

**Faculté de pharmacie
et des sciences biomédicales**

Les micropolluants médicamenteux et la résistance aux antibiotiques : problématiques, conséquences et stratégies de réduction.

Auteur : Moustapha Abdi Hodane
Promoteur : Cleeren Sébastien
Année académique 2024-2025
Master en Sciences pharmaceutiques à finalité spécialisée

Table des matières

Remerciements	4
Abréviations	5
Liste des Figures	6
Liste des Tableaux	6
Introduction	7
Objectifs	8
Méthodes	8
Développement	9
1. Micropolluants médicamenteux	9
2. Les sources de pollution médicamenteuse	9
2.1 Médicaments à usage humain	9
2.2 Médicaments à usage vétérinaire	10
2.3 Déchets médicaux hospitaliers	10
2.4 Industries pharmaceutiques	10
2.4.1 Gaz à effet de serre	10
2.4.1.1 Empreinte carbone	11
2.4.1.2 Empreinte climatique	11
3. Les stations d'épuration	12
3.1 Introduction	12
3.2 Fonctionnement d'une station d'épuration	12
3.3 Limites	14
4. Production de l'eau potable	15
4.1 Introduction	15
4.2 Fonctionnement d'une usine de production d'eau potable	15
4.3 Limites	16
5. Présence de résidus médicamenteux dans les eaux en Wallonie	17
5.1 Eaux souterraines	17
5.2 Eaux de surface	18
5.3 Niveau de contamination	19
5.4 Méthodes analytiques et techniques de détection des micropolluants	20
6. Les antibiotiques	21
6.1 Introduction	21
6.2 Présence de résidus d'antibiotiques dans les eaux en Europe	22
6.2.1 Eaux souterraines	22
6.2.2 Eaux de surface	23
6.2.3 Limites	24
6.3 Persistance dans l'environnement	25
6.3.1 Pharmacocinétique	25
6.3.2 Mesure de l'impact écologique	26
7. Impact	27

7.1	La résistance aux antibiotiques	27
7.1.1	Sélection de souches résistantes	27
7.1.2	Transfert de résistance	28
7.1.2.1	Transfert vertical	28
7.1.2.2	Transfert horizontal	28
7.1.3	Risques liés à la résistance aux antibiotiques	30
7.1.4	Prévalence de la résistance et enjeux sanitaires	31
7.2	Les animaux d'élevage	32
7.3	Effets sur les écosystèmes aquatiques	35
7.3.1	Effets des perturbateurs endocriniens	35
7.3.2	Effets des anti-inflammatoires non stéroïdiens et du paracétamol	36
7.3.3	Effets des antiviraux et des antifongiques	36
7.4	Effets du diclofénac sur les vautours	37
7.5	Effets sur la santé humaine	38
8.	Cadre juridique, réglementation et gestion	39
8.1	Autorisation de mise sur le marché	39
8.2	Directive 2013/39/UE	40
8.3	Plan d'action mondial pour lutter contre la résistance aux antimicrobiens : GAP-AMR	41
8.3.1	Système mondial de surveillance de la résistance aux antimicrobiens : GLASS	41
8.3.1.1	Tableau de bord GLASS	42
8.4	Plan d'action zéro pollution	43
8.4.1	Agence européenne pour l'environnement	43
8.4.2	Horizon Europe	44
9.	Réduire les micropolluants pharmaceutiques : solutions et actions concrètes	45
9.1	Développement de médicaments respectueux de l'environnement	45
9.2	Rôle des professionnels de la santé	46
9.2.1	Rôle du pharmacien	46
	Conclusion	48
	Bibliographie	49

« Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma plume, sans avoir sollicité d'aide extérieure illicite, qu'il n'est pas pour la reprise d'un travail présenté dans une autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié, en tout ou en partie. Toutes les informations (idées, phrases, graphes, cartes, tableaux...) empruntées ou faisant référence à des sources primaires ou secondaires sont référencées adéquatement selon la méthode universitaire en vigueur. Je déclare avoir pris connaissance et adhérer au Code de déontologie pour les étudiants en matière d'emprunts, de citations et d'exploitation de sources diverses et savoir que le plagiat constitue une faute grave. »

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier mon promoteur, le Docteur Sébastien Cleeren, pour son accompagnement et ses conseils dans la réalisation de ce mémoire.

Ensuite, je souhaite remercier ma famille qui m'a soutenu tout au long de mes études. Je pense particulièrement à ma mère, Nima, pour son soutien, sa patience et ses encouragements tout au long de ce projet.

Enfin, je tiens à remercier mes amis, dont la présence et le soutien ont été une source de motivation. Je souhaite remercier tout particulièrement mon amie Imane pour son aide précieuse dans la mise en page de ce mémoire.

Abréviations

AEE : Agence européenne pour l'environnement.

AMM : Autorisation de mise sur le marché.

AMR : Résistance aux antimicrobiens.

AMU : Utilisation des antimicrobiens.

CE : Communauté européenne (ancien nom de l'UE qui était utilisé avant 2009).

E1 : Estrone.

E2 : Estradiol.

E3 : Estriol

ECDC : Centre européen de prévention et de contrôle des maladies.

EE2 : Éthinylestradiol.

GAP-AMR : Plan d'action mondial pour lutter contre la résistance aux antimicrobiens.

GES : Gaz à effet de serre.

GLASS : Système mondial de surveillance de la résistance et de l'utilisation des antimicrobiens.

IPA : Ingrédients pharmaceutiques actifs.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

UE : Union européenne.

Liste des Figures

Figure 1. Fonctionnement d'une station d'épuration.	12
Figure 2. La structure des nappes souterraines.	17
Figure 3. Présence de polluants émergents dans les eaux potabilisables en Wallonie (2015 – 2016).	18
Figure 4. Niveau de contamination des eaux potabilisables en Wallonie (2015-2016). Classes thérapeutiques.	19
Figure 5. Concentrations pharmaceutiques totales (µg/L) dans la rivière Mijares.	24
Figure 6. Critères d'évaluation, calcul du hazard score.	26
Figure 7. Évolution de la résistance induite par la présence d'antibiotiques.	27
Figure 8. Mécanisme de transfert de gènes horizontal – conjugaison.	28
Figure 9. Mécanisme de transfert de gènes horizontal – transformation.	29
Figure 10. Mécanisme de transfert de gènes horizontal – transduction.	29
Figure 11. QR calculés pour les antibiotiques susceptibles d'entraîner des risques de résistance aux antibiotiques (QR > 1) dans au moins un des échantillons.	30
Figure 12. Pays, territoires et zones inscrits dans le GLASS-AMR et/ou le GLASS-AMU d'ici la fin de 2023.	42

Liste des Tableaux

Tableau 1. Présence d'antibiotiques dans les eaux souterraines.	22
Tableau 2. Présence d'antibiotiques dans les eaux de surface.	23
Tableau 3. Effet des antimicrobiens sur l'efficacité alimentaire, la stimulation de la croissance, les performances reproductives et la qualité des carcasses – preuves.	32

Introduction

Aujourd'hui, l'Europe est l'un des continents où les techniques de soins et la production pharmaceutique sont les plus développées. Cette dynamique s'accompagne d'un vieillissement de la population et d'une consommation accrue de médicaments entraînant une présence croissante de résidus pharmaceutiques dans l'environnement (Graie.org). Les sources de propagation sont nombreuses, elles peuvent être générales ou spécifiques (Daughton CG et Ternes TA, 1999).

Les médicaments consommés par les humains et les animaux se retrouvent dans les eaux usées sous la forme de résidus pharmaceutiques. Ces eaux sont traitées dans des stations d'épuration cependant une partie de ces résidus persiste dans les effluents traités. Cette persistance suscite une inquiétude croissante car, une fois libérées dans l'environnement en dehors de leur usage médical, ces substances peuvent présenter une toxicité significative. Elles sont désormais reconnus comme étant des polluants émergents dans les rivières et autres plans d'eau. Les produits pharmaceutiques peuvent polluer à chaque étape de leur cycle de vie : production, consommation et élimination (Modrie et Henriët, 2024). Il est essentiel de mieux comprendre et gérer leur impact afin de limiter les risques associés à leur présence dans l'environnement (Nott et al., 2018).

Les professionnels de santé, en particulier les pharmaciens et les médecins, jouent un rôle fondamental dans l'optimisation des traitements. Ils ont la responsabilité de sensibiliser les patients aux dangers de l'automédication et de limiter les prescriptions inutiles. Le médecin doit veiller à prescrire uniquement ce qui est nécessaire et doit s'assurer que les traitements sont suivis avec rigueur. De son côté, le pharmacien d'officine a un rôle essentiel dans la délivrance des médicaments et dans la sensibilisation à la gestion des médicaments non utilisés ou périmés. Ces médicaments doivent être rapportés en pharmacie pour être envoyés vers des centres de traitement spécialisés. De plus, la bonne utilisation des antibiotiques est essentielle pour éviter le développement de résistances bactériennes.

Des plans d'action mondiaux et européens sont mis en place pour réduire la présence de micropolluants dans l'environnement et lutter contre l'antibiorésistance. Pour finir, le développement de médicaments plus respectueux de l'environnement constitue également une solution importante afin de limiter la pollution liée aux résidus pharmaceutiques.

Objectifs

L'objectif de ce travail est d'explorer l'impact des micropolluants médicamenteux sur l'environnement. Une attention particulière sera portée sur les antibiotiques et sur leur rôle dans le développement de bactéries résistantes.

Dans ce travail, nous allons :

- Mettre en lumière les sources de pollution liées aux produits pharmaceutiques.
- Expliquer le fonctionnement et analyser les limites des stations d'épuration ainsi que des usines de production d'eau potable.
- Évaluer l'impact sur les écosystèmes et sur la santé humaine.
- Discuter des cadres réglementaires existants, des stratégies de réduction et du rôle des professionnels de la santé.

Méthodes

Une revue de littérature a été effectuée pour réaliser ce mémoire. Les articles consultés proviennent principalement de PubMed, ScienceDirect et ResearchGate.

Les principaux MESH utilisés pour trouver les articles sont les suivants : « environmental impact » ; « contamination of waters » ; « wastewater » ; « wastewater treatment » ; « pharmaceutical residues » ; « effects of pharmaceuticals » ; « veterinary drugs in the environment » ; « emerging micropollutants ».

Une fois les articles identifiés, les différentes références qu'ils citent ont également été exploitées dans cette recherche.

De plus, d'autres sources comme des sites internet et des rapports de l'OMS ont été utilisés.

Développement

1. Micropolluants médicamenteux

Les micropolluants sont des substances organiques ou minérales qui, même à de très faibles concentrations, peuvent être toxiques pour l'homme et les écosystèmes. Les concentrations sont souvent mesurées en microgrammes par litre ($\mu\text{g/l}$) ou en nanogrammes par litre (ng/l). Parmi les micropolluants liés aux produits pharmaceutiques, on retrouve par exemple (Modrie et Henriet, 2024) :

- Les médicaments couramment utilisés par la population tels que les antibiotiques, les analgésiques, les bêtabloquants, les diurétiques, les antidépresseurs, les anti-inflammatoires, les antiépileptiques et les bronchodilatateurs.
- Les perturbateurs endocriniens et les hormones qui interagissent avec le système hormonal.
- Les agents de contraste qui sont principalement employés en imagerie médicale pour des examens comme les radiographies, les IRM et les échographies.

Ces polluants sont difficiles à éliminer par les procédés de traitement des eaux et vont se retrouver dans l'environnement mais également dans l'eau potable, posant d'importants défis de préservation environnementale et de santé publique.

2. Les sources de pollution médicamenteuse

2.1 Médicaments à usage humain

Lorsque les médicaments sont ingérés par voie orale, ils ne sont pas entièrement métabolisés par l'organisme. En effet, 30 à 90% de la dose administrée est excrétée sous forme active via les urines ou les selles et rejoint les eaux usées (Bio Intelligence Service, 2013). Les stations d'épuration éliminent un grand nombre de micropolluants présents dans l'eau. Cependant, malgré les traitements effectués, certaines substances médicamenteuses échappent aux processus d'épuration et sont rejetées dans l'environnement.

De plus, les produits périmés ou non utilisés sont souvent éliminés de manière inappropriée (Iweh et al., 2019). Ils sont jetés dans les poubelles, les toilettes, l'eau du robinet, etc. (Defarges et al. 2011). Cette mauvaise gestion accroît la pollution liée à la consommation de médicaments destinés à l'usage humain. Des lois ont été instaurées à l'échelle mondiale afin de réglementer leur élimination (Nidhi et al., 2018).

2.2 Médicaments à usage vétérinaire

Les médicaments administrés aux animaux d'élevage ou de compagnie peuvent également se retrouver dans l'environnement via les déjections animales, les eaux usées et les pratiques agricoles (Bio Intelligence Service, 2013).

2.3 Déchets médicaux hospitaliers

Les établissements de santé représentent environ 20% de la pollution médicamenteuse (German Environment Agency, 2018). Ce pourcentage peut varier selon différents facteurs tels que le nombre de lits, les types de services offerts et les unités spécifiques présentes dans les hôpitaux (Santos et al. 2013). Les hôpitaux libèrent des médicaments spécifiques tels que les cytostatiques et les produits de contraste radiologiques qui représentent un risque accru pour l'environnement. On retrouve jusqu'à 70% de la consommation totale des médicaments utilisés en hôpital dans les eaux usées (PILLS, 2012).

2.4 Industries pharmaceutiques

Les industries pharmaceutiques contribuent également à la pollution environnementale par le rejet de résidus médicamenteux dans les eaux usées (Larsson et D.G.J., 2014). De plus, elles génèrent des déchets solides tels que des emballages, des matériaux de production ainsi que des médicaments non utilisés ou périmés qui peuvent être rejetés dans l'environnement. Les procédés de fabrication pharmaceutique peuvent également émettre des polluants dans l'air.

2.4.1 Gaz à effet de serre

Les gaz à effet de serre (GES) sont des composés gazeux naturellement présents dans l'atmosphère (Europarl.europa.eu). Les principaux GES sont le dioxyde de carbone (CO_2), le protoxyde d'azote (N_2O) et le méthane (CH_4) qui représentent, ensemble, plus de 98% des émissions de GES dans le monde en 2014 (OCDE, Eurostat et OMS, 2014). Ces composés absorbent les rayonnements infrarouges émis par la surface terrestre et les réémettent sous forme de chaleur. Ce phénomène, appelé l'effet de serre, va engendrer une élévation des températures dans le but de rendre la Terre habitable. Cependant, une accumulation excessive de GES amplifie l'effet de serre naturel et provoque une élévation excessive des températures contribuant au réchauffement climatique.

2.4.1.1 Empreinte carbone

L'empreinte carbone se concentre sur les émissions de dioxyde de carbone (CO₂) qui est le principal GES émis par les activités humaines. L'empreinte carbone représente donc une grande partie de l'impact environnemental global, mais ne prend pas en compte les émissions des autres GES.

2.4.1.2 Empreinte climatique

La quantité de GES émise par les activités humaines est quantifiée grâce au concept d'empreinte climatique, qui inclut tous les GES exprimés en équivalent CO₂. Le secteur de la santé représente 4,4 % des émissions nettes mondiales, ce qui est équivalent à 2 gigatonnes de CO₂ par an (Health care Without Harm et ARUP, 2019) et qui représente un impact non négligeable sur le climat.

Cette partie sert à introduire la problématique de la pollution atmosphérique, elle ne sera pas détaillée dans ce travail. Elle apporte une perspective complémentaire soulignant qu'en parallèle des autres mesures qui seront abordées, il est nécessaire de réduire l'empreinte climatique du secteur de la santé afin d'assurer un avenir durable.

