

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et de Pharmacie

2019

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 17 juillet 1987)

Présentée et soutenue publiquement
Le 13 décembre 2019
Par Monsieur FRADIN David
Né le 23 mars 1991

**Résidus médicamenteux dans l'eau environnementale :
le rôle du pharmacien d'officine**

Composition du jury :

Président : Monsieur DUPUIS Antoine, Docteur en Pharmacie, Professeur des Universités en Pharmacie Clinique – Praticien Hospitalier à la Pharmacie.

Membre : Monsieur DELAUNAY Paul, Docteur en Pharmacie, Praticien Attaché au service de Pharmacologie Clinique et Vigilances.

Directeur de thèse : Madame RABOUAN Sylvie, Docteur en Pharmacie, Professeur des Universités en Chimie-Physique et Chimie Analytique.

LISTE DES ENSEIGNANTS



UNIVERSITÉ DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie



Année universitaire 2019-2020

PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie (HDR)
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- BUYCK Julien, Microbiologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- CHAUZY Alexia, Pharmacologie, pharmacocinétique
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie

- PAIN Stéphanie, Toxicologie (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

AHU

- BINSON Guillaume

PAST - Maître de Conférences Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- ELIOT Guillaume, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier
- GAY Julie

Poste de Doctorant

- FREYSSIN Aline

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier chaleureusement le directeur de cette thèse, Madame Sylvie Rabouan, Professeur Universitaire de Chimie-Physique et Chimie Analytique de m'avoir accordé sa confiance tout au long de ce travail. Merci pour sa patience et d'avoir su me donner tous les conseils, pistes, documents nécessaires à la réalisation de ce travail.

Je remercie très sincèrement tous les membres de ce jury de me faire l'honneur de juger ce travail, Monsieur Antoine Dupuis, Praticien Hospitalier au CHU de Poitiers Professeur des Universités en Pharmacie Clinique, ainsi que Monsieur Paul Delaunay, Praticien attaché au service de Pharmacologie Clinique et Vigilances au CHU de Poitiers. Je n'oublie pas également l'ensemble des professeurs et maîtres de conférence de la faculté de médecine et de pharmacie de Poitiers pour toutes les connaissances indispensables qu'ils ont su nous apporter tout au long de nos années d'études

Je remercie Monsieur Pierre Claret d'avoir su comprendre mes schémas mais surtout d'avoir pris le temps de réaliser tous les dessins qui ont été nécessaires à la réalisation de ce document.

Un remerciement tout particulier à ma mère Catherine, qui n'a jamais douté de moi et qui m'a permis d'arriver là où je suis actuellement. Merci pour toutes les valeurs que tu a su me donner, de ta présence, de ton soutien financier durant mes études et surtout moral et par dessus tout de ton amour.

Une longue pensée pour mon père Régis, hélas parti beaucoup trop tôt et qui ne pourra par voir la finalité de mes études. Il a été mon moteur pour réaliser ce document de part notamment le choix du sujet mais surtout dans toute ma vie en générale. Une grande tristesse m'envahit que tu ne puisses aujourd'hui voir la personne que je suis devenu, je te dédie ce travail.

Je remercie aussi ma sœur Amandine avec qui j'ai partagé tant de bon moment durant notre enfance et encore aujourd'hui. Merci pour ta participation à mon travail de part ton regard avisé sur mes écrits.

Un grand merci à Perrine qui partage ma vie et qui la remplit d'amour et de joie. Une grande fierté de t'avoir prêt de moi. Merci pour ton soutien dans mon travail et de n'avoir jamais douté de ma réussite.

Merci à tous mes amis de Poitiers : Mathias, Paul, Marie, Alexis, Mickaël, Sabrina... qui ont permis de rendre toutes ces années de fac agréables avec tant de bons moments partagés ; ainsi que tous mes amis de « Vendée » : Julien, Fabien, Laura, Kevin... qui me faisaient attendre les week-ends avec impatience en me permettant de changer d'air.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ENSEIGNANTS.....	2
REMERCIEMENTS.....	3
TABLE DES MATIERES.....	4
LISTE DES ABREVIATIONS.....	7
INDEX DES TABLEAUX.....	8
INDEX DES FIGURES.....	8
INTRODUCTION.....	10
I/ BILAN DES RESIDUS MEDICAMENTEUX DANS L'EAU.....	11
1. LA CONSOMMATION DE MEDICAMENTS DANS LE MONDE ET EN FRANCE.....	11
1.1. La consommation mondiale.....	11
1.1.1. <i>Les médicaments à usage humain.....</i>	<i>11</i>
1.1.2. <i>Les médicaments à usage vétérinaire.....</i>	<i>16</i>
1.2. La consommation en France.....	17
1.2.1. <i>Les médicaments à usage humain.....</i>	<i>17</i>
a) La place de la France dans le monde.....	19
b) Une consommation qui varie selon l'âge, le sexe et la situation socio-économique.....	19
c) Les principales classes et molécules du marché thérapeutique français en 2013.....	19
1.2.2. <i>Les médicaments à usage vétérinaire.....</i>	<i>23</i>
Des médicaments vétérinaires particuliers : les antibiotiques.....	24
2. EXCRETION DES RESIDUS MEDICAMENTEUX DANS L'EAU.....	25
2.1. Médicaments à usage humain.....	27
2.2. Médicaments à usage vétérinaire.....	29
2.3. Médicaments issus de l'industrie.....	29
3. DES RÉSIDUS PARTICULIERS : LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS.....	30
3.1. Définitions.....	30
3.2. Mécanisme d'action.....	31
3.3. Origines des perturbateurs endocriniens.....	31

3.4. Conséquences d'expositions.....	32
3.4.1. <i>Constats environnementaux</i>	32
3.4.2. <i>Constats sur les êtres humains</i>	33
4. LES RESIDUS DE MEDICAMENTS RETROUVES DANS L'ENVIRONNEMENT.....	34
4.1. Eaux résiduaire de l'activité humaine.....	35
4.2. Efficacité d'élimination des stations d'épuration sur les résidus médicamenteux... .	40
4.3. Les eaux douces de surface et eaux souterraines.....	43
II/ LA SANTE ENVIRONNEMENTALE ET LE PHARMACIEN.....	47
1. SANTE ENVIRONNEMENTALE EN FRANCE.....	47
1.1. Historique et définition.....	47
1.2. Les Plans Nationaux Santé Environnement.....	48
1.2.1. <i>Le PNSE 2004-2008</i>	48
1.2.2. <i>Le PNSE 2 2009-2013</i>	49
1.2.3. <i>Le PNSE 3 2015-2019</i>	52
1.3. Les plans nationaux spécifiques aux résidus médicamenteux.....	54
1.3.1. <i>Le Plan National sur les Résidus de Médicaments dans les eaux (PNRM) 2010-2015</i>	54
1.3.2. <i>Le plan micropolluants 2016-2021 pour préserver la qualité des eaux et la biodiversité</i>	55
2. LA LOI HOPITAL, PATIENT, SANTE ET TERRITOIRE (HPST).....	57
2.1. Son contenu.....	57
2.1.1. <i>La modernisation des établissements de santé</i>	57
2.1.2. <i>L'amélioration de l'accès à des soins de qualité</i>	57
2.1.3. <i>La prévention et la santé publique</i>	58
2.1.4. <i>L'organisation territoriale du système de santé</i>	59
2.2. La loi HPST et le pharmacien d'officine.....	60
3. SANTÉ ENVIRONNEMENTALE ET LA LOI HPST : LE RÔLE IMPORTANT DU PHARMACIEN.....	61
4. LA SANTE ENVIRONNEMENTALE ET LA POPULATION.....	62
4.1. Relation entre la population et la santé environnementale.....	62
4.2. Perception de la problématique des résidus médicamenteux.....	64
4.2.1. <i>Par l'ensemble de la population</i>	64

4.2.2. <i>Par les pharmaciens d'officine</i>	66
4.3. Pratique et perception de l'élimination des MNU dans la société.....	67
4.3.1. <i>Au niveau européen</i>	67
4.3.2. <i>Au niveau français</i>	69
III EN PRATIQUE A L'OFFICINE	71
1. L'OFFICINE : UN CADRE PARTICULIER.....	71
1.1. Dualité entre activité commerciale et service de santé.....	71
1.2. Une économie fragile et en mutation.....	72
2. CYCLAMED.....	72
2.1. Historique et concept.....	72
2.2. Les apports aux pharmaciens.....	73
2.2.1. <i>Pour effectuer la collecte des MNU</i>	73
2.2.2. <i>Pour communiquer</i>	74
3. EFFORTS ET SOLUTIONS POSSIBLES.....	75
3.1. Sécuriser le médicament à domicile.....	75
3.2. Optimiser la communication.....	76
3.2.1. <i>Modification de la locomotion</i>	77
3.2.2. <i>Modification du comportement</i>	78
3.2.3. <i>La féminisation des populations aquatiques</i>	79
3.3. Faciliter le retour des MNU.....	80
3.4. Récompenser le retour des MNU.....	81
3.5. Un espace dédié dans les officines.....	83
CONCLUSION	84
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	85
ANNEXES	95
RESUME	112
MOTS CLES	112
SERMENT DE GALIEN	113

LISTE DES ABREVIATIONS

AMPERE : Analyse de Micropolluants Prioritaires et Emergents dans les Rejets et les Eaux Superficielles

AMM : Autorisation e mise sur le marché

AIEMV : Association Interprofessionnelle d'Etude du Médicament Vétérinaire

ALEA : Animal Level of Exposure to Antimicrobials

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

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

ATC : Anatomique, Thérapeutique et Chimique

DASRI : Déchets d'Activité de Soins à Risque Infectieux

DDD : Defined Daily Dose (dose quotidienne définie)

DDT : DichloroDiphénylTrichloroéthane

DIMED : Déchets Issus des Médicaments

DREES : Direction de la Recherche des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques

EH : Equivalent Habitant

HPST : Hôpital, Patient, Santé et Territoire

IMS : Intercontinental Medical Statistics

ISO : International Organization for Standardization

LEEM : Les Entreprises du Médicaments

MNU : Médicaments Non Utilisés

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

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

PBT : Persistence Bioaccumulation et Toxicité

PCB : Polychlorobiphényle

PE : Perturbateur Endocrinien

PEC : Predicted Environmental Concentration

PNEC : Predicted No Effect Concentration

PNRM : Plan National sur les Résidus de Médicaments dans les eaux

PNSE : Plan National Santé Environnement

PRSE : Plan Régional Santé Environnement

SIMV : Syndicat de l'Industrie du Médicament et réactif Vétérinaire

SIPIBEL : Site Pilote de Bellecombe

STEP : Station d'Épuration

SU : Standard Unit (unité standard)

URPS : Union Régionale des Professionnels de Santé

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1 : Liste des 20 classes thérapeutiques les plus vendues en 2013 en ville en France..	20
Tableau 2 : Liste des 30 substances actives les plus vendues en ville en France en 2013.....	21
Tableau 3 : Pourcentage des différentes formes ou voies thérapeutiques utilisées en ville et à l'hôpital.....	22
Tableau 4 : Flux total de substances médicamenteuses par jour dans les effluents de différentes populations.....	45

INDEX DES FIGURES

Figure 1 : Dépenses pharmaceutiques par personne et par an dans les pays de l'OCDE.....	11
Figure 2 : Consommations médianes en SU de médicament de 2000 à 2008 selon le niveau de revenu des pays.....	12
Figure 3 : DDD pour 1000 habitants et par an dans différents pays de l'OCDE.....	14
Figure 4 : Moyennes des DDD pour 1000 habitants dans les différents pays de l'OCDE pondérées par leurs populations.....	15
Figure 5 : Marché mondial des médicaments vétérinaires de 2002 à 2014.....	17
Figure 6 : Evolution de la consommation de médicament par rapport à l'année précédente (valeur monétaire).....	18
Figure 7 : Répartition du chiffre d'affaires par classes thérapeutiques vétérinaires.....	23
Figure 8 : Voies d'entrée des médicaments dans l'environnement.....	26
Figure 9 : Les compartiments hydriques dans l'environnement.....	34
Figure 10 : Concentrations en substances analysées retrouvées dans les affluents des 2 STEP	35
Figure 11 : Concentrations moyennes les plus élevées des molécules retrouvées dans les affluents de STEP européennes.....	39
Figure 12 : Pourcentages de STEP qui produisent des rejets conformes à la directive n°91/271 selon leurs capacités nominales.....	41
Figure 13 : Pourcentages d'éliminations des molécules pharmaceutiques dans les STEP.....	42
Figure 14 : Concentrations cumulées de 4 classes pharmacologiques dans les effluents de villes françaises.....	44
Figure 15 : Sources d'information en santé environnementale pour la population de la région Nouvelle Aquitaine.....	62

Figure 16 : Proportions de personnes dans la région Nouvelle Aquitaine selon l'acteur le mieux placé pour diffuser les informations de santé environnementale.....	63
Figure 17 : Estimation de l'impact des résidus médicamenteux dans l'environnement par les différents acteurs.....	64
Figure 18 : Importance de la question des résidus médicamenteux dans l'environnement pour les différents acteurs.....	65
Figure 19 : Principaux impacts des résidus médicamenteux dans l'environnement selon les différents acteurs.....	65
Figure 20 : Connaissances et sources des informations sur les résidus médicamenteux.....	66
Figure 21 : Pictogrammes présents sur les emballages ou les notices des médicaments en France.....	68
Figure 22 : Pratiques d'élimination des MNU par les habitants de Limoges.....	69
Figure 23 : Modalités du retour des MNU par les habitants de Limoges.....	70
Figure 24 : Circuit de prise en charge des MNU par Cyclamed.....	73
Figure 25 : Proposition d'une affiche de sensibilisation sur la modification de la locomotion d'escargot d'eau douce par certains médicaments.....	77
Figure 26 : Proposition d'une affiche de sensibilisation de la modification du comportement de poissons par certains médicaments.....	78
Figure 27 : Schéma de BD de sensibilisation de la féminisation des populations aquatiques par certains médicaments.....	79
Figure 28 : Exemples de récupératrices de bouteilles plastiques.....	81
Figure 29 : Création de la récupératrice de MNU.....	82
Figure 30 : Mise en situation d'un espace dédié à l'environnement et à la sécurité du médicament.....	83

INTRODUCTION

Aujourd'hui, en France, les médicaments sont devenus des produits que tout le monde côtoie au quotidien. En effet presque toute personne possède dans son foyer une pharmacie avec un arsenal thérapeutique plus ou moins fourni. Sa démocratisation ne doit pas le mettre cependant au même niveau que tous les produits de consommation courante. Le médicament doit rester par ses propriétés, un bien sur lequel on doit porter une attention particulière. Le pharmacien d'officine, plus que tout autre professionnel de santé, par sa place dans le système de santé français et son expertise, est le garant de la bonne prise en compte pour la population, qu'il conseille et à qui il délivre des principes actifs, de la spécificité du médicament.

En septembre 2016 avait lieu à Paris la première conférence internationale sur l'évaluation du risque des résidus pharmaceutiques dans l'environnement (ICRAPHE). Celle-ci a été suivie d'une deuxième en novembre 2019 à Barcelone. La problématique des résidus médicamenteux dans l'environnement est en effet une réalité aujourd'hui et est une préoccupation de bon nombre de scientifiques sur la scène internationale. La communauté scientifique fait le constat depuis plusieurs années de cette présence dans les différents compartiments hydriques qui nous entourent. Or le spécialiste du médicament est le pharmacien. Il est donc l'un des acteurs que cette problématique concerne particulièrement. En effet c'est lui qui délivre les médicaments destinés à soigner les patients, qui est garant de leurs bonnes utilisations et qui doit assurer leurs retraits du circuit lorsque ceux-ci ne sont plus utilisés.

