont l'époxycarbamazépine, la carbamazépine, l'oxazépam et l'hydroxyibuprofène,

⁷ Liste des 45 molécules recherchées disponibles en annexe 6

- Plus de 90% des échantillons ont une concentration cumulée inférieure à 25 ng/L et moins de 5% en ont une supérieure à 100 ng/L,
- Globalement, les molécules retrouvées dans les eaux superficielles et souterraines sont les mêmes,
- Les eaux brutes présentent davantage de molécules que les eaux traitées [40].

Le taux d'abattement suite au traitement des EDCH permet donc de diminuer, entre autres, la quantité de substances pharmaceutiques bien que certaines persistent.

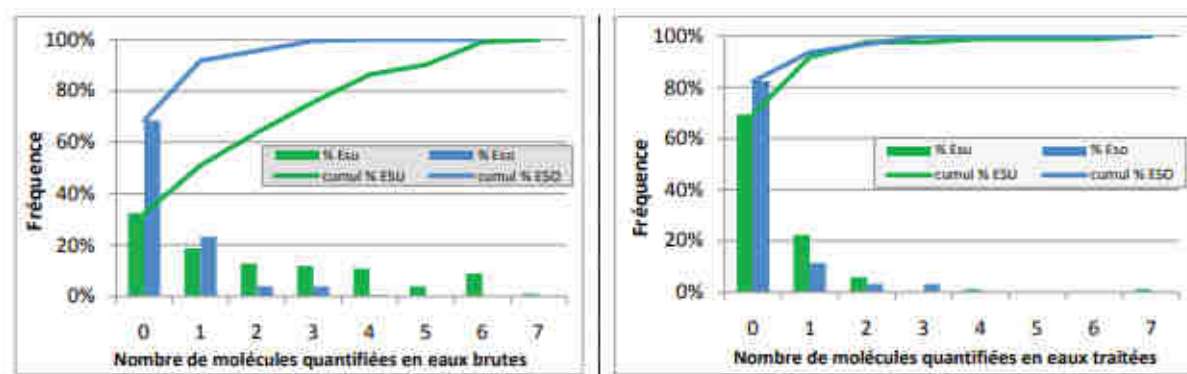


Figure 16. Nombre de molécules quantifiées en eaux brutes et eaux traitées en fonction de l'origine de l'eau (souterraine = ESO ou superficielle = ESU). [40]

Une évaluation des risques sanitaires liée à la présence de résidus de médicaments dans les EDCH a été menée par l'ANSES et a été publiée en 2013 [41]. Cette étude s'est portée sur deux molécules utilisées respectivement en médecine humaine et vétérinaire et qui ont été détectées lors de la campagne de 2008 : la carbamazépine et la danofloxacin. Cette évaluation a été réalisée selon le protocole suivant :

- exposition : identification des métabolites formés dans l'environnement, après traitement des eaux et chez l'Homme ou l'animal suivi d'une évaluation de l'exposition via les EDCH,
- effets : identification des effets toxiques critiques, des valeurs de toxicologie de référence (VTR) représentant le lien entre l'exposition et la survenue d'un effet en termes d'occurrence ou de sévérité,
- risque : détermination d'une valeur guide à partir des VTR en appliquant des facteurs d'incertitude et en prenant en compte les scénarios de consommation et le pourcentage d'exposition.

Les conclusions du comité d'experts spécialisés mettent en avant des limites à cette étude. D'une part, elles soulignent le manque de données relatives à la contamination des EDCH en France par les résidus de médicaments et leurs métabolites. D'autre part, elle met en avant le manque de données

relatives à la toxicité chronique des principes actifs, puisqu'elles sont inexistantes ou inaccessibles, rendant difficile l'établissement d'une VTR. Enfin, si des données toxicologiques existent, elles sont difficilement extrapolables aux doses mesurées dans les EDCH, nettement inférieures aux doses thérapeutiques. Malgré cela, et malgré le fait que des effets aient été démontrés chez certaines espèces aquatiques lorsque leur environnement est pollué par les médicaments, le risque lié à l'ingestion par l'homme de ces molécules présentes dans les EDCH a été jugé négligeable. Toutefois, cette évaluation réalisée sur deux molécules ne permet d'affirmer l'absence de risque lié à l'effet cocktail de l'ensemble des molécules retrouvées dans les EDCH, même à faible doses [41].

Ainsi, le niveau de connaissances portant sur la contamination des EDCH reste limité. Bien que les études ne mettent pas en évidence de danger imminent et directement lié à la présence de résidus de médicaments dans ces eaux pour l'homme, le rôle de ces derniers dans l'effet cocktail qui présente un potentiel impact sanitaire sur le long terme ne peut pas être totalement exclu.

5. La contamination médicamenteuse des eaux marines : une pollution variable résultant de la dilution des eaux continentales

Comme cela a été illustré par les précédents paragraphes, les eaux continentales sont polluées par les produits pharmaceutiques. En prenant en considération les différentes étapes de ruissellement du cycle de l'eau, c'est tout naturellement que se pose la question d'un transfert de pollution dans les eaux marines. Pourtant, en raison de la forte dilution de ces molécules dans ce grand compartiment récepteur et de l'absence de démonstration de contamination des organismes marins, les études sur les écosystèmes côtiers et marins ont été plus tardives et sont par conséquent moins nombreuses que celles réalisées sur les eaux continentales.

Soumis à des changements physico-chimiques (acidification, changement de la température), à une forte pression anthropique (50 à 60 % de la population mondiale vit en zone côtière) et à des pratiques *in situ* telles que l'aquaculture et la pisciculture, les zones côtières et le milieu marin composent un compartiment particulièrement sensible [42]. Ainsi, les polluants émis par l'Homme, dont font partie les produits pharmaceutiques, ajoutent à ce compartiment un stress supplémentaire qui doit être pris en considération.

L'étude de Arpin-Pont et al. [43] fait la synthèse de 71 articles fournissant des données sur la présence de résidus pharmaceutiques dans l'eau de mer, les sédiments et les organismes marins. Ces

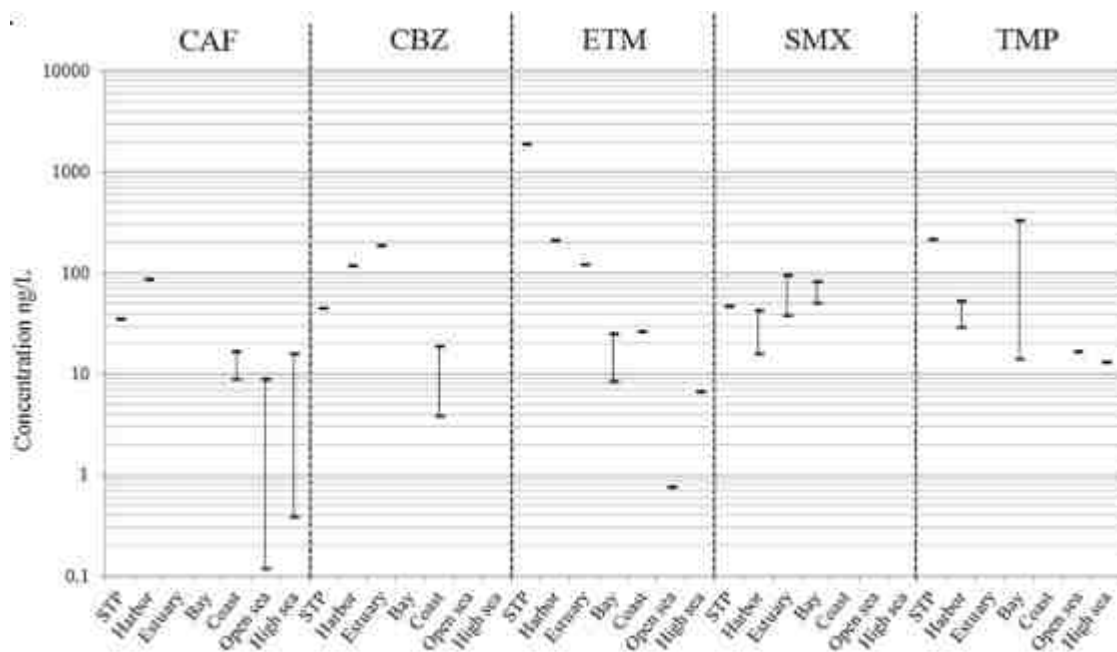
études ont été menées principalement en Asie, en Amérique du Nord, en Europe et dans des zones situées le long des côtes en ciblant un total de 196 substances pharmaceutiques. L'analyse de ces études met en exergue des observations propres au compartiment marin. En effet, les concentrations des résidus de médicaments varient selon différents paramètres. Par exemple, et comme l'on pourrait s'y attendre, la concentration de ces molécules diminue lorsque la distance par rapport à la source de pollution (émissaire de STEU, zone de rejet d'eau douce polluée, ...) augmente en raison d'une dilution plus importante. Toutefois, la concentration dépend également d'autres facteurs tels que l'hydrodynamique côtière qui peut créer des zones avec de plus fortes concentrations de produits pharmaceutiques que celles retrouvées au niveau des sources de rejet dans l'eau marine. La dilution d'une pollution ponctuelle peut varier spatialement en fonction de la profondeur, de la thermocline ou des marées. Des variations temporelles sont également identifiables selon les saisons ou les activités anthropiques avoisinantes. Ainsi, dans le compartiment marin, encore plus que dans les eaux continentales, il est complexe d'appréhender le devenir des résidus de médicaments.

Les classes de molécules les plus fréquemment recherchées et détectées sont les suivantes :

- les antibiotiques contenant de l'érythromycine, du sulfaméthoxazole et du triméthoprime,
- les antiépileptiques avec la carbamazépine,
- la caféine,
- les anti-inflammatoires avec l'ibuprofène,
- les analgésiques avec le paracétamol.

Les concentrations maximales des résidus pharmaceutiques mesurées dans l'eau de mer varient grandement, allant de l'ordre de quelques ng/L à 230 000 ng/L. La plus haute concentration a été mesurée pour le paracétamol à Marseille sur des sites de prélèvements proches d'un émissaire de STEU sans traitement secondaire et dans une zone relativement cloisonnée provoquant un faible potentiel de dilution [44].

Comme expliqué précédemment, de nombreux facteurs interfèrent et influencent les concentrations de ces molécules. Toutefois, des concentrations moins élevées sont observables pour les échantillons prélevés dans des zones de moindre pression anthropique et où un effet de dilution est présent comme en haute mer. L'influence de la distance par rapport à la source de pollution est illustrée par le graphique ci-dessous.



Jiang et al., 2014; Kneec et al., 2010; Liang et al., 2013; Minh et al., 2009; Na et al., 2013; Togola and Budzinski, 2008; Weigel et al., 2002, 2004; Wille et al., 2010; Zhang et al., 2012, 2013a, 2013b

Figure 17. Plages de concentrations de la caféine (CAF, carbamazépine (CBZ), de l'érythromycine (ETM), du sulfaméthoxazole (SMX), et du triméthoprime (TMP) à différents sites d'échantillonnage dans l'eau de mer : STP, port, baie, côte, pleine mer et haute mer. [42]

Ainsi, l'eau de mer est également contaminée par les produits pharmaceutiques bien que les concentrations soient moins importantes que celles mesurées dans les eaux de surface continentales. Ce constat étant fait, se pose alors la question de la présence de ces substances dans les compartiments environnementaux étroitement liés à celui de l'eau marine tels que les sédiments et la faune marine.

6. Les sédiments estuariens et marins : une pollution pharmaceutique peu prédictible

Les sédiments sont composés de fines particules en suspension dans l'eau qui finissent par se déposer, sous l'effet de la pesanteur, en couches successives. Selon la capacité de sorption des molécules dépendant de leurs propriétés physicochimiques ($\text{Log } K_{ow}$ ⁸, $\text{p}K_a$ ⁹), de la composition des sédiments (capacité d'échange cationique (CEC), teneur en matière organique et en argiles) et de l'emplacement et des caractéristiques des sites étudiés (topographie, conditions hydrauliques), les sédiments sont plus ou moins contaminés par les polluants dont font partie les résidus de médicaments [42]. Ainsi, les sédiments peuvent constituer des réservoirs de produits pharmaceutiques et être une source de contamination

⁸ Mesure de la solubilité différentielle (hydrophilie, lipophilie) : coefficient de partage octanol/eau.

⁹ Mesure de la force de l'acidité. Plus l'acide est fort, plus le $\text{p}K_a$ est petit.

secondaire de l'eau marine par libération de ces substances en fonction des changements des conditions environnementales.

D'après Gaw et al. [45], qui recense 22 études rapportant des concentrations de produits pharmaceutiques dans les sédiments estuariens et marins depuis les années 2000, 62 produits pharmaceutiques et de transformation ont été détectés. Le 17 α -éthynylestradiol était la substance pharmaceutique la plus fréquemment retrouvée - présente dans 9 études sur 22 - et disposait également de la concentration la plus élevée, atteignant alors 129,8 ng/g. De façon plus générale, la famille la plus fréquemment identifiée est celle des antibiotiques, suivie de celle des antihypertenseurs.

Comme cela été évoqué en début de cette partie, les concentrations de ces molécules peuvent varier selon différents facteurs. Par exemple, des antibiotiques tels que la tylosine, l'érythromycine et la spiramycine peuvent être retrouvés avec des concentrations entre 0,4 et 2,9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ alors que la concentration de l'oxytétracycline retrouvée autour des fermes aquacoles est plus élevée avec par exemple des valeurs comprises entre 0,1 et 4 mg/kg [11]. Le niveau de pollution de ce compartiment est donc difficilement prédictible et reproductible dans l'espace et dans le temps en raison de la diversité des facteurs endogènes et environnementaux des substances.

7. Les organismes aquatiques : une contamination pharmaceutique ubiquitaire et variable en fonction des espèces

L'omniprésence des résidus pharmaceutiques dans le milieu aquatique ayant été démontrée, des études complémentaires recherchant la présence de ces substances dans les organismes aquatiques ont été réalisées. Ainsi, de nombreuses études ont démontré que les molécules médicamenteuses peuvent être absorbées et accumulées par le biote aquatique. Par conséquent, la compréhension des systèmes de bioaccumulation de ces substances est primordiale afin d'appréhender les risques potentiels sur la santé des écosystèmes.

L'étude de Huerta et al. [46], démontre la présence de 13 produits pharmaceutiques (sur 20 analysés) dans des filets de poissons sauvages prélevés dans 25 sites fluviaux pollués aux Etats-Unis, en aval de STEU (Figure 18). Dans cette étude, les produits pharmaceutiques ont des concentrations généralement inférieures à 10 ng/g, ce qui est en accord avec des résultats d'études antérieures menées aux Etats-Unis ou en Europe.

Concentrations (ng/g, dry weight) of pharmaceuticals in fish fillet composites

Therapeutic Family	Compound	SD	Max Conc. *	Max Conc.	# Detected [†]	Fish Species	
Anti-inflammatories	Diclofenac	0.2	0.7	0.7	1	White sucker	
	Ibuprofen	0.2	--	--	0	--	
Antibiotics	Gentamicin	0.1	--	--	0	--	
	Streptomycin	0.1	7.5	4	2	Channel catfish White sucker	
β-Blockers	Atenolol	0.2	--	--	0	--	
	Carvedilol	0.2	--	--	0	--	
	Metoprolol	0.2	--	--	0	--	
	Nebivolol	0.2	2.9	2.9	2	Channel catfish White sucker	
	Propranolol	0.2	3.4	3.4	1	Smallmouth bass	
Diuretics	Furosemide	0.2	25.4	37.8	2	Smallmouth bass Yellow perch	
	Hydrochlorothiazide	0.2	0.9	1.5	3	Channel catfish Common snook Largemouth bass	
Psychotropic drug	Lithium	0.1	3	4.2	4	Smallmouth bass Largemouth bass Yellow perch White sucker	
	Clonidine	0.1	4.2	3.4	3	Smallmouth bass Yellow perch White sucker	
	Clonazepam	0.1	1.9	1.9	1	Common snook	
	Fluoxetine	0.1	--	--	0	--	
	Zolpidem	0.1	0.7	2.5	5	Smallmouth bass Largemouth bass Channel catfish Brooksilverside	
	Levetiracetam	0.1	--	--	0	--	
	Permethrin	0.1	15.1	17.1	1	White sucker	
	Verapamil	0.1	4.0	22.8	11	Smallmouth bass Largemouth bass Channel catfish Brooksilverside Common snook Spotted bass	
	Hormones	17β-estradiol	0.2	5.4	4.5	7	White sucker Channel catfish

* Detected out of 25 species
-- Not detected
† Detected only with positive samples

Figure 18. Tableau des concentrations (ng/g, poids sec) de produits pharmaceutiques dans les composites des filets de poissons prélevés sur les 25 sites étudiés. [46]

L'accumulation de ces contaminants dans les organismes des poissons résulte de différents facteurs. Les propriétés physico-chimiques des substances jouent un rôle dans la contamination des organismes mais ne suffisent pas à l'expliquer à elles seules. Par exemple, la teneur en lipides des poissons (plus la teneur en lipides est élevée, plus la capacité à stocker des molécules hydrophobes sera élevée), leur taille (un grand poisson possède un taux d'élimination plus lent qu'un plus petit poisson), ou encore leur stade de vie sont autant de paramètres qui influencent ce phénomène [46]. Aussi, en plus de la voie de contamination directe à partir de l'eau environnante, d'autres voies de contamination sont probables telles que celles relatives au régime alimentaire et à la position dans la chaîne trophique. Bien que ces derniers soient envisagés comme étant des paramètres qui pourraient expliquer des taux de contamination plus ou moins élevés, il existe encore peu d'informations sur leur degré d'influence. Néanmoins, il est aujourd'hui connu que les poissons prédateurs contiennent les concentrations les plus élevées de métaux lourds en raison de leur position dans la chaîne alimentaire et l'on peut donc s'interroger sur une extrapolation possible pour les résidus de médicaments. Enfin, la présence de certains métabolites dans les organismes peut résulter d'une métabolisation au sein même de l'organisme du poisson.

L'étude de Rojo et al. [47] menée sur la présence de 17 produits pharmaceutiques dans 3 poissons caractéristiques du Bassin du Rio de la Plata (un fleuve très pollué) avec des habitudes alimentaires différentes confirme ces observations. Les 3 poissons étudiés sont *P. lineatus* (détritivore), *M. obtusidens*, (omnivore) et *S. brasiliensis* (piscivore). Les molécules les plus fréquemment retrouvées (> 50%) sont l'aténolol et la carbamazépine avec des taux de concentration inférieurs à 1 mg/kg de poids humide. D'autres molécules comme l'hydrochlorothiazide, le métoprolol, la venlafaxine, le propranolol, la codéine et la 2-hydroxycarbamazépine ont été détectées plus rarement mais avec des concentrations maximales plus élevées comprises entre 1 et 10 mg/kg. Des schémas d'accumulation différents ont été retrouvés chez les 3 espèces, tant qualitativement que quantitativement. L'espèce la plus contaminée, en termes de nombre et de concentration, était *M. obtusidens*. Cela peut notamment s'expliquer par l'augmentation de la consommation d'un organisme benthique par *M. obtusidens*, la moule exotique *Limnoperna fortunei* depuis les dernières décennies. En effet, les moules sont des organismes pouvant être utilisés comme des bioindicateurs puisqu'elles ont une forte capacité d'accumulation de résidus pharmaceutiques [48]. La consommation de ces moules pourrait contribuer à expliquer le niveau élevé de résidus pharmaceutiques retrouvés chez leurs prédateurs. Par ailleurs, une forte accumulation de métoprolol a été détectée chez *S. brasiliensis* (piscivore) et chez *M. obtusidens* (omnivore) donc on peut en déduire que la consommation de petits poissons et d'invertébrés pourrait être une voie de contamination possible par cette molécule. Enfin des variations de contamination en fonction du périmètre géographique ont été observées pour la carbamazépine et l'aténolol chez *M. Obtusidens* et *P. lineatus* avec des concentrations plus élevées à proximité de l'estuaire du Rio de la Plata.