3. Les stations d'épuration

3.1 Introduction

Les eaux usées sont traitées dans les stations d'épuration. Ces infrastructures collectent les effluents domestiques, hospitaliers, industriels et issus des activités agricoles. Leur rôle est d'éliminer les polluants qui sont présents dans l'eau avant son rejet dans l'environnement, réduisant ainsi l'impact sur les écosystèmes et contribuant à la protection des ressources en eau (Suez, 2024).

3.2 Fonctionnement d'une station d'épuration

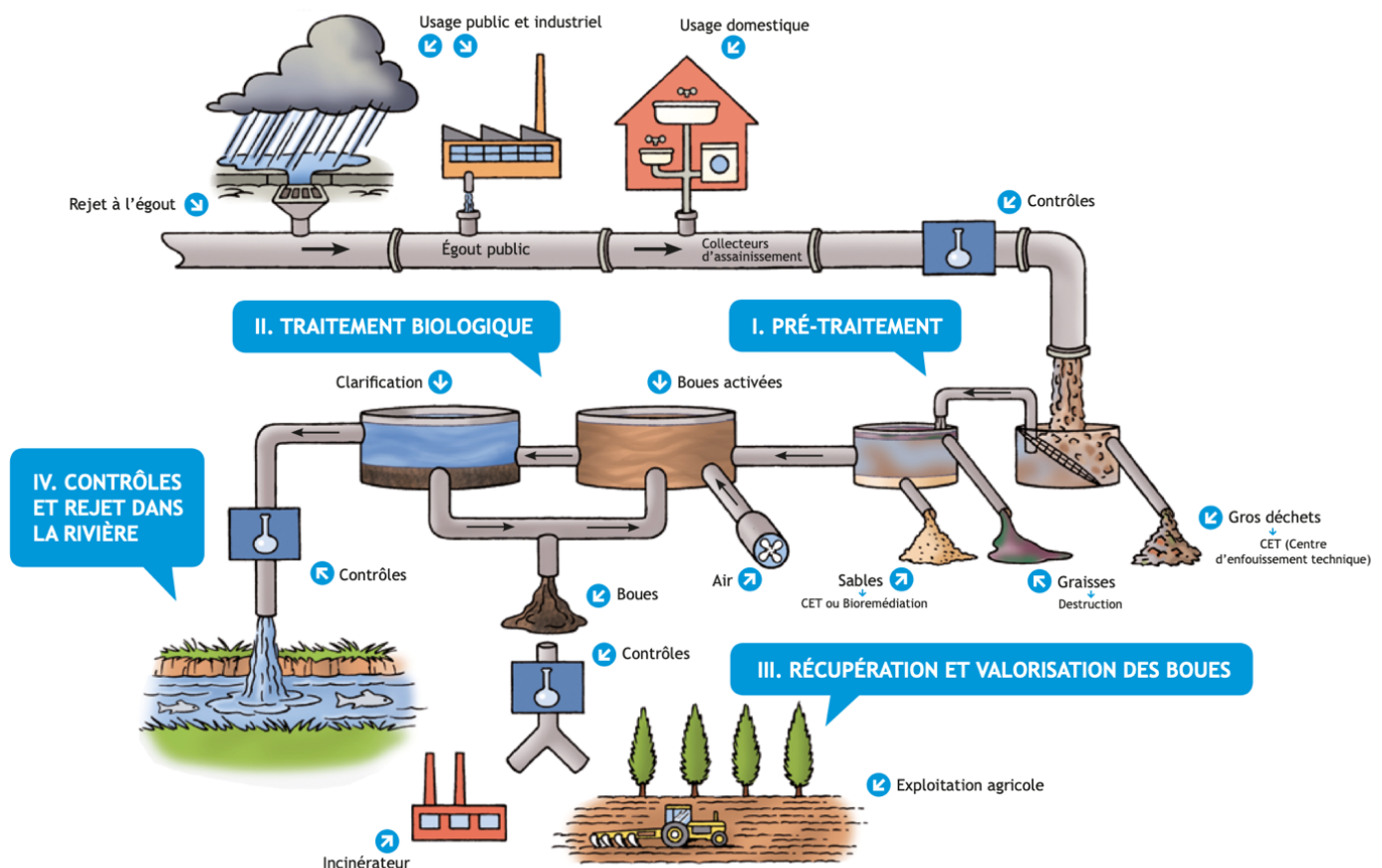


Figure 1. Fonctionnement d'une station d'épuration.

(In BW, Comment fonctionne une station d'épuration, 2024).

- 1) L'eau, une fois utilisée, est collectée par un réseau d'égouttage. Elle va ensuite être amenée au niveau des stations d'épuration via des collecteurs d'assainissement.
- 2) Prétraitement : cette étape vise à éliminer les éléments solides et les particules.
 - Le dégrillage : les eaux usées traversent des grilles qui retiennent les déchets volumineux tels que des branches, des feuilles, des plastiques, des canettes, etc.
 - Dessablage et déshuilage (dans un bassin longitudinal) : les particules lourdes, comme le sable et les graviers, se déposent au fond. Tandis que les matières grasses, comme les huiles et graisses, vont flotter afin d'être récupérées en surface.
- 3) Traitement biologique : cette étape repose sur un processus inspiré de l'auto-épuration naturelle des rivières.
 - Le réacteur biologique (dans un bassin aéré) : des micro-organismes, appelés "boues activées", décomposent les matières organiques présentes dans les eaux usées.
 - Clarification (dans un bassin de décantation) : les boues sont séparées des eaux par gravité. Ces eaux vont être rejetées dans l'environnement et une partie des boues est réutilisée dans le processus de traitement, l'autre partie est récupérée et valorisée.
- 4) Récupération et valorisation des boues : les boues sont soit utilisées comme fertilisants en agriculture, soit incinérées.
- 5) Une fois les différents contrôles¹ effectués, les eaux sont rejetées dans l'environnement.

¹ Les contrôles sont réalisés afin de s'assurer que les eaux traitées (et les boues produites) respectent les normes environnementales avant d'être rejetés.

3.3 Limites

Avant 2005, les rejets de produits pharmaceutiques dans l'environnement étaient peu pris en compte (Larsson, 2008). Cette problématique a pris de l'ampleur suite à la détection de concentrations atteignant 31 000 000 ng/L pour la ciprofloxacine dans les effluents d'une station d'épuration qui traitait les rejets d'industries pharmaceutiques en Inde (Larsson et al., 2007). En plus des fluoroquinolones, d'autres antibiotiques tels que les céphalosporines, les diaminopyrimidines, les macrolides, les lincosamides et les β -lactames ont également été détectés dans les stations d'épuration (Li et al., 2016; Marx et al. 2015; Singer et al., 2014).

Ces infrastructures permettent de réduire significativement la charge polluante, mais elles ne parviennent pas à éliminer complètement les micropolluants pharmaceutiques. Ces résidus passent à travers les systèmes de traitement et se retrouvent dans les effluents rejetés dans les eaux de surface, impactant ainsi l'environnement (Modrie et Henriët, 2024). Diverses approches ont été employées pour réduire et éliminer ces polluants des systèmes d'eau, telles que la floculation, la précipitation, l'ozonation, l'adsorption, l'irradiation aux ultraviolets, la filtration sur membrane et les méthodes d'oxydation chimique. Cependant, ces méthodes présentent des limites (Upadhyay et al., 2023; Junior et al., 2021) :

- un coût élevé
- une forte consommation d'énergie
- une production de boues importante
- des coûts d'entretien élevés
- la complexité des techniques

Récemment, des technologies alternatives telles que la biodégradation ont suscité un intérêt croissant en raison de leur efficacité dans l'élimination des micropolluants. Cette approche implique l'utilisation de micro-organismes tels que les champignons, les levures et les bactéries. Ces derniers vont activer des processus enzymatiques qui vont transformer les polluants organiques en molécules moins nocives (Moukhtari et al., 2023; Narayanan et al., 2022).

4. Production de l'eau potable

4.1 Introduction

Une usine de production d'eau potable est une installation traitant l'eau brute prélevée dans les milieux naturels. L'eau prélevée subit plusieurs traitements de purification afin de devenir potable et répondre aux normes de qualité destinées à la consommation humaine. En Wallonie, 75% de l'eau du robinet provient des eaux souterraines et 25% des eaux de surface (Nott et al., 2018).

4.2 Fonctionnement d'une usine de production d'eau potable

1) Prétraitement : élimination des débris solides.

Le dégrillage et tamisage : l'eau va passer à travers des grilles et des tamis qui vont retenir les débris présents dans l'eau.

2) La clarification consiste à retirer les particules fines et les matières en suspension responsables de la turbidité de l'eau.

- La coagulation : un réactif chimique (coagulant) est ajouté afin de regrouper les particules qui vont s'agglomérer et sédimenter au fond des bassins de décantation sous l'effet de leur poids.
- La filtration (à sable ou membranaires) permet l'obtention d'une eau limpide.

3) La désinfection permet d'éliminer les micro-organismes présents. Trois agents de désinfection sont couramment utilisés : le chlore, l'ozone et le bioxyde de chlore.

4) Des étapes supplémentaires peuvent être ajoutées selon la qualité de l'eau.

- Le traitement au charbon actif
- La dénitrification biologique ou la dénitratisation sur résine
- L'oxydation

Après traitement, l'eau potable est stockée et distribuée vers les consommateurs.

Il est à noter que les procédés de traitements sont généralement plus complexes si l'eau provient des eaux de surface que si elle provient des eaux souterraines car les eaux de surface sont généralement plus polluées (cf. 4.3 Niveau de contamination).

4.3 Limites

Des traces de médicaments ont été retrouvées dans certains échantillons d'eau potable (Defarges et al. 2011). Comme mentionné précédemment, ces micropolluants peuvent traverser les systèmes de traitement des eaux et se retrouver au niveau des effluents rejetés dans l'environnement. Par la suite, ces substances peuvent s'infiltrer dans les eaux souterraines et atteindre l'eau potable où de faibles quantités de résidus pharmaceutiques ont été détectées (Modrie et Henriët O, 2024).

5. Présence de résidus médicamenteux dans les eaux en Wallonie

5.1 Eaux souterraines

Une partie de l'eau de pluie s'infiltrate dans le sol, traverse la zone non saturée pour finalement atteindre la nappe phréatique située dans la zone saturée (Igrac, 2024). Les eaux souterraines désignent ainsi l'eau stockée sous la surface terrestre.

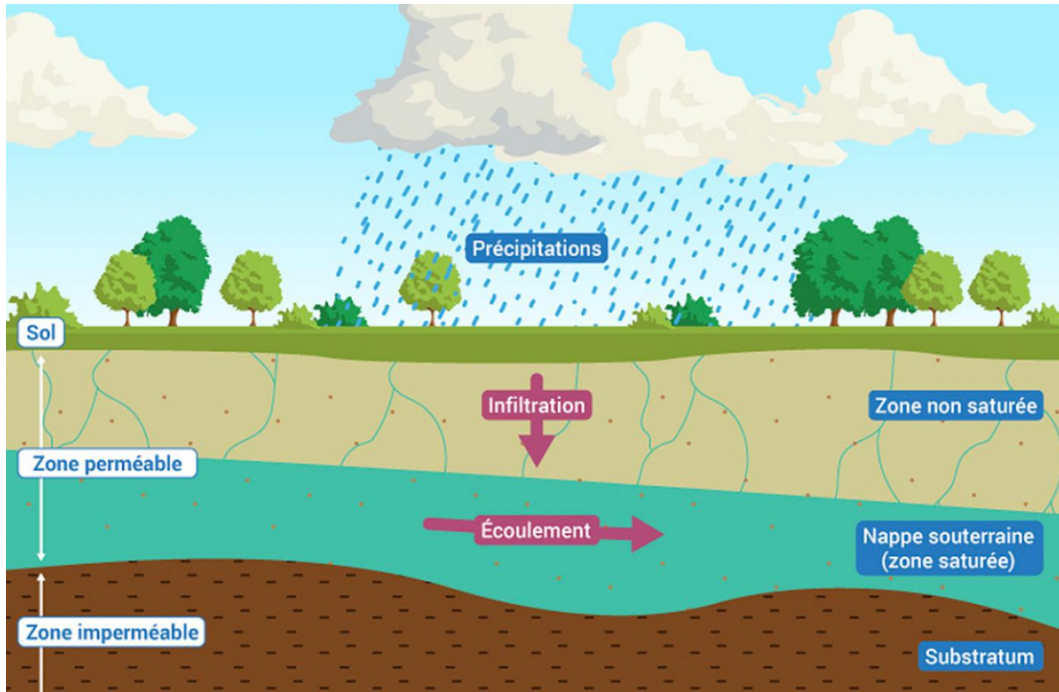


Figure 2. La structure des nappes souterraines.

(© Office français de la biodiversité, Matthieu Nivresse d'après OIEau, 2018 ; Eau France).

Entre 2015 et 2016, 262 échantillons d'eaux souterraines potabilisables ont été prélevés en Wallonie. Ces analyses ont fourni 10 589 résultats d'analyse exploitables. Environ 4 % des résultats d'analyse ont révélé des concentrations de résidus de médicaments supérieures aux limites de quantification. Parmi les différentes classes thérapeutiques étudiées, les composés les plus fréquemment détectés dans les eaux souterraines sont (État de l'environnement Wallon, 2018) :

- Neuroleptiques: 1,3 %
- Carbamazépine: 0,9 %
- Sulfaméthoxazole: 0,7 %

Les résultats sont exprimés en pourcentage des résultats d'analyse.

5.2 Eaux de surface

Les eaux de surface désignent l'eau qui stagne ou coule sur la surface terrestre : les océans, les mers, les rivières, les lacs, les étangs, les ruisseaux et les fleuves.

Entre 2015 et 2016, 27 échantillons d'eaux de surface potabilisables ont été analysés en Wallonie. Ces analyses ont fourni 1 096 résultats exploitables. Il a été observé que les eaux de surface sont plus exposées à la contamination par les résidus de médicaments que les eaux souterraines. Environ 19 % des résultats d'analyse ont affiché des concentrations de résidus de médicaments supérieures aux limites de quantification. Parmi les différentes classes thérapeutiques étudiées, les composés les plus fréquemment détectés dans les eaux de surface sont (État de l'environnement Wallon, 2018) :

- Analgésiques: 5,7 %
- Paracétamol: 1,5 %
- Irbésartan: 1,3 %
- Sotalol: 1,3 %
- Venlafaxine: 1,3 %
- Hydrochlorothiazide: 1,3%

Les résultats sont exprimés en pourcentage des résultats d'analyse.

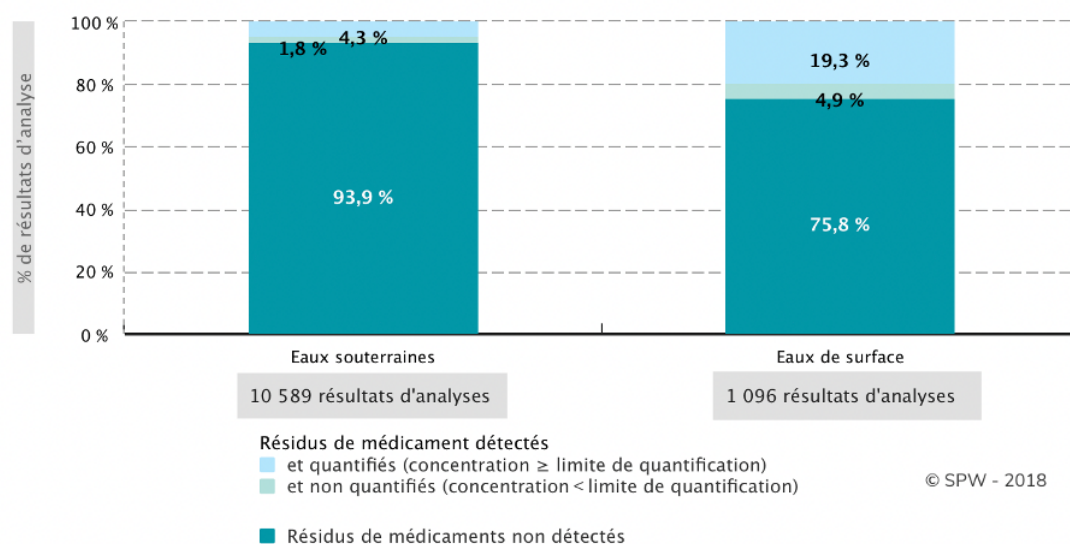


Figure 3. Présence de polluants émergents dans les eaux potabilisables en Wallonie (2015 – 2016).