Le pharmacien d'officine, étant en première ligne, doit être concerné par cette problématique et doit user d'imagination dans l'exercice de son métier pour mettre en place des dispositifs afin de lutter contre cette pollution. L'objectif de cette thèse est donc d'imaginer les possibilités que le pharmacien d'officine pourrait mettre en place pour lutter contre la dégradation de l'environnement par les résidus médicamenteux.

Tout d'abord nous allons faire un état des lieux de la consommation de produits pharmaceutiques dans le monde et en France. Nous allons déterminer dans un second temps les modes d'excrétion de ces résidus dans l'environnement et faire un constat de cette présence dans les différents compartiments hydriques en France. Nous étudierons ensuite la gestion de la santé environnementale en France et l'implication du pharmacien dans celle-ci de par ses missions qui lui sont confiées dans le système de santé. Puis nous verrons la relation de la population avec la santé environnementale et la gestion des résidus médicamenteux. Enfin nous essaierons de proposer des solutions pouvant être mis en place par le pharmacien d'officine dans son exercice quotidien afin de lutter contre cette problématique.

I/ BILAN DES RESIDUS MEDICAMENTEUX DANS L'EAU

1. LA CONSOMMATION DE MEDICAMENTS DANS LE MONDE ET EN FRANCE

1.1. La consommation mondiale

Ce chapitre a pour but de faire un état des lieux de la consommation médicamenteuse dans le monde et ainsi prendre conscience du volume de principe actif qui peut potentiellement se retrouver dans l'environnement.

1.1.1. Les médicaments à usage humain (1) (2)

En 2018 les dépenses mondiales en terme de médicament se chiffrent à 928 milliards d'euros de chiffre d'affaires (prix à la sortie d'usine). Cela représente une augmentation de plus de 5 % par rapport à 2017 (3)

L' Organisation de Coopération et de Développement Économique (OCDE) met à jour régulièrement son indicateur permettant de visualiser les dépenses pharmaceutiques par personne et par pays. Les dépenses pharmaceutiques sont considérées comme « les dépenses liées à l'achat de médicaments délivrés sur et sans ordonnance (automédication). Pour certains pays, les données comprennent également l'achat d'autres biens médicaux non durables. Les produits pharmaceutiques consommés dans les hôpitaux sont exclus. Les dépenses pharmaceutiques finales incluent les marges des grossistes et des détaillants et la taxe sur la valeur ajoutée. Les dépenses pharmaceutiques concernent, dans la plupart des pays, les dépenses “nettes”, prenant en compte les éventuelles remises accordées par les fabricants, les grossistes ou les pharmacies »(4).

La figure 1 représente les dernières valeurs publiées et les chiffres complets avec leurs années correspondantes sont reportés dans l'annexe 1.

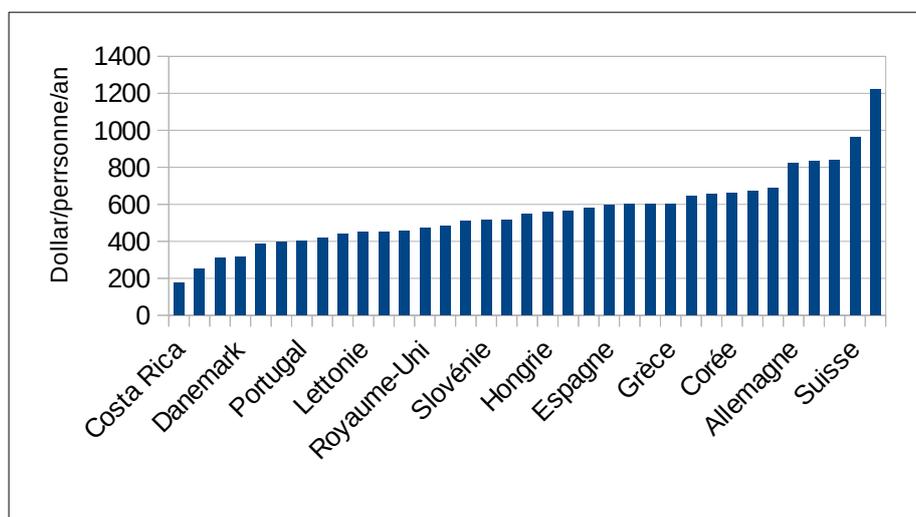


Figure 1 : Dépenses pharmaceutiques par personne et par an dans les pays de l'OCDE(4)

Une analyse de la consommation de médicaments, entre différents pays, fait à partir de chiffres monétaires est très difficile à faire et ne peut fournir une image complète de la consommation. En effet le prix d'un médicament peut varier d'un pays à l'autre, voire d'une région à l'autre. De plus lorsqu'une spécialité ne bénéficie pas d'un remboursement, son prix peut également fluctuer au fil du temps, dans des directions opposées, dans une même région.

Enfin les chiffres retrouvés et publiés dans la presse scientifique ne reflètent que le marché des médicaments non-hospitaliers. Cela s'explique par le fait que les chiffres hospitaliers ne sont pas communiqués. Ils sont souvent indisponibles, même dans les bases de données commerciales. Cela rend encore plus difficile l'analyse de la consommation mondiale de médicament. De plus certains médicaments appartenant uniquement au secteur hospitalier dans certains pays, peuvent dans d'autres appartenir au secteur non hospitalier également.

Il existe deux systèmes pour standardiser l'évaluation de la consommation mondiale :

Le premier système est celui utilisé par IMS (Intercontinental Medical Statistics) Health. Pour quantifier la consommation de médicaments, on parle ici de SU (Standard Unit) que l'on peut traduire par unité standard. Elle correspond à la plus petite dose donnée à un patient (ce qui est dépendant de la forme pharmaceutique).

A partir du système SU, l'IMS publie régulièrement des chiffres correspondants aux achats et la distribution des médicaments par les chaînes d'approvisionnement dans différentes catégories de pays.

Ces chiffres exprimés en SU sont plus faciles à interpréter en terme de quantité et permettent de comparer la consommation des pays entre eux. Cependant ils ne reflètent pas la consommation réelle de médicaments par les patients car les données viennent uniquement de l'industrie pharmaceutique. Il s'agit là de la quantité vendue ou distribuée dans ces pays.

A partir des données de l'IMS, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a publié, dans son rapport de 2011(2), l'évolution de la consommation en SU par habitant. Cela est présentée dans la figure 2.

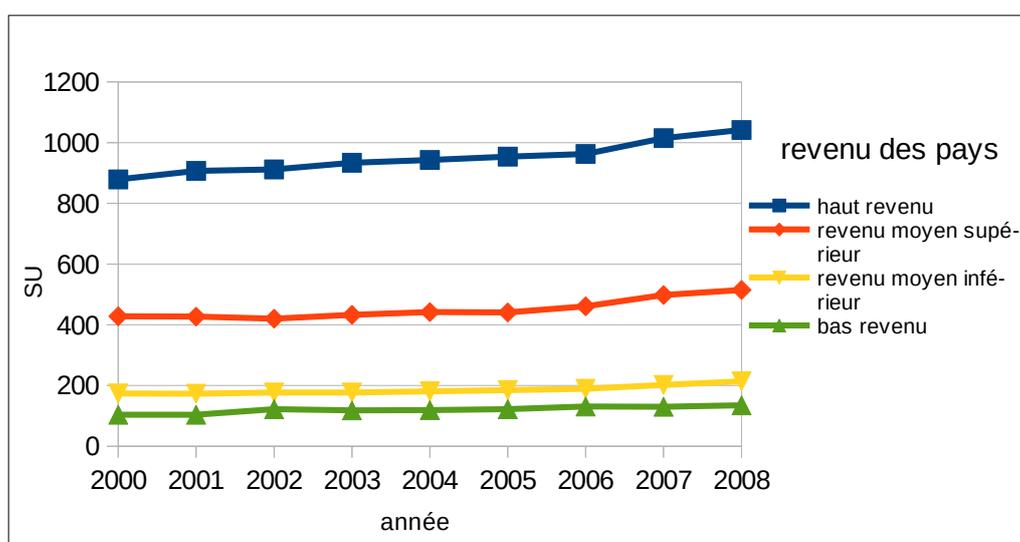


Figure 2 : Consommations médianes en SU de médicament de 2000 à 2008 selon le niveau de revenu des pays (2)

Cette analyse est faite uniquement sur la consommation non-hospitalière des médicaments pour les raisons vues précédemment.

On remarque grâce à ce graphique que quelque soit le niveau de richesse des pays, la médiane de la consommation par habitant a augmenté de 2000 à 2008. Cela peut laisser penser à une augmentation également de la consommation totale de médicament dans tous ces pays.

Contrairement à ce que l'on pourrait penser en observant cette courbe au premier abord, cette augmentation est plus importante en terme de pourcentage dans les pays à faible revenu que dans les pays plus riches. En effet l'augmentation de 2000 à 2008 est de 29,3 % pour les pays à bas revenu tandis qu'elle est de 22,9 % pour les pays au revenu moyen inférieur, 20,4 % pour ceux au revenu moyen supérieur et de 18,6 % pour les pays à haut revenu. Cela s'explique par une accessibilité grandissante des médicaments dans les pays en voie de développement.

La France qui est située parmi les pays à haut revenu a une tendance inverse de la majorité des autres pays. En effet toutes les données recueillies montrent une tendance à la stabilisation de cette médiane sur ces années.

Le rapport de l'OMS sur la consommation met également en avant la fréquence de prescription entre les différentes classes de médicaments. Les 4 classes les plus prescrites représentent, et cela quelque soit le niveau de revenu du pays, plus des deux tiers de la consommation totale de médicament. Ces classes sont les médicaments destinés aux voies digestives et au métabolisme, au système cardiovasculaire, au système respiratoire et enfin ceux destinés aux organes sensoriels. La seule différence de consommation est observable pour les pays au plus bas revenu. Les anti-infectieux généraux à usage systémique sont plus largement utilisés dans ces pays. Cette classe y représente en effet environ 7,3 % du volume total, ce qui est même plus élevé que le pourcentage des médicaments destinés au système cardiovasculaire (4,3 %). Les prescriptions d'antiparasitaires y sont aussi très élevées avec un pourcentage de 3,5 % alors que celles-ci oscillent autour des 0,3 % pour les pays à revenu plus élevé.

Les médicaments utilisés pour traiter les maladies chroniques constituent une proportion croissante du volume total de consommation dans l'ensemble des pays étudiés, bien que les traitements pour les maladies aiguës conservent une part conséquente. Cependant la part des traitements aigus reste beaucoup plus importante dans les pays à faible revenu. Les maladies infectieuses sont un fardeau beaucoup plus pesant pour ces pays là. Tout laisse à présager que la demande en traitement chronique va être de plus en plus élevée dans les pays en voie développement. Dans son rapport « Prévention des maladies chroniques, un investissement vital »(5), l'OMS souligne l'importance d'augmenter la prise en charge de ces maladies dans les pays à bas revenu. En effet sur les 35 millions de décès par an par maladies chroniques, 80 % ont eu lieu dans ces pays. Cette prise de conscience passe par une augmentation de l'accès au soins, de dépistage et de prise en charge grâce au développement

des différents systèmes de santé tout en n'oubliant pas l'importance primordiale de la prévention (alimentation, exercice physique, tabac...).

Le deuxième système de standardisation est celui directement produit par l'OMS : le ATC-DDD (6). Ce système s'appuie sur la classification ATC (Anatomique, Thérapeutique et Chimique) des médicaments. A partir de cette classification il est déterminé pour chaque catégorie de médicament une DDD. C'est à dire « Defined Daily Dose », ce qui signifie en français une dose quotidienne définie. Cette dose correspond à la quantité moyenne d'un médicament donné qui est nécessaire pour soigner un adulte par jour et cela pour la principale indication de ce médicament.

Tous les ans il est publié par l'OMS un document qui permet de mettre à jour le classement ATC des médicaments ainsi que leurs DDD associées (7).

La DDD et la SU ont toujours un rapport entre elles car la DDD est un multiple de la SU (elles peuvent même être équivalentes). Les données exprimées par l'IMS en SU peuvent donc être converties en ATC-DDD mais cela doit être fait indépendamment pour chaque molécule en fonction du rapport SU/DDD de celle-ci.

L'OCDE utilise la DDD comme indicateur pour évaluer la consommation de certains pays. A partir de cet indicateur (8), on peut créer la figure 3 qui permet de visualiser la consommation de 27 pays dans les différentes classes ATC de médicament.

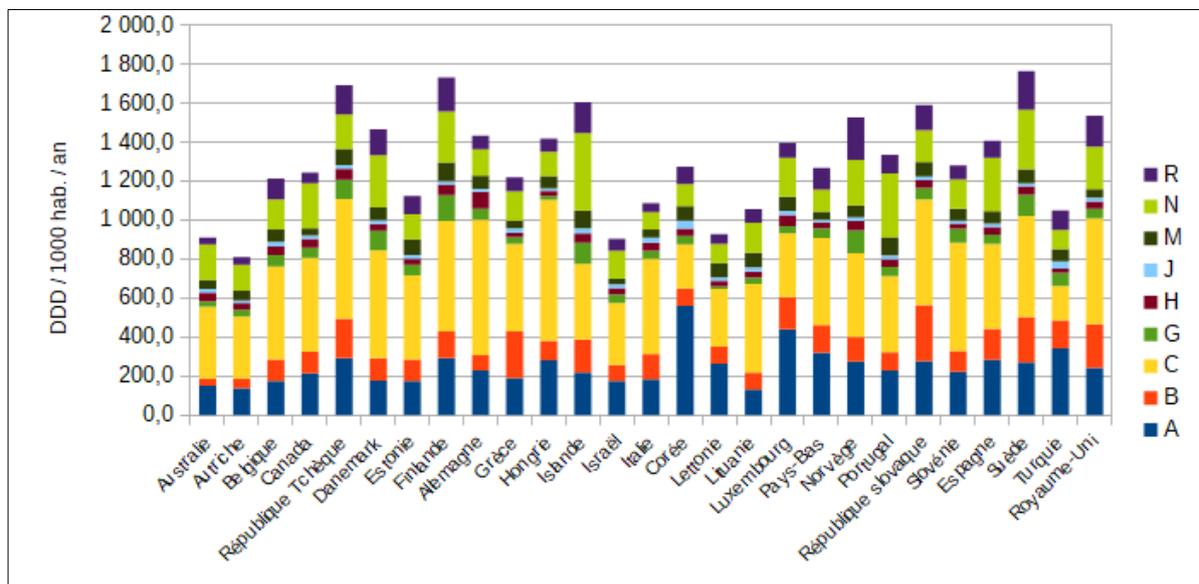


Figure 3 : DDD pour 1000 habitants et par an dans différents pays de l'OCDE (8)

Classifications ATC :

- A : système digestif et métabolisme
- B : sang et organes hématopoïétiques
- C : système cardiovasculaire
- G : système génito-urinaire et hormones sexuelles
- H : hormones systémiques, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines
- J : anti-infectieux (usage systémique)
- M : système musculo-squelettique
- N : système nerveux
- R : système respiratoire

Parmi les 27 pays dont les données sont disponibles, la Suède, la Finlande et la République Tchèque possèdent des DDD cumulées (pour 9 des 14 classes ATC) les plus élevées avec des valeurs supérieures à 1600 DDD pour 1000 habitants par an.