En complément de ces observations portées sur le biote d'eau douce, Alvarez-Munoz et al. [48] ont étudié la contamination des organismes marins que l'on retrouve dans la consommation humaine tels que des macroalgues, des bivalves et des poissons. Cette étude a été menée dans plusieurs sites proches de sources de contamination (rejets d'eaux usées, ports maritimes, aquaculture, pêche) en Europe, à savoir en Norvège, en Italie, au Portugal, en Espagne et au Pays-Bas. Les résultats montrent la présence de 4 composés pharmaceutiques sur 35 recherchés dans les macroalgues. Le métoprolol, le diazépam et l'azithromycine ont été détectés chez *S. latissima* et *L. digitata* et du propranolol a également été détecté chez *L. digitata*. Ces 4 composés avaient des niveaux inférieurs à la limite de quantification. Chez les bivalves, 16 composés pharmaceutiques sur 23 ont été détectés, dont 14 avec un taux supérieur à la limite de quantification variant entre 0,8 ng/g en poids sec pour l'alprazolam dans les huîtres du delta de l'Ebre (Espagne) et 36,1 ng/g en poids sec de venlafaxine dans les moules du delta du Pô (Italie). Enfin, en ce qui concerne les échantillons de poissons, 10 composés pharmaceutiques sur 20 ont été détectés chez *L. aurata* et *P. flesus* avec des taux inférieurs à la limite de quantification.

Pour conclure cette partie sur la contamination du milieu aquatique par les résidus pharmaceutiques, il est démontré que :

- les sources de contamination sont multiples : ponctuelles (aquaculture, rejets d'industries et autres) et diffuses (rejets après consommation humaine et animale, médicaments non utilisés jetés dans les ordures ménagères et les toilettes),
- l'ensemble des compartiments aquatiques et des organismes vivants sont susceptibles d'être contaminés par voie directe (contamination de l'organisme via l'eau environnante) ou indirecte (contamination via l'alimentation),
- les taux de contamination sont inférieurs aux posologies utilisées chez l'humain.

Mais qu'en est-il de la contamination du milieu terrestre ? Et qu'en est-il des effets que provoque cette contamination sachant que certains organismes sont exposés de façon continue durant tout leur cycle de vie et sur plusieurs générations ? Ces éléments sont traités dans les sections suivantes.

B. Résidus des médicaments dans l'environnement : contamination du milieu terrestre

Le milieu terrestre est également soumis à la pollution pharmaceutique par différents canaux avec par exemple la consommation de médicaments par les animaux d'élevage suivi du rejet des excréta au niveau des sols ou bien avec l'épandage des boues résiduelles d'épuration contenant des substances pharmaceutiques. On peut alors se poser la question de la dissémination de ces substances chez d'autres animaux terrestres et dans des végétaux.

1. La pollution pharmaceutique des sols : une réalité résultant de l'épandage des boues de STEP et des excréta des animaux terrestres traités

a) L'épandage des boues de station d'épuration : une source de contamination des sols par les résidus de médicaments

Comme décrit précédemment, certaines molécules peuvent être adsorbées sur les boues utilisées lors du processus de traitement des eaux usées. Dans l'Union Européenne, ce sont environ 15 millions de tonnes de boues (en matière sèche) qui sont produites en une année, et 40% d'entre elles sont utilisées à des fins agricoles [49]. La revue de littérature de Mejias et al. [49] fait état des recherches récentes sur

la présence de résidus pharmaceutiques dans les boues d'épuration. Dans les boues primaires¹⁰ et secondaires¹¹, les cinq classes pharmaceutiques les plus fréquemment mesurées et avec les concentrations les plus élevées sont dans l'ordre décroissant : les antimicrobiens, les antibiotiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les antidépresseurs et les antidiabétiques. Globalement, les concentrations retrouvées dans les boues primaires et secondaires sont de l'ordre de quelques nanogrammes à plusieurs milliers de nanogrammes par gramme de matière sèche. Les facteurs déterminant la quantité de polluants retrouvés dans ces boues sont le taux de concentration de ces polluants dans les eaux usées entrant dans la STEU, mais également les interactions hydrophobes entre la substance pharmaceutique et la matière organique de la boue. Toutefois, certains composés hydrophiles peuvent également être adsorbés sur les boues via la formation de complexes ou via les interactions électrostatiques entre un groupe fonctionnel polaire présent sur la substance et la matière organique.

Dans les STEU, à la suite des premières étapes, les boues sont stabilisées par une digestion anaérobie (méthanisation) ou aérobie, qui permettent, chacune à leur façon, de diminuer les concentrations de différentes substances pharmaceutiques. La méthanisation est un procédé qui permet de produire du biogaz grâce à la transformation de matière organique en méthane par fermentation naturelle sous l'action de micro-organismes, en l'absence d'oxygène. Certaines STEP, comme c'est par exemple le cas en Alsace à Herbsheim, Weyersheim ou la Wantzenau, sont associées à une unité de méthanisation pour convertir une partie de leurs rejets solides en biogaz et en électricité [50]. Bien que la méthanisation soit relativement bien développée, les performances de traitement des résidus pharmaceutiques par ce procédé ne sont pas encore bien connues. Il semblerait néanmoins que ce procédé de traitement permette d'éliminer une partie des produits pharmaceutiques et des métabolites par biotransformation et adsorption, avec un rendement annuel avoisinant les 30% [51] [52]. Différents paramètres interviennent dans ce processus mais il semblerait que la température n'ait pas d'impact réel sur la réduction de ces résidus. En effet, des méthanisations avec des réacteurs thermophiles (55°C) ou mésophiles (38°C) produisent des effets similaires sur la dégradation des micropolluants. [52]

Les produits finaux des processus de digestion, que sont les boues séchées et compostées, présentent des concentrations de substances pharmaceutiques diminuées en raison des actions de photodégradation, de minéralisation, de dilution et d'une longue période de maturation des déchets organiques. Les concentrations les plus élevées observées dans cette matrice de boues sont de l'ordre de plusieurs milliers de µg/kg de matière sèche. Ces boues étant ensuite épandues pour amender les champs,

¹⁰ Les boues primaires sont le résultat d'une séparation physique des matières en suspension par décantation.

¹¹ Les boues secondaires sont le résultat d'un traitement biologique qui a pour effet de réduire la matière organique restant dans les boues primaires. Elles sont obtenues suite à l'action de micro-organismes agissant en présence d'oxygène dissous.

il est alors nécessaire de se questionner quant à la présence de produits pharmaceutiques dans le sol après l'épandage.

La synthèse réalisée par Mejias et al [49] montre que les produits pharmaceutiques détectés avec les concentrations les plus élevées sont les antimicrobiens et les antibiotiques avec respectivement 1200-3000 ng/g de matière sèche (triclosan et triclocarban) et 50-550 ng/g de matière sèche (fluoroquinolone). Les différentes concentrations mesurées des substances médicamenteuses sont représentées dans la figure 19.

Enfin, une étude menée par Ivanova et al. [53] sur la présence de 93 produits pharmaceutiques, drogues illicites et leurs métabolites dans les boues d'épuration stabilisées provenant de 5 STEU, estime que la charge annuelle sur le sol de la République slovaque pourrait atteindre plusieurs centaines de kilogrammes de substances médicamenteuses avec un maximum de 120 kg/an pour la fexofénadine et 29 kg/an pour le vérapamil. Ces calculs ont été réalisés en considérant le pire des cas, soit en considérant l'absence de dégradation des substances entre la production des boues et l'épandage.

Une fois présents dans le sol, le devenir des résidus de médicaments dépend de nombreux paramètres. Certains, comme le triclocarban, le diphenhydramine ou la fluoxétine ont une forte persistance avec absence de dissipation sur 3 ans [17]. D'autres, comme le triclosan ont des persistances plus faibles avec une demi-vie de 182-193 jours. Les persistances des résidus médicamenteux peuvent varier en fonction de caractéristiques de la molécule mais aussi en fonction des caractéristiques du sol (humidité, pH, carbone organique total¹², teneur en argile, matière organique dissoute) et de leurs interactions. Aussi, une mobilité élevée dans les sols peut entraîner une contamination des eaux souterraines et des plantes [49].

¹² Carbone Organique Total (COT) : Quantité totale de matière organique exprimée en carbone (mg/L) contenue dans une solution.

PhAC	Measured concentration (ng/g dm)	Predicted concentration (ng/g dm)
Ciprofloxacin	350-400 after 8 months sludge application	3.5-3.6 0.17
	270-280 after 21 months sludge application	
	450 (2.5 cm depth)	
	542 (day 0) - 390 (day 294) <LOQ-8.7 (soil amended with composted sludge)	
Norfloxacin	320-290 after 8 months sludge application	0.8-5.5 0.36
	270-300 after 21 months application	
	230 (2.5 cm depth)	
	50 (day 0 in a mesocosm experiment) <LOQ-9.4 (soil amended with composted sludge)	
Ofloxacin	470 (day 0) - 267 (day 294)	5.2-8.0 0.23
	5.3-8.6 (soil amended with composted sludge)	
Trimethoprim	364-2.15 (no amended experiment) n.d. - 0.64	
Azithromycin	30 (day 0 in a mesocosm experiment)	0.39
Clarithromycin		0.18
Sulfamethoxazol		0.03
Tetracycline		0.28
	20 (day 0 in a mesocosm experiment)	0.28
Oxytetracycline		0.23
Doxycycline	15 (day 0 in a mesocosm experiment)	0.28
Triclosan	1715 (day 0)	
	833	
	10,900	
	14,000	
Tributyltin	2715	
	4840	
	8000	
Diclofenac		0.37
Paracetamol		0.23
	18.7	
	24	
Ibuprofen		0.57
	61.5	
	730	
Naproxen		8
	6	
	470	
Acetylsalicylic acid		0.38
Salicylic acid		0.52
Propranolol		0.069
Metoprolol		0.12
Carbamazepine	0 (day 0 in a mesocosm experiment) <LOQ-0.2 (soil amended with composted sludge) 0.7-1.4 (no amended experiment) 103 9	0.1-0.3
		0.08-0.15 0.17
Tertraline		0.28
Fluoxetine	10 (day 0 in a mesocosm experiment)	
Venlafaxine		0.15
Miconazole	60 (day 0 in a mesocosm experiment)	
Diphenhydramine	40 (day 0 in a mesocosm experiment) <LOQ-40 (sludge amended field)	
Metformin		0.35
Gesfibrozil	30 (day 0 in a mesocosm experiment) 57 24	
Caffeine		0.14 0.16-0.48 0.14
17 α -Ethinylestradiol		0.03-0.08
17 β -estradiol		0.12-0.47
Estril		0.07
Estrone	0.25-0.41 (sludge amended soils)	
Diethylstilbestrol	<LOQ-0.4 (sludge amended soils)	
Mestranol	0.16-0.21 (sludge amended soils)	
Diethylstil	0.98-1.3 (sludge amended soils)	

Figure 19. Tableau des concentrations des produits pharmaceutiques retrouvés dans les sols amendés par les boues d'épuration. [49]

a) Les excréta des animaux d'élevage : une source de contamination directe des sols par les résidus de médicaments

Les sols peuvent également être contaminés par l'épandage de fumiers¹³, de purins¹⁴ ou de lisiers¹⁵ produits à partir d'excréta d'animaux qui ont été traités par des médicaments vétérinaires [11].

Parmi les substances pharmaceutiques souvent utilisées dans les élevages, à des fins curatives, préventives ou de "performances", on retrouve notamment les antiparasitaires, les antibiotiques, les anti-inflammatoires, les analgésiques et les hormones. En effet, les antibiotiques peuvent être utilisés afin de favoriser la croissance (utilisation de doses sous thérapeutiques), améliorer la productivité ou pour prévenir des infections microbiennes. Li et al. [54] ont étudié la présence de 24 antibiotiques et 4 hormones oestrogéniques dans les fumiers issus de 71 parcs d'engraissement pour animaux dans le nord de la Chine. Les résultats montrent que ces molécules sont omniprésentes avec des concentrations pouvant aller jusqu'à 543 445 µg/kg de fumier (44 568 µg/kg en moyenne) pour les antibiotiques et jusqu'à 249,8 µg/kg de fumier (24,78 µg/kg en moyenne) pour les hormones. Aussi, ils ont observé des quantités de substances pharmaceutiques variables selon les élevages. Pour les antibiotiques, l'ordre croissant de contamination du fumier en fonction des animaux d'élevages est le suivant : produits laitiers < bœuf < poulet < porc ; alors que les oestrogènes sont en quantité supérieure dans le fumier des élevages de poulet puis de produits laitiers et en quantité moindre dans les fumiers d'élevage de bœuf et de porc. Cette variation de contamination des fumiers et lisiers en fonction des élevages est également démontrée par Gros et al. [55] qui ont étudié la présence de 34 composés pharmaceutiques dans le fumier de bovins laitiers et de lisier de porc. En effet, 5 composés sur 34 sont retrouvés dans le fumier de bovins laitiers (avec des concentrations allant de 18 à 85 µg/kg de poids sec) contre 14 sur 34 dans le lisier de porc. Par ailleurs, les concentrations des résidus pharmaceutiques retrouvés dans la fraction liquide du lisier de porc était très inférieure aux concentrations de la fraction solide avec respectivement des variations entre 0,77 et 51 µg/L et 4,6 à 7 500 µg/kg de poids sec.

De la même façon que dans les boues d'épuration, les molécules présentes dans les fumiers peuvent, au cours du temps de stockage nécessaire à la production de ces engrais agricoles, subir des modifications les rendant plus ou moins actives. L'étude de Rakonjac et al. [56] a examiné l'utilisation

¹³ Mélange plus ou moins fermenté de litières et de déjections animales, utilisé comme amendement et comme engrais organiques.

¹⁴ Fraction liquide qui s'écoule du fumier mis en tas, composée des urines des animaux et d'eau et qu'on utilise comme engrais.

¹⁵ Mélange, sous forme liquide, des excréments et des urines des bovins, porcins et ovins, avec quelques débris de fourrage et peu ou pas de litière, et destiné à servir d'engrais.

de molécules pharmaceutiques vétérinaires aux Pays-Bas entre 2015 et 2018 dans quatre secteurs d'élevage (vaches laitières, veaux de boucherie, truies et porcs à l'engrais). Durant les six mois de stockage du lisier avant épandage, les concentrations de substances pharmaceutiques vétérinaires présentes pouvaient diminuer entre 10 et 98% selon la molécule.

Aussi selon les méthodes d'épandage et selon les caractéristiques des substances et de l'environnement dans lequel elles sont, les molécules ont une capacité de migration plus ou moins forte vers les eaux souterraines et de surface.

2. La contamination pharmaceutique de la faune terrestre non-cible

Bien que la consommation de produits pharmaceutiques puisse être volontaire comme c'est le cas chez les humains, les animaux d'élevage ou les animaux de compagnie, il n'est pas rare que des espèces animales terrestres non cibles soient involontairement contaminées par ces substances.

Les animaux se nourrissant de fumier, comme c'est le cas des vers, des oiseaux ou des insectes, peuvent être contaminés par cette pollution invisible [11]. Certaines populations d'insectes coprophages sont notamment impactées par des antiparasitaires utilisés pour les animaux d'élevage et majoritairement éliminés par voie fécale sous forme native ou métabolisée. En effet, de nombreuses études ont mis en évidence la toxicité de certaines molécules appartenant à la famille des avermectines pour les diptères et les coléoptères coprophages [57].

D'autres espèces, notamment les charognards aviaires, sont également impactées de par leur consommation de carcasses de bétail préalablement traitées. Herrero et al. [58] ont démontré la présence d'anti-inflammatoires non stéroïdiens chez les carcasses de bétails et qui ont par conséquent été retrouvées également dans les tissus des carcasses de charognards de la péninsule ibérique. Ces observations ont également été faites au niveau du sous-continent indien.

Les effets que provoquent les substances pharmaceutiques sur la faune terrestre non cible sont détaillées dans la partie III.B.

3. Les plantes : une capacité d'absorption des substances pharmaceutiques présentes dans les sols

La flore terrestre est-elle aussi touchée par la pollution pharmaceutique, notamment lorsque son sol est amendé par des substrats (fumiers, biosolides, eaux usées, ...) contenant de telles substances ? En effet, diverses études ont mis en lumière l'absorption de produits pharmaceutiques utilisés en médecine humaine et vétérinaire par les plantes. Carter et al. [59] ont par exemple étudié le devenir et l'absorption de ces substances par les végétaux. Les résultats ont alors révélé la détection de cinq substances (carbamazépine, diclofénac, fluoxétine, propranolol, triclosan) sur six recherchées dans les tissus de deux végétaux : le radis *Raphanus sativu* et du ray-grass *Lolim perenne*. Ils ont, entre autres, quantifié la carbamazépine à hauteur de 52 µg/g dans le radis et 33 µg/g dans le ray-grass. Le caractère hydrophile de la substance, ses propriétés chimiques (ionisation), les caractéristiques du milieu (pH) et les variétés de plantes sont autant de facteurs qui influencent la capacité d'absorption de ces produits.

D'autres recherches ont également permis de mettre en évidence ces observations chez d'autres plantes. C'est par exemple le cas de l'étude expérimentale menée par Boxall et al. [60] qui a démontré que le florfenicol, le lévamisole et le triméthoprimé présents un le sol enrichi s'accumulaient dans les plants de laitues, tandis que le diazinon, l'enrofloxaciné, le florfenicol et le triméthoprimé étaient détectés dans les racines des carottes. Wu et al. [61] ont étudié la capacité d'accumulation d'une vingtaine de produits pharmaceutiques et de soin de personnels, présents dans les eaux usées, dans quatre légumes : laitues, épinards, concombres, poivrons. L'expérimentation a montré que certaines substances ont tendance à s'accumuler davantage au niveau des racines (triclocarban, fluoxétine, triclosan, diazépam), tandis que d'autres présentent un tropisme orienté vers les feuilles (méprobamate, primidone, carbamazépine, dilantine, diuron). L'absorption racinaire des composés neutres est positivement liée au $\log P_{\text{octanol/eau}}$ ajusté au pH, c'est-à-dire au $\log D_{\text{octanol/eau}}$ dont la formule est présentée ci-dessous. Cela était certainement la conséquence de l'adsorption à la surface des racines. A contrario, le transfert des racines vers les feuilles est corrélé négativement au $\log D_{\text{octanol/eau}}$ ce qui suggère un transport régulé par l'hydrophilie.

$$\log D_{\text{acides}} = \log P + \log \left[\frac{1}{1+10^{pH-pKa}} \right] \quad \text{et} \quad \log D_{\text{bases}} = \log P + \log \left[\frac{1}{1+10^{pKa-pH}} \right]$$

A ce stade de mon exposé, il est démontré que les composés pharmaceutiques et leurs dérivés sont omniprésents tant dans l'environnement que dans les organismes vivants, aussi bien aquatiques que

terrestres. Les quantités mesurées sont très majoritairement inférieures aux doses thérapeutiques connues pour induire des effets physiologiques, ce qui laisse supposer qu'une exposition aiguë est peu probable. Toutefois, la préoccupation majeure réside dans la chronicité de notre exposition et de celle des autres vivants du fait de la capacité d'accumulation et de persistance de certains de ces composés aussi bien dans les organismes que dans les matrices environnementales.

Aussi, le mélange de toutes les substances auxquelles nous sommes soumis quotidiennement et leur capacité à interagir entre elles complique ardemment l'identification de substances responsables de certains effets. L'accumulation progressive des composés pharmaceutiques au fil du temps nécessite de considérer non seulement les effets à court terme mais aussi les répercussions à long terme sur la santé humaine et environnementale.

La section suivante aborde spécifiquement certains exemples de molécules médicamenteuses pour lesquelles des liens de causalité ont été clairement établis, fournissant ainsi des éclaircissements sur les impacts concrets de la pollution pharmaceutique sur la biodiversité.

II. Effets et conséquences de l'omniprésence des résidus médicamenteux dans l'environnement

Le danger que représente une substance pour un organisme est lié aux caractéristiques de cette substance. En toxicologie, le risque est la conséquence d'un danger auquel un organisme est exposé. Cette partie se réfère aux effets connus et observés de certaines substances sur des organismes afin d'appréhender les risques imputés à la pollution pharmaceutique.

A. Effets de la pollution pharmaceutique sur la faune aquatique

Comme cela a été démontré précédemment, la faune aquatique est soumise quotidiennement à de multiples substances médicamenteuses. Dans certains cas, l'exposition à une ou plusieurs substances est identifiée comme étant clairement responsable d'effets survenus sur des organismes. Ces effets sont présentés ci-après.