(REEW – Sources: SPW - DGO3 - DEE & DEMNA ; SWDE, 2018).

5.3 Niveau de contamination

Les classes thérapeutiques détectées dans les eaux de surface et souterraines en Wallonie sont (État de l'environnement Wallon, 2018) :

- Les analgésiques.
- Les neuroleptiques.
- Les antibiotiques.
- Les médicaments cardiovasculaires.
- Les diurétiques.

Dans les eaux souterraines, la carbamazépine affiche la concentration la plus élevée avec une concentration de 307 ng/l. Dans les eaux de surface, c'est le paracétamol qui prédomine avec une concentration de 518 ng/l (État de l'environnement Wallon, 2018).

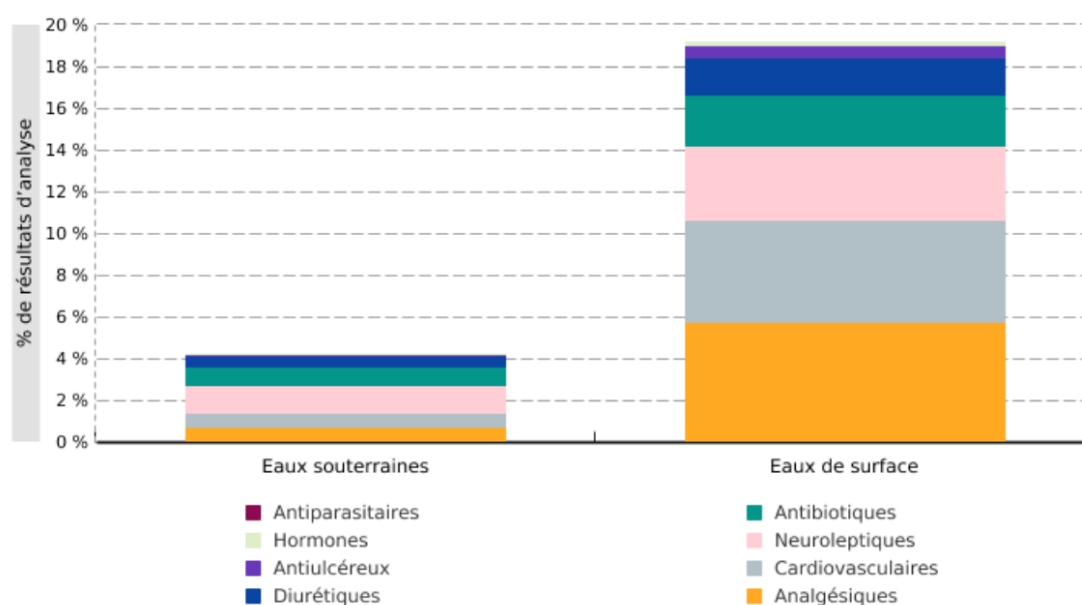


Figure 4. Niveau de contamination des eaux potabilisables en Wallonie (2015-2016). Classes thérapeutiques.

Les résultats d'analyse pris en compte sont ceux où la concentration en résidu de médicament est égale ou supérieure à la limite de quantification (REEW – Sources: SPW - DGO3 - DEE & DEMNA; SWDE, 2018)

Selon la répartition des classes thérapeutiques dans les eaux souterraines et de surface, on observe que (État de l'environnement Wallon, 2018) :

- Dans les eaux souterraines : les concentrations en résidus pharmaceutiques sont généralement faibles.
- Dans les eaux de surface : les concentrations sont nettement plus élevées.

5.4 Méthodes analytiques et techniques de détection des micropolluants

Les informations concernant la présence de résidus pharmaceutiques dans l'environnement continuent d'augmenter et cela est principalement dû aux progrès des méthodes analytiques. Ces dernières permettent aujourd'hui de détecter ces résidus à des concentrations extrêmement faibles, enrichissant ainsi les connaissances sur leur présence dans l'environnement (Puckowski et al., 2016). Récemment, de nombreuses techniques sont apparues pour détecter ces micropolluants, en particulier à de faibles concentrations (Mulla et al., 2023).

Ces méthodes incluent notamment la :

- Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier
- Spectroscopie UV-Visible
- Chromatographie liquide à haute performance (Melekhin et al., 2022)
- Spectrométrie de masse à triple quadripôle (Schwaiger-Haber et al., 2021)
- Chromatographie liquide à ultra-haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (Li et al., 2021)
- Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (Madmon et al., 2021)

6. Les antibiotiques

6.1 Introduction

Les antibiotiques, découverts au début du XXe siècle, sont largement utilisés en médecine humaine et vétérinaire pour prévenir et gérer les infections bactériennes (Cycoń et al., 2019). Ils ont révolutionné les soins de santé en améliorant les conditions d'hygiène et en modifiant de manière significative le pronostic des infections, contribuant ainsi à une augmentation considérable de l'espérance de vie moyenne (Carvalho et Santos , 2016 ; Chowdhury et al., 2017).

Leur mécanisme d'action repose sur leur capacité à cibler spécifiquement les bactéries. Ils inhibent la prolifération bactérienne soit par une élimination des bactéries (bactéricide), soit par une inhibition de la croissance bactérienne (bactériostatique) (Kümmerer, 2009).

L'efficacité des antibiotiques varie selon leur spectre antibactérien :

- Spectre étroit : spécifique à une ou quelques espèces bactériennes (ce qui est préférable pour préserver la flore microbienne bénéfique).
- Spectre large : capable d'agir sur un grand nombre de bactéries (avec le risque d'endommager les communautés microbiennes essentielles à notre organisme).

Les données issues de la littérature scientifique ainsi que des systèmes de surveillance nationaux et régionaux de nombreux pays montrent une augmentation constante de la consommation d'antibiotiques dans le monde, principalement en raison de la demande croissante dans les pays à revenu faible et intermédiaire (Gelband et al., 2015). Cette augmentation suscite des inquiétudes concernant leurs effets potentiellement négatifs sur l'environnement. Suite à leur utilisation, des résidus d'antibiotiques sont continuellement rejetés dans l'environnement (Kemper, 2008).

6.2 Présence de résidus d'antibiotiques dans les eaux en Europe

6.2.1 Eaux souterraines

Ce tableau met en évidence les concentrations de différents antibiotiques détectées dans les eaux souterraines en Espagne.

Classes d'antibiotiques	Antibiotiques	Concentration (ng/L)	Lieu
Sulfonamides	N4-Acetylsulfaméthazine	2,7	Espagne
	Sulfacétamide	1,77 - 3461	Espagne
	Sulfadiméthoxine	0,2	Espagne
	Sulfaguanidine	3,3 - 91,78	Espagne
	Sulfaméthizole	0,03 - 106,8	Espagne
	Sulfaméthoxazole	9,9	Espagne
	Sulfaméthoxypyridazine	0,08 - 312,2	Espagne
	Sulfanitran	0,04 - 568,8	Espagne
	Sulfapyridine	0,07 - 72,45	Espagne
	Sulfaquinoxaline	0,01 - 112,1	Espagne
	Sulfathiazole	0,01 - 16,78	Espagne
	Sulfisomidine	0,01 - 64,40	Espagne
	Sulfisoxazole	0,21 - 4,43	Espagne

Tableau 1. Présence d'antibiotiques dans les eaux souterraines.

(Garcia-Galán et al., 2009).

Les données sont limitées à l'Espagne et à une seule classe d'antibiotiques, ce qui rend les analyses et comparaisons plus difficiles (Fatta-Kassinos et al., 2011). Il serait important d'élargir les études à d'autres régions et à d'autres classes d'antibiotiques pour mieux comprendre l'ampleur et l'impact de cette pollution.

6.2.2 Eaux de surface

Ce tableau met en évidence les concentrations de divers antibiotiques détectées dans les eaux de surface.

Classes d'antibiotiques	Antibiotiques	Concentration (ng/L)	Lieu
Fluoroquinolones	Ciprofloxacin	<10	France
		370-9660	France
		14.4-26.2	Italie
	Danofloxacin	19	France
	Énoxacin	11	France
	Flumequine	32	France
	Acide nalidixique	<10	France
	Acide oxolonique	19	France
	Norfloxacin	163	France
	Ofloxacin	55	France
		19.3–306.1	Italie
		33.1–306.1	Italie
	Sulfaméthazine	<10	France
	Sulfaméthoxazole	544	France
Macrolides	Clarithromycine	600-2330	France
		1.6-20.3	Italie
		190	Allemagne
	Roxithromycine	190	Allemagne
	Spiramycine	3,3-459,5	Italie
		9,8-74,2	Italie
Tétracyclines	Oxytétracycline	110-680	France
		7,7-105,1	Italie
		2-7	Luxembourg
Sulfonamides	Sulfaméthoxazole	1-22	Luxembourg
		480	Allemagne
		<30-70	Allemagne
		544	France
		6,4-1488	Espagne

Tableau 2. Présence d'antibiotiques dans les eaux de surface.

(Castiglioni et al., 2008; Golet et al., 2001; Zuccato et al., 2005; Pailler et al., 2009 ; Diaz-Cruz et al., 2009 ; Tamtam et al., 2008; Feitosa-Felizzola et al., 2009; Hirsch et al., 1998; Wiegel et al., 2004).

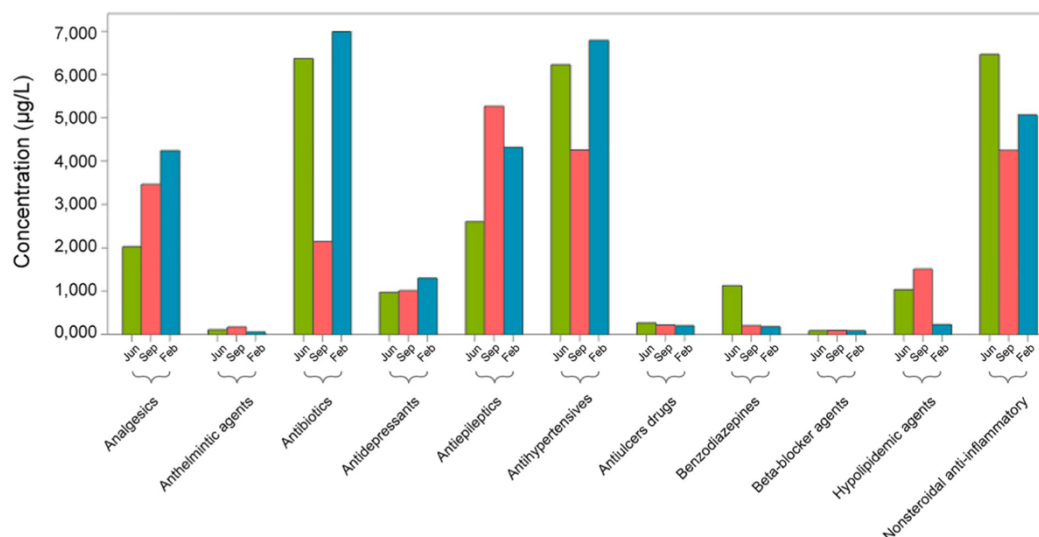


Figure 5. Concentrations pharmaceutiques totales ($\mu\text{g/L}$) dans la rivière Mijares.

(Fonseca et al., 2020).

La figure illustre les concentrations pharmaceutiques totales (en $\mu\text{g/L}$) dans la rivière Mijares en Espagne pour trois campagnes d'échantillonnage. Ces dernières ont été réalisées en juin 2018, en septembre 2018 et en février 2019 (Fonseca et al. 2020). Parmi les substances analysées, les antibiotiques font partie des composés prédominants. L'azithromycine, la clarithromycine et le triméthoprim étaient présents à des concentrations plus élevées en hiver sur les trois sites d'échantillonnage (Fonseca et al., 2020). Cette augmentation pourrait s'expliquer par une utilisation plus fréquente d'antibiotiques pour traiter les infections respiratoires hivernales (Letsinger et al., 2019). De plus, la dégradation des composés dans les stations d'épuration est réduite, à cette période, en raison des basses températures et d'une irradiation solaire plus faible. Cela entraîne des concentrations plus élevées dans les eaux usées traitées, qui se retrouvent ensuite dans les eaux de surface comme la rivière Mijares (Azzouz et Ballesteros, 2013 ; Golovko et al., 2014 ; Lindholm-Lehto et al., 2016).

6.2.3 Limites

Ces différentes études présentent des limites : les valeurs varient considérablement en raison de la diversité des méthodes d'échantillonnage employées, ce qui complique les comparaisons et les évaluations globales. De plus, la nature isolée de nombreuses études accentue ces variabilités (Fatta-Kassinos et al., 2011). Malgré ces limites, on peut voir qu'une certaine concentration d'antibiotiques persiste dans les eaux souterraines ainsi que dans les eaux de surface. En effet, ces données illustrent la persistance et la dispersion des antibiotiques après leur rejet dans l'environnement.

6.3 Persistance dans l'environnement

Certains antibiotiques tels que les macrolides, les sulfonamides, les quinolones et le triméthoprim sont particulièrement persistants dans l'environnement en raison de leur stabilité chimique et de leur usage fréquent dans la médecine humaine et vétérinaire (Wang et Wang, 2016 ; Korzeniewska et Harnisz, 2020 ; Mutuku et al., 2022).

6.3.1 Pharmacocinétique

Après ingestion, les médicaments sont absorbés par l'organisme et subissent des transformations au cours de la métabolisation, qui se déroule en deux étapes principales (Plosz et al., 2013) :

- Phase I : qui implique des réactions comme l'oxydation, la réduction et l'hydrolyse. Des métabolites plus dangereux ou nocifs que le composé initial peuvent être produits (Aulton et al., 2013).
- Phase II : qui implique la conjugaison via l'ajout de groupes tels que l'acide glucuronique, le sulfate, l'acétate ou des acides aminés. Ces réactions conduisent généralement à l'inactivation des composés (Aulton et al., 2013).

Les métabolites produits lors des phases de métabolisation sont souvent rejetés dans l'environnement à des concentrations plus élevées que la substance d'origine. Cependant, certains médicaments sont excrétés sous forme inchangée, ce qui ne garantit pas nécessairement qu'ils restent actifs (Monteiro et Boxall, 2010). En revanche, des études ont montré qu'un grand nombre d'antibiotiques ne sont pas complètement métabolisés. Environ 30 à 90 % d'entre eux sont excrétés sous forme biologiquement active dans les eaux usées (Chen et al., 2006 ; Li, 2014).

Il est important de comprendre les voies de métabolisation des différents composés pharmaceutiques afin d'identifier la forme qui sera finalement présente dans l'environnement (Monteiro et Boxall, 2010). Les médicaments ingérés par l'organisme peuvent être présents dans les eaux usées sous forme de métabolite actif ou inactif (Defarges et al., 2011), conjuguée ou inchangée.

6.3.2 Mesure de l'impact écologique

Le hazard score (anciennement indice PBT) est un outil de mesure permettant de classer les médicaments en fonction de leur potentiel de micropollution. Il permet d'évaluer les caractéristiques persistantes, bioaccumulables et toxiques des substances chimiques. Le calcul se fait via trois paramètres : la persistance, la bioaccumulation et la toxicité. Le score de risque final varie de 0 à 9 (Janusinfo, 2022) :

Persistance	
Est dégradé lentement ou est potentiellement persistant	3
Est dégradé	0
Bioaccumulation	
A un potentiel élevé de bioaccumulation	3
A un faible potentiel de bioaccumulation	0
Toxicité	
Très forte toxicité	3
Haute toxicité	2
Toxicité modérée	1
Faible toxicité	0

Figure 6. Critères d'évaluation, calcul du hazard score.