Les médicaments les plus consommés dans les pays de l'OCDE (figure 4) sont ceux du système cardiovasculaire, suivi par le système digestif et du métabolisme avec des DDD respectives de 445,1 et 272,2 pour 1000 habitants sur une année. Les pays étant majoritairement des pays dit à haut revenu, les médicaments anti-infectieux à usage systémique occupent une faible part par rapport au reste. L'ensemble des données relevées par l'OCDE est présent dans l'annexe 2.

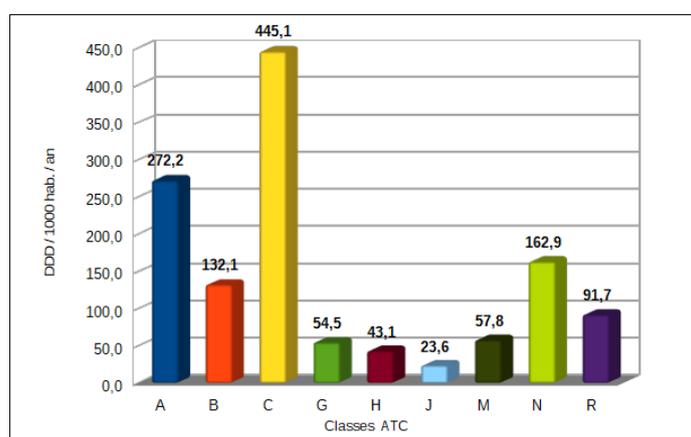


Figure 4 : Moyennes des DDD pour 1000 habitants dans les différents pays de l'OCDE pondérées par leurs populations (8)

L'ensemble de ces chiffres sont cependant à prendre avec prudence car les données des différents pays proviennent de sources différentes qui n'ont pas utilisé la même méthodologie ou les mêmes bases de données. En effet certaines sources exploitent les données issues du secteur hospitalier alors que d'autres non. Le même problème se pose pour les données issues des médicaments en libre accès... voir annexe 3

Une publication de l'OCDE (9) permet de mettre en avant les tendances mondiales de la consommation de médicaments. Cette étude analyse l'évolution de la consommation des quatre catégories de médicaments : les antihypertenseurs, les hypocholestérolémiants, les antidépresseurs et les antidiabétiques. Elle compare la consommation entre l'année 2000 et l'année 2015 dans 28 pays.

On peut voir dans cette étude que de façon globale la consommation pharmaceutique a augmenté, en partie conduite par une augmentation croissante de médicament pour traiter des maladies chroniques liées au vieillissement de la population et par des changements des pratiques cliniques.

En effet la consommation d'anti-hypertenseurs a presque doublé dans les pays étudiés voir même quadruplé pour certains (Luxembourg, Estonie). Les hypocholestérolémiants ont quant à eux quadruplés dans l'ensemble des pays.

Entre 2000 et 2015 l'utilisation de médicaments antidiabétiques a presque doublé. Cette croissance peut être expliquée par l'augmentation de diagnostic de diabète liée en grande partie à l'augmentation de la fréquence d'obésité dans la population (qui est un facteur de risque majeur dans la survenue de diabète).

La consommation d'antidépresseurs a également doublé dans ces pays. Cela pourrait refléter cependant ici une meilleure reconnaissance de la dépression et une meilleure disponibilité des traitements, des recommandations pour la pratique clinique et des changements dans les attitudes des patients et des professionnels.

Tous les chiffres avancés ci-dessus font penser que l'évolution de la consommation mondiale de médicament à usage humain tend vers une augmentation malgré l'absence de chiffre précis sur celle-ci. Cela est d'autant plus amplifié qu'aujourd'hui la population mondiale ne fait qu'augmenter. Un des facteurs expliquant la tendance générale actuelle est l'explosion des diagnostics des maladies chroniques dans les populations et donc l'augmentation des prescriptions des traitements qui en découlent.

Les principaux pays qui vont engendrer une augmentation du volume mondial de médicaments sont l'Inde, la Chine, le Brésil, l'Indonésie et l'Afrique. Le marché du médicament se déplace progressivement vers les populations qui n'ont encore qu'un accès limité aux thérapeutiques modernes.

1.1.2. Les médicaments à usage vétérinaire

De la même façon que pour les médicaments à usage humain, il existe très peu de chiffres fiables sur la consommation mondiale de médicaments à usage vétérinaire. Cependant quelques articles scientifiques rapportent cette consommation. CROSA J-L (10), pour l'académie des vétérinaires de France, analyse le marché mondial des médicaments vétérinaires jusqu'en 2010. La croissance a été constante de 2002 à 2005 avec une augmentation de l'ordre de 2 à 4 % par an. Cependant cette augmentation s'est nettement accélérée des années 2005 à 2008 pour atteindre 19 milliards de dollars US. La crise économique de 2009 a freiné quelque peu cette tendance. En 2009 ce marché représentait 2,2 % du montant du marché du médicament humain.

L'académie de pharmacie dans son rapport « Médicament et environnement » de 2008 (11) déplore également la faible quantité de publication sur ce sujet. Elle publie cependant des chiffres représentant les tonnages d'antibiotiques, d'antiparasitaire et d'hormones utilisés en Europe. Le vieux continent a consommé en 2004 environ 5393 tonnes d'antibiotiques, 194 tonnes d'antiparasitaires, et 4,63 tonnes d'hormones ; sachant que pour beaucoup de pays les données ont été extrapolées à partir de leur production de viande.

Dans son dernier rapport de 2019 (12), l'Académie pointe toujours le manque de données quantitatives sur ce sujet. Cependant certains chiffres sont disponibles, en 2010 il est estimé que 63 151 tonnes d'antibiotiques ont été consommées dans le monde. Les deux pays les plus consommateurs sont la Chine (23 %) et les Etats-Unis d'Amérique (13 %). En 2030,

on prédit que ce chiffre grimpe à 105 596 tonnes. Cette augmentation est principalement due à l'augmentation du cheptel à traiter pour répondre au besoin alimentaire à venir.

Le marché mondial du médicament vétérinaire est en progression depuis 2002. Il représentait alors environ 11,3 milliards de dollars pour aller jusqu'à 24,1 milliards de dollars en 2014 (figure 5) selon le Syndicat de l'Industrie du Médicament et réactif Vétérinaires (SIMV). L'Europe se situe à la deuxième place au niveau mondial en terme de chiffre d'affaires, la première place étant occupée par l'Amérique du Nord.

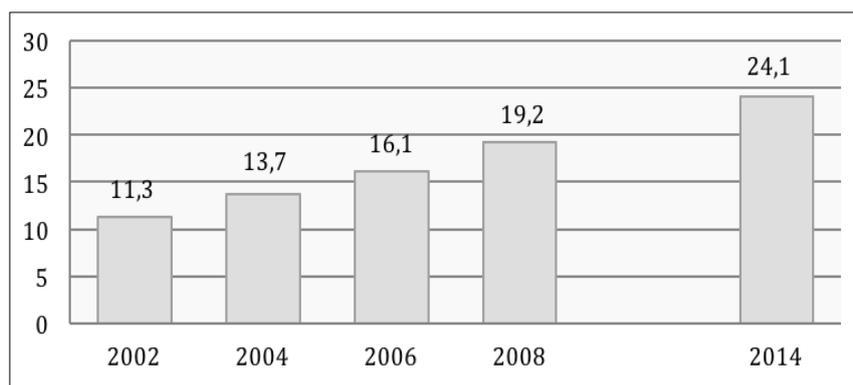


Figure 5 : Marché mondial des médicaments vétérinaires de 2002 à 2014 (13)

Les chiffres présents dans la littérature ne laissent aucun doute sur la tendance actuelle qui est à l'augmentation au niveau mondial de la consommation de médicaments vétérinaires dans tous les domaines (ovin, porcin, bovin, aviaire, canin, félin) avec une part de plus en plus importante occupée par les animaux de compagnie.

1.2. La consommation en France

1.2.1. Les médicaments à usage humain (14)

Le dernier rapport qui fait un état des lieux de la consommation de médicaments à usage humain en France de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) date de 2014 (15). En 2013 le marché français du médicament, 26,8 milliards d'euros (prix fabricant), se décompose en 20,6 milliards d'euros pour les ventes en officines et 6,2 milliards d'euros pour les ventes hospitalières. La tendance en 2013 se dirige plutôt vers une diminution de la consommation globale de médicaments (-1,4 % par rapport à 2012) mais seules les ventes en officine diminuent alors que celles hospitalières continuent d'augmenter. Cette diminution du chiffre d'affaires s'explique par le développement du marché des génériques et par les baisses de prix pratiquées et non pas par une diminution de la consommation de médicament. Si on raisonne sur une échelle de temps plus grande, en dix ans le marché français est passé de 21,8 à 26,8 milliards d'euros, soit un taux de croissance annuel moyen de 2,1 %.

En 2013, il a été consommé en France près de 3,1 milliards de boîtes de médicaments ce qui correspond à 48 boîtes de médicament par an et par habitant. Ce chiffre d'environ 48 boîtes de médicament par personne et par an reste toujours d'actualité aujourd'hui. L'incidence des pathologies hivernales est le principal facteur qui influe sur la quantité de médicaments vendue en France sur une année. En effet d'une année à l'autre le chiffre de boîtes vendues peut varier assez nettement selon l'étendue et la durée des différentes épidémies hivernales. Cependant cette unité de « boîtes » est un indicateur inadapté pour mesurer avec précision la quantité et l'évolution de la consommation pharmaceutique. En effet, le nombre de boîte vendues constitue une donnée imprécise qui peut évoluer en fonction de différents facteurs : les différents conditionnements (boîte trimestrielle ou mensuelle), dosages en substance active, médicament en mono-prise.

Dans son dernier rapport « les dépenses de la santé en 2018 » (16), la Direction de la Recherche des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (DREES) permet d'avoir un aperçu plus ressenti sur la consommation de médicament en France. Les Français ont dépensés pour leurs médicaments en 2018, 32,7 milliards d'euro en ville (prix public), ce qui est quasiment stable par rapport à 2017 (-0,2 %). Cette stabilité est due à une baisse du prix du médicament (-3,1 %) qui est à peu près compensée par une hausse de volume.

Si on s'intéresse à l'évolution des ventes, celles-ci ont augmenté, de 2010 à 2013, d'environ 2,5 % par an qui n'est pas une augmentation très faible par rapport aux autres pays de l'union européenne sur ces mêmes années et cela pour différentes raisons : les changements de comportements de prescription, les campagnes de maîtrise médicalisée, les actions de communication ciblée, le déremboursement, etc. A partir de 2014 on observe une forte hausse des ventes, plus 6,6 %, qui s'explique par l'arrivée sur le marché de médicaments remboursables pour traiter le virus de l'hépatite C. De 2015 à 2018 l'augmentation des volumes reste dans la lignée des années 2010-2013 avec une moyenne d'augmentation un peu plus élevée (environ 3 %). L'ensemble de ces chiffres est représenté dans la figure 6.

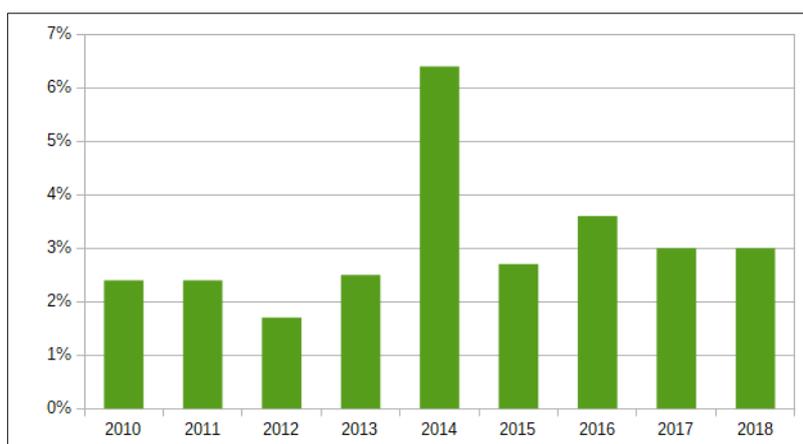


Figure 6 : Evolution de la consommation de médicament par rapport à l'année précédente (valeur monétaire) (16)

a) La place de la France dans le monde

Grâce aux données fournies par l'OCDE (4), on peut relever dans l'annexe 1 que la France occupe la 9^e place des pays examinés. Un Français consomme en moyenne 653 dollars en médicaments par an.

En 2009, selon la caisse nationale d'assurance maladie (17), la France occupait la 2^e place des 7 pays étudiés (France, Italie, Espagne, Royaume-Uni, Allemagne, Pays-Bas, Suisse) avec une moyenne de 382 SU par habitant par an (Royaume-Uni : 456 SU) sur 8 classes thérapeutiques (inhibiteurs de la pompe à proton, Hypocholestérolémiants, antidépresseurs, antihypertenseurs, antidiabétiques oraux, antibiotiques oraux, tranquillisants, anti-asthmatique). Entre 2000 et 2009 la France contrairement aux autres pays a su stabiliser sa consommation en SU par habitant avec une augmentation annuelle de seulement 0,5 %. Les autres pays ont quant à eux des taux de croissance annuels de 3 voir plus de 4 %.

Une seconde étude (18) confirme la fin de l'exception Française en terme de consommation médicamenteuse car la publication place l'Hexagone dans la moyenne européenne.

b) Une consommation qui varie selon l'âge, le sexe et la situation socio-économique (19)

Comme on pourrait s'y attendre, la probabilité de consommer des médicaments augmente avec l'avancement d'un individu dans l'âge. En effet seulement 12,6 % des personnes de moins de 16 ans déclarent avoir consommé un médicament au cours des 24h contre 26,7 % des personnes âgées entre 16 et 39 ans. Ce chiffre monte à 48,9 % pour les personnes âgées de 40 à 64 ans et enfin il grimpe à 81,7 % pour les personnes de plus de 65 ans.

Les femmes ont en moyenne une plus forte consommation de médicaments que les hommes. 52,5 % d'entre elles, ont absorbé un médicament dans les 24h contre 35,5 % pour les hommes.

Certaines catégories socioprofessionnelles sont associées à une prise de médicament plus élevée de la part de ses membres que d'autres. Les personnes inactives n'ayant jamais travaillées, puis les employés administratifs, les employés de commerce et enfin les cadres ou professions intellectuelles sont les catégories dans l'ordre croissant où l'on consomme le plus de médicaments. A l'inverse les artisans, commerçants et agriculteurs sont quant à eux bien en dessous de la moyenne nationale.

c) Les principales classes et molécules du marché thérapeutique français en 2013

Les chiffres présentés dans le tableau 1 concernent uniquement le marché de ville. Comme pour l'international, il est très difficile d'obtenir des chiffres sur la consommation réelle de médicaments dans les hôpitaux.

Sur le tableau 1 sont répertoriées les ventes de boîtes de médicaments par classes thérapeutiques en France en 2013.