1. Les effets de perturbation endocrinienne chez la faune aquatique induits par les œstrogènes

Ainsi, un des effets largement étudié et documenté est celui de la perturbation endocrinienne provoquée par l'exposition chronique aux œstrogènes chez certaines populations de poissons. Ces œstrogènes sont notamment contenus dans certaines pilules contraceptives, bien que la majorité des œstrogènes totaux retrouvés dans l'environnement proviennent des élevages via l'excrétion par le bétail, les porcs en particulier [62].

Les œstrogènes jouent un rôle majeur dans le développement sexuel des poissons femelles. Ils peuvent également perturber le développement sexuel des poissons mâles car, comme tous les vertébrés, ils conservent phylogénétiquement les récepteurs aux œstrogènes qui induisent potentiellement des effets lorsque l'organisme est soumis aux œstrogènes. En conséquence, des cas de féminisation de poissons mâles sauvages exposés aux effluents d'eaux usées ont été observés en Europe, en Amérique et en Asie, des effets clairement attribués à la présence d'œstrogènes - naturels et de synthèse - présents dans les effluents [63]. Chez les sujets initialement mâles qui ont subi une féminisation, on peut notamment observer :

- la présence du précurseur de la vitellogénine dans le sang. Cette protéine n'est normalement pas produite par les poissons mâles. La vitellogénine est synthétisée par le foie des poissons ovipares en réponse à la stimulation de l'oestradiol puis est acheminée jusqu'à l'ovaire via le sang et est ensuite endocytée par les ovocytes pour former le jaune de l'œuf [64].
- la présence d'ovocytes en développement dans des gonades à prédominance masculine et/ou des canaux reproducteurs intersexués. Nolan et al. [65] ont observé ce phénomène chez le gardon *Rutilus rutilus* vivant dans les eaux britanniques. Ils décrivent notamment différents stades d'intersexes : la forme la plus courante et la moins prononcée d'intersexe est la distribution multifocale (ovocytes dispersés dans le tissu testiculaire), puis vient la distribution focale présente chez des individus plus fortement féminisés (des zones de tissu ovarien sont clairement séparées du tissu testiculaire). Chez presque tous les individus étudiés, des malformations du gonoducte étaient observées et la plus courante d'entre elles était la présence simultanée d'un canal spermatique et d'une cavité ovarienne (Figure 20).

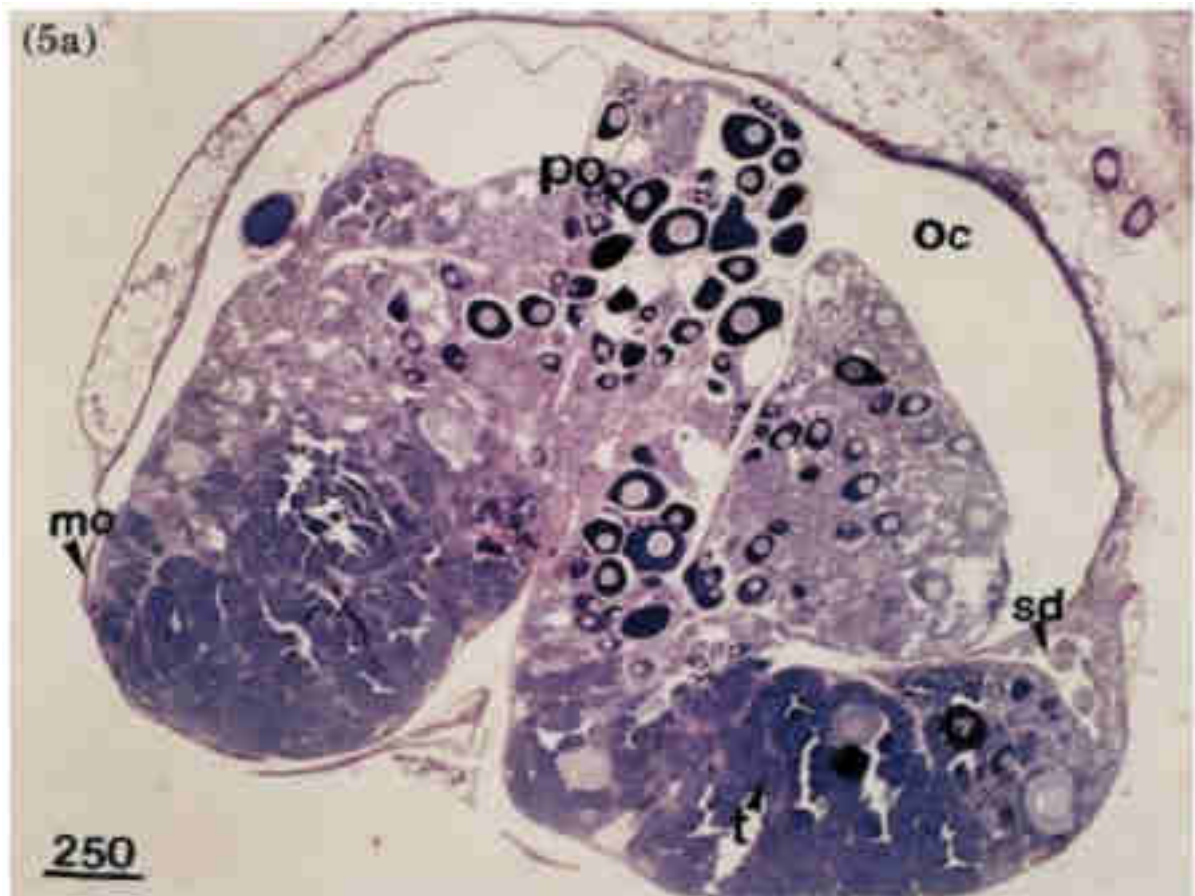


Figure 20. Coupe transversale d'une gonade sévèrement intersexuée. La cavité ovarienne (Oc) et le canal spermatique (sd) sont clairement identifiables et distincts. De nombreux ovocytes primaires (po) sont visibles à côté de la cavité ovarienne tandis que le tissu testiculaire (t) occupe la partie ventrale.
[65]

Des organismes marins sont également concernés par ces effets de féminisation. On peut par exemple citer les moules sauvages *Elliptio complanata* de la rivière des Mille-Îles au Canada. Gagné et al. [66] ont étudié deux sites, en amont et en aval des rejets d'effluents municipaux, et ont observé des sex-ratio différents dans ces deux populations avec une proportion de femelles de 30% en amont contre 80% en aval. Les résultats ont également montré que les moules mâles en aval exprimaient des bandes protéiques de type vitellogénine, que les gonades étaient dans un état de vitellogénèse précoce bien que cela n'ait pas été accompagné par une production effective d'œuf.

Néanmoins, les eaux usées de stations d'épuration ne sont pas les seules vectrices d'hormones puisque des effets similaires (induction prononcée de vitellogénine chez des sujets mâles et intersexes, augmentation significative de sujets intersexes, présence d'oocytes dans les gonades intersexes, perturbation du sexe-ratio) ont également été mis en évidence sur des populations de goujons sauvages dans la Dore dans le Puy-du-Dôme, en aval des rejets d'un site industriel pharmaceutique [67]. Par

ailleurs, au-delà de modifier biologiquement les individus exposés, ces pollutions semblent avoir un effet sur l'écosystème et les espèces de poissons vivant dans de telles zones. En effet, Sanchez et al [67] ont observé une diminution du nombre d'espèces vivant en aval des rejets d'industrie pharmaceutique (8 en amont contre 6 en aval puis 3 sur un site étudié encore plus en aval) ainsi qu'une diminution de la densité de poissons et une modification des espèces présentes (diminution des espèces sensibles et augmentation des espèces résistantes à la dégradation de la qualité de l'eau).

De nombreuses études ont ainsi démontré que l'éthinylestradiol (EE2) notamment contenu dans les pilules contraceptives a des effets oestrogéniques chez les poissons à des concentrations très faibles pourtant considérées comme respectueuses de l'environnement [68]. Par exemple, l'induction de vitellogénine plasmatique chez le tête-de-boule *Pimephales promelas* est observée avec une concentration en EE2 de 1 ng/L [69]. En outre, une autre étude a démontré qu'une concentration de 0,32 ng/L d'EE2 a provoqué une diminution de la fécondation des œufs et une modification du sex-ratio en faveur des femelles, et une concentration de 0,96 ng/L a diminué l'indice des caractéristiques sexuelles masculines chez les têtes de boule mâles [70]. Enfin, l'exposition chronique d'une deuxième génération de poissons zèbre à 5 ng/L d'EE2 a provoqué une réduction de la fécondité de 56% et un échec complet de la reproduction en raison de l'absence de testicules fonctionnels chez les mâles [71].

En guise de comparaison, les concentrations médianes dans les eaux usées traitées de plusieurs pays vont de non détectables jusqu'à 9 ng/L. Cependant, les concentrations typiques des effluents d'eaux usées sont de 0,5 ng/L et sont plus faibles pour les eaux de surface [68]. Selon, les concentrations environnementales, la présence d'EE2 est donc susceptible de perturber la dynamique de reproduction des organismes aquatiques et la représentation de certaines espèces.

2. Les modifications du comportement des poissons induites par la fluoxétine

Des modifications du comportement de certains poissons ont également été observées lorsque ces derniers sont exposés à des inhibiteurs de recapture de la sérotonine (antidépresseurs) tels que la fluoxétine.

Des recherches sur l'exposition chronique de certaines populations de poissons à différentes concentrations pertinentes pour l'environnement ont montré des réactions doses-dépendantes. Parmi elles, on peut citer :

- **Un changement dans le comportement d'accouplement** : une exposition à la fluoxétine à partir d'une concentration de 1 µg/L a un impact sur les comportements associés à la préparation de l'accouplement. Par exemple, plus les mâles sont soumis à une concentration élevée, plus ils vont passer de temps à nettoyer leur tuile d'accouplement ou leur nid, ce qui impacte négativement le temps consacré à l'accouplement. [72]
- **Une augmentation de l'agressivité** : Avec une augmentation de la concentration jusqu'à 100 µg/L, les mâles vont nettoyer le carreau d'accouplement avec une agressivité croissante et vont attaquer davantage les femelles qui s'approchent du nid pour s'accoupler conduisant à une augmentation de la mortalité des femelles sur lesquelles des contusions et lésions tissulaires ont été observées. On note 33% de survie des femelles vivant dans un milieu présentant une concentration de 100 µg/L contre 77,8% dans le groupe contrôle [72]. La diminution du nombre d'accouplements, l'augmentation de l'agressivité des mâles et donc de la mortalité des femelles conduit alors à une diminution significative de la quantité d'œufs pondus lorsque les poissons sont exposés à une concentration de 100 µg/L.
- **Une modification du comportement alimentaire et de l'apprentissage** : En augmentant les concentrations de fluoxétine, les poissons vont avoir tendance à chercher plus difficilement leur nourriture et vont par conséquent moins se nourrir. Ces faits sont observables à partir d'une exposition chronique (4 semaines) à 10 µg/L pour *Pimephales promelas* et 360 ng/L (3 semaines) pour *Carassius carassius*. [72]. Ces troubles du comportement alimentaire s'expliquent notamment par des troubles de l'apprentissage chez le poisson après exposition à la fluoxétine [73].
- **Des changements dans l'évitement des prédateurs** : A partir de faibles concentrations de l'ordre de 1 µg/L, des modifications dans le comportement anti-prédateurs sont visibles. Les poissons vont avoir tendance à rester figés plus longtemps à l'approche d'un prédateur et à fuir moins loin [72] [74].

Ainsi, des relations de causalité ont été établies entre l'exposition aux œstrogènes et la perturbation endocrinienne d'une part et l'exposition à la fluoxétine et la modification de certains comportements chez le poisson d'autre part. Au-delà des effets physiologiques et comportementaux précis que provoquent ces expositions de la faune marine à des concentrations environnementales de résidus pharmaceutiques, ce sont, de façon plus globale, des dynamiques de population et des équilibres éco-systémiques qui sont remis en cause. Naturellement, au regard de ces observations, la question de tels risques sur la faune terrestre se pose également, et est abordée dans la section suivante.

B. Impacts de la pollution pharmaceutique sur la faune terrestre

1. Le déclin des populations de vautours du sous-continent indien induit par l'ingestion de diclofénac présent dans les carcasses de bétails

Le cas le plus connu de toxicologie survenue chez un animal terrestre dans le cadre d'une exposition involontaire à des résidus de médicaments est celui du déclin de populations de vautours suite à l'ingestion d'un anti-inflammatoire non stéroïdien, le diclofénac.

Il y a plus de trente ans, le vautour oriental *Gyps bengalensis* était l'un des rapaces les plus présents sur le sous-continent indien. Cependant, à partir des années 1990, un déclin de plus de 95% de la population de *Gyps bengalensis* a été observée dans le parc national de Keoladeo [75]. Sur le même territoire, d'autres déclin drastiques ont ensuite été observés chez les vautours *Gyps indicus* et *Gyps tenuirostris* amenant alors à répertorier ces espèces comme étant en danger critique. En effet, entre 1992 et 2007 la population de *Gyps bengalensis* a chuté de 99,9% et celles de *Gyps indicus* et de *Gyps tenuirostris* de 96,8% [76]. Les études menées par la suite ont démontré que ces vautours étaient morts des suites d'une insuffisance rénale aiguë due à une cause toxique et ayant provoqué la goutte viscérale sur la surface des organes internes (dépôt de cristaux d'acide urique au niveau des reins). Au début des années 2000, les chercheurs de l'équipe de Lindsay Oaks ont effectué des tests complémentaires et ont éliminé les causes connues de la maladie rénale aviaire à savoir les toxiques tels que les métaux lourds, les pesticides, les causes infectieuses et virales. Ainsi, la question de la source de nourriture comme cause de cette toxicité aiguë s'est légitimement posée. La principale source de nourriture des vautours était constituée des charognes de bétail mort, un bétail était souvent traité avec des produits pharmaceutiques. Après avoir mené l'enquête, les chercheurs ont trouvé que le seul médicament employé en médecine vétérinaire sur ce territoire qui était toxique pour les reins et ingéré par voie orale était le diclofénac. Cet anti-inflammatoire non-stéroïdien était employé pour le bétail en tant qu'analgésique, anti-inflammatoire et anti-pyrétique. Après des analyses complémentaires menées lors de leurs études, 100% des vautours morts d'une insuffisance rénale aiguë présentaient des résidus de diclofénac dans les reins avec une concentration de 51 à 643 ng/g de poids humide. L'ingestion de bétail mort traité au diclofénac par les vautours s'est donc avérée être la cause de la mort de ces vautours en quelques heures ou jours après leur repas. La DL₅₀¹⁶ du diclofénac chez les vautours est comprise entre 98 et 225 ng/g de poids corporel [77]. Cette toxicité est liée à une longue demi-vie d'élimination et à un métabolisme d'ordre zéro pour ces molécules. Des contraintes de biotransformation ont été suggérées

¹⁶ La DL₅₀ est la dose létale médiane. Cela correspond à la dose d'une substance qui va causer la mort de 50% d'une population.

comme mécanisme sous-jacent. Une des hypothèses récemment étudiée qui pourrait expliquer cette absence de métabolisation chez le vautour est due à la non-expression du gène CYP2C19 (de la famille des cytochromes) due à un codon stop prématuré, ce qui aboutit à en une enzyme non fonctionnelle [78], ce qui rend les vautours particulièrement sensibles à ces molécules.

Afin d'éviter la disparition totale de ces populations de vautours, des mesures ont été prises pour obtenir le retrait volontaire de l'utilisation du diclofénac en médecine vétérinaire. Pour cela, la licence de fabrication de formulations vétérinaires de diclofénac a été retirée par le Contrôleur général des médicaments de l'Inde en 2006. Des interdictions similaires ont été réalisées au Népal et au Pakistan en 2006, ainsi qu'au Bangladesh en 2010 [79]. Au-delà du strict risque pour les populations de vautours, c'est aussi un risque sanitaire pour les humains. En effet, le rôle écosystémique des vautours a été remplacé par les chiens qui ont consommé davantage de carcasses de bétail et dont les populations ont considérablement augmenté, parallèlement au déclin des vautours [80]. C'est ainsi qu'une corrélation positive et significative a été établie entre l'augmentation des cas de rage chez les humains et le déclin des populations de vautours puisque les chiens, dont la population a augmenté, sont le principal vecteur de rage chez les humains en Inde. Aujourd'hui, des programmes de reproduction en captivité ont été mis en place afin de permettre aux populations de vautours de proliférer avant de les libérer. Néanmoins cette tâche prendra plusieurs décennies avant d'espérer un retour à grande échelles de ces populations.

Bien que reconnu comme étant toxique pour les vautours, le diclofénac à usage vétérinaire a été autorisé en Espagne en 2013. En septembre 2020, le premier cas européen d'intoxication au diclofénac chez le vautour moine *Aegypius monachus* a été détecté. Il est donc nécessaire de surveiller finement les utilisations vétérinaires de ce médicament afin d'en prévenir les effets indésirables [81].

2. La diminution des populations d'insectes coprophages et la modification des écosystèmes induites par la présence d'antiparasitaires dans les excréta des animaux d'élevage

Fréquemment utilisés pour les traitements préventifs ou curatifs en médecine vétérinaire, les antiparasitaires ont acquis une place importante dans la prise en charge des animaux d'élevage en permettant de limiter les pertes de production causées par les parasites. Néanmoins, l'impact écotoxicologique de cette utilisation à grande échelle fait l'objet d'une attention croissante suite aux effets constatés sur la faune coprophage non-cible. En effet, la plupart des antiparasitaires administrés

aux ovins, bovins et autres animaux d'élevage sont excrétés par voie fécale sous forme native ou métabolisée et sont donc susceptibles d'avoir des effets sur des espèces non cibles a posteriori. [82]

L'une des premières études à s'intéresser à ce sujet et à démontrer les conséquences environnementales du traitement des bovins avec l'ivermectine est celle de Wall & Strong en 1987 [83]. L'ivermectine, anthelminthique et plus précisément antinématode (vers ronds) possède un spectre d'action élargi et est également employée pour ses propriétés acaricides et insecticides. Cette molécule efficace à très faible dose, peu toxique pour l'hôte et possédant une longue rémanence est largement utilisée en médecine humaine et vétérinaire [84]. Néanmoins, il a été observé que lorsque le bétail [83] (des veaux dans l'étude) est traité avec cette molécule à raison de 40 µg/kg/j via un bolus ruminal, les matières fécales après défécation ne sont pas dégradées de manière normale. On constate qu'elles sont très peu dégradées après 100 jours en raison de l'absence quasi totale ou de la très faible présence d'insectes coprophages dans les bouses et le sol environnant. En guise de comparaison, dans les bouses de bétail non traité et dans le sol à proximité, plusieurs centaines d'invertébrés sont présents, principalement des coléoptères et des diptères, et les bouses sont largement dégradées au bout de 100 jours. En ce qui concerne les vers de terre, dans les deux cas ils sont présents dans le sol à proximité des bouses, mais on ne les retrouve dans les bouses contenant de l'ivermectine qu'à partir du 80^e jour d'épandage contre 40 jours pour les bouses sans ivermectine (Figure 21). [83]