(Janusinfo. Classification, 2022)

Des molécules d'une même classe thérapeutique peuvent avoir des scores de risque (hazard score) différents. Une liste des médicaments les plus utilisés en fonction de leur hazard score a été publiée par le comité pour les médicaments et la thérapeutique de Stockholm (Janusinfo, 2022). Cette liste permet de sensibiliser les médecins à choisir des alternatives plus écologiques en sélectionnant des médicaments qui possèdent un faible impact environnemental, sans pour autant compromettre l'efficacité des traitements prescrits. Cependant, beaucoup de données sont encore manquantes à l'heure actuelle. De plus, les médicaments varient d'un pays à l'autre et cette mesure ne prend pas en compte les excipients ou les emballages.

Il est important de faire la différence entre les substances présentes dans l'environnement en raison de leur persistance et celles qui y sont présentes en raison de leur utilisation importante.

7. Impact

7.1 La résistance aux antibiotiques

L'utilisation continue d'antibiotiques dans le domaine médical et vétérinaire est l'une des principales causes de l'apparition de résistances bactériennes. Ce phénomène survient lorsque les bactéries modifient leur structure ou leur fonctionnement pour échapper à l'action des antibiotiques (Petrie et al., 2015). Les résidus d'antibiotiques dans l'environnement, notamment dans l'eau et les sols, altèrent les structures et fonctions des communautés microbiennes présentes, favorisant la prolifération de micro-organismes résistants aux antibiotiques. Ils pénètrent dans l'environnement aquatique principalement par l'écoulement des effluents des stations d'épuration, qui se déversent dans les eaux de surface ou s'infiltrent dans les eaux souterraines (Carvalho et Santos, 2016). Ces bactéries résistantes deviennent insensibles aux traitements disponibles ce qui réduit l'efficacité des traitements et rend certaines infections de plus en plus difficiles à traiter. La résistance aux antibiotiques représente une menace majeure pour la santé publique (OMS, 2023).

7.1.1 Sélection de souches résistantes

En l'absence d'antibiotiques, la fréquence de bactéries résistantes est faible. Dès que l'antibiotique est présent dans l'environnement, les bactéries sensibles sont éliminées tandis que celles qui possèdent des gènes de résistance survivent et se multiplient. Ces dernières finissent par dominer la population, rendant ainsi l'antibiotique inefficace (Mutuku et al., 2022).

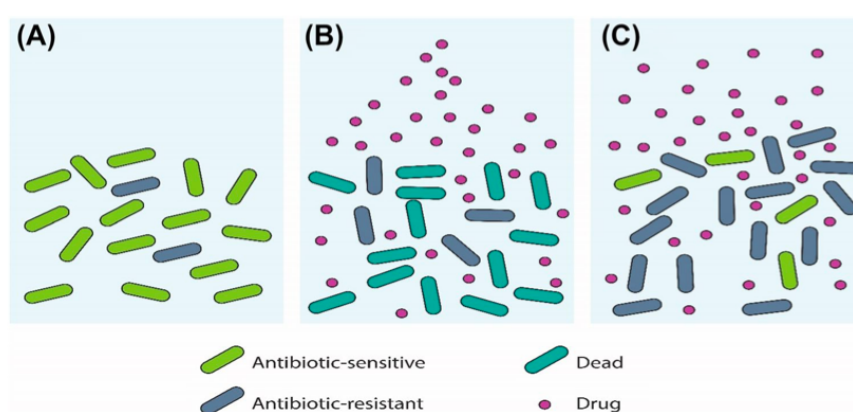


Figure 7. Évolution de la résistance induite par la présence d'antibiotiques.

(Mutuku et al., 2022).

7.1.2 Transfert de résistance

Les eaux usées contiennent une grande diversité de micro-organismes dont une concentration élevée en bactéries. La résistance aux antibiotiques peut être causée par la présence de souches résistantes dans ces eaux ainsi que par des transferts de gènes qui sont facilités par une exposition continue à des substances antimicrobiennes (Kayode-Afolayan et al., 2022). Ces transferts peuvent se produire entre les bactéries présentes dans les stations d'épuration, mais également avec celles présentes dans l'environnement après le rejet des eaux traitées. Les gènes de résistance peuvent être transmis d'une bactérie à l'autre par transfert vertical ou par transfert horizontal.

7.1.2.1 Transfert vertical

Ce transfert a lieu au sein d'une même lignée bactérienne lors de la division cellulaire ; la bactérie résistante transmet ses gènes à ses cellules filles lors de la reproduction.

7.1.2.2 Transfert horizontal

Ce transfert permet aux bactéries de partager des gènes entre espèces différentes, indépendamment de leur reproduction. Ce mode de transfert est particulièrement préoccupant car il ne nécessite pas de reproduction bactérienne. Le risque de propagation de résistance est alors accéléré dans les écosystèmes naturels (Aminov et Rustam, 2011).

Le transfert horizontal peut se produire via trois mécanismes :

- 1) La conjugaison : il s'agit d'un transfert direct du matériel génétique entre deux bactéries via un contact physique. Ce processus se fait par l'intermédiaire d'un pilus. Cette structure permet le contact entre la bactérie donneuse et la bactérie receveuse du plasmide².

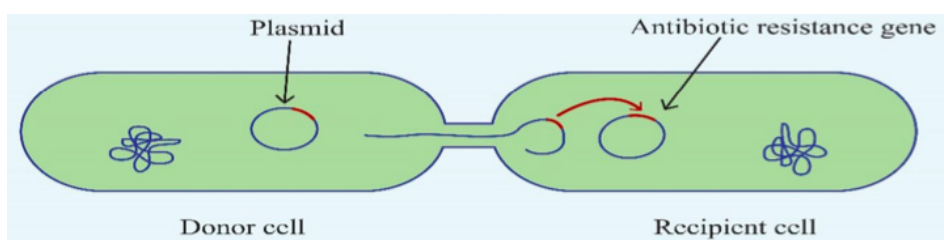


Figure 8. Mécanisme de transfert de gènes horizontal – conjugaison.

(Mutuku et al., 2022).

² Plasmide : fragment d'ADN circulaire contenant les gènes de résistance.

- 2) La transformation est un processus de transfert où une bactérie capte des fragments d'ADN libres et les intègre dans son génome.

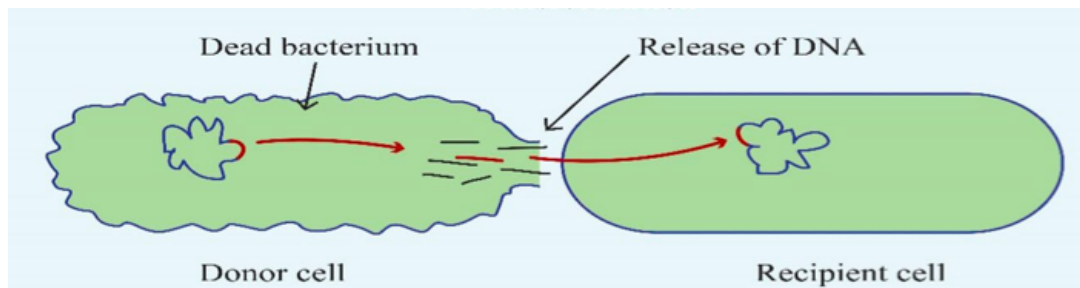


Figure 9. Mécanisme de transfert de gènes horizontal – transformation.

(Mutuku et al., 2022).

- 3) La transduction : il s'agit d'un transfert qui est fait entre deux bactéries via des virus appelés bactériophages³.

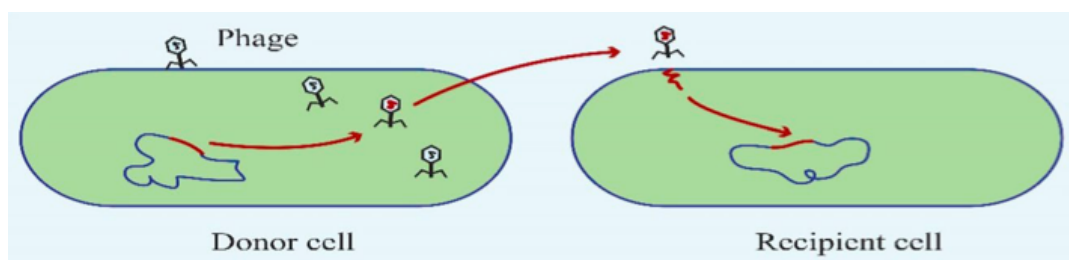


Figure 10. Mécanisme de transfert de gènes horizontal – transduction.

(Mutuku et al., 2022).

³ Bactériophages : virus pouvant transférer des fragments d'ADN contenant les gènes de résistance.

7.1.3 Risques liés à la résistance aux antibiotiques

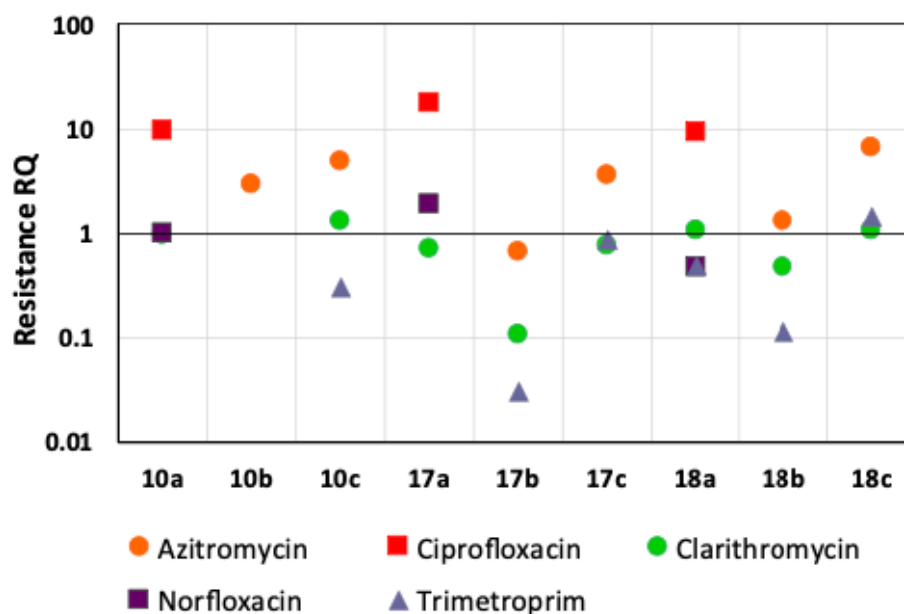


Figure 11. QR calculés pour les antibiotiques susceptibles d'entraîner des risques de résistance aux antibiotiques ($QR > 1$) dans au moins un des échantillons.

(Fonseca et al., 2020).

Seuls les sites présentant des quotients de risque⁴ (QR) supérieurs à 1, dans au moins un des échantillons analysés dans la rivière Mijares en Espagne, sont représentés sur la figure 11. Les lettres a, b et c se réfèrent aux échantillons prélevés lors des première (juin 2018), deuxième (septembre 2018) et troisième campagnes d'échantillonnage (février 2019).

Cinq antibiotiques ont montré des $QR > 1$ (Fonseca et al., 2020) :

- Ciprofloxacin : 17,3
- Azithromycine : 6,5
- Norfloxacin : 1,9
- Triméthoprim : 1,5
- Clarithromycine : 1,3

⁴Quotient de risque (QR) : indicateur utilisé pour évaluer les risques écotoxicologiques posés par une substance chimique. $QR > 1$ = risque de toxicité ; $QR \leq 1$ = aucun risque significatif attendu.

Les rejets des stations d'épuration dans la rivière Mijares sont identifiés comme les principales sources contribuant à l'enrichissement des gènes de résistance dans les communautés bactériennes aquatiques (Fonseca et al., 2020).

Dans l'ensemble, les antibiotiques présentant le plus grand risque de développement de résistance appartiennent aux classes des fluoroquinolones et des macrolides, qui sont considérées par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme des antibiotiques d'importance critique pour la santé humaine (OMS, 2019). Selon un communiqué de presse publié par l'OMS en collaboration avec le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC), l'une des conclusions les plus frappantes est l'ampleur de la résistance aux antimicrobiens. Plus de 670 000 infections bactériennes résistantes aux médicaments ont été signalées en Europe et environ 33 000 décès en résultent chaque année. Cette situation souligne l'urgence d'agir pour réduire cette propagation de résistance (données recueillies en 2020).

7.1.4 Prévalence de la résistance et enjeux sanitaires

La consommation d'antibiotiques varie d'un pays à l'autre (Göbel et al., 2005). Il existe une corrélation étroite entre la consommation d'antibiotiques et la prévalence de bactéries résistantes. Les pays affichant une utilisation élevée d'antibiotiques sont également ceux où l'on observe la plus forte présence de bactéries résistantes à plusieurs classes d'antibiotiques. Une augmentation de la consommation, en particulier pendant l'hiver, accroît leur présence dans les systèmes environnementaux (Wang et al., 2020) et est liée à l'émergence de bactéries résistantes ainsi qu'à leur propagation rapide (Levy, 2002).

L'impact direct sur la santé humaine reste incertain. Les risques de transmission dépendent des niveaux d'exposition (baignade, irrigation, consommation en eau). Une étude complémentaire in situ de la contamination fécale, de la prévalence de bactéries résistantes et de la présence d'éléments génétiques associés à la résistance serait nécessaire pour évaluer ces risques (Huijbers et al., 2019).

7.2 Les animaux d'élevage

Dans de nombreux pays, jusqu'à 80 % des antibiotiques destinés à la médecine humaine sont utilisés dans le secteur animal. Ce sont les médicaments les plus utilisés chez les animaux, leur utilisation est l'un des outils les plus efficaces pour faciliter l'élevage intensif (Kumar et al., 2018). L'ajout de doses sous-thérapeutiques d'antibiotiques dans leur alimentation (eau potable ou aliments) est utilisé pour favoriser leur croissance ou prévenir des maladies chez des animaux sains (Communiqué de presse, 7 novembre 2017, Genève).

Antibiotiques	Animaux	Effets observés
Antibiotiques en général	-	Viande de meilleure qualité, plus riche en protéines et moins grasse
Tiamuline, Nosiheptide, Salinomycine	Porcs	Viande de meilleure qualité
Chlortétracycline	Truies	Plus de bébés, plus de lait
Salinomycine	Porcelets	Meilleure croissance
Divers antibiotiques	Porcs	Meilleure digestion, meilleure croissance
Avoparcine, Bacitracine, Éfrotomycine, Lincomycine, Pénicilline G procaïne, Virginiamycine	Volailles	Meilleure croissance, meilleure utilisation de la nourriture
Tétracycline, Pénicilline, Roxarsone, Bacitracine, Virginiamycine, Salinomycine, Avilamycine, Bacitracine, Colistine sulfate, Flavomycine, Florfénicol	Volailles et poissons	Meilleure croissance, meilleure utilisation de la nourriture, meilleurs œufs
Avilamycine	Volailles	Meilleure croissance

Tableau 3. Effet des antimicrobiens sur l'efficacité alimentaire, la stimulation de la croissance, les performances reproductives et la qualité des carcasses – preuves.

(Cromwell et al., 1984; Cromwell et al., 1985; Lindemann et al., 1985; Soma et al., 1975; Nagaraja et al., 1987; Hardy, 1999; Van Lunen, 2003 ; Feighner et al., 1987 ; Chapman et al., 2002 ; Knarreborg et al., 2004 ; Guban et al., 2006 ; He et al., 2011 ; Zhou et al., 2011 ; Gustafson et al., 1997 ; Hughes et al., 2002 ; Costa et al., 2017).