Tableau 1 : Liste des 20 classes thérapeutiques les plus vendues en 2013 en ville en France (15)

Rang	Classe	Unités vendue en 2013 – millions de boîtes	% de croissance 2013/2012	Part de marché	
				2013	2003
1	Analgésiques	740	5,1%	21,9%	15,9%
2	Psycholeptiques	162	-1,1%	5,2%	5,1%
3	Antibactériens à usage systémique	134	-0,9%	4,3%	4,6%
4	Médicaments pour les troubles de l'acidité	104	4,7%	3,3%	3,9%
5	Médicaments ophtalmiques	84	-1,8%	2,7%	2,7%
6	Antithrombotiques	76	2,6%	2,4%	1,6%
7	Médicaments du rhume et de la toux	75	-10,3%	2,4%	3,7%
8	Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine	74	-3,2%	2,4%	2,1%
9	Médicaments pour les troubles fonctionnels gastro-intestinaux	74	-5,4%	2,4%	2,6%
10	Psychoanaleptiques	67	-3,2%	2,1%	2,3%
11	Médicaments du diabète	66	-0,9%	2,1%	1,9%
12	Antiinflammatoires et antirhumatismaux	65	12,0%	2,1%	2,2%
13	Tous les autres médicaments	63	4,6%	2,8%	3,9%
14	Médicaments pour la constipation	63	-0,2%	2,0%	2,0%
15	Vitamines	62	21,7%	2,0%	0,8%
16	Agent modifiant les lipides	61	11,9%	1,9%	2,1%
17	Préparations nasales	58	3,1%	1,9%	2,4%
18	Antihistaminiques à usage systémique	56	-1,0%	1,8%	1,7%
19	Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale	52	-9,6%	1,7%	2,9%
20	Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes	52	-0,8%	1,7%	1,5%

On remarque sur ce tableau que les ventes d'analgésiques sont très nettement supérieures à celles des autres médicaments. En effet cette classe représente 21,9 % de part de marché en 2013.

Sur ce tableau on peut voir également que 12 classes sur 20 ont vu leurs consommations diminuer de 2012 à 2013. Les diminutions des ventes de ces douze classes permettent d'expliquer la tendance actuelle en France qui est à la stagnation de la consommation de médicament. Ces changements sont dues aux modifications de prescription, aux effets des campagnes (par exemple sur les antibiotiques) ainsi que le déremboursement de certaines spécialités dont les services médicaux ont été estimés insuffisants. Certaines classes

souffrent également de l'absence d'innovation qui se traduit souvent par la stagnation des ventes.

En France il existe environ 2800 substances actives différentes vendues soit à l'hôpital, soit en ville soit les deux. Ces substances actives permettent la création de plus de 11000 spécialités différentes disponibles. On peut retrouver dans les officines de France 2400 substances actives différentes pour près 10000 spécialités. Dans les hôpitaux il y a un peu moins de substances actives avec un chiffre de 2150 pour plus de 6000 spécialités. Dans le tableau 2, sont répertoriées les 30 substances actives les plus vendues en 2013 dans les officines associées à leurs parts de marché.

Tableau 2 : Liste des 30 substances actives les plus vendues en ville en France en 2013 (15)

Substance active	Classe ATC	Part de marché en 2013
Paracétamol	Antalgique	20,1%
Ibuprofène	Antalgique – Anti-inflammatoire	
Codéine en association	Antalgique	
Tramadol en association	Antalgique	4,0%
Amoxicilline	Antibiotique	
Cholécalciférol (vitamine D3)	Vitamine D	
Acide acétylsalicylique	Antithrombotique	3,4%
Lévothyroxine sodique	Médicament de la thyroïde	
Phloroglucinol	Antispasmodique	
Paracétamol en association	Antalgique	2,5%
Metformine	Antidiabétique	
Diclofénac	Anti-inflammatoire	
Esoméprazole	Anti-ulcéreux	2,2%
Zolpidem	Hypnotique	
Oméprazole	Anti-ulcéreux	
Macrogol	Laxatif	2,0%
Amoxicilline et inhibiteur d'enzyme	Antibiotique	
Alprazolam	Anxiolytique	
Furosémide	Diurétique de l'anse	1,8%
Zopiclone	Hypnotique	
Méthadone	traitement substitutif des pharmacodépendances	
Prednisolone	Anti-inflammatoire	1,6%
Bisoprolol	Béta-bloquant	
Chlorhexidine en association	Antiseptique local	
Larmes artificiels et autres associations	Médicament ophtalmique	1,5%
Atorvastatine	Hypolipémiant	
Lidocaïne/Prilocaine	Anesthésique local	
Lévonorgestrel et ethinylestradiol	Contraceptif hormonal	1,3%
Paroxétine	Antidépresseur	
Pantoprazole	Anti-ulcéreux	

Ces 30 substances actives les plus vendues en 2013 représentaient 1,15 milliards de boîtes. A lui seul, plus de 500 millions de boîtes de paracétamol se sont vendues en 2013. On peut raisonnablement penser cependant que l'ibuprofène et la codéine en association respectivement en 2^e et 3^e position en 2013 n'occupent plus des places aussi hautes

aujourd'hui. En effet l'ibuprofène est de plus en plus critiqué de part ses effets secondaires et ses précautions d'emploi et la codéine en association n'est aujourd'hui disponible que sur ordonnance. La place de la méthadone pourrait paraître élevée ici, mais cela est due à son conditionnement. Elle est souvent délivrée dans les officines en flacons unidoses, donc chaque unidose représente une boîte d'où le nombre très important de « boîte » qu'il peut y avoir dans une seule prescription. Ce classement, bien que donnant une idée sur les médicaments les plus consommés, est à relativiser car même en étant le dernier publié, il date de 2013. Il est également difficile de comparer les substances entre elles lorsqu'il s'agit d'un comptage en « boîte » (pour les raisons évoquées avant).

Les médicaments peuvent être présents sous différentes formes pharmaceutiques et voies d'administrations (tableau 3). Il est intéressant de voir à quelles fréquences ces différentes formes sont utilisées parmi l'arsenal thérapeutique car, selon celles-ci, les éventuels déchets ou reliquats issus de la prise de ces médicaments ne sont pas les mêmes.

Tableau 3 : Pourcentage des différentes formes ou voies thérapeutiques utilisées en ville et à l'hôpital (15)

Forme ou voie	% en 2013	
	en ville	à l'hôpital
Voie orale – Formes sèches	68,3%	16,5%
Voie orale – Formes liquides	10,3%	5,9%
Voie cutanée	6,4%	11,3%
Formes injectables	5,6%	63,0%
Collyres	2,0%	0,7%
Voie rectale	1,4%	0,3%
Voie inhalée	1,2%	1,1%
Dispositifs transdermiques	0,6%	0,5%
Autres formes ophtalmologiques	0,5%	0,3%
Solutions pour bains de bouche	0,4%	0,2%
Autres	3,3%	1,1%

En ville les formes prépondérantes sont celles qui utilisent la voie orale (forme sèche ou liquide). Les voies cutanées et les voies injectables sont, elles, utilisées régulièrement. Les autres voies sont beaucoup moins délivrées en ville car souvent très peu de classes thérapeutiques utilisent ces voies ou formes. En ville les formes injectables sont plus compliquées à mettre en œuvre car elles nécessitent l'intervention d'une infirmière ou d'un médecin. Cependant à l'hôpital, elles représentent la majeure partie des prescriptions. Leurs places sont comparables à celles occupées par les formes orales en ville. Les formes injectables permettent en effet une administration qui permet d'éviter la barrière digestive

ainsi que l'effet du premier passage hépatique, une meilleure observance ainsi qu'un suivi plus facile à l'hôpital.

1.2.2. Les médicaments à usage vétérinaire (20) (13)

La France possède un parc animalier assez important et assez supérieur à ses voisins européens. En effet il s'agit du premier marché européen en terme de marché vétérinaire et le deuxième mondial derrière les États-Unis d'Amérique.

Cependant la production d'animaux d'élevage a tendance à diminuer depuis 10 ans, exception faite de la production de volailles.

Pour le secteur des animaux de compagnie et de loisir le constat est plus nuancé en effet la population de chiens a diminué sur dix ans mais sur les dernières années cette tendance s'est inversée. En ce qui concerne la population de chats, celle-ci n'a fait que s'accroître sur les dix dernières années pour atteindre un niveau record en 2017 avec près de 13,5 millions de félins.

Le marché français des médicaments vétérinaires représentait en 2017, 927 millions d'euros. Ce marché est en continuelle progression ces dernières années. Il bénéficie notamment de l'attention grandissante des propriétaires envers leurs animaux de compagnie et donc de l'investissement croissant des français dans le bien-être de leurs compagnons. Le marché des médicaments pour les animaux de compagnie enregistre la plus forte progression depuis quelques années pour aujourd'hui représenter 40,82 % du marché total en 2018 (juste devant les animaux de rente 40,03 %) (21).

Enfin l'étude de la répartition du marché par grandes classes thérapeutiques (figure 7) fait apparaître que les principales indications des produits administrés aux animaux sont la prévention des maladies infectieuses et leurs traitements curatifs. Cependant les antiparasitaires dans leur ensemble occupent également une place très importante.

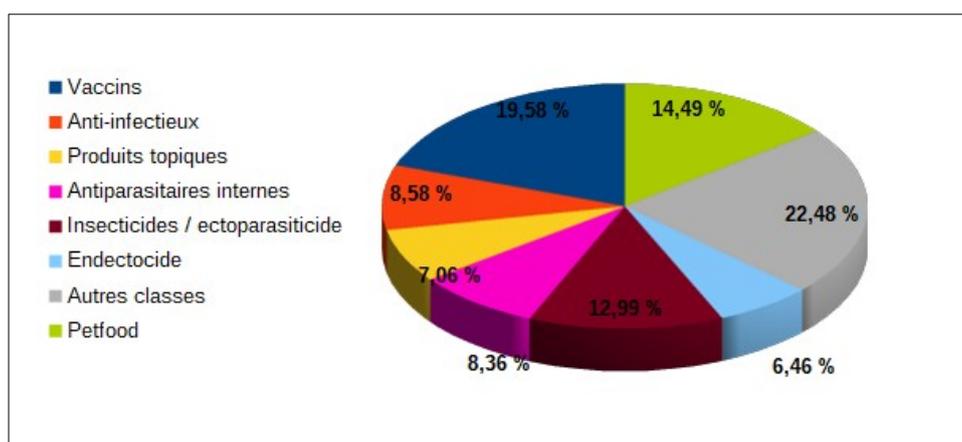


Figure 7 : Répartition du chiffre d'affaires par classes thérapeutiques vétérinaires (22)

De la même façon que pour les médicaments à usage humain les chiffres exprimés ci-dessus sont obtenus à partir de chiffre en valeur monétaire en non pas en quantité donc ils sont à interpréter avec prudence car ils ne reflètent pas la consommation réelle.

Le marché officinal des ventes de médicaments vétérinaires représente 6,30 % du marché total vétérinaire.

Des médicaments vétérinaires particuliers : les antibiotiques

Dans le cadre du suivi du plan Ecoantibio 2012-2017 (23), l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) publie un rapport sur la consommation d'antibiotiques vétérinaires sur l'année 2017 (24). L'objectif du plan Ecoantibio 2017 était notamment de diminuer de 25 % l'usage des antibiotiques en médecine vétérinaire en 5 ans.

En 2017 il a été vendu 498,74 tonnes d'antibiotiques en France. Cinq familles représentent environ 89 % du total des ventes d'antibiotiques. Ces familles sont les tétracyclines (à elles seules 38 %), les sulfamides, les pénicillines, les aminoglycosides et les macrolides. Cette quantité pondérale a vraiment diminué en 5 ans. En effet en 2011 on avait consommé environ 910 tonnes d'antibiotiques. En 2016, cette valeur avait diminué de près de 41 %. Entre 2016 et 2017 la diminution a continué de 5,9 %. Au plus fort de son activité, l'industrie pharmaceutique vendait sur le marché français, en 2000, 1383 tonnes d'antibiotique par an. Cependant comme nous l'avons vu auparavant le parc animalier des animaux d'élevage a tendance à diminuer en France. Donc cette baisse de consommation globale d'antibiotique pourrait être uniquement la conséquence de la diminution du nombre d'animaux à soigner et non pas d'un changement de comportement dû au plan de lutte contre l'antibiorésistance ? Pour confirmer cette tendance il faut donc analyser un autre indicateur qui permet d'évaluer l'exposition de la population animale. Le ALEA (Animal Level of Exposure to Antimicrobials), ou indicateur d'exposition des animaux aux antibiotiques, permet de faire cette analyse. Il est calculé en divisant le poids vif traité par la biomasse de la population animale potentiellement utilisatrice d'antibiotique. Le poids vif est quant à lui obtenu en divisant la quantité pondérale d'antibiotique vendue par la dose nécessaire pour traiter un animal type sur la durée totale du traitement. Cet indicateur, sur les six dernières années, a diminué de 38,9 %. On peut donc affirmer qu'il y a eu de réelles efforts et surtout des résultats qui montrent une efficacité du plan Ecoantibio 2017. Cela témoigne d'un engagement efficace de l'ensemble des acteurs de la filière vétérinaire et de l'atteinte de l'objectif du plan Ecoantibio 2012-2017.

Le nouveau plan Ecoantibio 2017-2021 a pour objectif de maintenir dans la durée cette tendance à la baisse de l'exposition des animaux aux antibiotiques.

2. EXCRETION DES RESIDUS MEDICAMENTEUX DANS L'EAU (14) (25)

Tout d'abord il est important de préciser dans ce chapitre que le terme de résidus de médicaments englobe plusieurs types de produits ou de molécules qui peuvent être issus d'un même médicament d'origine.

Il y a tout d'abord la molécule mère qui est le principe actif retrouvé à l'identique dans le médicament d'origine et dans l'environnement. C'est en général elle, qui est le plus souvent recherchée et c'est à elle que l'on pense en général en premier lorsque l'on parle de résidus médicamenteux.

Cependant après l'absorption du médicament dans le corps humain ou animal celui-ci peut rejeter des métabolites différents issus d'un médicament. Ils sont donc issus du métabolisme des molécules-mères par l'organisme et sont éliminées par voie rénale et biliaire principalement et également par voies pulmonaire, salivaire, cutanée ou dans le lait maternel dans des proportions moins importantes. Le métabolisme d'une molécule par l'être vivant, la transforme en une molécule inactive ou active par des réactions enzymatiques (fonctionnalisation, conjugaison).

Il existe également les produits de transformation. Il s'agit du résultat des interactions de la molécule-mère ou des métabolites avec le milieu dans lequel elle entre en contact, hors de l'individu traité. Elles sont donc transformées en d'autres molécules dans l'environnement ou au niveau des usines de traitements des eaux, par des processus biotiques ou abiotiques.

Aujourd'hui les voies d'entrée des médicaments dans l'environnement sont parfaitement identifiées. Il existe trois sources principales : les médicaments à usage humain, les médicaments à usage vétérinaire et les rejets d'usines. Dans le schéma de la figure 8, on peut observer de quelles façons ces sources injectent des résidus médicamenteux dans notre environnement.