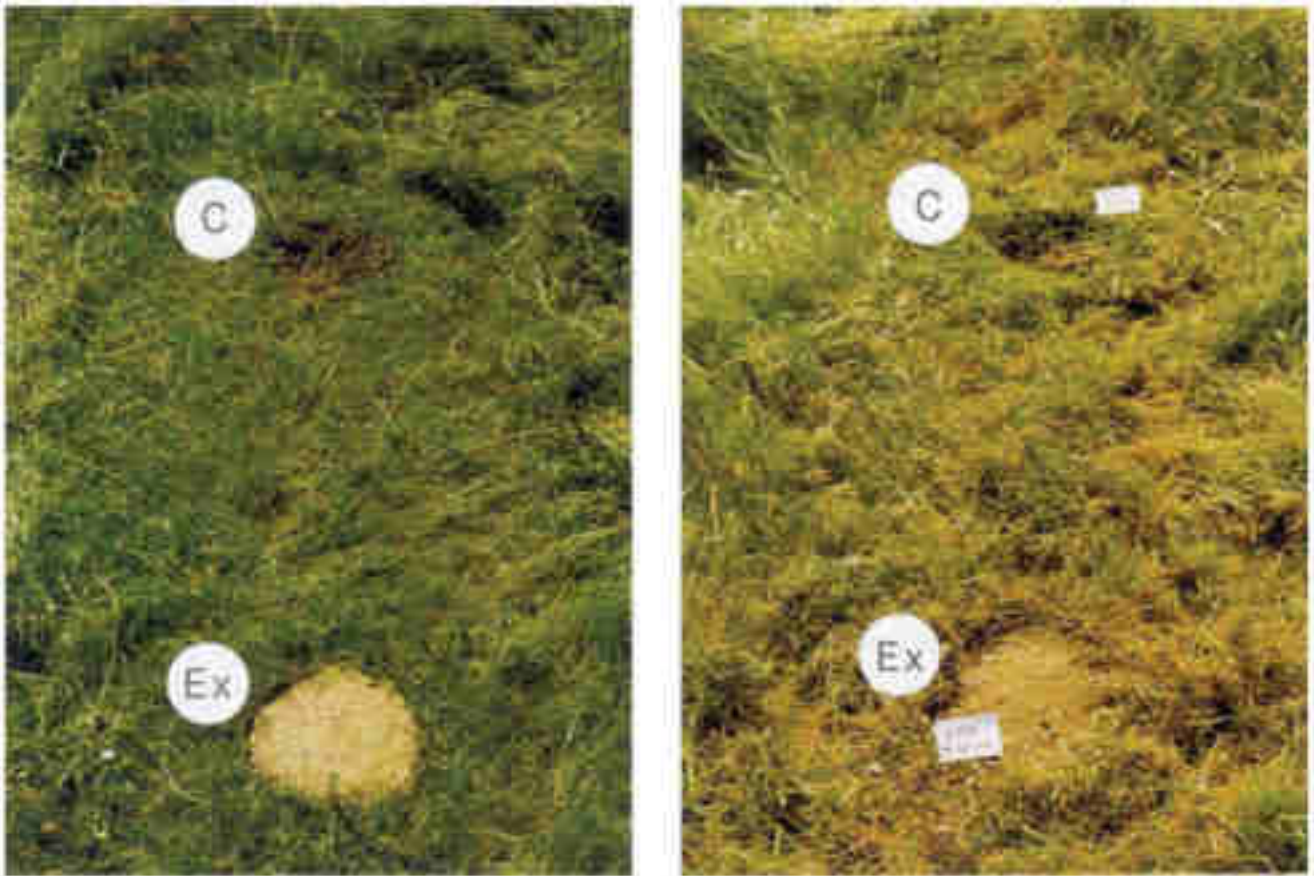


Figure 21. Comparaison de la dégradation de bouses traitées (Ex) et non traitées (C.) au bout de 40 jours (photo de gauche) et de 94 jours (photo de droite) après leur dépôt. [83]

Depuis, de nombreuses autres études ont mis en évidence la toxicité de certaines molécules antiparasitaires pour les coléoptères et diptères coprophages. Il s'agit notamment des avermectines, des pyréthriinoïdes et des organophosphorés [57]. L'impact défavorable de ces substances pharmaceutiques peut ainsi provoquer la disparition localisée de certaines populations d'insectes coprophages et modifier des écosystèmes en rendant l'environnement stérile pour le développement de certaines espèces. Ces impacts ont d'autant plus de conséquences que les insectes bousiers ont co-évolué pendant des millions d'années en étroite association avec les vertébrés dont ils exploitent les excréments et dont ils sont totalement dépendants.

Par ailleurs, lorsque les populations d'insectes coprophages diminuent, les rôles écologiques qu'ils tiennent dans le fonctionnement des écosystèmes ne sont dans ce cas plus remplis ou seulement partiellement. Leurs rôles consistent notamment à :

- La reconstitution des nutriments du sol avec l'enfouissement des matières fécales,
- la bioturbation du sol qui permet une meilleure croissance des plantes,
- la dispersion secondaire des graines,
- la lutte biologique contre les ravageurs du bétail,

- la réduction des gaz à effet de serre issus du bétail,
- l'enrichissement des sols en nutriments et en matière organique [85].

Enfin, en plus de la diminution de la productivité prairiale, un impact négatif sur les insectes coprophages peut avoir une répercussion directe sur d'autres espèces prédatrices faisant parties de la même chaîne alimentaire.

La toxicité des antiparasitaires varie selon la molécule employée et selon le dosage administré aux animaux cibles. Par exemple, avec de fortes concentrations dans la matière fécale, l'ivermectine cause des effets létaux sur les larves et jeunes adultes de coléoptères et diptères coprophages tandis qu'avec de faibles concentrations, on observe des effets sublétaux qui touchent par exemple l'appareil avariolaire des femelles [57]. D'autres molécules, les benzimidazoles et le lévamisole qui sont des anthelminthiques stricts, n'ont pas d'impact sur les coléoptères coprophages. Dans la classe des endectocides¹⁷ la toxicité varie grandement en fonction de la molécule, et dans la classe des insecticides certains pyréthriinoïdes et organophosphorés présentent une toxicité pour les coléoptères coprophages [57].

Un autre facteur déterminant la toxicité des substances est aussi la forme galénique du principe actif (bolus avec libération prolongée ruminale, injection, application transcutanée, prise orale, ...) qui impacte directement la courbe d'élimination fécale (durée, intensité). L'importance des formes pharmaceutiques est illustrée ci-après en prenant l'exemple de l'ivermectine. En effet, en fonction des formes d'administration, les caractéristiques pharmacocinétiques sont variables : le principe actif est éliminé sous forme native ou métabolisée, avec des concentrations plus ou moins fortes pendant un temps plus ou moins long, et le risque toxique sur la faune coprophage non-cible est ainsi plus ou moins élevé :

- bolus intraruminal (libération prolongée) : élimination fécale pendant une longue durée (> 120 jours) et avec une concentration importante en résidus d'ivermectine dans les fèces [84] [57]
- solutions injectables par voie sous-cutanée : élimination pendant 10-12 jours, avec une concentration importante en résidus d'ivermectine dans les fèces (1 mg/kg) [57]
- solution pour-on (liquide appliqué sur le dos de l'animal et passant dans l'organisme par voie transcutanée) : élimination < 10 jours, avec une concentration maximale d'ivermectine dans les fèces (17 mg/kg), variable en fonction du léchage que se prodiguent les animaux. Par ailleurs, compte tenu de la faible biodisponibilité de cette forme galénique, les doses administrées sont

¹⁷ Antiparasitaire actif contre les endoparasites et les ectoparasites.

augmentées de 250 % par rapport à une solution injectable, ce qui augmente le risque de contamination environnementale [84]

- pâtes orales : pic d'élimination intense le 1^{er} jour puis concentrations moindres dès le 3^e jour suivant l'administration [57].

Il est également à noter que l'élimination d'une même substance administrée avec la même forme pharmaceutique peut varier d'un individu à un autre et d'une espèce à une autre.

En 2003, les conclusions du programme PNETOX¹⁸ ont démontré que les bovins traités par bolus d'ivermectine présentaient des fèces avec des teneurs d'ivermectine élevées pendant plusieurs mois après le traitement et que ces excréments avaient des impacts négatifs sur le développement de la faune coprophage, causaient la sélection de nématodes parasites résistants et avaient des effets toxiques sur les mollusques aquatiques. Ainsi, et avec le soutien de la littérature scientifique internationale, ces résultats ont conduit au retrait de l'AMM du bolus d'ivermectine dont la décision a été publiée au Journal Officiel de la République Française le 24 avril 2004 [84].

C. Le développement accéléré de bactéries résistantes aux antibiotiques : le résultat d'une consommation massive d'antibiotiques susceptible de mettre en danger le système de soin actuel

Une autre conséquence de la dissémination environnementale des résidus de médicaments est le développement de l'antibiorésistance. Bien que le développement de gènes de résistance aux antibiotiques chez les bactéries soit un phénomène naturel, ce processus s'est nettement accéléré avec l'utilisation massive des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire et est devenu un sujet préoccupant de santé publique. En effet, le nombre de décès directement liés à l'antibiorésistance en France, un des plus gros pays consommateur de médicaments au monde, est de 12 500 par an (pour 158 000 infections à bactéries résistantes). En 2019, à l'échelle mondiale, on dénombrait 1.3 million de décès directement imputables à l'antibiorésistance et cela pourrait atteindre 10 millions par an en 2050 [4]. Même si ce phénomène de résistance n'est pas nouveau et était connu dès les premières mises sur le marché d'antibiotiques, ses conséquences étaient moindres puisque, en guise de compensation, de nouvelles molécules efficaces étaient constamment découvertes, ce qui n'est plus le cas aujourd'hui. Dans ce contexte, une ère post-antibiotique est même évoquée, ce qui mettrait en grande difficulté la médecine moderne que nous connaissons actuellement.

¹⁸ Programme piloté par le Ministère de l'Ecologie, de l'Energie, du Développement durable et de l'Aménagement du territoire réunissant sept équipes de l'INRA et de l'Université.

Les bactéries peuvent acquérir des résistances aux antibiotiques par différents mécanismes :

- **transfert vertical** : transmission de l'information génétique de la première génération aux générations descendantes. Les lignées non résistantes meurent et les lignées résistantes se multiplient et finissent par devenir majoritaires.
- **transfert horizontal** : transmission de matériel génétique entre des organismes de lignées différentes. Les mécanismes de transferts horizontaux induisent une propagation plus rapide de la résistance entre les bactéries qui peuvent être d'espèces et de genres différents. Les trois principaux systèmes d'échange de matériels génétiques chez les procaryotes sont les suivants :
 - **la conjugaison** : transmission de matériels génétiques, appelés plasmides, qui peuvent contenir des gènes de résistance via un contact entre une bactérie donneuse et une bactérie receveuse. Ce mécanisme joue un rôle majeur dans l'acquisition de résistances.
 - **la transformation** : intégration par une bactérie de matériel génétique présent dans l'environnement.
 - **la transduction** : transfert de matériel génétique d'une bactérie à une autre par le biais d'un virus.

Les sources d'émissions d'antibiotiques, de bactéries résistantes aux antibiotiques et de gènes de résistance aux antibiotiques dans le milieu terrestre et aquatique sont multiples. Parmi elles, on retrouve notamment [86] :

- les **eaux usées traitées** issues des STEU : activités humaines, industrielles, activités de soins. Ces émissions sont des sources de contamination ponctuelles. Bien que la majorité (80-90%) des résidus médicamenteux provient des effluents domestiques, les effluents hospitaliers sont eux plus concentrés et induisent la pression de sélection la plus forte avec des bactéries ayant une forte probabilité d'être multirésistantes [4]. Par ailleurs, les effluents des établissements de santé contiennent également des détergents/désinfectants qui contribuent au développement de bactéries résistantes aux antibiotiques.
- les **produits résiduels organiques** : effluents d'élevages (lisiers, fumiers), boues des STEU. Ces émissions sont des sources de contamination diffuses. Les antibiotiques peuvent affecter la qualité des sols en perturbant la communauté bactérienne. Par exemple, les bactéries environnementales peuvent développer des résistances acquises par des bactéries vivant au sein de la microflore du tube digestif des animaux d'élevage via l'amendement des sols par des fumiers contaminés [11].
- les **eaux de pisciculture d'eau douce** : cinq antibiotiques disposent d'une AMM pour cette filière.

- les **rejets des industries pharmaceutiques** : ces rejets sont des sources de contamination ponctuelles. L'industrie pharmaceutique mondiale s'est délocalisée en grande partie vers les pays asiatiques (Bangladesh, Inde, Chine, Pakistan) pour garantir un avantage concurrentiel. Néanmoins cette délocalisation a pour conséquence une grande menace sur l'environnement puisque la plupart de ces industries rejettent leurs eaux usées dans les réseaux d'égouts domestiques sans aucun traitement (Figure 22). [87]

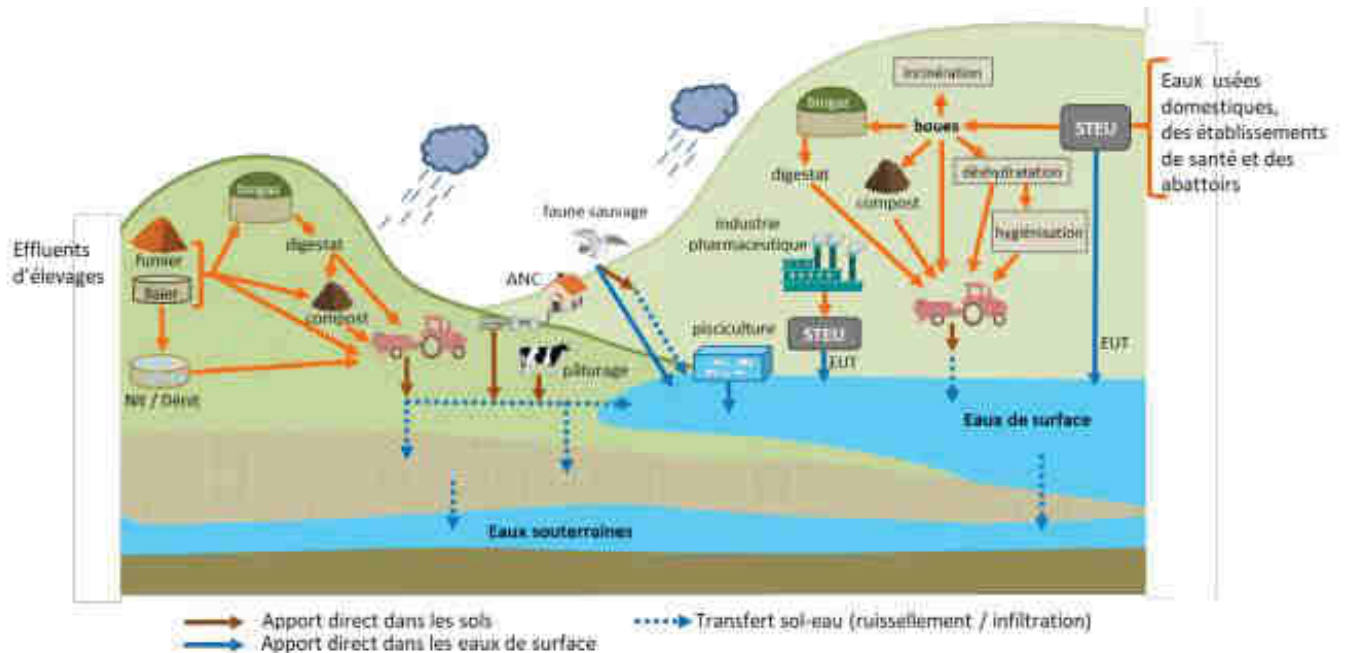


Figure 22. Principales voies de contamination des sols et eaux en France par les antibiotiques, les bactéries résistantes aux antibiotiques et les gènes de résistance aux antibiotiques. STEU : station de traitement des eaux usées ; EUT : eaux usées traitées ; ANC : assainissement non collectif ; Nit/Dénit : traitement biologique du lisier par nitrification/dénitrification [86]

Ce développement et cette transmission de gènes de résistance aux antibiotiques sont donc fortement corrélés aux activités anthropiques et ont un impact direct sur la faune sauvage et sur la santé des écosystèmes. Par exemple, des espèces de tortues sauvages vivant dans l'archipel des Galapagos sont porteuses de gènes de résistance aux antibiotiques. La responsabilité de la pression anthropique par rapport à ces observations est illustrée par le fait que les tortues étudiées vivant à proximité de l'île la plus peuplée de l'archipel, l'île de Santa Cruz, présentent un nombre plus élevé de gènes de résistance aux antibiotiques que les tortues vivant dans un espace naturel avec une présence humaine minimale, l'île Isabela [88]. La corrélation positive entre le niveau d'anthropisation des milieux et le développement de bactéries résistantes aux antibiotiques dans la faune sauvage est également démontrée par une étude réalisée sur des rongeurs échantillonnés sur douze sites en Camargue [89].

Ainsi, comme cela est expliqué par le ministère de la transition écologique et de la cohésion des territoires, la lutte contre l'antibiorésistance s'inscrit depuis 2010 dans une démarche "une seule santé" encore appelée "One Health" considérant que la santé des humains, des animaux et des écosystèmes sont étroitement liées et interdépendantes. Afin de pouvoir apporter une réponse globale à cet enjeu de taille, il est nécessaire d'agir de façon transversale et intersectorielle car une approche sous un angle uniquement sanitaire ne sera pas suffisante.

Une partie de la réponse à cette problématique est apportée dans le rapport d'activité 2022 de l'ANSES. En effet, afin d'être vigilant quant à l'évolution de l'antibiorésistance, l'ANSES surveille les bactéries des filières de production de viande (*E. coli*, salmonelles, campylobacters) ainsi que les ventes d'antibiotiques administrés aux animaux via l'ANMV qui fait partie intégrante de son organisation. Par ailleurs, en France, une surveillance des animaux domestiques est également menée depuis plus de 40 ans par le Réseau d'épidémiologie de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales (Résapath) en collectant les tests de résistance aux antibiotiques : les antibiogrammes. Aussi, des plans nationaux ont été mis en place comme le plan Ecoantibio dont la 3^e édition est en cours. Ces plans ont pour objectif de diminuer l'exposition aux antibiotiques en diminuant la consommation chez les animaux, en renforçant la prévention de certaines pathologies, en promouvant le bon usage, la connaissance du phénomène et la transversalité des acteurs. D'après le rapport d'activité de l'ANSES de 2022 [90], les résultats de ces actions sont encourageants, puisque depuis 2011, l'exposition globale des animaux aux antibiotiques a été divisée par deux et que ce taux continue de diminuer. La présence de bactéries résistantes est globalement à la baisse chez les animaux d'élevage mais la diminution semble atteindre un palier chez les bovins. L'exposition et la résistance aux antibiotiques (essentiels en médecine humaine) semblent stabilisées chez les animaux avec néanmoins un rebond de résistance à l'amoxicilline et l'amoxicilline-acide clavulanique.

Ces éléments d'amélioration suite à la prise en considération de la problématique de l'antibiorésistance montrent qu'il est possible d'agir. Les effets indésirables illustrés dans cette section sur la faune non cible et sur les écosystèmes de façon générale mettent en évidence que la santé des humains est directement liée à celle des autres vivants et de l'environnement. Bien que les sources de contamination soient nombreuses et complexes, les enjeux sanitaires et environnementaux nécessitent de mettre en œuvre les moyens nécessaires afin d'identifier des leviers d'actions et de trouver des solutions.

III. Prévenir les risques de la pollution pharmaceutique : les leviers d'action et les limites

Pour prévenir les risques de la pollution pharmaceutique, il est nécessaire d'identifier des leviers d'actions. Le premier levier identifié est celui de l'amélioration de la connaissance par l'observation, l'établissement de diagnostics et la recherche, aussi bien à l'échelle internationale et nationale qu'à l'échelle locale. Ensuite, la sensibilisation et la transmission des connaissances acquises constituent les étapes clés et indispensables avant de pouvoir mettre en place des actions plus concrètes. Cette section présente ces différents éléments tout en exposant parallèlement les limites auxquelles ils sont confrontés.

A. Améliorer la connaissance par une approche globale mêlant observation, diagnostic et recherche

1. Plans nationaux et internationaux : des outils indispensables à la mise en œuvre de projets qui permettent d'améliorer les connaissances en matière de pollution pharmaceutique

La première étape avant de pouvoir apporter des réponses concrètes et adaptées aux problématiques de la pollution médicamenteuse est l'amélioration des connaissances. Pour cela, le Plan National des Résidus de Médicaments dans les eaux (PNRM)¹⁹ mis en place entre 2011 et 2015 s'est développé autour de trois axes : l'évaluation des risques, la gestion des risques et la recherche ; et d'une action transversale : prioriser les molécules et métabolites pour lesquels des travaux devaient être engagés. Ainsi, des campagnes nationales exploratoires visant à mesurer la présence de résidus de médicaments dans les milieux ont été réalisées, une méthode générale pour l'évaluation des risques sanitaires a été définie, un guide technique pour la bonne gestion des déchets médicamenteux a été élaboré, des ateliers d'information ont été réalisés et un appel à projets "Innovations et changements de pratiques : lutte contre les micropolluants chimiques dans les eaux urbaines" a été lancé avec un budget de 10 millions d'euros et a retenu treize projets²⁰ dont trois qui s'intéressent aux résidus de médicaments.