Ces doses sont généralement administrées, de manière préventive, dans le but de diminuer l'incidence des maladies infectieuses chez les animaux d'élevage. Cette pratique permet la réduction des coûts de production par animal et une disponibilité accrue aux produits (tels que la viande, le lait et les œufs) à bas prix, contribuant à une meilleure accessibilité pour les consommateurs. Bien que l'utilisation sous-thérapeutique d'antibiotiques dans l'élevage intensif ait permis des progrès dans la productivité et la réduction des coûts de production, cette utilisation massive pose des préoccupations majeures en matière de contamination environnementale (Kumar et al., 2018).

L'OMS alerte sur les dangers liés à l'utilisation excessive d'antibiotiques chez les animaux d'élevage. Cette pratique représente une menace importante pour la santé publique, car elle favorise le développement de résistance aux antibiotiques.

Afin de protéger l'efficacité des antibiotiques, l'OMS recommande :

- 1) De réduire l'usage des antibiotiques chez les animaux :
 - Il est nécessaire de les utiliser uniquement dans des situations où cela est absolument indispensable.
 - Il faut interdire leur usage systématique pour la promotion de la croissance ou comme mesure préventive sans diagnostic.

L'Union européenne a déjà interdit, depuis 2006, l'usage des antibiotiques en tant que compléments alimentaires promoteur de croissance pour les animaux d'élevage. Cependant cette utilisation reste une pratique courante dans certaines parties du monde où l'usage des antibiotiques est peu réglementé (Du Lianfeng et Wenke Liu., 2012).

- 2) De privilégier des tests diagnostiques pour identifier le médicament le plus approprié si un traitement antibiotique est nécessaire.
- 3) De privilégier les antibiotiques les moins critiques pour la santé humaine.

4) D'améliorer les pratiques d'élevage :

- Amélioration des conditions d'hygiène.
- Vaccination.
- Adaptation des méthodes d'hébergement.

Ces directives s'inscrivent dans le cadre du plan d'action mondial contre la résistance aux antimicrobiens (cf. 7.2 Plan d'action Mondial pour lutter contre la résistance aux antimicrobiens : GAP-AMR).

7.3 Effets sur les écosystèmes aquatiques

Les résidus pharmaceutiques sont souvent présents dans l'environnement à de très faibles concentrations. Pourtant, même à ces niveaux, ils peuvent avoir des effets à long terme sur les organismes. Leur écotoxicité⁵ est difficile à évaluer car les modèles actuels sont faits pour des produits chimiques industriels avec des expositions courtes et à fortes doses. Une approche plus adaptée doit être utilisée, prenant en compte leur faible présence ainsi que leur exposition continue dans l'environnement (Vidaurre et al., 2024).

Depuis plusieurs décennies, environ 300 substances pharmaceutiques différentes ont été détectées dans les milieux aquatiques (Lopez-Serna et al., 2013). Ces micropolluants, rejetés en continu dans les eaux de surface et souterraines via les eaux usées, sont souvent accessibles aux organismes non ciblés (Grabicova et al., 2015) et peuvent avoir des effets considérables sur les écosystèmes aquatiques et les organismes qui y vivent (Metcalf et al., 2011).

7.3.1 Effets des perturbateurs endocriniens

Les perturbateurs endocriniens peuvent être d'origine naturelle ou synthétique et sont largement présents dans les environnements aquatiques. Parmi ceux-ci, on retrouve les hormones, les phtalates, les parabènes, le bisphénol A et le triclosan.

Chaque année, les activités humaines rejettent environ 30 000 kg d'œstrogènes stéroïdiens naturels (E1, E2 et E3) et 700 kg d'œstrogènes synthétiques (EE2⁶). L'EE2 est rejeté principalement par l'utilisation de contraceptifs oraux (Adeel et al., 2017). Sa présence dans l'environnement est particulièrement préoccupante car il s'agit d'un perturbateur endocrinien puissant.

Ces perturbateurs endocriniens ont des effets délétères sur les écosystèmes aquatiques, comme l'affaiblissement des systèmes immunitaires, les perturbations du bon fonctionnement des glandes endocrines et des organes reproducteurs (Batucan et al., 2022).

⁵Écotoxicité : capacité d'un composé chimique à induire des effets nocifs sur les organismes présents dans l'environnement.

⁶ EE2 : éthinylestradiol ; œstrogène couramment utilisé dans les contraceptifs.

Plusieurs effets toxiques ont été observés sur les poissons tels que :

- La féminisation des poissons mâles : réduction de la taille des testicules (Arnold et al., 2014 ; Tetreault et al., 2011), diminution du nombre de spermatozoïdes (Kidd et al., 2007) et production de vitellogénine⁷ (Kidd et al., 2007).
- La réduction de la capacité de reproduction : aptitudes à la reproduction affectées (Rose et al., 2013).
- La menace sur la survie à long terme des populations : modification d'autres caractéristiques de reproduction (Van Donk et al., 2016).

7.3.2 Effets des anti-inflammatoires non stéroïdiens et du paracétamol

Des composés comme le diclofénac, l'ibuprofène et le paracétamol impactent la reproduction et le développement des organismes aquatiques. Après 55 heures de fertilisation, une exposition à (Xia et al., 2017) :

- 500 µg/L de diclofénac réduit de 58% le taux d'éclosion des embryons de poissons zèbres.
- 500 µg/L d'ibuprofène réduit de 63% le taux d'éclosion des embryons de poissons zèbres.

Le paracétamol provoque des anomalies développementales, un comportement de nage irrégulier et une cardiotoxicité chez les embryons de poissons-chats (Erhunmwunse et al., 2021).

7.3.3 Effets des antiviraux et des antifongiques

Les antiviraux, tels que la lamivudine, peuvent entraîner une augmentation de la mortalité chez certains petits organismes aquatiques (Omotola et al., 2021). D'autres antiviraux, tels que l'aciclovir, l'éfavirenz et la zidovudine ont un effet négatif sur la croissance de ces organismes aquatiques (Almeida et al., 2021).

Des antifongiques, tels que le climbazole, modifient l'expression des gènes associés à la production de stéroïdes et à la régulation des rythmes circadiens. Ils peuvent également provoquer un stress oxydatif, une apoptose des cellules testiculaires et une diminution du nombre de spermatozoïdes chez les poissons mâles (Liao et al., 2021; Zhang et al., 2019).

⁷ Vitellogénine : protéine nécessaires au développement embryonnaire qui est produite chez les poissons femelles, elle n'est normalement pas présente chez les poissons mâles.

Il est à noter que les résidus pharmaceutiques ont tendance à bioaccumuler dans les organismes aquatiques et à se transformer en métabolites secondaires qui sont souvent plus toxiques que les composés d'origine. Prenons par exemple le cas du naproxène, il peut se convertir en 5-hydroxy naproxène correspondant à un métabolite présentant une toxicité accrue pour les organismes non ciblés (Wojcieszńska et Guzik, 2020).

7.4 Effets du diclofénac sur les vautours

Entre 1990 et 2006, le diclofénac était largement utilisé en élevage dans la plupart des pays d'Asie du Sud. Cette large utilisation a causé une intoxication mortelle chez les vautours qui se nourrissaient de carcasses de bétail récemment traitées avec cet anti-inflammatoire non stéroïdien. Cela a entraîné une disparition de 95 et 99% des vautours du genre *Gyps* en Asie du Sud (Oaks et al., 2004 ; Shultz et al., 2004 ; Prakash et al., 2007). Pour remédier à cette crise écologique, la vente de diclofénac vétérinaire a été interdite et les stocks ont été détruits (Oaks et al., 2004 ; Swan et al., 2006 ; Balmford, 2013). Depuis cette interdiction, un rétablissement partiel de certaines espèces a été observé en Asie du Sud (Prakash et al., 2017).

7.5 Effets sur la santé humaine

La présence de micropolluants pharmaceutiques dans les sources d'eau potable provient souvent d'une élimination incomplète lors des processus de traitement des eaux usées (Kasonga et al., 2021; Ngqwala et Muchesa, 2020). Elle peut également provenir d'une bioaccumulation dans la chaîne alimentaire comme, par exemple, la consommation d'organismes aquatiques contaminés (Jasrotia et al., 2021)

Les hormones pharmaceutiques perturbatrices endocriniennes, comme celles issues de l'utilisation de contraceptifs oraux, représentent une menace majeure. Ces composés peuvent entraîner des perturbations hormonales, des anomalies congénitales, des troubles de la reproduction et d'autres effets nocifs persistants. L'exposition répétée à ces hormones est également associée à des troubles de la fonction cérébrale, au diabète, à l'obésité, et à des cancers spécifiques comme le cancer du sein (O'Shaughnessy et al., 2021).

Des études ont révélé la présence d'une large gamme de résidus pharmaceutiques dans l'eau du robinet, soulevant des interrogations sur les effets à long terme d'une exposition chronique. Ces effets incluent notamment le développement de résistances aux antibiotiques chez les bactéries, des perturbations endocriniennes et des déséquilibres du microbiote intestinal liés à l'exposition répétée aux antibiotiques (Ngqwala et Muchesa, 2020; Figuière et al., 2022).

Cependant, il existe un manque d'études sur l'exposition chronique à faibles doses mais également sur l'effet « cocktail⁸ » de ces micropolluants ce qui limite l'analyse des impacts cumulés sur la santé humaine.

⁸ Effet cocktail : interaction entre les différentes substances présentes dans l'eau, créant une synergie et entraînant des effets plus toxiques que chaque substance prise individuellement.

8. Cadre juridique, réglementation et gestion

8.1 Autorisation de mise sur le marché

Depuis 2006, l'impact environnemental des produits pharmaceutiques est pris en compte dans les dossiers d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les nouveaux médicaments. Cette démarche vise à mieux anticiper les risques environnementaux liés à leur utilisation et à leur élimination. Cependant certaines limites sont toujours présentes, telles que :

- La confidentialité des données qui limite la possibilité de réaliser des études de terrain approfondies.
- Les études sont souvent réalisées par les fabricants eux-mêmes, soulevant des éventuels conflits d'intérêts.
- Les études restent sommaires, avec peu de données sur les effets à long terme.

Pour répondre aux préoccupations croissantes liées au risque environnemental, il est essentiel de renforcer les exigences des dossiers d'AMM. Les critères environnementaux devraient être systématiquement pris en compte au même titre que l'efficacité et la tolérance, mais également pour les demandes d'admission au remboursement et la fixation des prix. Les médicaments mis sur le marché avant 2006 comme les hormones, cytotoxiques et antibiotiques nécessitent une attention particulière. Ces médicaments présentent des risques environnementaux mais sont insuffisamment documentés (Defarges et al., 2011).

L'écotoxicité des nouveaux médicaments doit être évaluée avant qu'ils soient utilisés afin d'anticiper et de minimiser leurs effets négatifs. Après la mise sur le marché, des études de suivi permettent d'évaluer les risques des nouveaux médicaments. Ces études aident à comprendre et limiter leurs conséquences environnementales et sanitaires (Defarges et al., 2011).

8.2 Directive 2013/39/UE

La directive 2013/39/UE, adoptée le 12 août 2013, modifie les directives 2000/60/CE et 2008/105/CE en intégrant des dispositions relatives aux substances prioritaires identifiées comme potentiellement dangereuses pour les écosystèmes aquatiques et la santé humaine. Cette harmonisation renforce la cohérence sur la surveillance et la gestion des eaux.

Elle fixe des concentrations à ne pas dépasser pour une série de substances prioritaires : des pesticides, des métaux lourds et des produits chimiques industriels. Ces normes de qualité environnementale visent à limiter les concentrations de ces polluants dans les eaux de surface, réduisant ainsi leur impact environnemental et préservant la qualité des ressources en eau. Une approche coordonnée est nécessaire pour garantir un niveau de protection uniforme dans tous les pays membres de l'Union européenne (UE).

Cependant, les données de surveillance en fonction de leurs effets toxicologiques potentiels et de leurs concentrations dans l'environnement aquatique font défaut pour un grand nombre de polluants émergents⁹. Pour assurer une protection optimale des ressources en eau et mieux comprendre l'impact de ces polluants, une mise à jour continue des normes de qualité environnementale et une surveillance renforcée sont nécessaires. Il est essentiel d'intensifier les efforts de collecte de données et de recherche pour évaluer de manière plus complète les effets toxiques de ces substances et garantir une gestion durable des eaux.

⁹Polluants émergents : polluants dont la présence dans l'environnement est préoccupante mais qui ne font actuellement l'objet d'aucune réglementation.

8.3 Plan d'action mondial pour lutter contre la résistance aux antimicrobiens : GAP-AMR

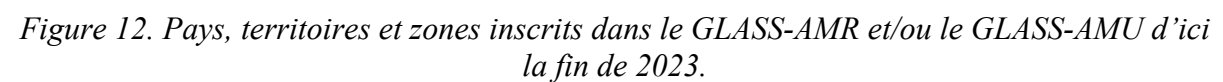
En 2015, les États membres de l'OMS ont unanimement approuvé le plan d'action mondial pour lutter contre la résistance aux antimicrobiens (GAP-AMR). Son objectif est d'assurer le plus longtemps possible l'efficacité des traitements et la prévention des maladies infectieuses à l'aide de médicaments sûrs, efficaces et de qualité. Mais également d'utiliser les médicaments de manière responsable et qu'ils soient accessibles à tous ceux qui en ont besoin. Le GAP-AMR met en évidence la nécessité d'agir pour préserver l'efficacité des antimicrobiens et éviter une future crise sanitaire liée à la résistance.

La surveillance des antimicrobiens et de la résistance est au cœur de la stratégie de lutte contre la résistance aux antimicrobiens (AMR). Cette surveillance est essentielle pour suivre la propagation de la résistance et pour ajuster les stratégies locales, nationales et mondiales.

8.3.1 Système mondial de surveillance de la résistance aux antimicrobiens : GLASS

Dans ce cadre, l'OMS a lancé en 2015 le système mondial de surveillance de la résistance et de l'utilisation des antimicrobiens : GLASS. Il s'agit d'une initiative mondiale visant à normaliser la surveillance de la AMR. GLASS est le premier effort collaboratif mondial pour recueillir des données homogènes sur la AMR à l'échelle mondiale. Ce système soutient le deuxième objectif du GAP-AMR, qui consiste à « *renforcer les connaissances par la surveillance et la recherche* », afin de combler les lacunes actuelles et d'informer les stratégies de lutte contre la AMR. Son objectif est de fournir une approche standardisée pour la collecte, l'analyse et l'interprétation des données sur la AMR. En vue de renforcer les capacités des pays et d'évaluer les systèmes de surveillance existants. Il adopte une approche progressive, intégrant non seulement des données de laboratoire sur la résistance mais également des informations épidémiologiques, cliniques et démographiques. Mais également des données sur l'utilisation des antimicrobiens dans la chaîne alimentaire et dans l'environnement. Ce système permet une compréhension globale de la AMR.

Une vue d’ensemble des données mondiales sur l’utilisation des antimicrobiens (AMU) et la résistance aux antimicrobiens (AMR) pour les pays, territoires et zones ayant rejoint le système GLASS d’ici la fin de 2023 est illustrée sur la figure 12. Cette carte représente la répartition géographique des participants à cette surveillance.