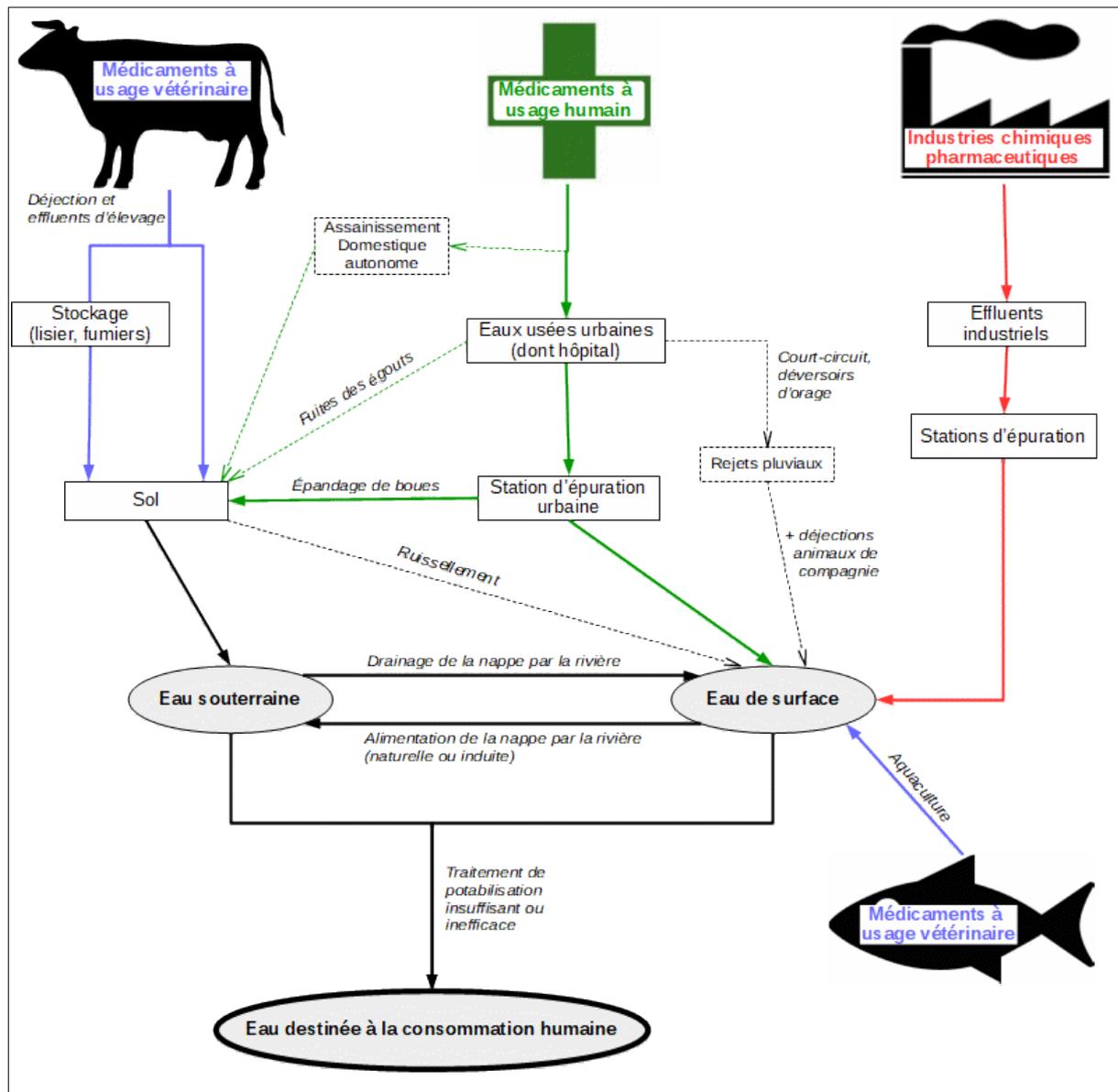


Figure 8 : Voies d'entrée des médicaments dans l'environnement (25)

- Légende :
- En bleu : médicaments à usage vétérinaire
 - En vert : médicaments à usage humain
 - En rouge : médicaments provenant directement des rejets industrielles
 - En noir : médicaments à usage humain et/ou vétérinaire
 - En pointillés : voies mineures

(les déchets correspondants aux déchets solides autres que les boues, ne sont pas pris en compte de ce schéma)

2.1. Médicaments à usage humain (26) (27) (28) (25)

Les médicaments issus de la consommation humaine retrouvés dans l'environnement sont principalement dus aux traitements de ville. Les rejets par les personnes traitées se font majoritairement par voie naturelle, c'est à dire par l'élimination dans les urines et les fèces principalement.

Les médicaments sont excrétés de manières différentes en fonction de leurs natures chimiques. A titre d'exemple moins de 5 % du paracétamol est excrété sous forme inchangé et près de 60 à 80 % sous forme glucuronoconguée alors que le méthotrèxate est quant à lui éliminé dans les urines sous forme inchangée entre 60 et 80 %. Il est également important d'avoir à l'esprit qu'une partie de certains médicaments, même après avoir été administrée n'est jamais absorbée par l'organisme. C'est le cas pour certains traitements externes au niveau de la peau ou encore des phanères. La voie d'administration influence également la proportion retrouvée sous forme inchangée dans les urines ou les fèces pour un même principe actif.

Une fois rejetée dans les eaux résiduaires, la majorité des médicaments ainsi excrétée va être transportée jusqu'aux stations d'épurations (STEP) urbaines ou vont finir dans des assainissement non collectifs. Ces derniers ne sont pas équipés pour traiter ces substances qui vont donc se retrouver en partie directement dans l'environnement. Dans les systèmes de traitement en milieu urbain, le transport au travers de réseaux d'assainissement peut aussi générer des rejets directs dans les milieux naturels. Cela se produit en cas de fuites, de débordements, ou de surcharges en entrée de STEP. Une fois arrivé en STEP le devenir d'un résidu médicamenteux est différent selon sa nature.

Cependant une partie de ces rejets est due aussi à une mauvaise gestion des Médicaments Non Utilisées (MNU). Il s'agit d'une voie mineure mais elle est tout de même à prendre en compte. En effet tout médicament rejeté en dehors du circuit, qui lui est spécialement destiné, représente un danger pour l'environnement. Il est donc important de lutter contre les rejets des MNU dans les déchets ménagers, directement dans les égouts ou encore dans les toilettes.

Les eaux issues des établissements de santé présentent, elles aussi, des résidus médicamenteux. Ces eaux sont différentes de celles issues des foyers car les médicaments qui y sont administrés y sont différents. La particularité de ces eaux est qu'elles sont plus fortement concentrées en substances hautement actives ; ce qui n'est pas sans risque pour l'environnement. De plus il existe un risque tout particulier par la présence de produits cytotoxiques. En effet leur pouvoir mutagène doit engendrer une surveillance particulière sur leurs rejets car leur impact environnemental est plus important que d'autres médicaments. Il est donc important que ce risque soit pris en compte par les professionnels de santé, exerçant dans ces établissements ; et donc qu'ils réservent à leurs déchets de soins et leurs reliquats de substances actives le traitement adéquat. Il en est de même pour tous les traitements cytotoxiques pris lors des hospitalisations à domicile.

Afin de déterminer l'impact d'un établissement hospitalier par rapport aux rejets urbains, on peut s'appuyer sur le projet SIPIBEL(29). Il s'agit d'une étude sur le site pilote de Bellecombe qui présente la particularité d'avoir deux filières de traitements distinctes permettant d'isoler l'effluent hospitalier de l'effluent urbain. Quinze molécules médicamenteuses ont été retenues pour comparer les effluents (voir annexe 4). Il s'avère que les effluents hospitaliers sont plus concentrés en substances médicamenteuses mais de part leurs volumes beaucoup moins importants, la contribution des effluents hospitaliers en terme de flux de résidus de médicaments est inférieure à 30 %. Seuls les antibiotiques ont une origine hospitalière plus importante (ciprofloxacine et vancomycine). Cependant cette concentration plus élevée engendre dans ces effluents une écotoxicité plus importante et surtout la présence de bactéries potentiellement plus antibiorésistantes ce qui pose un problème environnemental majeur.

Baud L. (14) dans son analyse des effluents d'un établissement de santé privé de Poitiers, confirme également la faible part des rejets hospitaliers aux rejets médicamenteux totaux. Cependant parmi les 25 molécules étudiées, 4 (ciprofloxacine, ofloxacine, oxacilline et vancomycine) sont majoritairement apportées par le centre hospitalier à l'entrée de la STEP étudiée. Les antibiotiques sont donc une classe pour laquelle la contribution des rejets hospitaliers est importante. Elle souligne également l'augmentation du nombre de traitement ambulatoire, notamment en oncologie, qui entraîne un déplacement des rejets hospitaliers vers ceux de villes pour les molécules qui y sont administrées.

Pour l'ensemble des médicaments disponibles en ville et à l'hôpital, la part de rejet du secteur hospitalier est inférieure voire infime par rapport aux rejets urbains. Différentes études confirment cela : une étude menée par Thomas et al. (30) a estimé que les rejets par deux hôpitaux norvégiens représentaient moins de 2 % dans ses eaux municipales ; moins de 15 % des résidus médicamenteux dans les affluents d'une STEP sont dus à un hôpital australien selon Ort et al.(31) ; ou encore selon Le Corre et al.(32) la part de produits pharmaceutiques issue de six hôpitaux qui arrivent à une autre STEP australienne est de 6 %.

Une autre source de rejets issus de la consommation humaine est l'épandage de boue issue de STEP. En effet celles-ci contiennent des résidus médicaments extraits lors du processus de purification des eaux.

2.2. Médicaments à usage vétérinaire

L'administration de produit vétérinaire en élevage peut avoir différents objectifs : thérapeutique, prophylactique ou facteur de croissance. Comme les médicaments à usage humain, ils peuvent être administrés par voies externes ou internes. Une fois rejetés par les animaux, les résidus ainsi produits vont principalement rejoindre le compartiment sol puis soit les eaux souterraines soit les eaux de surface. Certains résidus restent dans le compartiment sol plus ou moins longtemps et sont susceptibles de réagir avec la flore et la faune. Les rejets sur le sol peuvent aussi arriver de façon indirecte par l'utilisation d'épandage des fumiers et lisiers issus d'animaux traités.

Il existe un problème plus particulier en ce qui concerne le traitement des élevages d'aquaculture. En effet les médicaments administrés sont directement injectés dans les eaux de surface ou sont incorporés dans l'alimentation. La deuxième pratique est à privilégier car celle-ci réduit la part qui se retrouve directement dans l'environnement. Il est donc très important que ces traitements soient faits de façon pondérées et raisonnées.

Enfin il faut aussi prendre en compte, les médicaments destinés à traiter les animaux de compagnie. Ils représentent une source mineure de pollution. Cependant, de part la forte croissance de ce parc animalier en France, ils doivent ne pas échapper à notre attention. Les traitements sont presque exclusivement administrés de façons individuelles et sporadiques. Ils peuvent cependant se retrouver dans les eaux usées.

2.3. Médicaments issus de l'industrie (11)

Les usines de productions de substances actives doivent respecter des normes qui font que leurs impacts environnementaux sont surveillés. Il existe notamment la norme ISO 14000 (33) qui régit le système de management environnemental. De plus elles sont équipées de leurs propres STEP qui permet de réduire les rejets de produit. Elles utilisent également des processus de mélanges et de conditionnements occasionnant moins de rejet liquide, en travaillant notamment à sec.

Cependant, malgré ces mesures, des résidus de médicaments ont été retrouvés en concentration anormalement élevée dans des cours d'eau en aval de certaines industries pharmaceutiques : une étude allemande a constaté des concentrations élevées de phénazone et de diméthylaminophénazone (un analgésique) (jusqu'à 95 µg/L) dans le Main qui se situe dans une vallée à forte concentration en industries pharmaceutiques. Une autre étude (34) a estimé qu'il était rejeté dans le Rhin, à Mayence, environ 45 kg par jour de diclofénac par les industries environnantes.

Le Conseil Général de l'Environnement et du Développement Durable dans son rapport « Médicament et environnement : la régulation du médicament vis-à-vis du risque

environnemental » de novembre 2010 (35) recommande d'imposer de façon systématique la recherche de molécules fabriquées, formulées ou conditionnées et en prévenir le cas échéant le rejet dans les effluents de l'industrie de médicament. Il cite pour appuyer ses propos trois exemples de présences anormales de résidus médicamenteux dans l'environnement dont des cas signalés dans la vallée de la Loire et le long du Rhône.

3. DES RÉSIDUS PARTICULIERS : LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS (36) (37) (38) (39) (40)

3.1. Définitions

Parmi toutes les substances que nous retrouvons dans notre environnement, certaines sont aussi des perturbateurs endocriniens (PE). Il s'agit d'une substance qui répond à la définition établie par l'OMS en 2002: « un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange de substances, qui altère les fonctions du système endocrinien et de ce fait induit des effets néfastes dans un organisme intact, chez sa progéniture ou au sein de (sous)-populations » (41).

Ces substances altèrent donc le bon fonctionnement du système endocrinien. Ce système est l'ensemble des organes qui produisent et régulent les hormones. Il est composé principalement de l'épiphyse, l'hypophyse, l'hypothalamus, la thyroïde, le thymus, les glandes surrénales, le pancréas endocrines, les testicules et les ovaires. L'ensemble de ces glandes secrètent des hormones pour réguler plusieurs fonctions de notre organisme. La reproduction (production de gamètes, facteurs de croissances, lactation, gestation, instauration des caractéristiques secondaires et du comportement sexuel), la croissance et le développement, le maintien de l'environnement interne (contrôle du volume de sang et de la pression, contrôle de la balance des électrolytes, contrôle des os et de la graisse), la disponibilité énergétique (régulation du métabolisme) et l'activité neurologique sont ainsi régulés dans l'organisme humain.

Les PE sont également caractérisés par des éléments précis qui définissent le caractère singulier de leurs effets :

- la relation entre la dose et l'effet est non monotone
- les effets pour un même composé varient selon les espèces
- les effets varient si les composés sont simples ou en cocktail
- la période d'exposition est primordiale pour déterminer l'effet
- les effets apparaissent après un temps de latence
- les effets produits sont transgénérationnels et peuvent modifier l'expression des gènes dans les générations futures (épigénétique)

3.2. Mécanisme d'action

Un PE peut agir de différentes manières. Il modifie la synthèse, le stockage, la libération, la sécrétion, le transport, l'élimination ou l'action des hormones naturelles. Plus précisément ces substances ont plusieurs manières d'agir : soit elles imitent l'action des hormones naturelles ; soit elles empêchent les hormones d'inter-agir avec leurs récepteurs cellulaires et ainsi rendent inefficace l'action des hormones ; soit elles modifient la synthèse, le métabolisme et l'excrétion des hormones modifiant ainsi leurs concentrations naturelles et/ou leurs effets.

Le principal problème de ces substances, réside dans le fait que la toxicologie classique ne s'applique pas pour décrire leurs effets. Cela rend le cadre réglementaire qui définit les normes d'acceptabilité pour autoriser la commercialisation inadapté aux cas des PE.

3.3. Origines des perturbateurs endocriniens

Les PE peuvent être d'origine naturelle ou de synthèse.

Les organismes vivants rejettent naturellement des substances qui ont un pouvoir perturbateur endocrinien. L'être humain produit dans ses urines, par exemple, de la 17- β estradiol qui peut être excrétée par les femmes non ménopausées à raison de 4,71 $\mu\text{g}/\text{jour}$ selon Liu et al.(42)

Il existe aussi des phyto-oestrogènes produits par les plantes, comme la génistéine ou la daidzéine présentes dans le soja, les graines de lin et certaines légumineuses et fruits. Certaines moisissures en produisent également, comme la *Fusarium graminearum* qui rejette de la zéaralénome. Toutes ces hormones ont des similitudes structurales plus ou moins proches avec l'estradiol ce qui leur confère une affinité particulière à ces récepteurs.