Les actions entreprises dans le PNRM ont été poursuivies dans le cadre d'un autre plan portant sur l'ensemble des polluants des milieux aquatiques : le plan micropolluants 2 qui a été déployé entre 2016 et 2021. Ces plans ont par ailleurs été établis en lien avec les Plans Nationaux Santé Environnement (PNSE) qui se renouvellent tous les 4 ans. Le PNSE actuellement en cours est le quatrième et s'étend de

¹⁹ Bilan du PNRM disponible sur <https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnmr1115.pdf>

²⁰ Projets : SIPIBEL, AMPERES, ARMISTIQ

2021 à 2025. En outre, le PNSE se décline au niveau régional avec les Plans Régionaux Santé Environnement (PRSE) qui permettent de mettre en place des actions locales.

Aussi, pour répondre plus spécifiquement à la problématique de l'antibiorésistance, des plans spécifiques ont été déployés au niveau de l'Union Européenne. Le premier plan adopté par la Commission en 2011 comprenait douze actions à mettre en œuvre et sept domaines dans lesquels il était nécessaire de prendre des mesures comme, par exemple, garantir l'utilisation appropriée des antimicrobiens en médecine humaine et animale, mettre au point de nouveaux antimicrobiens ou des solutions alternatives ou prévenir les risques de propagation de l'antibiorésistance. Le deuxième plan datant de 2017 est fondé sur le principe "One Health". Dans le cadre de la mise en œuvre de ce plan d'action, la commission a adopté des lignes directrices de l'UE pour une utilisation prudente des antimicrobiens en santé humaine qui vient compléter celles relatives à la santé animale. Afin d'atteindre les objectifs de ce deuxième plan, le règlement (UE) 2019/6 adopté en 2019 et applicable depuis le 28 janvier 2022 vise notamment à réduire de 50% la vente d'antimicrobiens dans l'UE pour les animaux d'élevage et dans l'aquaculture d'ici 2030 grâce à des mesures concrètes telles que l'interdiction d'utilisation préventive d'antibiotiques dans les groupes d'animaux²¹. Par ailleurs, il est important de noter que le règlement européen 1831/2003 interdit depuis le 1^{er} janvier 2006 l'utilisation d'additifs antibiotiques en tant que facteurs de croissance dans l'alimentation animale. Néanmoins, cela n'est pas le cas dans les autres régions du monde. Aussi, afin de lutter contre l'antibiorésistance et de protéger les consommateurs, l'article 118 du règlement UE 2019/6 relatif aux médicaments vétérinaires impose que les produits importés dans l'UE ne soient pas issus d'animaux ayant été traités par des antibiotiques facteurs de croissance. Les modalités de contrôle aux frontières de l'UE n'étant pas encore clairement établies, en France l'arrêté ministériel du 21 février 2022 interdit l'importation et la mise sur le marché de produits issus d'animaux traités aux antibiotiques facteurs de croissance depuis le 22 avril 2022.

Au niveau national, comme cela a été mentionné précédemment, d'autres plans pluriannuels ont été déclinés depuis 2012 par le ministère en charge de l'agriculture : les plans Ecoantibio pour lutter contre l'antibiorésistance en médecine vétérinaire. Le déploiement de ces plans permet une action globale et transversale en mobilisant un ensemble d'acteurs tels que les éleveurs, les vétérinaires, les pharmaciens, les scientifiques, l'industrie pharmaceutique, les pouvoirs publics et le grand public. Les objectifs de ces plans ont notamment permis d'observer une réelle diminution de l'exposition des animaux aux antibiotiques.

²¹ Informations disponibles sur le site officiel de l'Union Européenne : https://food.ec.europa.eu/animals/animal-health/vet-meds-med-feed_en?prefLang=fr

Néanmoins, bien que des efforts soient faits concernant l'usage des médicaments vétérinaires, le médicament à usage humain bénéficie encore d'un régime privilégié par rapport aux autres substances chimiques. L'impact environnemental du médicament à usage humain, dont les connaissances et évaluations industrielles restent encore souvent opaques, n'entrave ni sa production ni sa commercialisation.

2. La recherche au niveau local : exemples de projets menés sur la prise en charge des résidus de médicaments dans les eaux usées

La mise en application de ces plans nationaux se traduit notamment par la réalisation de projets de recherche et d'expérimentations à l'échelle locale. Ainsi, des questionnements tels que la nécessité d'un traitement spécifique des effluents hospitaliers ou la marge de manœuvre pour améliorer l'efficacité des procédés de traitement actuels des STEU peuvent être approfondis afin de faire émerger des réponses et des pistes d'actions concrètes.

a) Projets d'études sur les résidus de médicaments dans les effluents hospitaliers : SIPIBEL, SIP2E

Le site pilote de Bellecombe (SIPIBEL) est un site d'expérimentation exceptionnel, source de nombreux projets en lien avec la pollution aquatique par les résidus pharmaceutiques dont le projet SIPIBEL-RILACT (Risques et Leviers d'Actions relatifs aux rejets de médicaments, détergents et biocides dans les effluents hospitaliers et urbains) lauréat de l'appel à projets national précédemment cité dans le cadre du PNRM. La mise en place de ce site pilote a été motivée par l'obligation réglementaire de traiter séparément les effluents hospitaliers et urbains à la STEU de Bellecombe à des fins expérimentales avec un suivi de trois ans afin d'étudier la nécessité de traiter séparément les effluents hospitaliers et urbains. Les résultats de ce suivi, en accord avec d'autres projets européens (PILLS et NO PILLS in water) indiquent que traiter séparément ces flux n'est pas la solution appropriée. En effet, de façon générale, les effluents hospitaliers, même s'ils sont concentrés, représentent moins de 20 % de la charge médicamenteuse globale arrivant en STEU et ne provoquent pas de perturbation des taux de traitement lorsqu'ils sont mélangés aux effluents urbains. Aussi, l'évaluation des ratios coût/bénéfice n'est pas en faveur d'un traitement distinct puisque cela n'est pas rentable que ce soit d'un point de vue économique ou environnemental. Par ailleurs, les soins ambulatoires et l'hospitalisation à

domicile qui tendent à se développer sont également en contradiction avec l'installation d'un système de traitement spécifique aux rejets hospitaliers [9].

Un autre projet portant sur les effluents hospitalier nommé SIP2E (Système d'Information sur le Produits Pharmaceutiques dans l'Environnement) porté par l'Université de Nîmes avait pour objectif d'établir un outil permettant de calculer l'impact environnemental des médicaments rejetés par les établissements de santé. En prévision de potentielles futures réglementation et à des fins de sensibilisation du corps médical, l'idée était de fournir un indicateur d'impact global sur l'environnement proche en considérant la quantité de médicaments prescrite, la consommation d'eau, la quantité de molécules rejetées par l'organisme et les critères PBT de chaque molécule. Grâce à cet outil, les établissements de soins pourraient connaître les molécules les plus dangereuses pour l'environnement, comparer cet indicateur dans le temps pour suivre son évolution et adapter, dans la mesure du possible, les prescriptions avec des molécules équivalentes thérapeutiquement mais moins écotoxiques. Cet indicateur a été calculé une première fois pour un établissement de gériatrie à Tarascon en 2015 et 2016 et a permis d'analyser 66 molécules. La comparaison des concentrations environnementales prédites et mesurées ont démontré la pertinence d'un tel outil. Cependant, l'absence de financement supplémentaire n'a pas permis d'automatiser cet outil et de l'étendre à plus large échelle.

b) Projets d'études sur les installations et les procédés de traitement des eaux : AMPERES, ARMISTIQ

Les projets AMPERES et ARMISTIQ, également lauréats de l'appel à projets du PNRM, ont ciblé leurs recherches sur la capacité d'épuration des substances pharmaceutiques par les installations conventionnelles et sur les procédés de traitements complémentaires.

Le projet AMPERES (2006-2009) mené conjointement par l'IRSTEA (Institut national de recherche en sciences et technologie pour l'environnement et l'agriculture), l'université de Bordeaux, Suez Environnement et l'Agence de l'eau Rhône-Méditerranée-Corse avait pour objectif de maîtriser des méthodes analytiques dans des matrices complexes, de quantifier les flux et les performances de traitement des STEU et d'identifier les traitements tertiaires efficaces.

Les paramètres de traitement conventionnels par boues activées sont les suivants :

- pré-traitement : dégrillage, dessablage, dégraissage
- traitement primaire : décantation primaire

- traitement secondaire biologique : les influents se retrouvent dans un bassin d'aération avec alternance d'oxygénation et d'anoxie :
 - En condition d'aérobie : La pollution carbonée est traitée par des bactéries aérobies et l'azote organique est oxydé en nitrites et nitrates.
 - En conditions d'anoxie : les nitrates sont transformés en diazote par des bactéries anaérobies.
 - Les bactéries forment des agglomérats permettant de décantier les matières dissoutes.
 - Une décantation secondaire est réalisée avant de rejeter les eaux épurées dans le milieu naturel.

La plupart des micropolluants sont éliminés par adsorption sur les boues, biotransformation ou biodégradation mais certains ne sont pas ou peu affectés par ces traitements primaires et secondaires (rendements < 30%) dont notamment des composés pharmaceutiques²². Le projet AMPERES a démontré que l'on retrouvait systématiquement dans les eaux traitées une vingtaine de substances pharmaceutiques dont trois avec une concentration supérieure à 0,1 µg/L : le diclofénac, le sotalol et la carbamazépine [91]. Aucune différence notable n'a été observée concernant l'efficacité des traitements des différentes filières étudiées à savoir les procédés biologiques à cultures libres (boues activées) ou à cultures fixées (biodisques, filtre planté) dès lors que les paramètres majeurs sont traités de la même façon (carbone seul ou carbone + azote). Un traitement biologique avec nitrification permet une amélioration du traitement [92].

Des recherches complémentaires ont donc été menées dans le cadre de ce projet afin de connaître l'impact sur le rendement de différents traitements tertiaires.

Les procédés tertiaires d'affinage tels que la décantation rapide, la filtration sur sable ou le lagunage de finition se sont avérés peu efficaces pour permettre l'élimination des substances résiduelles des traitements conventionnels. Cependant, des procédés tertiaires avancés tels que l'oxydation à l'ozone, la filtration sur charbon actif ou l'osmose inverse ont permis une amélioration du rendement nettement significative dépassant les 70% pour la plupart des composés pharmaceutiques (Figure 23).

²² Voir annexe 7

Secteur	Indicateur	Rendements d'élimination (pourcentage) / T2 pour les procédés existants					
		Épuration de surface	Stabilisation aérobie	Stabilisation anaérobie	Épuration avancée	Stabilisation	Stabilisation par évaporation et séchage
Pharmaceutiques	Éléments, éléments volatils	Orange	Rouge	Orange	Orange	Vert	Vert
	Dioxines, HAP, PCB, organochlorés, organophosphorés, organosulfurés, organonitrogénés, organofluorés, organosilicés	Orange	Rouge	Orange	Orange	Vert	Vert
	Mercuriels, arséniques	Rouge	Rouge	Rouge	Vert	Vert	Orange
	Phénoliques	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert
	Carbomacrolides, tétracyclines, sulfamides, nitroimidazole, glycosides, fluorocarbures, acétaminofène, ampicilline, méthimazole, sulfaméthoxazole	Rouge	Rouge	Rouge	Vert	Vert	Vert
	Récepteurs, catécholamines	Vert	Rouge	Rouge	Vert	Vert	Vert
	Alcaloïdes	Rouge	Rouge	Orange	Vert	Rouge	Vert
	Traitement des effluents	Rouge	Rouge	Vert	Vert	Vert	Vert

Les valeurs de rendement sont indiquées par un code couleur :
 - en rouge : rendement inférieur à 50 % ; en orange : rendement compris entre 50 et 70 % ;
 - en vert : rendement supérieur à 70 % ; en gris : rendement non calculé.

Figure 23. Extrait d'une partie du tableau illustrant les rendements d'élimination des procédés de traitement en étage tertiaire, issu du projet AMPERES. [91]

Malgré l'efficacité démontrée des traitements tertiaires avancés, leur intégration dans les procédés de traitement existants est questionnée en raison des coûts potentiellement élevés d'une telle installation.

Afin d'obtenir des données complémentaires, le projet ARMISTIQ (2010-2013), porté par les mêmes acteurs que le projet AMPERES, s'est intéressé entre autres à la recherche de conditions de fonctionnement optimales pour les procédés conventionnels et à l'évaluation du coût de l'installation de traitements tertiaires. Les résultats de cette étude montrent que l'augmentation des rendements d'élimination et la diminution de la concentration en micropolluants dans les rejets des stations dépend de chaque micropolluants et de leur capacité à être adsorbés ou biodégradés. La biodégradation se déroule principalement en condition aérobie en présence de DCO²³ et d'azote ammoniacal, mais elle se fait moins vite en présence d'azote seul et très peu en phase endogène. Aussi, les micropolluants sont faiblement dégradés lorsqu'ils sont adsorbés sur les boues. Finalement, la modélisation dynamique employée dans ce projet a permis de montrer que l'optimisation des paramètres de fonctionnement des boues activées (augmentation de la concentration en boues, durée d'aération, variation de températures) pourrait permettre de diminuer de 30% maximum les concentrations de certaines substances [93].

²³ Demande Chimique en Oxygène

Des procédés de traitement complémentaires avancés ont par ailleurs été étudiés dans le projet ARMISTIQ, tels que l'adsorption sur charbon actif en grain, l'ozone, l'ozone/H₂O₂, l'ozone/UV et l'UV/H₂O₂. Ces procédés se sont avérés efficaces pour la plupart des micropolluants, sauf les métaux. Le charbon actif et l'ozone ont notamment permis d'éliminer avec un rendement supérieur à 70% deux tiers des micropolluants organiques. Le nombre de substances éliminées avec un rendement supérieur à 70% augmente encore avec le procédé ozone/H₂O₂, ce qui n'est pas le cas avec les procédés ozone/UV et l'UV/H₂O₂ par rapport à l'ozone seul. La solution la plus compétitive serait l'ozone seul. D'après cette étude, les surcoûts de telles installations visant à obtenir une élimination supérieure à 70% pour 75% des micropolluants étudiés sur des STEU de 60 000 à 200 000 EH seraient de l'ordre de 2 à 20 centimes d'euros par m³ traité ce qui correspond à une facture entre 2 et 20 €/EH/an supplémentaires [94].

Ainsi, ces projets ont démontré que des solutions pour améliorer les traitements existent mais que, selon la solution envisagée, leur efficacité est limitée et que les coûts d'installation représentent un réel frein à leur déploiement. Des solutions alternatives et complémentaires doivent donc être étudiées, comme celles de la prévention et de la réduction des rejets.

B. Sensibiliser et informer afin de mieux prévenir la pollution médicamenteuse

Un des leviers d'action préventive identifié est la sensibilisation et l'information du grand public et des professionnels.

Cyclamed est l'éco-organisme chargé de collecter les MNU à usage humain afin de les trier et de les valoriser pour éviter toute dispersion dans l'environnement. Il dispose d'un site internet riche en informations sur le cycle de vie du médicament, sur la valorisation énergétique issues des MNU, des kits de communication à destination des associations et des collectivités pour diffuser leur message et un questionnaire ludique pour informer sur le bon tri des médicaments. L'éco-organisme a également livré à toutes les pharmacies de France métropolitaine et d'outre-mer des tampons à apposer sur les ordonnances visant à encourager le retour des MNU. D'après l'étude barométrique menée en 2022 publiée sur le site de Cyclamed²⁴, près de 9 français sur 10 (87%) déclarent rapporter leur MNU en pharmacie avec comme motivations majeures la préservation de l'environnement et la sécurité sanitaire. En plus du site internet, Cyclamed communique via des campagnes d'affichage, via les réseaux sociaux ou la télévision. Les professionnels de santé ont également un rôle clé dans ce relai d'information puisque 45% des personnes qui connaissent ce dispositif en ont été informées par leur pharmacien.

²⁴ Voir le site : <https://www.cyclamed.org/>

Par ailleurs, dans le cadre du projet SIPIBEL, une communication de grande ampleur a été réalisée sur ce territoire expérimental en créant un site internet²⁵, des kits pédagogiques, des vidéos et animations, et des plaquettes à disposition de tous. La collaboration de l'Agence Régionale de Santé, des professionnels de santé, des chercheurs et des acteurs du monde de l'eau a permis une communication d'autant plus efficace. De la même façon, le projet SIP2E qui possédait un volet communication a créé un site²⁶ regorgeant d'informations sur l'impact environnemental des médicaments.

En ce qui concerne la sensibilisation des professionnels de santé, en plus du projet SIP2E on peut citer, à titre d'exemple, le Comité pour le Développement Durable en Santé (C2DS) qui est une association qui fédère les établissements de soins dans une démarche de développement durable. Elle compte 770 établissements en France et permet le relai d'informations, la mise en lien de différents partenaires, la mutualisation de projets et le partage d'initiatives. Le C2DS est composé de différents clubs dont un club pharma, qui comprend une trentaine de pharmaciens hospitaliers, qui se réunissent mensuellement afin de discuter de divers sujets sur le développement durable en santé, dont la problématique des résidus de médicaments.

C. Agir : quelles perspectives d'action concrète pour lutter contre la pollution pharmaceutique ?

1. En aval de la consommation des médicaments : une capacité d'action limitée

Comme démontré dans les sections précédentes, des procédés de traitements complémentaires à ceux existants peuvent présenter une certaine efficacité mais sont confrontés à des verrous financiers.

D'autres pistes pour limiter le rejet de substances pharmaceutiques dans les eaux usées ont été explorées comme celle de la séparation des urines et excréta pour éviter la diffusion de substances préalablement consommées dans les réseaux d'eau. Néanmoins, la mise en place d'une telle organisation semble aujourd'hui beaucoup trop complexe pour être envisagée. En effet, en plus de la question logistique et économique de la récupération, du transport et de l'élimination de ces déchets, certains

²⁵ Voir le site : <https://graie.org/Sipibel/index.html>

²⁶ Voir le site : <http://resimede.info/>

soignants soulignent le risque de pénalisation de leurs patients avec une crainte de stigmatisation et d'inconfort physique et psychologique [95]. Ainsi, les pistes d'actions à privilégier sont celles qui se situent en amont de la consommation de médicaments et qui impliquent donc un changement des pratiques de prescription.

2. En amont de la consommation des médicaments : vers un changement des pratiques de prescription ?

a) L'Eco-Prescription : un modèle de prescription éco-responsable

L'EcoPrescription est un projet unique en France qui s'est déroulé entre 2015 et 2018 dans les Vosges, à Remiremont et qui a été initié par une association de médecins généralistes, l'association pour l'optimisation de la qualité des soins (ASOQS). Cette démarche innovante qui prône le concept de "se soigner sans polluer" avait pour but de diminuer l'impact environnemental des résidus médicamenteux dans l'environnement par le biais de différentes actions :

- en augmentant la part de MNU collectés en réalisant une campagne de communication à cet égard,
- en promouvant, lorsque cela est possible, la prescription de molécules moins écotoxiques à équivalence thérapeutique
- en sensibilisant les patients par l'intermédiaire des professionnels de santé (médecins, pharmaciens, vétérinaires).

L'objectif était également de voir s'il était possible de modifier le comportement des prescripteurs et des patients pour agir par rapport à l'impact des médicaments sur l'environnement. Pour ce faire, différents canaux de communication ont été employés tels que des affiches, des tampons à apposer sur les ordonnances, des gazettes ou bien encore des séquences à la radio et à la télévision.

D'une part, pour ce qui concerne le changement de comportement de la patientèle, l'évaluation de la quantité de MNU rapportée entre le lancement et la fin du projet n'a pas pu être menée dans des conditions favorables car, au cours de cette période, Cyclamed a fait évoluer les règles de collecte des MNU en demandant un déconditionnement des médicaments rapportés, modifiant alors le poids des cartons de collecte.