42

8.4 Plan d'action zéro pollution

Le plan d'action zéro pollution, s'inscrivant dans le cadre du pacte vert pour l'Europe (European Green Deal) présenté à la Commission européenne le 11 décembre 2019, est une composante clé des objectifs de l'UE visant à réduire les pollutions de l'air, de l'eau et des sols. Il vise à améliorer la santé et le bien-être des citoyens, tout en protégeant les générations futures en s'appuyant sur des objectifs globaux de durabilité. Il présente une vision selon laquelle, d'ici 2050, la pollution dans l'UE sera réduite au point qu'elle ne causera plus de dommages significatifs sur la santé humaine et sur les écosystèmes naturels. Pour atteindre cet objectif à long terme, des cibles intermédiaires pour 2030 ont été fixées, parmi lesquelles figure, en cible 4, la réduction de 50 % des résidus pharmaceutiques dans l'eau. En effet, parmi les objectifs clés fixés dans le cadre du plan zéro pollution pour 2030, il est indiqué que : « *En vertu du droit de l'UE et des ambitions du pacte vert, et en synergie avec d'autres initiatives, l'UE devrait, d'ici à 2030, réduire : [...] de 50 %, les pertes de nutriments, l'utilisation des pesticides chimiques et les risques qui leur sont associés, l'utilisation des plus dangereux de ces pesticides et la vente d'antimicrobiens pour les animaux d'élevage et dans l'aquaculture.* » (European Commission, 2021). Ce plan inclut des mesures concrètes pour améliorer les technologies de traitement des eaux usées mais également pour favoriser le développement de médicaments respectueux de l'environnement.

En parallèle, une sensibilisation des citoyens est indispensable pour une élimination correcte des médicaments périmés ou non utilisés.

Les actions menées par les pays membres de l'UE permettent de s'inscrire dans une dynamique globale et renforcent les initiatives internationales déjà mises en place par l'OMS, favorisant une synergie entre efforts régionaux et mondiaux.

8.4.1 Agence européenne pour l'environnement

L'Agence européenne pour l'environnement (AEE) joue un rôle essentiel en surveillant les progrès réalisés par le Plan d'action zéro pollution. Elle publie régulièrement des évaluations qui guident la mise en œuvre des mesures et permettent d'ajuster les politiques en ciblant les secteurs où des lacunes persistent. Bien que des progrès aient été réalisés, des efforts supplémentaires sont nécessaires pour atteindre les objectifs fixés pour 2030 (EEA.europa.eu et European Commission, 2021).

8.4.2 Horizon Europe

Horizon Europe (anciennement Horizon 2020, couvrant la période de 2014 à 2020) est le programme de recherche et d'innovation de l'UE qui s'étend de 2021 à 2027 avec un budget de 95,5 milliards d'euros. Ce programme constitue un outil clé pour atteindre les ambitions du pacte vert pour l'Europe. Notamment en finançant des initiatives qui visent à restaurer les écosystèmes aquatiques et à réduire la pollution, en alignement avec les priorités du plan d'action zéro pollution ([consilium.europa](https://consilium.europa.eu)).

9. Réduire les micropolluants pharmaceutiques : solutions et actions concrètes

9.1 Développement de médicaments respectueux de l'environnement

Le développement de médicaments respectueux de l'environnement repose sur la conception d'ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA) qui en plus d'être sûrs et efficaces pour les patients, sont aussi moins nocifs pour l'environnement après utilisation. Quatre paramètres clés doivent être pris en compte pour évaluer leur impact global (Vidaurre et al., 2024) :

- 1) La persistance : la capacité d'un composé à résister à la dégradation dans l'environnement.
- 2) La bioaccumulation : la capacité d'un composé à s'accumuler dans les organismes vivants.
- 3) La mobilité : l'aptitude d'un composé à se déplacer dans l'eau, les sols et l'air (dans les compartiments environnementaux).
- 4) L'écotoxicité : effets toxiques sur les organismes vivants.

Ces composés sont appelés "IPA plus verts" et sont conçus pour minimiser leur impact sur l'environnement. Le terme "vert" est relatif, il se réfère à une amélioration du profil environnemental par rapport à des molécules similaires. Cependant, l'impact final dépendra de leur mode d'utilisation et des quantités qui seront libérées dans l'environnement (Moermond et al., 2022).

Actuellement, les caractéristiques environnementales ne sont généralement pas prises en compte dans la recherche et le développement pharmaceutiques, qui se concentrent principalement sur l'efficacité, la sécurité et les propriétés pharmacologiques (Boethling et al., 2007 ; Puhlmann et al., 2021).

Pourtant, intégrer les principes de chimie verte dès la phase de conception est essentiel pour réduire leur impact écologique. Il est nécessaire de :

- Rendre les médicaments plus facilement dégradables dans l'environnement (moins persistants)
- Réduire leur capacité à s'accumuler dans les organismes vivants (moins bioaccumulables)
- Limiter leur toxicité pour les écosystèmes (réduction de l'écotoxicité).

9.2 Rôle des professionnels de la santé

D'après le rapport d'enquête auprès des usagers portant sur l'impact environnemental des médicaments (Association Bon Usage du Médicament, 2024), les résultats montrent une prise de conscience de l'impact environnemental des médicaments, tant chez les professionnels de santé que chez les patients. Cette sensibilisation est plus marquée chez les professionnels de santé, en effet 55 % d'entre eux se disent très conscients des impacts environnementaux contre seulement 15 % des patients. Les professionnels de la santé jouent un rôle crucial dans la sensibilisation des patients à la consommation responsable des médicaments et à l'importance d'une élimination correcte pour prévenir la pollution environnementale. En plus de la sensibilisation, le médecin est responsable de ce qu'il prescrit et le pharmacien de la délivrance.

9.2.1 Rôle du pharmacien

Il est important pour les pharmaciens d'informer les patients sur l'usage responsable des médicaments afin d'éviter la surconsommation et les mauvais usages. Le respect strict des prescriptions médicales est primordial en particulier pour les antibiotiques. La non-observance des traitements peut entraîner l'émergence et la propagation de souches résistantes. Une prise incorrecte retarde la guérison du patient mais contribue également à la pollution environnementale.

De plus, le pharmacien doit veiller à l'utilisation de médicaments en vente libre uniquement en cas de réel besoin, tout en sensibilisant les patients aux risques de l'automédication.

Enfin, l'éducation des patients doit inclure des conseils pratiques sur la gestion des médicaments inutilisés ou périmés. Il est essentiel de rappeler que ces derniers ne sont pas des déchets comme les autres. Ils ne doivent jamais être jetés dans les toilettes ou les éviers, afin d'éviter une contamination directe des ressources en eau. Les médicaments doivent être rapportés en pharmacie où ils seront pris en charge et envoyés vers des centres de traitement spécialisés. Le pharmacien d'officine joue un rôle clé en sensibilisant et en encourageant les patients à rapporter leurs médicaments inutilisés (tout en leur rappelant de retirer les emballages et les notices avant le dépôt). Le site de Cyclamed propose des affiches informatives, accessibles en ligne (cf. Annexes), destinées à sensibiliser aussi bien les patients que les pharmaciens au tri des médicaments en officine.

Ces supports pédagogiques détaillent de manière claire tout ce qu'il faut savoir pour effectuer un tri efficace des médicaments et visent à encourager les bonnes pratiques de recyclage tout en renforçant le rôle des pharmaciens dans la sensibilisation du grand public à cet enjeu de santé et d'environnement. La communication sur le risque environnemental et sanitaire reste particulièrement complexe et sensible pour les populations, il convient d'informer sans paniquer (Defarges et al., 2011).

Conclusion

La contamination des eaux souterraines et de surface est préoccupante. La présence de micropolluants d'origine pharmaceutique, même à de très faibles concentrations, dans l'environnement représente une menace importante pour la santé humaine et les écosystèmes aquatiques. Il apparaît nécessaire d'améliorer les infrastructures de traitement des eaux, telles que les stations d'épuration et les usines de production d'eau potable.

Les antibiotiques sont des médicaments indispensables pour prévenir et gérer les infections bactériennes. Afin de protéger leur efficacité et réduire leur risque, leur utilisation excessive nécessite une gestion plus stricte. Des solutions internationales sont proposées comme le Plan d'action mondial pour lutter contre la résistance aux antimicrobiens et le Plan d'action zéro pollution.

De plus, il est nécessaire de développer des médicaments plus respectueux de l'environnement.

Pour finir, il est essentiel de sensibiliser les professionnels de la santé ainsi que les patients à cette problématique. Le médecin doit prescrire uniquement ce qui est nécessaire et doit s'assurer que les traitements sont correctement suivis. Le pharmacien d'officine doit veiller à l'utilisation de médicaments en vente libre uniquement en cas de réel besoin et avertir les patients sur les risques liés à l'automédication. En effet, il est primordial que la prescription et la délivrance des médicaments se fassent avec une application plus importante. Lors du 5^e forum de l'Association Bon Usage du Médicament, il a été proposé que le bon usage du médicament devait inclure une dimension sur l'impact environnemental, ouvrant la voie à un avenir plus durable (Hamon et al., 2024).

Bibliographie

1. Articles

Adeel, Muhammad, et al. 'Environmental Impact of Estrogens on Human, Animal and Plant Life: A Critical Review'. *Environment International*, vol. 99, Feb. 2017, pp. 107–19.

Almeida, L. C., et al. 'Chronic Toxicity and Environmental Risk Assessment of Antivirals in *Ceriodaphnia Dubia* and *Raphidocelis Subcapitata*'. *Water Science and Technology*, vol. 84, no. 7, Oct. 2021, pp. 1623–34.

Aminov, Rustam I. 'Horizontal Gene Exchange in Environmental Microbiota'. *Frontiers in Microbiology*, vol. 2, 2011.

Arnold, K.E., Brown, A.R., Ankley, G.T., Sumpter, J.P., 2014. Medicating the environment: assessing risks of pharmaceuticals to wildlife and ecosystems. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B: Biol. Sci.* 369.

Arnon, S., Dahan, O., Elhanany, S., Cohen, K., Pankratov, I., Gross, A., Ronen, Z., Baram, S., Shore, L.S., 2008. Transport of testosterone and estrogen from dairy-farm waste lagoons to groundwater. *Environ. Sci. Technol.* 42, 5521–5526.

Azzouz, Abdelmonaim, and Evaristo Ballesteros. 'Influence of Seasonal Climate Differences on the Pharmaceutical, Hormone and Personal Care Product Removal Efficiency of a Drinking Water Treatment Plant'. *Chemosphere*, vol. 93, no. 9, Nov. 2013, pp. 2046–54.

B. Nidhi, K. Manoj, Chapter- 12- Pharmaceutical regulations in India, *Pharma. Med. Transl. Clin. Res.* (2018) 215–231.

Balmford, A., 2013. Pollution, politics and vultures. *Science* 339, 653–654.

Batucan, Niña Sarah P., et al. 'Medicating the Environment? A Critical Review on the Risks of Carbamazepine, Diclofenac and Ibuprofen to Aquatic Organisms'. *Environmental Advances*, vol. 7, Apr. 2022, p. 100164.

BIO Intelligence Service (2013), « Study on the environmental risks of medicinal products – final Report prepared for Executive Agency for Health and Consumers».

Blanchfield, P.J., Kidd, K.A., Docker, M.F., Palace, V.P., Park, B.J., Postma, L.D., 2015. Recovery of a wild fish population from whole-lake additions of a synthetic estrogen. *Environ. Sci. Technol.* 49, 3136–3144.

Boethling RS, Sommer E, DiFiore D. Designing small molecules for biodegradability. *Chem Rev.* 2007;107:2207–2227.

C. Metcalfe, P. Beddows, G. Bouchot, T. Metcalfe, H. Li, H. Van-Lavieren, Contaminants in the coastal karst aquifer system along the Caribbean coast of the Yucatan Peninsula, Mexico. *Environ. Pollut.* 159 (2011) 911–997.

Carvalho IT, Santos L (2016) Antibiotics in the aquatic environments: a review of the European scenario. *Environ Int* 94:736–757.

Castiglioni S, et al. 2008; Golet EM, et al. 2001; Zuccato E, et al 2005; Pailler J-Y, et al. 2009 ; Diaz-Cruz MS, et al. 2009 ; Tamtam F, et al. 2008; Feitosa-Felizzola J, et al. 2009; Hirsch R, et al. 1998; Wiegel S, et al. 2004.

Castiglioni S, Pomati F, Miller K, Burns BP, Zuccato E, Calamari D, Neilan BA (2008) *Water Res* 42:4271–4280.

Chapman HD, Johnson ZB. Use of antibiotics and roxarsone in broiler chickens in the USA: analysis for the years 1995 to 2000. *PoultSci* 2002;81:35664.

Chen M, Ohman K, Metcalfe C, Ikonomou MG, Amatya PL, Wilson J (2006) Pharmaceuticals and endocrine disruptors in wastewater treatment effluents and in the water supply system of Calgary, Alberta, Canada. *Water Qual Res J* 41:351–364.

Chowdhury MH, Diamond G, Ryan LK (2017) Synergy of antimicrobial peptides. In: Wang G (ed) *Antimicrobial peptides: discovery, design novel therapeutic strategies*. Nebraska, pp 188.

Costa MC, Bessegatto JA, Alfieri AA, Weese JS, Filho JAB, Oba, A. Different antibiotic growth promoters induce specific changes in the cecal microbiota membership of broiler chicken. *PLoS ONE* 2017; 12(2):e0171642.

Cromwell GL, Stahly TS, Jensen AH, Plumlee MP, Krider JL, Russett JC. Efficacy of thiopeptin as a growth promotant for growing barrows and gilts – a cooperative study. *J AnimSci* 1984a;59:8925.

Cromwell GL, Stahly TS, Speer VC, O’Kelly R. Efficacy of nosiheptide as a growth promotant for growingfinishing swine – a cooperative study. *J Anim Sci* 1984b;59:11258.

Cromwell GL, Stahly TS. Efficacy of tiamulin as a growth promotant for growing swine. *J AnimSci* 1985;60:1419.

Cycoń M, Mroziak A, Piotrowska-Seget Z (2019) Antibiotics in the soil environment—degradation and their impact on microbial activity and diversity. *Front Microbiol* 10:338.

Daughton CG, Ternes TA. Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents of subtle change? *Environ Health Perspect* 1999; 107(6): 907-42.

Defarges, Thierry Moreau, et al. ‘Impact des médicaments sur l’environnement : état des lieux, évaluation des risques, communication’. *Thérapies*, vol. 66, no. 4, July 2011, pp. 335–40.

Diaz-Cruz MS, Galán MJG, Barceló D (2008) *J Chromatogr A* 1193:50–59.

Du, Lianfeng, and Wenke Liu. ‘Occurrence, Fate, and Ecotoxicity of Antibiotics in Agro-Ecosystems. A Review’. *Agronomy for Sustainable Development*, vol. 32, no. 2, Apr. 2012, pp. 309–27.

Erhunmwunse, Nosakhare Osazee, et al. ‘Acute Effects of Acetaminophen on the Developmental, Swimming Performance and Cardiovascular Activities of the African Catfish Embryos/Larvae (*Clarias Gariepinus*)’. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, vol. 208, Jan. 2021, p. 111482.

Fatta-Kassinos, Despo, et al. ‘Pharmaceutical Residues in Environmental Waters and Wastewater: Current State of Knowledge and Future Research’. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, vol. 399, no. 1, Jan. 2011, pp. 251–75.

Feighner SD, Dashkevicz MP. Subtherapeutic levels of antibiotics in poultry feeds and their effects on weight gain, feed efficiency, and bacterial cholytaurine hydrolase activity. *Appl Environ Microbio* 1987;53:3316.

Feitosa-Felizzola J, Chiron S (2009) *J Hydrol* 364:50–57.

Figuière, Romain, et al. ‘Risk-Based Screening for Prioritisation of Organic Micropollutants in Swedish Freshwater’. *Journal of Hazardous Materials*, vol. 429, May 2022, p. 128302.

Fonseca, Eddie, et al. ‘Occurrence and Ecological Risks of Pharmaceuticals in a Mediterranean River in Eastern Spain’. *Environment International*, vol. 144, Nov. 2020, p. 106004.