D'autres sont issus des industries chimiques. Les plus connus sont les alkylphénols (présent dans les détergents, cosmétiques, produits de nettoyage...) les hydrocarbures aromatiques polycycliques (issus de certaines combustions), les biphényles polychlorés (présents dans les fluides isolants de matériels électriques, les fluides hydrauliques...), les phtalates (présents dans les jouets pour enfant, revêtement de sol, emballage plastiques alimentaires...), le bisphénol-A, les retardateurs de flammes bromés, les dioxines et furanes (issus de rejets industriels) et les pesticides.

D'autres sont issus de l'industrie pharmaceutique et du médicament en lui-même. En effet les hormones de synthèse présentes dans les pilules contraceptives notamment l'éthylestradiol ou encore les hormones de substitution lors de la ménopause font partie des PE que l'on peut retrouver dans les eaux usées. Certains PE peuvent être issus d'autres classes thérapeutiques comme certains anticancéreux dont le tamoxifène dont on a retrouvé des traces dans les eaux usées de la rivière Tyne au Royaume-Uni par Robert et Al (43) jusqu'à des concentrations de 200 ng/L.

D'autres molécules beaucoup plus utilisées peuvent également engendrer des troubles endocriniens. C'est le cas du paracétamol, qui est la molécule la plus délivrée en France. En effet Albert et Al (44) a démontré que ce principe actif provoquait des troubles pour les cellules testiculaires humaines pouvant engendrer une diminution de testostérone.

3.4. Conséquences d'expositions

Les PE sont à l'origine de nombreux effets délétères chez l'animal et l'homme. En effet ils peuvent engendrer les pathologies suivantes : malformations génitales (cryptorchidie, hypospadias, micropénis), effets épigénétiques, pubertés féminines précoces, hypominéralisation molaire-incisive, troubles du neurodéveloppement, du comportement, pathologies cardio-vasculaires, hypertension artérielle, syndromes métaboliques, obésité, cancers hormono-dépendants (sein, prostate, testicule, utérus, ...), diabète, pathologies thyroïdiennes, troubles de la fertilité.

3.4.1. Constats environnementaux

Les conséquences les plus connues des PE sur les populations aquatiques sont la féminisation ou la masculinisation des genres.

Un des cas décrit est la conséquence de la pulvérisation sur les bateaux d'agents biocides à bases de tributylétain qui a engendré la masculinisation de mollusque marins femelles par apparition de pénis. Cette malformation empêche ces espèces de se reproduire et entraîne donc un déclin des populations. Ce cas a été constaté sur toute la planète avec une incidence plus élevée dans ou à proximité des ports et des grandes voies commerciales de trafic maritime.(45)

Dans nos rivières la conséquence la plus importante et connue est la féminisation des populations de poissons dues aux rejets des stations d'épuration. Dans ce cas, aucune substance seule n'est directement incriminée. Il s'agit plutôt du cocktail de PE (estradiol, estrone, éthylestradiol, alkylphénol...) qui est responsable de la diminution de certaines espèces de poissons. Des études (46) (47) ont montré que l'exposition de populations de poissons (de truite notamment) à ses eaux engendrait une augmentation de l'expression de la vitellogénine, une hormone estrogénodépendante et donc marqueur de la féminisation.

Un autre exemple de l'impact environnemental que peuvent avoir les PE, est l'effet qu'a eu l'utilisation du dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) comme insecticide pour lutter contre le paludisme notamment. Plus d'une dizaine d'années après son utilisation massive dans le monde, les zoologistes ont montré que celui-ci provoquait un amincissement des coquilles des œufs de certaines espèces d'oiseaux, donc affectait leurs reproductions et entraînait le déclin de ces espèces. L'ouvrage de Rachel Carson « Le printemps silencieux » (48) a suscité la prise de conscience internationale de ce sujet.

3.4.2. *Constats sur les êtres humains*

Cohn et al (58) a démontré que le DDT engendrait également, en plus de son problème environnemental, une augmentation du risque de survenue de cancer du sein dans les populations exposées.

Les cas de médicaments à fort pouvoir PE utilisés à mauvais escient sont bien connus de notre histoire et bien documentés aujourd'hui. C'est le cas pour l'utilisation du diéthylstilbestrol (Distilbène®) pendant la grossesse. Celui-ci avait pour indication le risque d'avortement et était administré de la 6^{ème} à la 35^{ème} semaine aménorrhée. Cependant il a été démontré que cela engendrait une augmentation de risque de survenue de cancer des appareils reproducteurs pour les femmes et diverses pathologies de sous-développement de ce même appareil pour les hommes dont la mère ou de la grand-mère avait été ainsi traitée durant sa grossesse. Actuellement la population née de la 3^e génération est en cours d'étude.

L'impact de la présence de PE dans notre environnement peut être la cause de l'augmentation croissante au cours des dernières années du diagnostic de cancers hormono-dépendants (sein, utérus thyroïde, testicule et de la prostate). L'amélioration des techniques de dépistages ne suffit pas à elle seule à expliquer cette augmentation. L'exposition à des molécules à potentiels œstrogéniques pourrait entrer en jeu (38).

Les PE jouent également un rôle important dans l'économie d'un pays. En 2016 des scientifiques américains (49) ont estimé que le coût des dégâts provoqués par l'exposition des populations aux PE s'élève à 340 milliards de dollars par an aux Etats-Unis d'Amérique. Ce chiffre s'élève à 157 milliards d'euro pour l'Europe. Cela s'explique par l'incidence de l'obésité, du diabète, des troubles de la fertilité ou encore des troubles neurocomportementaux.

4. LES RESIDUS DE MEDICAMENTS RETROUVES DANS L'ENVIRONNEMENT (28)

Tout d'abord il est important de différencier les compartiments hydriques où l'on peut retrouver des résidus médicamenteux (figure 9).

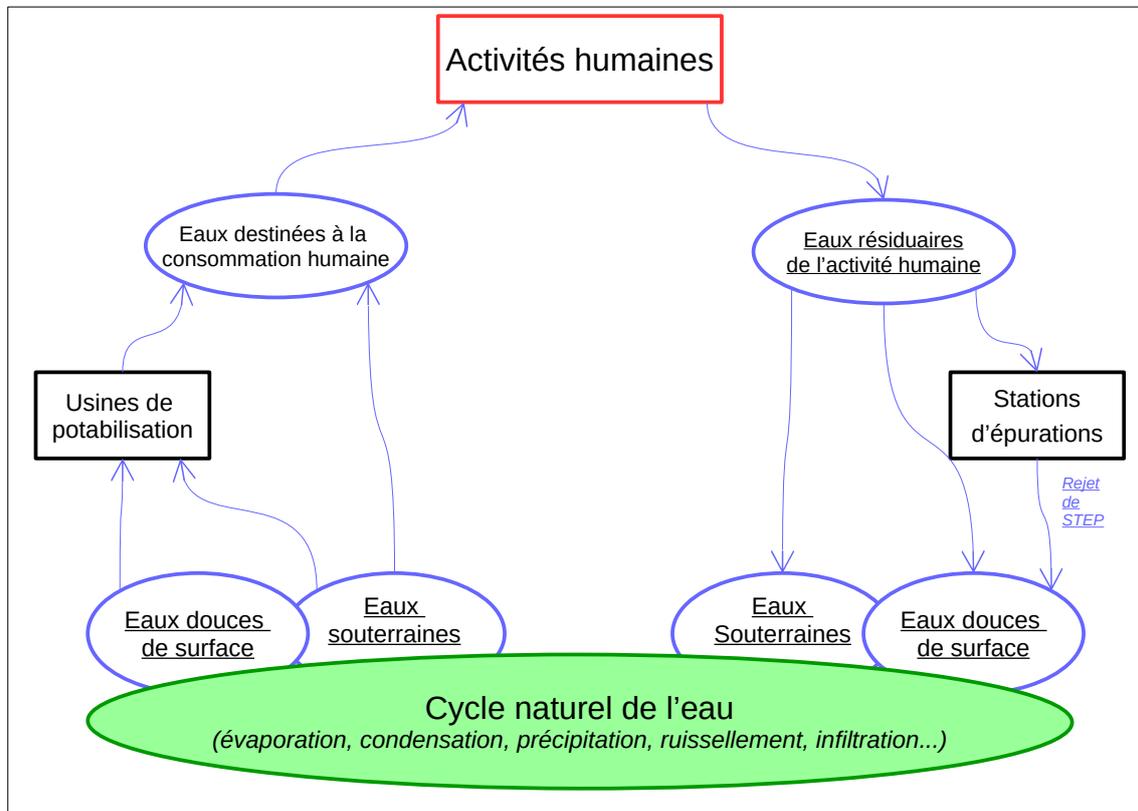


Figure 9 : Les compartiments hydriques dans l'environnement (28)

En débutant par le point de rejet issu de l'activité humaine, les eaux ainsi expulsées forment tout d'abord le groupe des eaux résiduaires. Puis une fois avoir été traitées (ou non) en STEP, elles sont rejetées dans l'environnement pour se retrouver dans les eaux de surface ou dans les eaux souterraines. Enfin après avoir subi plus ou moins longtemps le « cycle naturel de l'eau », l'eau est de nouveau captée pour être traitée dans les usines de potabilisation (ou non selon le point de captage). Puis enfin nous retrouvons les eaux destinées à la consommation humaine. Ce sont les eaux les plus contrôlées et celles qui présentent des concentrations en résidus médicamenteux les plus faibles. Cela s'explique par les nombreux traitements que ces eaux subissent entre le moment de leur rejet dans l'environnement et celui où elles sont prélevées, et par l'éloignement géographique et chronologique entre le point de rejet et le point de captage des eaux destinées à la consommation humaine. Ces eaux, ayant un très faible impact environnemental, ne seront pas traitées dans ce chapitre. Cependant cela ne veut pas dire qu'elles sont dépourvues d'activités sur la santé humaine. Les effets de ces très faibles doses restent inconnus aujourd'hui mais

une concentration aussi faible soit-elle pour une substance n'est pas forcément synonyme d'effet négligeable. Les PE en sont un très bon exemple.

4.1. Eaux résiduaires de l'activité humaine

C'est dans ce compartiment que l'on retrouve des concentrations en résidus de médicaments les plus élevées. Dans ce chapitre ne sont traités que les rejets urbains. En effet il est impossible de quantifier les rejets de tous les assainissements non collectifs. Ces assainissements ne présentent pas également la qualité d'épuration des STEP ce qui pose un problème non quantifiable pour l'environnement.

Plusieurs études se sont concentrées sur ce sujet. En voici quelques unes des plus récentes sur le territoire français :

La première (50) a étudié la composition des eaux d'entrée de deux STEP dans l'estuaire de la Gironde : 57 médicaments ont été ainsi recherchés, 33 d'entre eux ont été détectés dans tous les échantillons, 16 de façon occasionnelle et 4 ne l'ont jamais été. L'ensemble des résultats obtenus ont été répertoriés dans l'annexe 5. La figure 10 représente les molécules retrouvées en plus grande concentration.

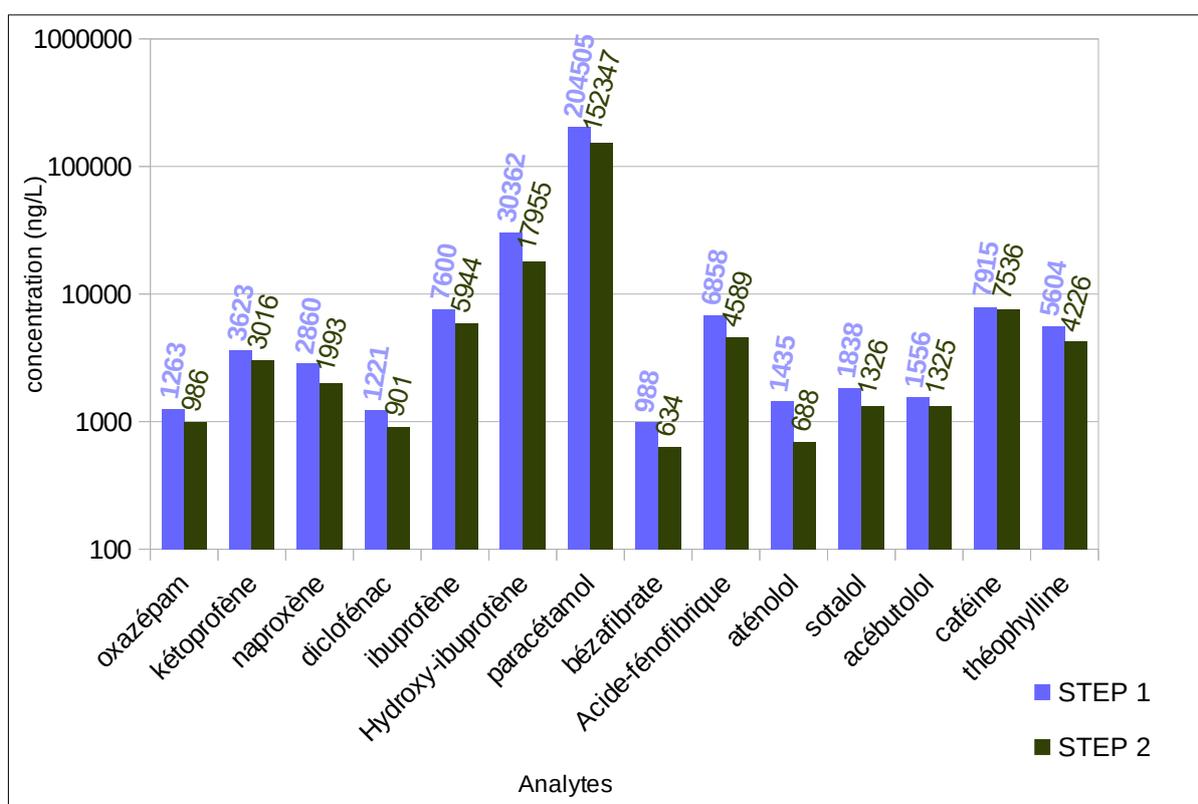


Figure 10 : Concentrations en substances analysées retrouvées dans les affluents des 2 STEP (36)

Cette première étude met en avant le fait que des médicaments les plus consommés se retrouvent en entrée de station d'épuration dans des concentrations les plus élevées. En effet le paracétamol se retrouve à des concentrations très élevées par rapport aux autres analytes. Il est plus de 100 fois plus élevé que beaucoup d'autres médicaments qui se trouvent pourtant parmi le groupe des médicaments les plus concentrés (d'où le choix d'une échelle logarithmique sur le schéma précédent). Il est suivi par l'ibuprofène et l'hydroxy-ibuprofène qui se situent en deuxième position du classement des médicaments les plus consommés à cette époque. On peut donc penser au vu de ces premiers résultats que la consommation de médicament influe directement sur la concentration des résidus que l'on retrouve en entrée de STEP.