D'autre part, l'étude du changement de comportement des prescripteurs en faveur de molécules moins écotoxiques a été réalisée grâce à l'utilisation d'un score d'impact environnemental pour chaque molécule. Ces scores, référencés dans un livret intitulé "Environmentally Classified Pharmaceuticals" [96], sont issus d'une démarche initiée par la municipalité de Stockholm en collaboration avec le LIF (association suédoise des industries pharmaceutiques), le MPA (agence suédoise de produits médicaux), le SKL (association suédoise des régions et autorités locales) et Apteket AB (une chaîne de pharmacies d'officine suédoise). Six grands groupes pharmaceutiques (Merck, Lilly, Pfizer, GlaxoSmithKline, Roche, AstraZeneca) ont approuvé l'utilisation de leurs données pour réaliser le calcul de ces scores. Dans ce livret, deux indices sont calculés :

- un indice de risque environnemental : calculé par le rapport PEC/PNEC
- un indice PBT (trois paramètres : Persistance, Bioaccumulation, Toxicité) : chaque paramètre de cet indice est noté sur 3. L'indice PBT est donc noté sur 9. Plus la valeur de l'indice PBT d'une molécule est élevée, plus la molécule est écotoxique.

La prise en compte de ces scores dans la prescription des professionnels de santé de l'EcoPrescription a été évaluée en analysant les prescriptions d'antihistaminiques sur deux périmètres : un périmètre témoin et le périmètre de l'EcoPrescription. La desloratadine, antihistaminique le moins écotoxique a été davantage prescrit sur le périmètre de l'étude que sur le périmètre témoin ce qui démontre qu'il est possible de modifier le comportement des prescripteurs.

Néanmoins, à l'heure actuelle, l'utilisation d'un tel système est limitée car trop peu d'informations sont disponibles sur le score PBT de toutes les molécules. Bien qu'il existe une obligation d'évaluer l'impact environnemental lors des demandes d'AMM, seule l'industrie pharmaceutique réalise les essais et l'accès aux informations est très compliqué. En outre, les connaissances partielles du corps médical vis-à-vis de cette problématique ont été soulignées alors que le soutien des professionnels de santé est indispensable pour légitimer le discours de sensibilisation.

b) Changement des mentalités et alternatives à la prescription médicamenteuse

Dans le prisme restreint d'actions qui se situent en amont de la consommation de médicaments, et lorsque la situation s'y prête, apparaît également la non-prescription médicamenteuse qui ne doit bien évidemment pas être synonyme d'absence de prise en charge.

Par exemple, les pouvoirs publics ont expérimenté le remboursement de consultations chez le psychologue dans quatre départements (Haute-Garonne, Bouches-du-Rhône, Morbihan et Landes) entre 2018 et 2020, ce qui peut être un élément qui permet de contribuer à diminuer le taux de prescription et de consommation d'antidépresseurs. Depuis 2022, le dispositif MonPsy a été mis en place et permet de bénéficier de la prise en charge par la Sécurité Sociale de 8 séances chez un psychologue référencé après avoir été adressé par son médecin généraliste. Au-delà du changement de pratique chez les prescripteurs, c'est aussi un changement des mentalités des patients qui est nécessaire dans l'acceptation de sortir d'un rendez-vous médical sans prescription pharmaceutique.

Conclusion

Depuis plusieurs dizaines d'années, l'augmentation de la consommation de substances pharmaceutiques a contribué à la pollution chimique des écosystèmes. Les sources de contamination sont multiples puisque chaque étape de vie du médicament, de sa production à son élimination, est génératrice de résidus dans l'environnement.

Les conséquences directement imputables à une telle pollution sont souvent difficilement identifiables du fait de l'effet cocktail auquel le vivant est en permanence soumis. Néanmoins, certains effets visibles et quantifiables tels que le déclin de populations de vautours ou d'insectes coprophages, la féminisation et le changement de comportements de certains poissons, ou l'antibiorésistance ont permis de mettre en évidence les risques de la contamination pharmaceutique.

La prise de conscience scientifique au cours des vingt dernières années s'est accompagnée d'une prise de conscience politique plus récente qui a eu pour conséquence des avancées réglementaires favorables à la diminution de l'utilisation des substances pharmaceutiques à usage vétérinaire et qui ont abouti à des résultats probants et encourageants. Toutefois, le médicament à usage humain bénéficie d'un statut privilégié et le manque de transparence des données d'impact environnemental rend complexe toute action visant à limiter ou modifier sa consommation.

Les méthodes de traitements conventionnels des eaux usées partiellement efficaces ne permettent pas d'apporter une solution satisfaisante à cette problématique ; et bien que des installations complémentaires présentent une meilleure efficacité, la réalité économique ne permet pas leur déploiement à large échelle.

Malgré la prise d'initiatives au niveau local et la volonté d'agir de certains professionnels, la marge de manœuvre pour limiter concrètement les rejets de produits pharmaceutiques semble faible en l'état actuel des choses.

Bibliographie

- [1] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, «Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Analyse des ventes de médicaments en France en 2012,» 2013.
- [2] Académie nationale de Pharmacie, «Médicaments et environnement,» 2019.
- [3] T. Aus der Beek, F.-A. Weber, A. Bergmann, S. Hickmann, I. Ebert, A. Hein et A. Küster, «Pharmaceuticals in the environment - Global occurrences and perspectives,» *Environmental Toxicology and Chemistry*, vol. 35, pp. 823-835, 2016.
- [4] Ministère de l'environnement, de l'énergie et de la mer, en charge des relations internationales sur le climat, «THEMA : Antibiorésistance et environnement,» 2017.
- [5] M. Cleuvers, «Mixture toxicity of the anti-inflammatory drugs diclofenac, ibuprofen, naproxen, and acetylsalicylic acid,» *Ecotoxicology and Environmental Safety*, vol. 59, pp. 309-315, 2004.
- [6] Université de Nîmes, Equipe CHROME, Laboratoire universitaire de recherche sur les risques chroniques et émergents, 2016. [En ligne]. Available: <http://resimede.info>.
- [7] D. Lachassagne, «Devenir de micropolluants présents dans les boues d'épuration, du traitement à l'épandage agricole : application aux micropolluants métalliques (Cd, Cu) et organiques (médicaments) issus du traitement biologique conventionnel d'effluents urbains ou hospitaux,» *Thèse de doctorat en sciences de l'environnement, sous la direction de M.CASELLAS-FRANÇAIS, C.DAGOT, Limoges, Ecole doctorale sciences pour l'environnement*, 2014.
- [8] Hainaut, Intercommunale de Développement Economique et d'Aménagement du coeur du, «Comment fonctionne une station d'épuration ?,» [En ligne]. Available: <https://www.idea.be/fr/cycle-eau/assainissement-des-eaux-usees/comment-fonctionne-une-station-d-epuration.html>.
- [9] Le Graie, Suez, la CIPEL, Claire Tillon, Syndicat des eaux des Rocailles et de Bellecombe, Equipes de recherche SIPIBEL, «Effluents hospitaliers et stations d'épuration urbaines : caractérisation, risques et traitabilité. Résultat de quatre années de suivi, d'études et de recherches, sur le site pilote de Bellecombe (2011-2015),» 2016.
- [10] J.-U. Mullot, «Modélisation des flux de médicaments dans les effluents hospitaliers,» *Thèse de doctorat en pharmacie, sous la direction de Y. Lévi, Paris, Université de Paris-Sud*, 2009.
- [11] J.-M. Haguenoer, «Les résidus de médicaments présentent-ils un risque pour la santé publique ?,» *Santé Publique*, vol. 22, pp. 325-342, 2010.

- [12] Afssa, «Résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine : Volet « Méthodologie générale d'évaluation de l'exposition de l'Homme aux résidus de médicaments via l'eau destinée à la consommation humaine »,» 2010, pp. 1-26.
- [13] J. Wilkinson et al., «Pharmaceutical pollution of the world's rivers,» *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 119, 2022.
- [14] C. Hignite et D. L. Hazranoff, «Drugs and drug metabolites as environmental contaminants : Chlorophenoxyisobutyrate and salicylic acid in sewage water effluent,» *Life Sciences*, vol. 20, pp. 337-341, 1977.
- [15] M. Richardson et J. Bowron, «The fate of pharmaceutical chemicals in the aquatic environment,» *Journal of pharmacy and pharmacology*, vol. 37, 1985.
- [16] D. Fatta-Kassinos, S. Meric et A. Nikolaou, «Pharmaceutical residues in environmental waters and wastewater : current state of knowledge and future research,» *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, vol. 399, pp. 251-275, 2011.
- [17] S. Walter et K. Mitkidis, «The Risk Assessment of Pharmaceuticals in the Environment : EU and US Regulatory Approach,» *European Journal of Risk Regulation*, vol. 0:0, pp. 1-21, 2018.
- [18] «ICH Official web site,» [En ligne]. Available: <https://www.ich.org/page/ctd>.
- [19] *Directive 93/39/EEC du 14 juin 1993 du Conseil modifiant les directives 65/65/CEE, 75/318/CEE et 75/319/CEE concernant les médicaments.*
- [20] *Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.*
- [21] *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.*
- [22] European Medicines Agency , «Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use,» 2018.
- [23] C. Casellas et Y. Lévi, «Evaluation des risques environnementaux et sanitaires liés aux résidus de médicaments dans les eaux : préalable fondamental pour guider les décisions de gestion,» *Environnement, Risques et Santé*, vol. 17, pp. 29-39, 2018.
- [24] US Food and Drug Administration, «Guidance for Industry Environmental Assessment of Human Drug and Biologics Applications,» 2018.
- [25] U.S. Department of Health and Human Services, «Guidance for Industry - Environmental Assessment of Human Drug and Biologics Applications,» 1998.

- [26] *Directive 81/852/CEE du Conseil, du 28 septembre 1981, relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxicopharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments vétérinaires.*
- [27] *Directive 92/18/CEE du 20 mars 1992 de la Commission modifiant l'annexe de la directive 81/852/CEE du conseil relative au rapprochement des législations entre états membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico- pharmacologiques et clini.*
- [28] Conseil général de l'Environnement et du Développement Durable , «Médicament et environnement - La régulation du médicament vis-à-vis du risque environnemental,» 2010.
- [29] European Medicines Agency , «Guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products in support of the VICH guidelines GL6 and GL38,» 2016.
- [30] The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products - Veterinary Medicines and Information Technology Unit, «VICH Topic GL6 (Ecotoxicity Phase I) - Guideline on environmental impact assessment (EIAS) for veterinary medicinal products - Phase I,» 2000.
- [31] «Règlement (UE) n°37/2010 de la commission du 22 décembre 2009 relatif aux substances pharmacologiquement actives et à leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus dans les aliments d'origine animale».
- [32] «Directive 2000/60/CE du Parlement européen et du Conseil du 23 octobre 2000 établissant un cadre pour une politique communautaire dans le domaine de l'eau».
- [33] «Note technique du 12 août 2016 relative à la recherche de micropolluants dans les eaux brutes et dans les eaux usées traitées de stations de traitement des eaux usées et à leur réduction».
- [34] «Note technique du 24/03/22 abrogeant la circulaire du 12 août 2016 relative à la recherche de micropolluants dans les eaux brutes et dans les eaux usées traitées de stations de traitement des eaux usées et à leur réduction».
- [35] APRONA, l'observatoire de la nappe d'Alsace, «Etat de la nappe phréatique d'Alsace et des Aquifères du Sundgau - 2e volet de l'étude ERMES 2016 sur les micropolluants,» 2019.
- [36] A. Togola, «État de la contamination des eaux usées, eaux superficielles et eaux souterraines par les substances pharmaceutiques,» *Environnement, Risques & Santé*, vol. 17, pp. 7-14, 2018.
- [37] B. Lopez, P. Ollivier, A. Togola, N. Baran et J.-P. Ghestem, «Screening of French groundwater for regulated and emerging contaminants» *Science of the Total Environment*, Vols. 518-519, pp. 562-573, 2015.
- [38] «developpement-durable.gouv.fr - Données et études statistiques,» [En ligne]. Available: <https://www.donnees.statistiques.developpement-durable.gouv.fr/lesessentiels/essentiels/gestion-eau-potable-production.html>. [Accès le 15 09 2024].

- [39] Afssa, «Hiérarchisation des résidus de médicaments d'intérêt pour l'analyse des ressources et des eaux traitées,» 2008.
- [40] ANSES, Ministère du travail, de l'emploi et de la santé, «Campagne nationale d'occurrence des résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine,» 2011.
- [41] ANSES, «Évaluation des risques sanitaires liés à la présence de résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine: méthode générale et application à la carbamazépine et à la danofloxacin,» 2013.
- [42] E. Gomez, H. Fenet, B. Bonnefille, M.-L. Teisseire et F. Courant, «Résidus de médicaments dans le milieu marin,» *Environnement Risques & Santé*, vol. 17, pp. 22-28, 2018.
- [43] L. Arpint-Pont, M. J. Martinez Bueno, E. Gomez et H. Fenet, «Occurrence of PPCPs in the marine environment : a review,» *Environmental Science and Pollution Research*, vol. 23, pp. 4978-4991, 2016.
- [44] A. Togola et H. Budzinski, «Multi-residue analysis of pharmaceutical compounds in aqueous samples,» *Journal of Chromatography A*, vol. 1177, pp. 150-158, 2008.
- [45] S. Gaw, K. Thomas et T. Hutchinson, «Sources, impacts and trends of pharmaceuticals in the marine and coastal environment.,» *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, vol. 369, n° 1656, 2014.
- [46] B. Huerta, S. Rodriguez-Mozaz, J. Lazorchak, D. Barcelo, A. Batt, J. Wathen et L. Stahl, «Presence of pharmaceuticals in fish collected from urban rivers in the U.S. EPA 2008–2009 National Rivers and Streams Assessment,» *Science of The Total Environment*, vol. 634, pp. 542-549, 2018.
- [47] M. Rojo, D. Alvarez-Munoz, A. Domanico, R. Foti, S. Rodriguez-Mozaz, D. Barcelo et P. Carriquiriborde, «Human pharmaceuticals in three major fish species from the Uruguay River (South America) with different feeding habits,» *Environmental Pollution*, vol. 252, pp. 146-154, 2019.
- [48] D. Alvarez-Munoz, S. Rodriguez-Mozaz, A. Mauvault, A. Tediosi, M. Fernandez-Tejedor, F. Van den Heuvel, M. Kotterman, A. Marques et D. Barcelo, «Occurrence of pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in macroalgae, bivalves, and fish from coastal areas in Europe,» *Environmental Research*, vol. 143, part B, pp. 56-64, 2015.
- [49] C. Mejias, J. Martin, J. Luis Santos, I. Aparicio et E. Alonso, «Occurrence of pharmaceuticals and their metabolites in sewage sludge and soil: A review on their distribution and environmental risk assessment,» *Trends in Environmental Analytical Chemistry*, vol. 30, n° e00125, 2021.
- [50] J.-F. Ott, «A Herbsheim, une station d'épuration unique en France,» *Dènières Nouvelles d'Alsace*, 2024.

- [51] T. Dolu et B. Nas, «Full-scale anaerobic digestion of sewage sludges: Fate evaluation of pharmaceuticals and main metabolites,» *Journal of Water Process Engineering*, vol. 51, n° 103366, 2023.
- [52] J. Malmborg et J. Magnér, «Pharmaceutical residues in sewage sludge: Effect of sanitization and anaerobic digestion,» *Journal of Environmental Management*, vol. 153, pp. 1-10, 2015.
- [53] L. Ivanova, T. Mackulak, R. Grabic, O. Golovko, O. Koba, A. Vojs Stanova, P. Szabova, A. Grencikova et I. Bodik, «Pharmaceuticals and illicit drugs – A new threat to the application of sewage sludge in agriculture,» *Science of The Total Environment*, vol. 634, pp. 606-615, 2018.
- [54] C. Li, Y. Li, X. Li, X. Ma, S. Ru, T. Qiu et A. Lu, «Veterinary antibiotics and estrogen hormones in manures from concentrated animal feedlots and their potential ecological risks,» *Environmental Research*, vol. 198, n° 110463, 2021.
- [55] M. Gros, J. Mas-Pla, M. Boy-Roura, I. Gelic, F. Domingo et M. Petrovic, «Veterinary pharmaceuticals and antibiotics in manure and slurry and their fate in amended agricultural soils: Findings from an experimental field site (Baix Empordà, NE Catalonia),» *Science of The Total Environment*, vol. 654, pp. 1337-1349, 2019.
- [56] N. Rakonjac, S. E. van der Zee, L. Wipfler, E. Roexc et H. Kros, «Emission estimation and prioritization of veterinary pharmaceuticals in manure slurries applied to soil,» *Science of The Total Environment*, vol. 815, n° 152938, 2022.
- [57] G. Virlovet, «Effets des antiparasitaires sur les insectes coprophages,» *Le Point Vétérinaire*, vol. 255, pp. 42-45, 2005.
- [58] M. Herrero, R. Velarde, P. Camarero, M. Taggart, V. Bandeira, C. Fonseca, I. Marco et R. Mateo, «NSAIDs detected in Iberian avian scavengers and carrion after diclofenac registration for veterinary use in Spain,» *Environmental Pollution*, vol. 266 Part 2, n° 115157, 2020.
- [59] L. J. Carter, E. Harris, M. William, J. Ryan, R. Kookana et A. Boxall, «Fate and Uptake of Pharmaceuticals in Soil–Plant Systems,» *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, vol. 62, pp. 816-825, 2014.
- [60] P. Johnson, A. Boxall, E. Smith, C. Sinclair, E. Stutt et L. Levy, «Uptake of Veterinary Medicines from Soils into Plants,» *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, vol. 54, pp. 2288-97, 2006.
- [61] X. Wu, F. Ernst, J. L. Conkle et J. Gan, «Comparative uptake and translocation of pharmaceutical and personal care products (PPCPs) by common vegetables,» *Environment International*, vol. 60, pp. 15-22, 2013.