Garcia-Galán MJ, Garrido T, Fraile J, Ginebreda A, Cruz MSD, Barceló D (2009) *J Hydrol* 383:93–101.

Gelband H, Miller-Petrie M, Suraj P, Sumanth G, Levinson J, Barter D, White A, Laxminarayan R (2015) *State of the world's anti- biotics*. Center for Disease Dynamics, Economics and Policy. CDDEP, Washington D.C.

Göbel, A., Thomsen, A., McArdell, C.S., Alder, A.C., Giger, W., Theiss, N., Löffler, D., Ternes, T.A., 2005. Extraction and determination of sulfonamides, macrolides, and trimethoprim in sewage sludge. *J. Chromatogr. A* 1085, 179–189.

Golet EM, Alder AC, Hartmann A, Ternes TA, Giger W (2001), *Anal Chem* 73:3632–3638.

Golovko, Oksana, et al. ‘Removal and Seasonal Variability of Selected Analgesics/Anti-Inflammatory, Anti-Hypertensive/Cardiovascular Pharmaceuticals and UV Filters in Wastewater Treatment Plant’. *Environmental Science and Pollution Research*, vol. 21, no. 12, June 2014, pp. 7578–85.

Guban J, Korver DR, Allison GE, Tannock GW. Relationship of dietary antimicrobial drug administration with broiler performance, decreased population levels of *Lactobacillus salivarius*, and reduced bile salt deconjugation in the ileum of broiler chickens. *PoultSci* 2006;85:218694.

Gustafson RH, Bowen RE. Antibiotic use in animal agriculture. *J ApplMicrobiol* 1997;83:531-41.

Hamon, Pol-Antoine, et al. 'L'impact environnemental peut-il être considéré comme une dimension du bon usage des médicaments ? Retour sur le 5e Forum de l'Association Bon Usage du Médicament'. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, vol. 82, no. 6, Nov. 2024, pp. 1008–12.

Hardy B. A world without growth promoters. In: First Annual Turtle Lake Science Conference. 1999. Nottingham, Nottingham University Press.

He S,Zhou Z,Meng K,Zhao H,Yao B,Ringo E,et al. Effects of dietary antibiotic growth promoter and *Saccharomyces cerevisiae* fermentation product on production, intestinal bacterial community, and nonspecific immunity of hybrid tilapia (*Oreochromis niloticus* female x *Oreochromis aureus* male). *J AnimSci* 2011;89(1):8492.

Hirsch R, Ternes TA, Haberer K, Mehlich A, Ballwanz F, Kratz KL (1998) *J Chromatogr A* 815:213–223.

Hughes P, Heritage J. Antibiotic growthpromoters. *Feed Tech* 2002;6(8):2022.

Huijbers, Patricia M. C., et al. 'A Conceptual Framework for the Environmental Surveillance of Antibiotics and Antibiotic Resistance'. *Environment International*, vol. 130, Sept. 2019, p. 104880.

Jasrotia, Raman, et al. 'Endocrine Disrupting Chemicals in Aquatic Ecosystem: An Emerging Threat to Wildlife and Human Health'. *Proceedings of the Zoological Society*, vol. 74, no. 4, Dec. 2021, pp. 634–47.

K. Grabicova, R. Grabic, M. Blaha, V. Kumar, D. Cervený, G. Fedorova, T. Randak, Presence of pharmaceuticals in benthic fauna living in a small stream affected by effluent from a municipal sewage treatment plant, *Water Res.* 72 (2015) 145–153.

Kasonga, Teddy Kabeya, et al. 'Endocrine-Disruptive Chemicals as Contaminants of Emerging Concern in Wastewater and Surface Water: A Review'. *Journal of Environmental Management*, vol. 277, Jan. 2021, p. 111485.

Kayode-Afolayan, Shola D., et al. 'Impacts of Pharmaceutical Effluents on Aquatic Ecosystems'. *Scientific African*, vol. 17, Sept. 2022, p. e01288.

Kemper N (2008) Veterinary antibiotics in the aquatic and terrestrial environment. *Ecol Ind* 8:1–13.

Knarreborg A, Lauridsen C, Engberg RM, Jensen SK. Dietary antibiotic growth promoters enhance the bioavailability of alpha-tocopheryl acetate in broilers by altering lipid absorption. *J Nutr* 2004;134: 1487-92.

Korzeniewska E, Harnisz M (2020) Sources, occurrence, and environmental risk assessment of antibiotics and antimicrobial-resistant bacteria in aquatic environments of Poland. Polish river basins and lakes—part II. Springer, Cham, pp 179–193.

Kumar, A., Patyal, A., & Panda, A.K. (2018). Sub-therapeutic use of antibiotics in animal feed and their potential impact on environmental and human health: A comprehensive review. *Journal of Animal Feed Science and Technology*, 6, 15-25.

Kümmerer K (2009) Antibiotics in the aquatic environment—a review— part I. *Chemosphere* 75:417–434.

Larsson, D. G. Joakim. ‘Pollution from Drug Manufacturing: Review and Perspectives’. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, vol. 369, no. 1656, Nov. 2014, p. 20130571.

Larsson, D.G.J., 2008. Drug production facilities – an overlooked discharge source for pharmaceuticals to the environment. In: Kümmerer, K. (Ed.), *Pharmaceuticals in the Environment*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 37–42. https://doi.org/10.1007/978-3-540-74664-5_3.

Larsson, D.G.J., de Pedro, C., Paxeus, N., 2007. Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals. *J. Hazard. Mater.* 148 (3), 751–755.

Letsinger, Sarah, et al. ‘Spatial and Temporal Occurrence of Pharmaceuticals in UK Estuaries’. *Science of The Total Environment*, vol. 678, Aug. 2019, pp. 74–84.

Lévi, Yves. ‘Contamination des eaux par les résidus de médicaments et stratégies de prévention’. *Actualités Pharmaceutiques*, vol. 59, no. 594, Mar. 2020, pp. 18–23.

Levy SB (2002) The 2000 Garrod lecture. Factors impacting on the problem of antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother* 49:25–30.

Li J, Cheng W, Xu L, Jiao Y, Baig SA, Chen H (2016) Occurrence and removal of antibiotics and the corresponding resistance genes in wastewater treatment plants: effluents' influence to downstream water environment. *Environ Sci Pollut Res* 23:6826–6835.

Li WC (2014) Occurrence, sources, and fate of pharmaceuticals in aquatic environment and soil. *Environ Pollut* 187:193–201.

Li, L., Yin, Y., Zheng, G., Liu, S., Zhao, C., Xie, W., Ma, L., Shan, Q., Dai, X., Wei,

L., 2021. Determination of multiclass herbicides in sediments and aquatic products using QuEChERS combined with ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UHPLC-MS/MS) and its application to risk assessment of rice- fish co-culture system in China. *Microchem. J, Dev. Appl. Microtechniques in All Branches Sci.* 170 (106628), 106628.

Liao, Xiao-Liang, et al. 'Chronic Exposure to Climbazole Induces Oxidative Stress and Sex Hormone Imbalance in the Testes of Male Zebrafish'. *Chemical Research in Toxicology*, vol. 34, no. 12, Dec. 2021, pp. 2558–66.

Lindemann MD, Kornegay ET, Stahly TS, Cromwell GL, Easter RA, Kerr BJ, et al. The efficacy of salinomycin as a growth promotant for swine from 9 to 97 kg. *J AnimSci* 1985;61:7828.

Lindholm-Lehto, Petra C., et al. 'Widespread Occurrence and Seasonal Variation of Pharmaceuticals in Surface Waters and Municipal Wastewater Treatment Plants in Central Finland'. *Environmental Science and Pollution Research*, vol. 23, no. 8, Apr. 2016, pp. 7985–97.

M. Aulton, T. Kevin, 4th Edition- Aulton's pharmaceuticals: the design and manufacture of medicines, Els Health Sci. (2013).

M. Iweh, B. Ogbonna, N. Sunday, M. Anetoh, O. Matthew, Assessment of disposal practices of expired and unused medications among community pharmacies in Anambra State Southeast Nigeria: a mixed study design, *J. Pharm. Policy Pract.* 12 (12) (2019) 1–10.

Madmon, M., Shifrovich, A., Tamar, S.Y., Weissberg, A., 2021. Simple and fast determination of free cyanide in drinking water by liquid chromatography electrospray ionization tandem mass spectrometry following “in vial” derivatization. *Int. J. Mass Spectrom.* 463 (116553), 116553.

Marx, Conrad, et al. ‘Mass Flow of Antibiotics in a Wastewater Treatment Plant Focusing on Removal Variations Due to Operational Parameters’. *Science of The Total Environment*, vol. 538, Dec. 2015, pp. 779–88.

Melekhin, A. O., et al. ‘Multi-Class, Multi-Residue Determination of 132 Veterinary Drugs in Milk by Magnetic Solid-Phase Extraction Based on Magnetic Hypercrosslinked Polystyrene Prior to Their Determination by High-Performance Liquid Chromatography – Tandem Mass Spectrometry’. *Food Chemistry*, vol. 387, Sept. 2022, p. 132866.

Modrie P., Henriët O. (2024). Micropollution pharmaceutique : enjeux et perspectives pour l'hôpital. *Louvain Médical*, 143(01), 74-79.

Moermond CT et al. GREENER pharmaceuticals for more sustainable healthcare. *Environ Sci Technol Lett.* 2022;9:699–705.

Monteiro, S.C., Boxall, A.B.A., 2010. Occurrence and fate of human pharmaceuticals in the environment. In: Whitacre, D.M. (Ed.), *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*. Springer, New York, NY, pp. 53–154.

Moukhtari, Fatine El, et al. ‘Strategies Based on the Use of Microorganisms for the Elimination of Pollutants with Endocrine-Disrupting Activity in the Environment’. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, vol. 11, no. 1, Feb. 2023, p. 109268.

Mulla, S.I., Bagewadi, Z.K., Faniband, B., Bilal, M., Chae, J.-C., Bankole, P.O., Saratale, G. D., Bhargava, R.N., Gurumurthy, D.M., 2023. Various strategies applied for the removal of emerging micropollutant sulfamethazine: a systematic review. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 30 (28), 71599–71613.

Mutuku, Christopher, et al. 'Occurrence of Antibiotics and Bacterial Resistance Genes in Wastewater: Resistance Mechanisms and Antimicrobial Resistance Control Approaches'. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, vol. 38, no. 9, Sept. 2022, p. 152.

Nagaraja TG, Taylor MB. Susceptibility and resistance of ruminal bacteria to antimicrobial feed additives. *Appl Environ Microbiol* 1987;53:1620-25.

Narayanan, Mathiyazhagan, et al. 'Current Status of Microbes Involved in the Degradation of Pharmaceutical and Personal Care Products (PPCPs) Pollutants in the Aquatic Ecosystem'. *Environmental Pollution*, vol. 300, May 2022, p. 118922.

Nott, K., Gillet, M., Carbonnelle, P., Fripiat, C., Moutier, M., Ronkart, S., Delloye F. & Brahy V. (2018). Recherche des substances émergentes dans les eaux et intéressant la santé publique et l'environnement. Programme de Recherche « IMHOTEP » (Inventaire des Matières Hormonales et Organiques en Traces dans les Eaux Patrimoniales et Potabilisables) - Rapport final. 409 p.

Ngqwala, Nosiphiwe P., and Petros Muchesa. 'Occurrence of Pharmaceuticals in Aquatic Environments: A Review and Potential Impacts in South Africa'. *South African Journal of Science*, vol. 116, no. 7/8, July 2020.

O'Shaughnessy, K.L., Fischer, F., Zenclussen, A.C., 2021. Perinatal exposure to endocrine disrupting chemicals and neurodevelopment: how articles of daily use influence the development of our children. *Bailliere's Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism* 35 (5), 101568.

Oaks, J.L., et al., 2004. Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature* 427, 630–633.

OCDE, Eurostat et OMS, "A system of health accounts 2011: revised edition" (« Un système de comptes de la santé 2011 : édition révisée »), Éditions OCDE, Paris, 2017.

Omotola, Elizabeth Oyinkansola, et al. 'Environmental Risk Characterization of an Antiretroviral (ARV) Lamivudine in Ecosystems'. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, vol. 18, no. 16, Aug. 2021, p. 8358.

Pailler J-Y, Krein A, Pfister L, Hoffmann L, Guignard C (2009), *Sci Total Environ* 407:4736–4743.

Petrie, Bruce, et al. 'A Review on Emerging Contaminants in Wastewaters and the Environment: Current Knowledge, Understudied Areas and Recommendations for Future Monitoring'. *Water Research*, vol. 72, Apr. 2015, pp. 3–27.

Plósz, Benedek Gy., et al. 'Biotransformation Kinetics and Sorption of Cocaine and Its Metabolites and the Factors Influencing Their Estimation in Wastewater'. *Water Research*, vol. 47, no. 7, May 2013, pp. 2129–40.

Prakash, V., Galligan, T.H., Chakraborty, S.S., Dave, R., Kulkarni, M.D., Prakash, N., Shringarpure, R.N., Ranade, S.P., Green, R.E., 2017. Recent changes in populations of Critically Endangered Gyps vultures in India. *Bird Conserv. Int.* 29, 55–70.

Prakash, V., Green, R.E., Pain, D.J., Ranade, S.P., Saravanan, S., Prakash, N., Cunningham, A.A., 2007. Recent changes in populations of resident Gyps vultures in India. *J. Bombay Nat. Hist. Soc.* 104, 129–135.

Puckowski, Alan, et al. 'Bioaccumulation and Analytics of Pharmaceutical Residues in the Environment: A Review'. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 127, Aug. 2016, pp. 232–55.

Puhlmann N, Mols R, Olsson O, Slootweg JC, Kümmerer K. Towards the design of active pharmaceutical ingredients mineralizing readily in the environment. *Green Chem.* 2021;23:5006–5023.

R. Lopez-Serna, A. Jurado, E. Vázquez-Suñé, J. Carrera, M. Petrovic, Occurrence of 95 pharmaceuticals and transformation products in urban ground- waters underlying the metropolis of Barcelona, Spain, *Environ. Pollut.* 174 (2013) 305–315.

Santos, Lúcia H. M. L. M., et al. 'Contribution of Hospital Effluents to the Load of Pharmaceuticals in Urban Wastewaters: Identification of Ecologically Relevant Pharmaceuticals'. *Science of The Total Environment*, vol. 461–462, Sept. 2013, pp. 302–16.

Schwaiger-Haber, Michaela, et al. 'A Workflow to Perform Targeted Metabolomics at the Untargeted Scale on a Triple Quadrupole Mass Spectrometer'. *ACS Measurement Science Au*, vol. 1, no. 1, Aug. 2021, pp. 35–45.

Shultz, et al., 2004. Diclofenac poisoning is widespread in declining vulture populations across the Indian subcontinent. *Proc. R. Soc. Biol. Sci.* 271, S458–S460.

Singer AC et al (2014) Intra- and inter-pandemic variations of antiviral, antibiotics and decongestants in wastewater treatment plants and receiving rivers. *PLoS One* 9:e108621.

Soma JA, Speer VC. Effects of pregnant mare serum and chlortetracycline on the reproductive efficiency of sows. *J AnimSci* 1975;41:100105.

Swan, G.E., et al., 2006. Toxicity of diclofenac to Gyps vultures. *Biol. Lett.* 2, 279–282.

SWDE et al., 2018. Recherche des substances émergentes dans les eaux et intéressant la santé publique et l'environnement. Programme de recherche IMHOTEP (Inventaire des Matières Hormonales et Organiques en Traces dans les Eaux Patrimoniales et Potabilisables). Rapport final. Étude réalisée pour le compte du SPW - DGO3 - DEE & DEMNA.

Tamtam F, Mercier F, Bot BL, Eurin J, Dinh QT, Clément M, Chevreuil M (2008) *Sci Total Environ* 393:84–95.