Il est cependant peu judicieux de comparer les concentrations strictes entre deux molécules car elles ne possèdent pas forcément le même dosage de principes actifs nécessaire à une activité thérapeutique minimum. Ces différences de relation activité/masse entraînent forcément des différences de dosages en principes actifs d'un comprimé à l'autre allant du dixième de milligramme (exemple : alprazolam) à un gramme (paracétamol). Il faut donc pour retrouver des concentrations équivalentes dans les eaux d'entrée de STEP une consommation beaucoup plus importante en terme de comprimés, par les habitants, en alprazolam que de paracétamol.

Il est important de prendre en compte également pour bien analyser ces résultats, le fait que les eaux d'entrées soient plus ou moins diluées par des eaux claires parasites. Ce sont des eaux très peu polluées introduites dans le système d'assainissement. Cela peut être dû à des infiltrations diffuses de nappes, d'intrusions d'eaux pluviales ou encore d'origine volontaire. Il a été estimé que les eaux résiduaires strictes sont diluées par un facteur 1,9 de pour la STEP 1 et 3,5 pour la STEP 2.

A partir de ces résultats, et de la population reliée à ces STEP, on peut estimer l'apport moyen d'un habitant par an en entrée de STEP. A titre d'exemple un habitant relié à la STEP 1 rejette en moyenne 18g de paracétamol, 160mg de sotalol, 50mg d'abacavir.

Cette étude met également un autre aspect en avant. Dans le réseau de transport des eaux résiduaires, certains médicaments qui sont rejetés sous formes conjuguées peuvent ainsi retrouver une partie de leur activité par des phénomènes de déconjugaison. Cela peut être possible par simple hydrolyse ou par l'action d'enzyme (comme la β -glucuronidase) sécrétée par les bactéries fécales se trouvant dans les eaux résiduaires. Ce phénomène a été démontré par Alscenzo et al (51) dans une étude de 2003. Cette étude est appliquée uniquement aux œstrogènes mais certains résultats présentés par l'étude dans l'estuaire de la Gironde sont en concordance avec cette hypothèse. En effet certaines concentrations mesurées par Aminot et al (36) sont plus élevées que les flux prédits calculés à partir des données de consommation et des pourcentages d'excrétion sous formes inchangées, ce qui laisserait penser à une déconjugaison dans le réseau en amont des STEP.

La deuxième étude par Algros et al (52), date de 2005 et avait pour objectif d'analyser les affluents des STEP en antibiotiques. 22 antibiotiques à usage humain et/ou vétérinaire ont été recherchés. Huit STEP françaises ont été intégrées dans cette étude. Tout d'abord aucun échantillon prélevé n'était exempt d'antibiotiques. Les antibiotiques qui ont été retrouvés à des concentrations les plus élevées sont : trois fluoroquinolones (ciprofloxacine, norfloxacine et ofloxacine), trois macrolides (josamycine, roxithromycine et spiramycine), un sulfamide (sulfaméthoxazole) et la triméthoprime (associée aux sulfamides dans les spécialités). Les niveaux rencontrés varient selon les molécules de 0,002 à 5,4 µg/L.

Le projet AMPERE (Analyse de Micropolluant Prioritaires et Emergents dans les Rejets et les Eaux superficielles) a mené des études sur 21 STEP en France afin d'estimer la composition en substances pharmaceutiques des eaux usées (53). 38 substances pharmaceutiques ont été choisies selon trois critères : les données de consommation sur le territoire français, la toxicité de ces substances observée dans des études antérieures et enfin les données concernant leurs concentrations dans les eaux de surfaces dans la littérature (voir la liste des substances en annexe 6A).

L'exploitation des résultats s'est d'abord intéressée à la fréquence de quantification. Parmi les hormones, l'œstrone fait parti des molécules les plus fréquemment quantifiées. On la retrouve dans 94 % des eaux usées brutes. En ce qui concerne les bêta-bloquants : l'acébutolol, l'aténolol, le propranolol, le bisoprolol le métoprolol et le sotalol sont quantifiés dans 91 à 94 % des eaux usées brutes tandis le bétaxolol, l'oxprénolol, le nadolol et le timolol sont quantifiés dans 30 à 70 % des échantillons. Les deux antibiotiques, sulfaméthoxazole et roxitromycine ont été trouvés dans respectivement 85 % et 91 % des eaux usées brutes. Les antidépresseurs, les anti-inflammatoires, le gemfibrozil, le salbutamol, la terbutaline, la caféine et la théophylline sont quantifiés dans 80 à 97 % des échantillons quant à la doxépine, l'imipramine et l'alprazolam, ils apparaissent dans moins de 60 % des cas. En général donc les substances sont quantifiées à plus de 80 %.

Si on raisonne en terme de concentration, on peut séparer les molécules en 3 groupes distincts :

- le groupe 1 englobe 60 % des substances pharmaceutiques. Ces molécules sont présentes dans les échantillons à des concentrations inférieures au µg/L.

- le groupe 2 : l'acébutolol, l'aténolol, le sotalol, le sulfaméthoxazole, la roxithromycine, la caféine, la carbamazépine, l'ibuprofène, le kétoprofène, le naproxène, le diclofénac, le gemfibrozil et la théophylline. Ces molécules sont quantifiées dans des gammes de concentration, pour chacune d'elles, allant du centième de µg/L à la dizaine de µg/L.

- le groupe 3 : le paracétamol et l'aspirine sont quantifiés à des concentrations de l'ordre de la centaine de µg/L.

Les gammes de concentration pour chacune des molécules sont présentées dans l'annexe 6B.

L'étude met également en évidence une variabilité inter-STEP très importante. En effet en fonction du nombre d'équivalent-habitant (EH), de la zone rurale/urbaine, de la présence d'hôpitaux, de maison de retraite ou autre et de la période de l'année. Cette variabilité est en moyenne de 91 % et oscille entre 39 et 347 %. Une différence entre STEP de zones urbaines et STEP de zones rurales est aussi à signaler pour certaines molécules. En effet l'oxprénolol et le bétaxolol (deux bêta-bloquants) sont quantifiés de façon plus fréquente dans les STEP de zones urbaines. Cependant les concentrations semblent légèrement plus élevées pour les STEP situées en zones rurales pour l'œstriol, le métoprolol, le nadolol, le bisoprolol, l'acébutolol, l'aténolol, le kétoprofène, la théophylline, l'aspirine et le sulfaméthoxazole.

Au niveau européen, Verlicchi et Al (54) a regroupé un grand nombre de données disponibles dans la littérature et ainsi rassemblé les concentrations en résidus médicamenteux de plus de 264 affluents de STEP répartis principalement en Europe. 118 composés pharmaceutiques appartenant à 17 classes différentes ont été considérées : 23 analgésiques/anti-inflammatoires, 36 antibiotiques, 1 antidiabétique, 1 antifongique, 3 antihypertenseurs, 1 barbiturique, 12 bêta-bloquants, 2 diurétiques, 9 régulateurs lipidiques, 10 médicaments psychiatriques, 4 antihistaminiques, 1 inhibiteur de la pompe à proton, 1 inhibiteur de l'angiotensine, 4 hormones, 4 bêta-agonistes, 3 antinéoplasiques, 1 produit topique, 1 antiseptique et 1 agent de contraste.

Voici les résultats de la condensation de toutes ces données :

- Les concentrations d'analgésiques / anti-inflammatoire se situent entre 0,0016 et 373 µg/L. La valeur la plus haute a été trouvée pour l'ibuprofène (373 µg/L) suivi du paracétamol (246 µg/L), du tramadol (86 µg/L), et du naproxène (53 µg/L).

- La plage des concentrations d'antibiotiques oscille entre 0,001 et 32 µg/L. La concentration absolue la plus élevée a été observée pour l'ofloxacine (32 µg/L).

- Les antidiabétiques, les antifongiques, les antihypertenseurs, les barbituriques, les bêta-bloquants et les diurétiques ont été rassemblés ici car beaucoup moins étudiés. Les plages de concentrations observées sont les suivantes : 0,12 à 16 µg/L pour les antidiabétiques, 0,0025 à 10 µg/L pour les antihypertenseurs, 0,006 à 25 µg/L pour les bêta-bloquant et 0,004 à 6 µg/L pour les diurétiques. Les valeurs uniques trouvées pour l'antifongique et le barbiturique étaient respectivement : 0,029 µg/L (clotrimazole) et 0,07 µg/L (phénobarbital). Les concentrations les plus élevées ont été trouvées pour le bêta-bloquant aténolol (25 µg/L), suivi par le glibenclamide (antidiabétique) (16 µg/L) et de l'hydrochlorothiazide (antihypertenseur) (10 µg/L)

- Les concentrations pour les régulateurs de lipides sélectionnés se situent entre 0,001 et 30 µg/L et pour les médicaments psychiatriques entre 0,0025 et 25 µg/L. Dans la première classe, la concentration absolue la plus élevée a été observée pour le bésafibrates (30 µg/L) et pour la seconde celle qui a été la plus élevée est 25 µg/L pour la gabapentine.

- La gamme de concentration d'antagonistes de récepteurs sélectionnés est comprise entre 0,014 et 11 µg/L et celle d'hormones entre 0,002 et 3 µg/L. La concentration absolue la plus élevée a été révélée pour la ranitidine (11 µg/L). Parmi les quatre hormones incluses dans l'analyse, l'œstradiol présente la concentration absolue la plus élevée (3 µg/L)

- 5 classes ont été rassemblées dans cette partie dont trois (produits topiques ; antiseptiques et produits de contraste respectivement) ne comportent qu'un seul composé étudié. Les plages de concentration observées sont : 0,05 à 0,15 µg/L pour les bêta-agonistes, 0,019 à 0,36 µg/L pour les antinéoplasiques, 0,38 à 3 µg/L pour le produit topique crotamiton, 0,22 à 7 µg/L pour le triclosan et 0,01 à 6,6 µg/L pour l'iopromide (6,6 µg/L). Les concentrations absolues les plus élevées ont été trouvées pour le triclosan (7 µg/L) et l'iopromide (6,6 µg/L).

La figure 11 répertorie les moyennes des concentrations retrouvées les plus élevées.

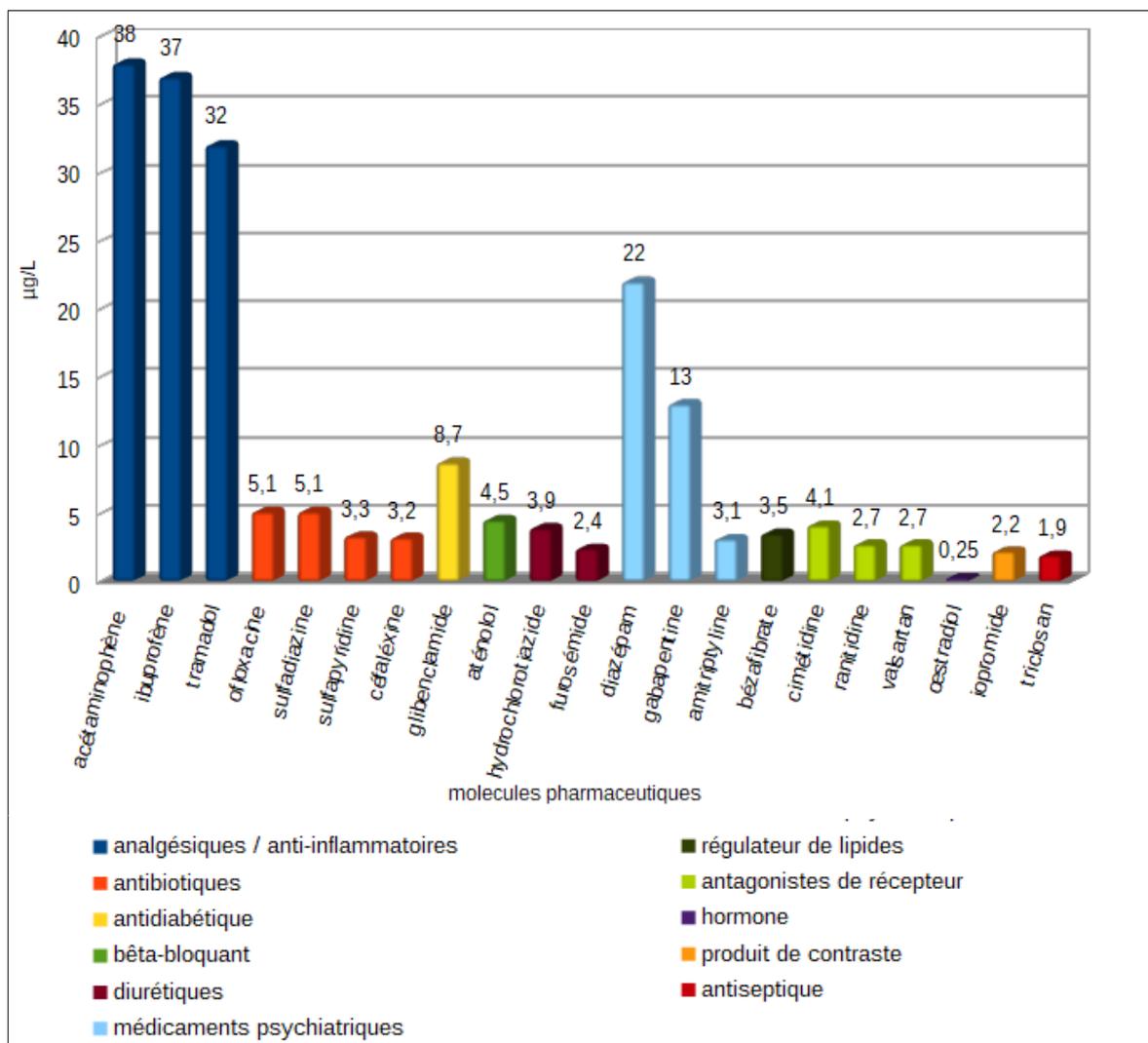


Figure 11 : Concentrations moyennes les plus élevées des molécules retrouvées dans les effluents de STEP européennes (54)

Il est important de noter qu'il existe une grande variabilité de concentrations selon les pays, les populations et les STEP étudiées.

Toutes les données présentées dans la figure 11 confirment la présence de résidus pharmaceutiques dans les effluents des activités humaines. Souvent de l'ordre du µg/L, les concentrations peuvent aller toutefois jusqu'à des centaines de µg/L. Cela pose la question de l'innocuité de ces rejets.

4.2. Efficacité d'élimination des stations d'épuration sur les résidus médicamenteux (55) (56)

Comme vu précédemment, il existe une grande variabilité de concentration en résidus médicamenteux entre les différents affluents de STEP ; c'est pour cela qu'il serait peu judicieux de rechercher dans la littérature les données quantitatives de résidus dans les rejets de STEP mais plutôt de s'intéresser à l'efficacité d'élimination de celles-ci.