- [62] Y. He, T. Wang, F. sun, L. Wang et R. Ji, «Effects of veterinary antibiotics on the fate and persistence of 17 β -estradiol in swine manure,» *Journal of Hazardous Materials*, vol. 375, pp. 198-205, 2019.
- [63] P. Hamilton, A. Baynes, E. Nicol, G. Harris, T. M. Uren Webster, N. Beresford, M. Straszkiwicz, S. Jobling et C. R. Tyler, «Feminizing effects of ethinylestradiol in roach (*Rutilus rutilus*) populations with different estrogenic pollution exposure histories,» *Aquatic Toxicology*, vol. 249, n° 106229, 2022.
- [64] C. E. Purdom, P. A. Hardiman, V. J. Bye, N. C. Eno, C. Tyler et J. P. Sumpter, «Estrogenic Effects of Effluents from Sewage Treatment Works,» *Chemistry and Ecotoxicology*, vol. 8, pp. 275-285, 1994.
- [65] M. Nolan, S. Jobling, G. Brighty, J. P. Sumpter et C. Tyler, «A histological description of intersexuality in the roach,» *Journal of Fish Biology*, vol. 58, pp. 160-176, 2001.
- [66] F. Gagné, B. Bouchard, C. André, E. Farcy et M. Fournier, «Evidence of feminization in wild *Elliptio complanata* mussels in the receiving waters downstream of a municipal effluent outfall,» *Comparative Biochemistry and Physiology*, vol. 153, pp. 99-106, 2011.
- [67] W. Sanchez, W. Sremski, B. Piccini, O. Palluel, E. Maillot-Maréchal, S. Betoulle, A. Jaffal, S. Aït-Aïssa, F. Brion, J.-M. Hinfray, J.-M. Procher et J.-M. Porcher, «Adverse effects in wild fish living downstream from pharmaceutical manufacture discharges,» *Environment International*, vol. 37, pp. 1342-1348, 2011.
- [68] K. Fent, A. Weston et D. Caminada, «Ecotoxicology of human pharmaceuticals,» *Aquatic Toxicology*, vol. 76, pp. 122-159, 2006.
- [69] S. Pawlowski, R. van Aerle, C. R. Tyler et T. Braunbeck, «Effects of 17 α -ethinylestradiol in a fathead minnow (*Pimephales promelas*) gonadal recrudescence assay,» *Ecotoxicology and Environmental Safety*, vol. 57, pp. 330-345, 2004.
- [70] J. Parrott et B. R. Blunt, «Life-cycle exposure of fathead minnows (*Pimephales promelas*) to an ethinylestradiol concentration below 1 ng/L reduces egg fertilization success and demasculinizes males,» *Environmental Ecotoxicology*, vol. 20, pp. 131-141, 2005.
- [71] J. Nash, D. E. Kime, L. T. Van der Ven, P. W. Wester, F. Brion, G. Maack, P. Stahlschmidt-Allner et C. R. Tyler, «Long-Term Exposure to Environmental Concentrations of the Pharmaceutical Ethinylestradiol Causes Reproductive Failure in Fish,» *Environmental Health Perspectives*, vol. 112, pp. 1725-1733, 2004.
- [72] J. Weinberger et R. Klapper, «Environmental concentrations of the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine impact specific behaviors involved in reproduction, feeding and predator

- avoidance in the fish *Pimephales promelas* (fathead minnow),» *Aquatic Toxicology*, vol. 151, pp. 77-83, 2014.
- [73] M. Grzesiuk, M. Grabska et A. Pawelec, «Fluoxetine may interfere with learning in fish,» *Environmental Toxicology and Pharmacology*, vol. 105, n° 104358, 2024.
- [74] M. Saaristo, A. McLennan, C. P. Johnstone, B. O. Clarke et B. B. Wong, «Impacts of the antidepressant fluoxetine on the anti-predator behaviours of wild guppies (*Poecilia reticulata*),» *Aquatic Toxicology*, vol. 183, pp. 38-45, 2017.
- [75] L. Oaks, M. Gilbert, M. Z. Virani, R. T. Watson, C. U. Meteyer, B. A. Rideout, H. Shivaprasad, S. Ahmed, M. J. I. Chaudry, M. Arshad, S. Mahmoud, A. Ali et A. A. Khan, «Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan,» *Nature*, vol. 427, pp. 630-3, 2004.
- [76] V. Prakash, R. Green, D. Pain, S. Ranade, S. Saravanan, N. Prakash, R. Venkitachalam, R. Cuthbert, A. R. Rahmani et A. A. Cunningham, «Recent changes in populations of resident Gyps vultures in India,» *Journal of the Bombay Natural History Society*, vol. 104, pp. 129-135, 2007.
- [77] G. E. Swan, R. Cuthbert, M. Quevedo, R. E. Green, D. J. Pain, P. Bartels, A. A. Cunningham, N. Duncan, A. A. Meharg, L. Oaks, J. Parry-Jones, S. Shultz, M. A. Taggart, G. Verdoorn et K. Wolter, «Toxicity of diclofenac to Gyps vultures,» *Biology Letters*, vol. 2, pp. 279-282, 2006.
- [78] E. Oluwasegun Adawaren, C. Labuschagne, A. Abera et V. Naidoo, «A premature stop codon in the CYP2C19 gene may explain the unexpected sensitivity of vultures to diclofenac toxicity,» *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol. 482, n° 116771, 2024.
- [79] V. Prakash, M. C. Bishwakarma, A. Chaudhary, R. Cuthbert, R. Dave, M. Kulkarni, S. Kumar, K. Paudel, S. Ranade, R. Shringarpure et R. E. Green, «The Population Decline of Gyps Vultures in India and Nepal Has Slowed since Veterinary Use of Diclofenac was Banned,» *Plos One*, 2012.
- [80] A. Markandya, T. Taylor, A. Longo, M. N. Murty et K. Dhavala, «Counting the cost of vulture decline—An appraisal of the human health and other benefits of vultures in India,» *Ecological Economics*, vol. 67, pp. 194-204, 2008.
- [81] M. Herrero-Villar, E. Delepouille, L. Suarez-Regalado, C. Solano-Manrigue, J. J. Iglesias-Lebrija, P. R. Camarero, F. Gonzales, E. Alvarez et R. Mateo, «First diclofenac intoxication in a wild avian scavenger in Europe,» *Science of The Total Environment*, vol. 782, n° 146890, 2021.
- [82] K. D. Floate, K. G. Wardhaugh, A. B. Boxall et T. N. Sherratt, «Fecal residues of veterinary parasiticides: nontarget effects in the pasture environment,» *Annual Review of Entomology*, vol. 50, pp. 153-79, 2005.
- [83] R. Wall et L. Strong, «Environmental consequences of treating cattle with the antiparasitic drug ivermectin,» *Nature*, vol. 327, pp. 418-21, 1987.

- [84] M. Alvinerie, P.-L. Toutain, J.-F. Sutra, A. Lespine et E. Zundel, «Ecotoxicity of antiparasitics: optimization of the use of pharmaceutical forms of ivermectin and its analogues [Rapport de recherche] INRAE,» 2021.
- [85] J.-P. Lumaret, N. Kadiri et I. Martinez, «The global Decline of Dung Beetles,» *Imperiled: The Encyclopedia of Conservation*, pp. 553-562, 2022.
- [86] ANSES, «Antibiorésistance et environnement : État et causes possibles de la contamination des milieux en France par les antibiotiques, les bactéries résistantes aux antibiotiques et les supports génétiques de la résistance aux antibiotiques,» 2020.
- [87] M. Saif Ur Rehman, N. Rashid, M. Ashfaq, A. Saif, N. Ahmad et J.-I. Han, «Global risk of pharmaceutical contamination from highly populated developing countries,» *Chemosphere*, vol. 138, pp. 1045-1055, 2015.
- [88] A. Nieto-Claudin, S. L. Deem, C. Rodriguez, S. Cano, N. Moity, F. Cabrera et F. Esperon, «Antimicrobial resistance in Galapagos tortoises as an indicator of the growing human footprint,» *Environmental Pollution*, vol. 248, n° 117453, 2021.
- [89] M. Vittecoq, E. Elguero, L. Brazier, N. Renaud, T. Blanchon, F. Roux, F. Renaud, P. Durand et F. Thomas, «Antimicrobial-Resistant Bacteria Carriage in Rodents According to Habitat Anthropization,» *Ecohealth*, vol. 20, pp. 84-92, 2023.
- [90] ANSES, «L'anses en actions : rapport d'activité 2022,» 2022.
- [91] J.-M. Choubert, M. Pomiès, C. Miege, M. Coquery, S. Martin-Ruel, H. Budzinski et C. Wisniwski, «Élimination des micropolluants par les stations d'épuration domestiques,» *Sciences eaux et territoires*, vol. 9, pp. 6-15, 2012.
- [92] M. Coquery, J.-M. Choubert et C. Miege, «Synthèse des travaux du projet AMPERES : Rapport d'étape,» 2009.
- [93] M. Pomiès, J.-M. Choubert, H. Budzinski, K. Le Menach, M. Esperanza, N. Noyon, C. Miège, C. Crétollier, L. Dherret et M. Coquery, «Calage et validation d'un modèle dynamique pour décrire l'élimination des micropolluants par le procédé boues activées - ARMISTIQ – Action C : Rapport final,» 2014.
- [94] S. Besnault, S. Martin, S. Baig, H. Budzinski, K. Le Menach, M. Esperanza, N. Noyon, C. Gogot, C. Miège, L. Dherret, A. Roussel-Galle et M. Coquery, «Réduction des micropolluants par les traitements complémentaires : procédés d'oxydation avancée, adsorption sur charbon actif ARMISTIQ – Action A Rapport final,» 2014.
- [95] A.-C. Maurice, «SIPIBEL-RILACT : Résidus de médicaments et soins à domicile : acteurs, objets et hypothèses de projection pour limiter les émissions,» 2017.

[96] Stockholm County Council, *Environmentaly Calssified Pharmaceuticals*, 2014.

Annexes

1. Annexe 1 : liste de micropolluants à rechercher dans les eaux brutes et traitées dans les campagnes RSDE

famille	substance	code SATELIS	Classement	Substance à rechercher en entrée station	Substance à rechercher en sortie station	Date de référence pour le NDE	NDE				Valeur GERP annuel (µg/l)	LO			Substances à analyser sans séparation des fractions	Substances recommandées pour analyser avec séparation des fractions	Indiquer entre les crochets si une des fractions
							NDE MA Eau de surface (Hélicover) (µg/l)	NDE MA autres eaux de surface (µg/l)	NDE CMA Eau de surface (microvies) (µg/l)	NDE CMA autres eaux de surface (µg/l)		LO Eau en entrée & avec séparation des fractions (µg/l)	LO Eau en entrée avec séparation des fractions (µg/l)	Substances à analyser sans séparation des fractions			
Pesticides	1,2-dichlorobenzène	181	3P	X	X	AO 25/12/10	7	7	sans sép.	sans sép.	12	X	X	X			
	2,4-D	182	3P	X	X	AO 25/12/10	2,2	7	0,1	0,1	12	X	X	X			
	2,4-MCPA	183	3P	X	X	AO 25/12/10	0,3	0,02	0,02	0,02	12	X	X	X			
	Aspersion	184	3P	X	X	AO 25/12/10	0,2	0,02	0,02	0,02	12	X	X	X			
	Acrochlorine	185	3P	X	X	AO 25/12/10	0,09				12	X	X	X			
	Acrochlorine (total)	187	3P	X	X	AO 25/12/10	AO				12	X	X	X			
	Acrochlorine	188	3P	X	X	AO 25/12/10	0,1	0,1	0,1	0,1	12	X	X	X			
	Acrochlorine (total)	189	3P	X	X	AO 25/12/10	0,02	0,02	0,02	0,02	12	X	X	X			
	Acrochlorine	191	3P	X	X	AO 25/12/10	0,02	0,02	0,02	0,02	12	X	X	X			
	Acrochlorine	192	3P	X	X	AO 25/12/10	0,02	0,02	0,02	0,02	12	X	X	X			
	Acrochlorine	193	3P	X	X	AO 25/12/10	0,02	0,02	0,02	0,02	12	X	X	X			
	Pesticides	Acrochlorine	194	3P	X	X	AO 25/12/10	0,1	0,1	0,1	0,1	12	X	X	X		
Acrochlorine		195	3P	X	X	AO 25/12/10	0,02	0,02	0,02	0,02	12	X	X	X			
Acrochlorine		196	3P	X	X	AO 25/12/10	0,02	0,02	0,02	0,02	12	X	X	X			
Acrochlorine		197	3P	X	X	AO 25/12/10	0,02	0,02	0,02	0,02	12	X	X	X			
Acrochlorine		198	3P	X	X	AO 25/12/10	0,02	0,02	0,02	0,02	12	X	X	X			
Acrochlorine		199	3P	X	X	AO 25/12/10	0,02	0,02	0,02	0,02	12	X	X	X			
Acrochlorine		200	3P	X	X	AO 25/12/10	0,02	0,02	0,02	0,02	12	X	X	X			
Acrochlorine		201	3P	X	X	AO 25/12/10	0,02	0,02	0,02	0,02	12	X	X	X			
Acrochlorine		202	3P	X	X	AO 25/12/10	0,02	0,02	0,02	0,02	12	X	X	X			
Acrochlorine		203	3P	X	X	AO 25/12/10	0,02	0,02	0,02	0,02	12	X	X	X			
Acrochlorine		204	3P	X	X	AO 25/12/10	0,02	0,02	0,02	0,02	12	X	X	X			
Acrochlorine		205	3P	X	X	AO 25/12/10	0,02	0,02	0,02	0,02	12	X	X	X			
Pesticides	Acrochlorine	206	3P	X	X	AO 25/12/10	0,02	0,02	0,02	0,02	12	X	X	X			
	Acrochlorine	207	3P	X	X	AO 25/12/10	0,02	0,02	0,02	0,02	12	X	X	X			
	Acrochlorine	208	3P	X	X	AO 25/12/10	0,02	0,02	0,02	0,02	12	X	X	X			
	Acrochlorine	209	3P	X	X	AO 25/12/10	0,02	0,02	0,02	0,02	12	X	X	X			
	Acrochlorine	210	3P	X	X	AO 25/12/10	0,02	0,02	0,02	0,02	12	X	X	X			
	Acrochlorine	211	3P	X	X	AO 25/12/10	0,02	0,02	0,02	0,02	12	X	X	X			
	Acrochlorine	212	3P	X	X	AO 25/12/10	0,02	0,02	0,02	0,02	12	X	X	X			
	Acrochlorine	213	3P	X	X	AO 25/12/10	0,02	0,02	0,02	0,02	12	X	X	X			
	Acrochlorine	214	3P	X	X	AO 25/12/10	0,02	0,02	0,02	0,02	12	X	X	X			
	Acrochlorine	215	3P	X	X	AO 25/12/10	0,02	0,02	0,02	0,02	12	X	X	X			
	Acrochlorine	216	3P	X	X	AO 25/12/10	0,02	0,02	0,02	0,02	12	X	X	X			
	Acrochlorine	217	3P	X	X	AO 25/12/10	0,02	0,02	0,02	0,02	12	X	X	X			
Pesticides	Acrochlorine	218	3P	X	X	AO 25/12/10	0,02	0,02	0,02	0,02	12	X	X	X			
	Acrochlorine	219	3P	X	X	AO 25/12/10	0,02	0,02	0,02	0,02	12	X	X	X			
	Acrochlorine	220	3P	X	X	AO 25/12/10	0,02	0,02	0,02	0,02	12	X	X	X			
	Acrochlorine	221	3P	X	X	AO 25/12/10	0,02	0,02	0,02	0,02	12	X	X	X			
	Acrochlorine	222	3P	X	X	AO 25/12/10	0,02	0,02	0,02	0,02	12	X	X	X			
	Acrochlorine	223	3P	X	X	AO 25/12/10	0,02	0,02	0,02	0,02	12	X	X	X			
	Acrochlorine	224	3P	X	X	AO 25/12/10	0,02	0,02	0,02	0,02	12	X	X	X			
	Acrochlorine	225	3P	X	X	AO 25/12/10	0,02	0,02	0,02	0,02	12	X	X	X			
	Acrochlorine	226	3P	X	X	AO 25/12/10	0,02	0,02	0,02	0,02	12	X	X	X			
	Acrochlorine	227	3P	X	X	AO 25/12/10	0,02	0,02	0,02	0,02	12	X	X	X			
	Acrochlorine	228	3P	X	X	AO 25/12/10	0,02	0,02	0,02	0,02	12	X	X	X			
	Acrochlorine	229	3P	X	X	AO 25/12/10	0,02	0,02	0,02	0,02	12	X	X	X			

Familie	Substance	Code IAF/CE	Classement	Substance à rechercher en entrée station	Substance à rechercher en sortie station	NCE						Flux GREP annuel (kg/an)	LQ				Substances à analyser sans séparation des fractions	Substances recommandées pour analyser avec séparation des fractions	
						Tests de référence pour le NCE	NCE MA Eau de surface (microgrammes /ppb)	NCE MA Autre eau de surface (ppb)	NCE CMA Eau de surface (microgrammes /ppb)	NCE CMA Autre eau de surface (ppb)	Tests de référence pour LQ		LQ Eau en entrée & eau en entrée avec séparation des fractions (ppb)	LQ Eau en entrée avec séparation des fractions (ppb)					
Phénols	Chloroquinoline	103	PFCE	X	X	AM 2100/2015	4												
Phénols	Chlorobenzène	119	PFCE	X	X	AM 2100/2015	1.1								1.1	0.2	0.4		X
Alcool	Chlorure (total vital)	126	PFCE	X	X	AM 2100/2015	2.4								0.4	0.1	0.4		X
Alcool	Sédiments	119		X	X		Sédatif								2	1	1		X
Alcool	Couleur (méthode Hach)	130	PFCE	X	X	AM 2100/2015	1								1	1	1		X
Phénols	Quinine	1115	SP	X	X	AM 2100/2015	8.000	8.000	1.515	5.515				1.025	0.05	0.05		X	
Phénols	Oxymercure	1146	SP	X	X	AM 2100/2015	8 x 10 ⁻⁴	8 x 10 ⁻⁴	8 x 10 ⁻⁴	8 x 10 ⁻⁴				0.02	0.04	0.04		X	
Phénols	Opiprodil	133	PFCE	X	X	AM 2100/2015	0.25							0.05	0.1	0.1		X	
Alcane	Dio-ethyl-orthotoluène (DEHT)	1019	SP	X	X	AM 2100/2015	1.2	1.2	sans sédatif	sans sédatif				1	1	2		X	
Organochlorés	Dibutyltin-cation	1014		X	X														
COUV	Dichlorométhane	110	SP	X	X	AM 2100/2015	20	20	sans sédatif	sans sédatif				10.01		0.4			X
Phénols	Dichlorure	115	SP	X	X	AM 2100/2015	8 x 10 ⁻⁴	8 x 10 ⁻⁴	1 x 10 ⁻⁴	1 x 10 ⁻⁴				1	1	1		X	
Phénols	Dieldrin	112	SP	X	X	AM 2100/2015	2.2 x 10 ⁻²	2.2 x 10 ⁻²	sans sédatif	sans sédatif				0.25	0.1	0.1		X	
Phénols	Difléméthane	1014	PFCE	X	X	AM 2100/2015	0.01							0.01	0.1	0.1		X	
Phénols	Disulfon	1117	SP	X	X	AM 2100/2015	0.2	0.2	1.8	1.8				0.05	0.05	0.05		X	
ETEX	Ethylène	1417		X	X														
Phénols	Fluoréthylène	1111	SP	X	X	AM 2100/2015	0.0001	0.0001	0.52	0.52				200.01		0.01			X
Phénols	Sophtaline	1056	PFCE	X	X	AM 2100/2015	20		0.52	0.52				1	1	0.2		X	
Phénols	Héptachlor	119	SP	X	X	AM 2100/2015	2 x 10 ⁻⁴ (1)	1 x 10 ⁻² (1)	1 x 10 ⁻² (1)	1 x 10 ⁻² (1)				1	1	0.4		X	
Phénols	Heptachlor époxide	119	SP	X	X	AM 2100/2015	2 x 10 ⁻⁴ (1)	1 x 10 ⁻² (1)	3 x 10 ⁻⁴ (1)	3 x 10 ⁻⁴ (1)				0.02	0.04	0.04		X	
Alcane	Heulvéronox-coodocène (HPCOCC)	128	SP	X	X	AM 2100/2015	0.015	8 x 10 ⁻⁴	0.5	0.5				0.01	0.01	0.1		X	
Chlorophénols	Hémtéochlorure	119	SP	X	X	AM 2100/2015			0.35	0.35				1	1	0.02		X	
COUV ou Alcool	Hémtéochlorure hydrocarboné	115	SP	X	X	AM 2100/2015			0.5	0.5				1	1	0.1		X	
Phénols	Hexachlor	1417	PFCE	X	X	AM 2100/2015	0.2							0.05	0.1	0.1		X	
Phénols	Hidrazone (1,2,3-OD)	126	SP	X	X	AM 2100/2015			sans sédatif	sans sédatif				5.01	0.01	0.01		X	
Phénols	Isoquinoline	125	PFCE	X	X	AM 2100/2015	0.25							0.1	0.2	0.2		X	
Phénols	Isoquinoline	126	SP	X	X	AM 2100/2015	0.7	0.7	1	1				0.01	0.01	0.01		X	
Alcool	Méthachlor	119	PFCE	X	X	AM 2100/2015	0.03		0.01 (1)	0.01 (1)				1	1	1		X	
Phénols	Méthachlor	119	PFCE	X	X	AM 2100/2015	0.03		0.01 (1)	0.01 (1)				1	1	1		X	
Alcool	Méthachlor	119	PFCE	X	X	AM 2100/2015	0.03		0.01 (1)	0.01 (1)				1	1	1		X	
Organochlorés	Méthachlor (1,2,3-OD)	126	SP	X	X	AM 2100/2015			sans sédatif	sans sédatif				0.05	0.01	0.01		X	
Phénols	Nicotinamine	1117	SP	X	X	AM 2100/2015	2	2	10	10				50.01		0.04		X	
Alcool	Nicotinamine (1,2,3-OD)	117	SP	X	X	AM 2100/2015	4.01	6.01	24.01	24.01				10	10	10		X	
Phénols	Nicotinamine	117	PFCE	X	X	AM 2100/2015	0.01		24.01	24.01				20	20	20		X	
Alcane	Nicotine	1417	PFCE	X	X	AM 2100/2015	0.01		0.01	0.01				1.01		0.1		X	
Alcane	Nicotine	1417	PFCE	X	X	AM 2100/2015	0.2		0.2	0.2				1.01		0.1		X	