Tetreault, G.R., Bennett, C.J., Shires, K., Knight, B., Servos, M.R., McMaster, M.E., 2011. Inter- sex and reproductive impairment of wild fish exposed to multiple municipal waste- water discharges. *Aq. Toxicol.* 104, 278–290.

Upadhyay, Apoorva, et al. 'Insights into Sustainable Resource and Energy Recovery from Leachate towards Emission Mitigation for Environmental Management: A Critical Approach'. *Journal of Environmental Management*, vol. 343, Oct. 2023, p. 118219.

Van Donk, E., Peacor, S., Grosser, K., Domis, L.N.D.S., Lürling, M., 2016. Pharmaceuticals may disrupt natural chemical information flows and species interactions in aquatic systems: ideas and perspectives on a hidden global change. In: de Voogt, P. (Ed.), *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*. Springer, Heildeberg, Germany, pp. 91–105.

Van Lunen TA. Growth performance of pigs fed diets with and without tylosin phosphate supplementation and reared in a biosecure allin allout housing system. *Can Vet J* 2003;44:5716.

Vidaurre, Rodrigo, et al. ‘Design of Greener Drugs: Aligning Parameters in Pharmaceutical R&D and Drivers for Environmental Impact’. *Drug Discovery Today*, vol. 29, no. 7, July 2024, p. 104022.

Volschan Junior, Isaac, et al. ‘A Review of Sludge Pretreatment Methods and Co-Digestion to Boost Biogas Production and Energy Self-Sufficiency in Wastewater Treatment Plants’. *Journal of Water Process Engineering*, vol. 40, Apr. 2021, p. 101857.

Wang J, Chu L, Wojnárovits L, Takács E (2020) Occurrence and fate of antibiotics, antibiotic resistant genes (ARGs) and antibiotic resistant bacteria (ARB) in municipal wastewater treatment plant: an overview. *Sci Total Environ* 744:140997.

Wang J, Wang S (2016) Removal of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) from wastewater: a review. *J Environ Manage* 182:620–640.

Wiegel S, Aulinger A, Brockmeyer R, Harms H, Loeffler J, Reincke H, Schmidt R, Stach B, Von Tuempling W, Wanke A (2004) *Chemosphere* 57:107–126.

Wojcieszńska, Danuta, and Urszula Guzik. ‘Naproxen in the Environment: Its Occurrence, Toxicity to Nontarget Organisms and Biodegradation’. *Applied Microbiology and Biotechnology*, vol. 104, no. 5, Mar. 2020, pp. 1849–57.

Xia, Liang, et al. ‘Effects of Ibuprofen, Diclofenac and Paracetamol on Hatch and Motor Behavior in Developing Zebrafish (*Danio Rerio*)’. *Chemosphere*, vol. 182, Sept. 2017, pp. 416–25.

Zhang, Hui, et al. 'Analysis of Transcriptional Response in Zebrafish Eleutheroembryos Exposed to Climbazole: Signaling Pathways and Potential Biomarkers'. *Environmental Toxicology and Chemistry*, vol. 38, no. 4, Jan. 2019, pp. 794–805.

ZhouZ,HeS,LiuY,CaoY,MengK,YaoB,etal.Gut microbial status induced by antibiotic growth promoter alters the prebiotic effects of dietary DVAQUA(R) on *Aeromonashydrophilainfected* tilapia: production, intestinal bacterial community and nonspecific immunity. *Vet Microbiol* 2011; 149:399405.

Zuccato E, Castiglioni S, Fanelli R (2005) *J Hazard Mater*, 122:205–209.

2. Sites internet et bases de données en ligne

Association Bon Usage du Médicament, *Rapport de l'enquête nationale "impact environnemental des médicaments : cela vous parle ?"*, 2024, , [consulté le 03/12/24]. Disponible à l'adresse : https://bonusagedumedicament.com/wp-content/uploads/2024/09/20240904-ABUM_Rapport-Enquete-nationale_Bon-Usage-Impact-environnement.pdf

BIO Intelligence Service, *Study on the environmental risks of medicinal products – Final Report prepared for Executive Agency for Health and Consumers*, 2013 [consulté le 18/10/24]. Disponible à l'adresse : https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/study_environment_0.pdf

Citepa, *La commission présente son plan d'actions zéro pollution 2050*, 2021 [consulté le 18/10/24]. Disponible à l'adresse : https://www.citepa.org/fr/2021_05_a06/

Citepa, *Le pacte vert pour l'europe (European green deal) et les fonds pour une transition juste (dossier de fond)*, 2020 [consulté le 18/10/24]. Disponible à l'adresse : https://www.citepa.org/fr/2020_03_d01/

Commission européenne, Plan d'action de l'UE : « vers une pollution zéro dans l'air, l'eau et les sols », 2021 [consulté le 18/10/24]. Disponible à l'adresse : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:52021DC0400#footnote21>

Conseil de l'Union européenne, *Horizon Europe*, 2024 [consulté le 10/11/24]. Disponible à l'adresse : <https://www.consilium.europa.eu/fr/policies/horizon-europe/>

Cyclamed, [consulté le 17/10/24]. Disponible à l'adresse : <https://www.cyclamed.org>

Eau en Seine-et-Marne, *Étapes de production d'eau potable*, [consulté le 09/10/24]. Disponible à l'adresse : <https://eau.seine-et-marne.fr/fr/etapes-de-production-deau-potable>

Eau France, *les eaux souterraines*, , [consulté le 29/10/24]. Disponible à l'adresse : <https://www.eaufrance.fr/les-eaux-souterraines>

État de l'environnement Wallon, *Polluants émergents dans les eaux potabilisables*, 2018, [consulté le 09/10/24]. Disponible à l'adresse : <https://etat.environnement.wallonie.be/contents/indicatorsheets/EAU%20Focus%201.html>

European Environment Agency, *Zero pollution monitoring assessment*, 2022 [consulté le 20/10/24]. Disponible à l'adresse : <https://www.eea.europa.eu/publications/zero-pollution>

German Environment Agency, *Recommendations for reducing micropollutants in waters*, 2018, [consulté le 17/10/24]. Disponible à l'adresse : https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/1410/publikationen/180709_uba_pos_mikroverunreinigung_en_bf.pdf

Health care Without Harm et ARUP, *L'empreinte climatique du secteur de la santé*, 2019 [consulté le 17/10/24]. Disponible à l'adresse : https://healthcareclimateaction.org/sites/default/files/2021-11/French_HealthCaresClimateFootprint_091619_web.pdf

Igrac, *Qu'est-ce que les Eaux Souterraines ?* [consulté le 09/10/24]. Disponible à l'adresse : <https://www.un-igrac.org/fr/quest-ce-que-les-eaux-souterraines>

In BW, *Comment fonctionne une station d'épuration*, [consulté le 09/10/24]. Disponible à l'adresse : <https://www.inbw.be/comment-fonctionne-une-station-depuration>

Janusinfo, *Classification*, 2022 [consulté le 27/11/24]. Disponible à l'adresse : <https://janusinfo.se/beslutsstod/lakemedelochmiljo/pharmaceuticalsandenvironment/environment/classification.5.7b57ecc216251fae47488423.html#hazardscore>

Les agences de l'eau, *les différentes étapes pour rendre l'eau potable*, 2020, [consulté le 09/10/24]. Disponible à l'adresse : <https://www.lesagencesdeleau.fr/ressources/les-differentes-etapes-pour-rendre-leau-potable>

Organisation mondiale de la santé, Rapport de l'OMS/ECDC : la résistance aux antimicrobiens reste une menace pour la santé dans la Région européenne, 2022, [consulté le 17/10/24]. Disponible à l'adresse : <https://www.who.int/europe/fr/news/item/26-01-2022-who-ecdc-report-antimicrobial-resistance-remains-threat-to-health-in-european-region>

Parlement européen, *Changement climatique : les gaz à effet de serre à l'origine du réchauffement climatique*, 2023 [consulté le 27/11/24]. Disponible à l'adresse : <https://www.europarl.europa.eu/topics/fr/article/20230316STO77629/les-gaz-a-effet-de-serre-a-l-origine-du-rechauffement-climatique>

PILLS, *Pharmaceutical residues in the aquatic system: A challenge for the future*, 2012, [consulté le 09/10/24]. Disponible à l'adresse : www.pills-project.eu/PILLS_summary_english.pdf

Sipibel, *Médicaments dans l'eau les bonnes questions à se poser*, [consulté le 17/10/24]. Disponible à l'adresse : <http://www.graie.org/mediates/kit1.html#:~:text=%2Dne%20pas%20jeter%20dans%20l,ensuite%20éliminés%20en%20toute%20sécurité>

Suez, *Des stations d'épuration pour traiter les eaux usées* [consulté le 19/10/24]. Disponible à l'adresse : <https://www.suez.com/fr/eau/preserver-eau/eaux-usees/station-epuration>

Union européenne, *Comment réduire mon empreinte carbone*, 2024 [consulté le 27/11/24]. Disponible à l'adresse : https://youth.europa.eu/get-involved/sustainable-development/how-reduce-my-carbon-footprint_fr?query=empreinte+carbone

World Health Organization, *GLASS dashboard*, 2024 [consulté le 18/10/24]. Disponible à l'adresse : https://worldhealthorg.shinyapps.io/glass-dashboard/_w_77fe3322/#!/home

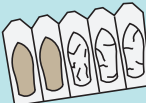
World Health Organization, *Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS)*, 2024 [consulté le 18/10/24]. Disponible à l'adresse : <https://www.who.int/initiatives/glass>

ANNEXES

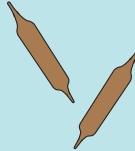
MES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS, JE PROTÈGE MA PLANÈTE, JE LES RAPPORTE EN PHARMACIE !




**COMPRIMÉ,
GÉLULE, SACHET
POUDRE OU LIQUIDE**


**SUPPOSITOIRE,
OVULE**


**POMMADE,
CRÈME, GEL**


AMPOULE


**AÉROSOL,
SPRAY**


INHALATEUR


**SIROP,
SOLUTION BUVALE**


**DOSETTE OCULAIRE,
COLLYRE**



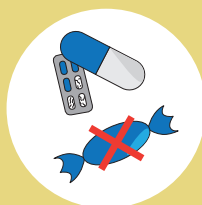
**Notices et
emballages en carton
dans le tri sélectif**

En rapportant vos Médicaments Non Utilisés à la pharmacie, vous évitez les accidents domestiques et vous protégez l'environnement. Les médicaments collectés par Cyclamed sont valorisés en énergie et permettent de chauffer et d'éclairer 7000 logements par an.



QUAND JE RAPPORTE MES MÉDICAMENTS

NON UTILISÉS À LA PHARMACIE :



J'évite les accidents
domestiques



Ils sont valorisés
en énergie et/ou en chaleur

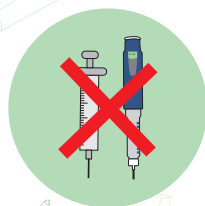


Je protège
la planète

Pour différencier mes médicaments des autres produits de santé,
je consulte le moteur de recherche sur www.cyclamed.org

ET MES SERINGUES ET AIGUILLES ?

Renseignez-vous auprès de votre pharmacien
ou sur www.dastri.fr



f @cyclamed.france

t @Cyclamed_France

o cyclamed_france

www.cyclamed.org



AIDEZ VOTRE PHARMACIEN : TRIEZ BIEN !

1 Je sépare les emballages en carton et les notices que je mets dans le tri sélectif.



PATCH



POMMADE,
CRÈME, GEL



SUPPOSITOIRE,
OVULE



COMPRIMÉ, GÉLULE,
SACHET POUDRE
OU LIQUIDE



INHALATEUR



AÉROSOL,
SPRAY



SIROP,
SOLUTION
BUVABLE



AMPOULE



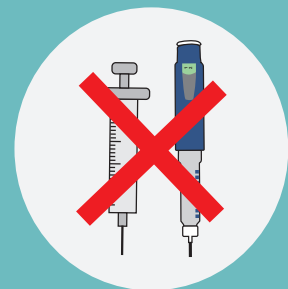
DOSETTE
OCULAIRE,
COLLYRE

2

Je rapporte
à la pharmacie
mes Médicaments
Non Utilisés,
à usage humain,
périmés ou non.

3

Je m'assure qu'il n'y a **ni piquant, ni tranchant, ni coupant**, qui sont à placer dans une **boîte à aiguilles** sécurisée remise gracieusement par le pharmacien.



4

Grâce à ce geste, je protège la santé et la planète en éliminant mes médicaments dans le respect de l'environnement, avec une valorisation énergétique.

INFORMATIONS IMPORTANTES POUR LA SÉCURITÉ DES PROFESSIONNELS

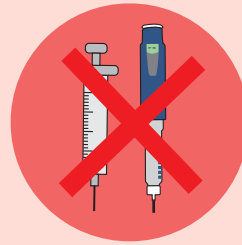
INTERDIT DANS LES CARTONS CYCLAMED :



PRODUIT CHIMIQUE

S'ils proviennent des patients :
à déposer en déchèterie

S'ils proviennent
de votre activité professionnelle :
cf ; délégation régionale de l'ADEME



SERINGUE, AIGUILLE

ce sont les DASRI des patients
en auto-traitement (cf. DASTRI)



PARAPHARMACIE, COMPLÉMENT ALIMENTAIRE

À mettre dans
les ordures ménagères



APPAREIL DE DIAGNOSTIC

À déposer
en déchèterie
(cf. Ecosystem)



RADIOGRAPHIE

À déposer
en déchèterie

MNU DES PARTICULIERS AUTORISÉS DANS LES CARTONS CYCLAMED :



COMPRIMÉ,
GELULE,
SACHET...



SIROP,
SOLUTION
BUVABLE



SUPPOSITOIRE,
OVULE



POMMADE,
CRÈME, GEL



INHALATEUR



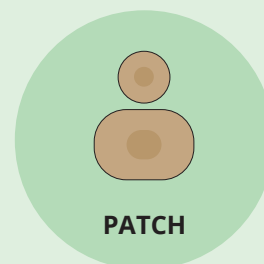
AÉROSOL,
SPRAY



AMPOULE



DOSETTE
OCULAIRE,
COLLYRE



PATCH

Avant de remettre votre carton Cyclamed à votre grossiste-répartiteur :



Assurez-vous que le carton
est bien fermé et identifié
au nom de votre pharmacie

Si vous avez des questions,
contactez Cyclamed :

Par téléphone :
01.46.10.97.50

Par mail :
association@cyclamed.org

 @cyclamed.france

 @Cyclamed_France

 cyclamed_france

www.cyclamed.org



En Europe, les avancées dans les techniques de soins et la production pharmaceutique s'accompagnent d'une consommation croissante de médicaments, tant en médecine humaine que vétérinaire. Toutefois, la question de leur impact sur l'environnement et sur la santé humaine se pose. En effet, même à de très faibles concentrations, la présence de micropolluants d'origine pharmaceutique dans l'environnement représente une menace importante pour la santé humaine et les écosystèmes. Il est essentiel de mieux comprendre et gérer ces impacts. Des plans d'action mondiaux et européens sont mis en place pour réduire la présence de ces micropolluants dans l'environnement et pour lutter efficacement contre l'antibiorésistance. Les professionnels de santé jouent un rôle clé dans l'optimisation des traitements et la sensibilisation à la gestion responsable des médicaments.

In Europe, advances in healthcare techniques and pharmaceutical production are accompanied by growing consumption of medicines, in both human and veterinary medicine. However, the question of their impact on the environment and on human health remains. Even at very low concentrations, the presence of pharmaceutical micropollutants in the environment represents a major threat to human health and ecosystems. It is essential to better understand and manage these impacts. Global and European action plans are in place to reduce the presence of these micropollutants in the environment, and to effectively combat antibiotic resistance. Healthcare professionals play a key role in optimizing treatments and raising awareness of responsible drug management.