Famille	Nomenclature	Code Matrice	Classement	Substances à rechercher en ombre station	Substances à rechercher en norme station	NBE					Flux GEREPA annuel (kg/an)	LQ			Substances à analyser sans séparation des fractions	Substances recommandées pour analyser avec séparation des fractions
						Taux de référence pour la NBE	NBE MA Eau de surface solides (µg/l)	NBE MA Air ambiant (µg/m³)	NBE CMA Eau de surface solides (µg/l)	NBE CMA Air ambiant (µg/m³)		Taux de référence pour LQ	LQ Eau en surface & eau en ombre sans séparation des fractions (µg/l)	LQ Eau en ombre avec séparation des fractions (µg/l)		
Alcools	1-Propyle	102	SP	X	X	AN 25912015	0,1	0,1	-	-	1100	AN 00112015	1,0	1,0	X	X
	1-Butyle	103	SP	X	X	AN 25912015	-	-	-	-	1100	AN 00112015	1,0	1,0	X	X
	1-Pentyle	104	SP	X	X	AN 25912015	-	-	-	-	1100	AN 00112015	1,0	1,0	X	X
	2-Pentyle	105	SP	X	X	AN 25912015	-	-	-	-	1100	AN 00112015	1,0	1,0	X	X
	2-Hexyle	106	SP	X	X	AN 25912015	-	-	-	-	1100	AN 00112015	1,0	1,0	X	X
	3-Hexyle	107	SP	X	X	AN 25912015	-	-	-	-	1100	AN 00112015	1,0	1,0	X	X
	3-Heptyle	108	SP	X	X	AN 25912015	-	-	-	-	1100	AN 00112015	1,0	1,0	X	X
	4-Heptyle	109	SP	X	X	AN 25912015	-	-	-	-	1100	AN 00112015	1,0	1,0	X	X
	4-Octyle	110	SP	X	X	AN 25912015	-	-	-	-	1100	AN 00112015	1,0	1,0	X	X
	5-Octyle	111	SP	X	X	AN 25912015	-	-	-	-	1100	AN 00112015	1,0	1,0	X	X
	6-Octyle	112	SP	X	X	AN 25912015	-	-	-	-	1100	AN 00112015	1,0	1,0	X	X
	7-Nonyle	113	SP	X	X	AN 25912015	-	-	-	-	1100	AN 00112015	1,0	1,0	X	X
	8-Nonyle	114	SP	X	X	AN 25912015	-	-	-	-	1100	AN 00112015	1,0	1,0	X	X
	9-Nonyle	115	SP	X	X	AN 25912015	-	-	-	-	1100	AN 00112015	1,0	1,0	X	X
Alcannes	1-Propyle	116	SP	X	X	AN 25912015	-	-	-	-	1100	AN 00112015	1,0	1,0	X	X
	1-Butyle	117	SP	X	X	AN 25912015	-	-	-	-	1100	AN 00112015	1,0	1,0	X	X
	1-Pentyle	118	SP	X	X	AN 25912015	-	-	-	-	1100	AN 00112015	1,0	1,0	X	X
	2-Pentyle	119	SP	X	X	AN 25912015	-	-	-	-	1100	AN 00112015	1,0	1,0	X	X
	2-Hexyle	120	SP	X	X	AN 25912015	-	-	-	-	1100	AN 00112015	1,0	1,0	X	X
	3-Hexyle	121	SP	X	X	AN 25912015	-	-	-	-	1100	AN 00112015	1,0	1,0	X	X
	3-Heptyle	122	SP	X	X	AN 25912015	-	-	-	-	1100	AN 00112015	1,0	1,0	X	X
	4-Heptyle	123	SP	X	X	AN 25912015	-	-	-	-	1100	AN 00112015	1,0	1,0	X	X
	4-Octyle	124	SP	X	X	AN 25912015	-	-	-	-	1100	AN 00112015	1,0	1,0	X	X
	5-Octyle	125	SP	X	X	AN 25912015	-	-	-	-	1100	AN 00112015	1,0	1,0	X	X
	6-Octyle	126	SP	X	X	AN 25912015	-	-	-	-	1100	AN 00112015	1,0	1,0	X	X
	7-Nonyle	127	SP	X	X	AN 25912015	-	-	-	-	1100	AN 00112015	1,0	1,0	X	X
	8-Nonyle	128	SP	X	X	AN 25912015	-	-	-	-	1100	AN 00112015	1,0	1,0	X	X
	9-Nonyle	129	SP	X	X	AN 25912015	-	-	-	-	1100	AN 00112015	1,0	1,0	X	X
Alcènes	1-Propyle	130	SP	X	X	AN 25912015	-	-	-	-	1100	AN 00112015	1,0	1,0	X	X
	1-Butyle	131	SP	X	X	AN 25912015	-	-	-	-	1100	AN 00112015	1,0	1,0	X	X
	1-Pentyle	132	SP	X	X	AN 25912015	-	-	-	-	1100	AN 00112015	1,0	1,0	X	X
	2-Pentyle	133	SP	X	X	AN 25912015	-	-	-	-	1100	AN 00112015	1,0	1,0	X	X
	2-Hexyle	134	SP	X	X	AN 25912015	-	-	-	-	1100	AN 00112015	1,0	1,0	X	X
	3-Hexyle	135	SP	X	X	AN 25912015	-	-	-	-	1100	AN 00112015	1,0	1,0	X	X
	3-Heptyle	136	SP	X	X	AN 25912015	-	-	-	-	1100	AN 00112015	1,0	1,0	X	X
	4-Heptyle	137	SP	X	X	AN 25912015	-	-	-	-	1100	AN 00112015	1,0	1,0	X	X
	4-Octyle	138	SP	X	X	AN 25912015	-	-	-	-	1100	AN 00112015	1,0	1,0	X	X
	5-Octyle	139	SP	X	X	AN 25912015	-	-	-	-	1100	AN 00112015	1,0	1,0	X	X
	6-Octyle	140	SP	X	X	AN 25912015	-	-	-	-	1100	AN 00112015	1,0	1,0	X	X
	7-Nonyle	141	SP	X	X	AN 25912015	-	-	-	-	1100	AN 00112015	1,0	1,0	X	X
	8-Nonyle	142	SP	X	X	AN 25912015	-	-	-	-	1100	AN 00112015	1,0	1,0	X	X
	9-Nonyle	143	SP	X	X	AN 25912015	-	-	-	-	1100	AN 00112015	1,0	1,0	X	X

2. Annexe 2 : liste des substances pertinentes à surveiller, pouvant être suivies de façon optionnelles dans le cadre des campagnes RSDE 2022

Famille	Substances	Code Sandre	Classement	N°CAS	Substances à rechercher en sortie de station
Métabolite	Acide fenofibrique	5369	SPAS	42017-89-0	x
Métaux lourds	Argent	1368	SPAS	7440-22-4	x
Médicament (antiépileptique)	Carbamazépine	5296	SPAS	298-46-4	x
Métabolite de la carbamazépine	Carbamazépine époxyde	6725	SPAS	36507-30-9	x
Phyto	Carberidazime	1129	SPAS	10605-21-7	x
Métaux lourds	Cobalt	1379	SPAS	7440-48-4	x
Métaux lourds	Cyanures libres	1084	SPAS	57-12-5	x
Herbicide	Dicamba	1480	SPAS	1918-00-9	x
Médicament (anti-inflammatoire)	Diclofénac	5349	SPAS	15307-86-5	x
Phyto (herbicide)	Diméthénamide	1678	SPAS	87674-68-8	x
Phyto (fongicide)	Fenpropidine	1700	SPAS	67306-00-7	x
Phyto (herbicide)	Flufenacet (=Thiaflumide)	1940	SPAS	142459-58-3	x
Phyto (herbicide)	Flurochloridone	1675	SPAS	61213-25-0	x
Médicament (anti-inflammatoire)	Ibuprofène	5350	SPAS	51146-56-6	x
Médicament (anti-inflammatoire)	Kétoprofène	5353	SPAS	22071-15-4	x
Phyto (herbicide)	Lénacile	1406	SPAS	2164_08_01	x
Phyto	Métolachlore	1221	SPAS	51218-45-2	x
Métabolite du S-métolachlore	Métolachlore ESA	6854	SPAS	171118-09-5	x
Métabolite du S-métolachlore	Métolachlore OXA	6853	SPAS	152019-73-3	x
Médicament (anxiolytique)	Oxazépan	5375	SPAS	604-75-1	x
Médicament	Paracétamol	5354	SPAS	103-90-2	x
Synergisant (améliore les effets des phytos)	Piperonyl butoxyde	1709	SPAS	51-03-6	x
Phyto (insecticide)	Pirimicarbe	1528	SPAS	23103-98-2	x
Phyto (herbicide)	Propyzamide	1414	SPAS	23950-58-5	x
Phyto (herbicide)	Prosulfocarbe	1092	SPAS	52888-80-9	x

Médicament (antibiotique)	Sulfaméthoxazole	5356	SPAS	723-46-6	x
Phyto (herbicide)	Terbuthylazine	1268	SPAS	5915-41-3	x
Métal pauvre	Thallium	2555	SPAS	7440-28-0	x

3. Annexe 3 : Bioessais réalisés dans le cadre de l'étude HydroScreen

Toxicité Générale (TG)	Bactérie sauvage
	Bactérie sensible
	Algue sauvage
	Algue sensible
	Levure sauvage
	Levure sensible
	Champignon
	Cellules humaines globules blancs
Perturbation Endocrinienne (PE)	Œstrogène agoniste
	Œstrogène antagoniste
	Androgène agoniste
	Androgène antagoniste
	Thyroidien agoniste
	Thyroidien antagoniste
Stress Cellulaire (SC)	Stress HAP
	Stress oxydant
	Viabilité
	Stress herbicides

Bioessais réalisés sur les eaux de surface

Toxicité Générale (TG) – 8 bioessais	
Perturbation Endocrinienne (PE) – 6 bioessais	
Stress Cellulaire (SC) – 4 bioessais	
Génotoxicité (GT)	Bactérie
	Cellules humaines avec métabolisation
	Cellules humaines sans métabolisation
Reprotoxicité (RT)	Intégrité de la barrière héματο-testiculaire
	Suivi de la spermatogénèse

Bioessais réalisés sur les eaux de STEU et de réseaux

4. Annexe 4 : Liste des médicaments humains et de leurs métabolites actifs prioritaires à rechercher dans les eaux [39]

	Molécules	Métabolites		Molécules	Métabolites
HORMONES	Lévonorgestrel		NEUROLEPTIQUES	Lévodopa	Dopamine
	Estradiol	Estrone		Oxazépam	
	Progestérone			Fluvoxamine	
	Ethinylestradiol			Acide Valproïque	
	Gestodène			Carbamazépine	10,11 Epoxy-Carbamazépine
ANTICANCEREUX	Hydroxycarbamide		CARDIOVASCULAIRE	Naftodrofuryl	
	Cytarabine			Heptaminol	
	Cyclophosphamide	Moutarde Phosphoramida Acroléine		Trimétazidine	
	Bléomycine			Aténolol	
	Fluorouracile			Pravastatine	
	Carboplatine			Ramipril	Ramiprilate
	Ifosfamide	Moutarde Isophosphoramida Acroléine		Losartan	
ANTIBIOTIQUES	Amoxicilline		PC	Amlodipine	
	Fosfomycine			Isofluridol	
	Erythromycine		Gadolinium		
	Ofloxacin		DIVERS	Metformine	
	Doxycycline			Paracétamol	4-Aminophénol
AINS	Acide Acétylsalicylique	Acide Salicylique		Ranitidine	
	Kétoprofène			Furosémide	
	Ibuprofène	Carboxy ib./Hydroxy ib.		Hydrochlorothiazide	
			Oméprazole		
			Caféine		

5. Annexe 5 : Liste des médicaments vétérinaires prioritaires à rechercher dans les eaux

Classes thérapeutiques	Molécules	Classes thérapeutiques	Molécules
ANTIBIOTIQUES	Colistine	ANTICOCCIDIENS	Amprolium
	Dihydrostréptomycine Sulfate		Semduramicine
	Ampicilline		Narasin
	Oxytétracycline		Maduramicine
	Céquinome Sulfate		Monensin
	Tylosine	ANTIPARASITAIRES	Pipérazine
	Benzylopénicilline procaine (Pénicilline G)		Lévamisole
	Lincomycine		Dicyclanil
	Danofloxacin		Clorsulon
	Florfenicol		Parconazole
Sulfadimérazine	Métrifonate		
		HORMONE	Altrénogest

6. Annexe 6 : Substances recherchées lors de la campagne nationale dans les EDCH

Molécule	Criticité	Classement par famille thérapeutique (/nombre de molécules dans la famille)	Commentaire/raison de l'inclusion
Caféine			Traceur de l'activité anthropique domestique
10,11-4poxy-carbamazépine			Métabolite de la carbamazépine
Carbamazépine	84	9 ^{ème} médicament du SNC (/30)	
2-hydroxy-ibuprofène			Métabolite de l'ibuprofène
Oxazépine	15	16 ^{ème} médicament du SNC (/30)	
Naftidrofuryl	75871	2 ^{ème} cardiovasculaire (/26)	
Danofloxacine	11	18 ^{ème} antibiotique vétérinaire (/62)	1 ^{ère} quinolone vétérinaire
Paracétamol	533956	3 ^{ème} divers (/39)	1 ^{er} analgésique
Acide salicylique			Métabolite de l'acide acétylsalicylique
Ibuprofène	60	2 ^{ème} AINS(/6)	
Tylosine	60	9 ^{ème} antibiotique vétérinaire (/62)	1 ^{er} macrolide vétérinaire
Ofloxacine	52	5 ^{ème} antibiotique (/20)	1 ^{ère} fluoroquinolone
Flofénicol	8	20 ^{ème} antibiotique vétérinaire (/62)	1 ^{er} phénicol vétérinaire
Kétoprofène	14	3 ^{ème} AINS (/6)	
Hydrochlorothiazide	1222	13 ^{ème} divers (/39)	1 ^{er} diurétique
Estrone			Métabolite de l'estradiol
Corsulon	7498	4 ^{ème} antiparasitaire vétérinaire (/36)	
Losartan	30	18 ^{ème} cardiovasculaire (/26)	Représentant des sartans
Diclofénac	7	6 ^{ème} AINS (/6)	Méthode d'analyse développée pour l'EIL
17β-Estradiol	330	2 ^{ème} hormone (/28)	
Amlodipine	20	19 ^{ème} cardiovasculaire (/26)	Représentant des inhibiteurs calciques
Trimétazidine	27398	4 ^{ème} cardiovasculaire (/26)	
Ramiprilaté			Métabolite du ramipril
Ramipril	8959	5 ^{ème} cardiovasculaire (/26)	
Altrénergest			Représentant des hormones vétérinaires
Amoxicilline	1666	1 ^{er} antibiotique (/20)	1 ^{ère} β-lactamine
Ampicilline	559	3 ^{ème} antibiotique vétérinaire (/62)	1 ^{ère} β-lactamine vétérinaire
Aténolol	7885	8 ^{ème} cardiovasculaire (/26)	Représentant des β-bloquants
Cyclophosphamide	312	3 ^{ème} anticancéreux (/59)	
Dicyclanil	10220	3 ^{ème} antiparasitaire vétérinaire (/36)	
Doxycycline	31	6 ^{ème} antibiotique (/20)	1 ^{ère} cycline
Erythromycine	93	4 ^{ème} antibiotique (/20)	1 ^{er} macrolide
Fluvokamine	482	5 ^{ème} médicament du SNC (/30)	
Ifosfamide	3	10 ^{ème} anticancéreux (/59)	
Lévamisole	14718	2 ^{ème} antiparasitaire vétérinaire (/36)	
Lévonorgestrel	454	1 ^{ère} hormone (/28)	
Lincomycine	21	15 ^{ème} antibiotique vétérinaire (/62)	1 ^{er} « divers » vétérinaire
Métrifonate	3560	6 ^{ème} antiparasitaire vétérinaire (/36)	
Parcozole	4445	5 ^{ème} antiparasitaire vétérinaire (/36)	
Progestérone	247	3 ^{ème} hormone (/28)	
Ranitidine	5012	9 ^{ème} divers (/39)	1 ^{er} antiacide
Sulfadiméthazine	3	27 ^{ème} antibiotique vétérinaire (/62)	1 ^{er} sulfamide vétérinaire
Furosemide	53	22 ^{ème} divers (/39)	2 ^{ème} diurétique
Pravastatine	5485	9 ^{ème} cardiovasculaire (/26)	Représentants des statines

7. Annexe 7 : Rendement d'élimination pour les STEU boues activées (pour les molécules quantifiées à plus de 100 ng/L dans les eaux usées brutes). Tableau issu du projet AMPERES [92]

Famille	Substances
COVs	is- et chlorométhane, is- et tétra- chloroéthylène
Pesticides	glyphosate, AMPA, diméthyl, isoproturon, atrazine, simazine
Pesticides	Chlorpyrifos
Chlorophénols	Mono-, di- chlorophénols
Biocide	Triclosan
PBDEs	is-, tétra-, penta-, hexa-, deca- bromodiphényléter
Phtalates	DEHP
Alkylphénols	4-tert-butylphénol, nonylphénols, octylphénols, NP1EO, NP2EO
Alkylphénols	Alkylphénols carboxylates
Additifs	Bisphénol A
Additifs	C10-13 Chloroalkanes, tributylphosphates, benzothiazoles
Additifs	Trichlorobenzène
HAP "légers"	Naphtalène
HAP "lourds"	Fluoranthène, Benzofluoranthène, Benzofluoranthène
Métaux	Li, B, V, Co, As, Rb, Sb
Métaux	Ni, Zn, Se, Cd, Ba, U, Mo
Métaux	Al, Cr, Fe, Cu, Ag, Sn, Hg, Tl, Pb
Analgésiques	dichloranac
Analgésiques	Ibuprofène, paracétamol, kétoprofène, naproxène, aspirine
Antibiotiques	sulfaméthoxazole, roxithromicine
Antidépresseurs	Carbamazépine, fliazépine, norfliazépine, doxépine
Antidépresseurs	Amitriptyline, fluoxétine
Antidépresseurs	Imipramine, bromazépine
Hypolipémiants	Gemfibrozil
Bronchodilatateurs	salméterol
Bronchodilatateurs	salbutamol, tébutaline
Bêtabloquants	oxprenolol, propranolol, sotalol
Bêtabloquants	metoprolol, timolol, aténolol
Bêtabloquants	nadolol, acébutolol, bisoprolol, betaxolol
Hormones	estrogène, estradiol, estradiol (Ea2, Eb2)

Légende :

	Rendement élimination > 70%	gras : substances prioritaires de la DCE
	Rendement élimination 30% - 70%	italique : substances < 100 ng/L dans les eaux usées brutes
	Rendement élimination < 30%	

RÉSIDUS PHARMACEUTIQUES DANS L'ENVIRONNEMENT : ETAT DE L'ART, IMPACTS ET LEVIERS D'ACTION

Résumé

Depuis plusieurs dizaines d'années, les médicaments sont devenus des produits de consommation courante, tant en médecine humaine que vétérinaire. Chaque étape de vie du médicament est susceptible d'être une source de rejets de résidus pharmaceutiques dans l'environnement et la plupart des systèmes actuels de traitement des eaux, lorsqu'ils existent, ne permettent pas une élimination complète de ces substances. La présence de résidus de ces molécules conçues pour être biologiquement actives pose donc question sur les impacts potentiels qu'ils peuvent avoir sur les écosystèmes. Cette thèse fait état de cette problématique en la replaçant dans son contexte réglementaire et scientifique, en présentant les différentes matrices environnementales touchées par cette pollution invisible aussi bien dans le milieu aquatique que terrestre ainsi que les effets connus à ce jour. Enfin, les leviers d'actions identifiés seront exposés tout en présentant parallèlement les verrous auxquels ils sont confrontés.

Abstract

Over the last few decades, medicines have become everyday consumer products in both human and veterinary medicine. Every stage in the life of a medicine is likely to be a source of pharmaceutical waste discharged into the environment, and most current water treatment systems, where they exist, do not completely eliminate these substances. The presence of residues of these molecules, which are designed to be biologically active, therefore raises questions about their potential impact on ecosystems. This thesis examines this issue by placing it in its regulatory and scientific context, presenting the various environmental matrices affected by this invisible pollution in both aquatic and terrestrial environments, and the effects known to date. Finally, the levers for action identified will be set out, while at the same time presenting the obstacles they face.