Le parc français de STEP est composé, au 31 décembre 2016, de 21 474 sites répartis sur tout le territoire. Cet effectif est varié de part les membres qui le compose. 27,9 % sont des STEP dont la capacité nominale est inférieure à 200 EH, 29,7 % comprises entre 200 et 600 EH, 23,1 % comprises entre 600 et 2 000 EH, 13,1 % comprises entre 2 000 et 10 000 EH, 5,4 % comprises entre 10 000 et 100 000 EH et 0,7 % supérieure ou égale à 100 000 EH. Les deux STEP les plus importantes se trouvent dans le bassin parisien avec des capacités nominales de 7 500 000 et de 3 600 000 EH. Ces 2 STEP sont en conformité en terme d'équipements et de rejets vis-à-vis de la directive n°91/271 du 21/0591 relative au traitement des eaux urbaines résiduaires (57). Ce texte du conseil de la Communauté Européenne impose aux STEP des pays membres, selon leurs situations géographiques et la provenance des rejets, que « les eaux urbaines résiduaires qui pénètrent dans les systèmes de collecte soient, avant d'être rejetées, soumises à un traitement secondaire ou à un traitement équivalent. »

Il existe effectivement plusieurs types de filières de traitements des eaux résiduaires selon les STEP. Ils sont aux nombres de 3 :

- le traitement primaire fait appel à des procédés physiques, avec décantation plus ou moins aboutie, éventuellement assortie de procédés physico-chimiques, tels que la coagulation-floculation

- le traitement secondaire, dit aussi biologique, reproduit les phénomènes d'auto épuration existant dans la nature. Cette technique utilise l'activité des bactéries présentes dans l'eau qui dégradent les matières organiques. C'est le procédé des « boues activées » qui est le plus répandu sur notre territoire.

- le traitement tertiaire ou complémentaire. Il vient s'associer au secondaire dans certaines STEP. Il a pour but d'améliorer l'élimination de l'azote et du phosphore en fin de traitement. Il existe de nombreux procédés différents qui peuvent utiliser les ultra-violet, le chlore, filtration, osmose inverse...

Toujours selon la directive du 21 mai 1991, les STEP doivent donc effectuer un traitement secondaire minimum (avec son efficacité définie) si elles traitent des rejets correspondants à au moins un des critères suivants :

- « provenant d'agglomération ayant un EH supérieur à 10 000 ;
- provenant d'agglomération ayant un EH compris entre 2 000 et 10 000 et dont les rejets sont effectués dans des eaux douces et des estuaires »

Selon les derniers chiffres du Ministère de la Transition écologique et Solidaire (58) 95 % des STEP sont conformes à la directive citée ci-dessus en terme d'équipement. Seule la portion des STEP ayant un EH inférieur à 200 présente un pourcentage significativement moins élevé (89,7 %) mais celle-ci ne sont pas soumis au respect strict de la réglementation du fait de leur taille. Cependant en ce qui concerne la conformité en performance, les chiffres diminuent. Comme l'on peut voir sur la figure 12, le pourcentage de performance globale augmente lorsque l'on s'intéresse à des STEP de grandes capacités (exception faite des STEP ayant une capacité nominale comprise entre 2 000 et 10 000 EH).

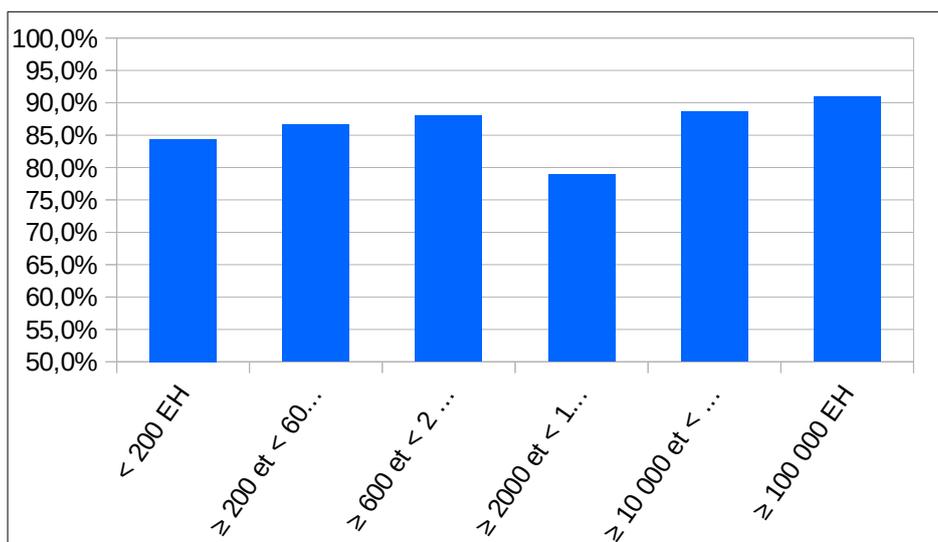


Figure 12 : Pourcentages de STEP qui produisent des rejets conformes à la directive n°91/271 selon leurs capacités nominales (58)

La norme minimale imposée à de nombreuses STEP étant d'avoir des équipements et des résultats conformes à une filière de traitements secondaires, il est opportun de s'intéresser à l'efficacité de celle-ci envers les résidus médicamenteux. De plus les traitements tertiaires sont assez rares en France de part la très faible réutilisation des eaux traitées qui nécessite obligatoirement leurs mises en œuvre. Le projet AMPERES (53) a également effectué ce travail. Les chiffres sont présentés dans la figure 13.

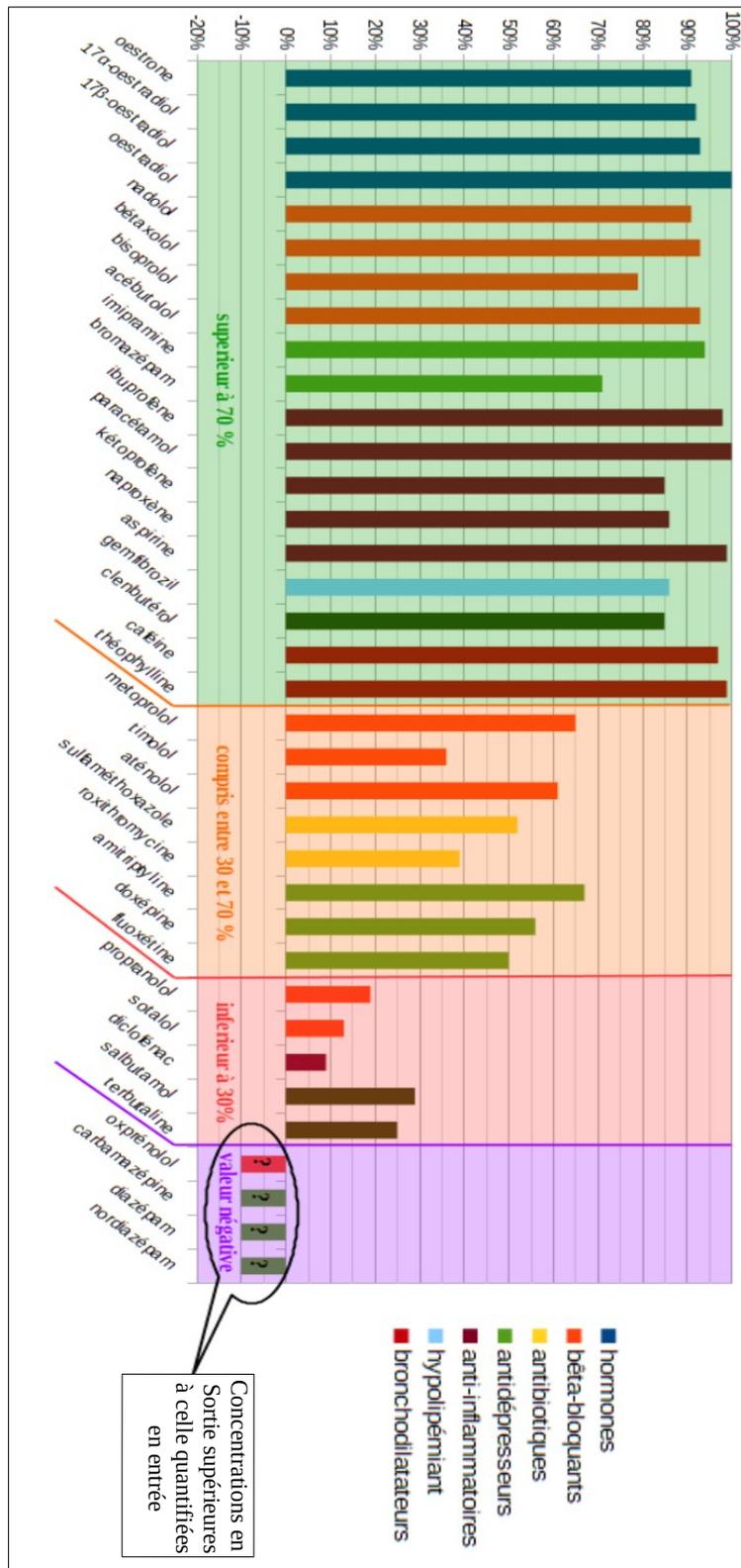


Figure 13 : Pourcentages d'éliminations des molécules pharmaceutiques dans les STEP (53)

Ces résultats montrent que 53 % des médicaments étudiés ont une élimination supérieure à 70 %, 22 % sont compris entre 70 et 30 % et 25 % sont inférieurs à 30 %. Les STEP n'ont donc pas une efficacité totale en ce qui concerne l'élimination des médicaments.

Tout d'abord très peu de substances étudiées ne sont éliminées entièrement. Certains bêta-bloquants, tous les antibiotiques (étudiés) et certains antidépresseurs sont éliminés dans les STEP à moins de 70 %. Le propranolol, le diclofénac, le sotalol, le salbutamol, et la terbutaline ont quant à eux des rendements très faibles ce qui paraît assez préoccupant vu les concentrations assez élevées de certains de ces médicaments dans les eaux brutes résiduaires. De plus certaines substances se retrouvent à des concentrations plus importantes en sortie de STEP qu'en entrée (ici : l'oxprénolol, la carbamazépine, le diazépam et le nordiazépam). Cela s'explique par la dégradation des substances conjuguées en médicaments « parents ».

En comparant les rendements d'élimination selon les procédés de traitement des STEP, le projet AMPERES a mis en évidence une efficacité croissante lors de l'application des procédés primaires, secondaires puis tertiaires. Les stations d'épuration ne sont donc pas totalement équipées pour éliminer tous les rejets pharmaceutiques car très peu d'entre elles possèdent de traitement tertiaire qui par des procédés comme l'ozonation, la filtration sur charbon actif ou même encore par l'osmose inverse ont des rendements d'élimination bien supérieurs au traitement secondaire seul.

Il est donc important de traiter le problème des rejets pharmaceutiques en amont des STEP qui n'offre qu'une efficacité d'élimination partielle et très molécules dépendantes.

4.3. Les eaux douces de surface et eaux souterraines (28)

Compte-tenu des résultats précédents, c'est à dire l'occurrence des résidus pharmaceutiques dans les eaux résiduaires et l'efficacité d'élimination des STEP, il est tout à fait logique de se demander si la présence de résidus pharmaceutiques dans les eaux douces de notre environnement est avérée ?

Pour répondre à cette question, quelques études qui ont quantifié cette contamination sur le territoire français sont présentées ci-après :

La première et la plus ancienne date de 2008 (59) et avait pour champ d'investigation le bassin de Loire-Bretagne. L'étude a porté sur 7 courts d'eau. Les échantillonnages se situaient en aval d'agglomérations (Clermont-Ferrand (63), Orléans (45), Limoges, (87), Poitiers (86), Cholet et Angers (49), Rennes (35)), et sur deux nappes souterraines. 29 substances ont été étudiées en fonction des données de consommation et le potentiel de toxicité pour les différentes classes pharmaceutiques (voir annexe 7). De plus six métabolites (issus de l'aspirine, du fénofibrate, du bézafibrate, deux de l'ibuprofène, et du naproxène) ont été pris en compte.

Tous les sites échantillonnés montrent la présence plus ou moins marquée de substances pharmaceutiques parmi celles de la liste étudiée. De 2 à 4 molécules ont été quantifiées dans les nappes alors que pour les rivières cela va de 14 à 22 avec une moyenne de 16,4 ng/L pour les molécules détectées. Deux composés n'ont jamais été retrouvés : la fluoxétine et le diazépam.

Dans les eaux de surface, les concentrations pour les composés varient de 0,1 à 814 ng/L. La somme des substances pharmaceutiques quantifiable est comprise entre 103 et 2230 ng/L. Il existe d'importantes variations selon les sites et les saisons de prélèvement. Cette variabilité de concentrations s'explique par les populations différentes en aval des stations d'échantillonnage et de part les variations de débits des cours d'eau selon les saisons.

La figure 14 présente la répartition des substances pharmaceutiques par grands groupes thérapeutiques (anti-inflammatoire, hypolipémiant et antipsychotique) et illustre des différences majeures entre les sites de prélèvement.

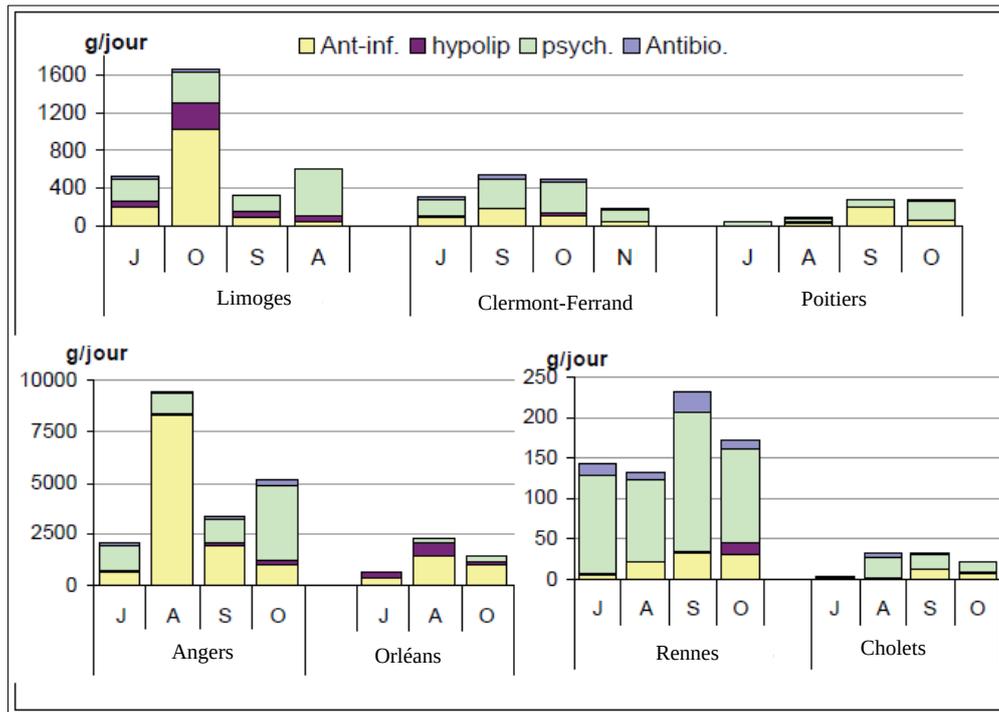


Figure 14 : Concentrations cumulées de 4 classes pharmacologiques dans les effluents de villes françaises (59)

Ainsi les différences relatives des concentrations entre les classes pharmacologiques ne sont pas figées dans le temps et l'espace. En effet, par exemple, les anti-inflammatoires peuvent ponctuellement occuper une grande place dans les rejets d'Angers en août, alors qu'à Rennes pendant cette même période, ce sont les psychotiques qui sont majoritaires. De même pour une même station, la place de certaines classes pharmacologiques peut varier dans le temps.

En s'intéressant aux métabolites, cette étude permet de confirmer l'intérêt de leur recherche sous leurs différentes formes. Pour exemple le fénofibrate n'était pas quantifiable si l'on s'intéresse uniquement à la molécule-mère. Son métabolite qui est la forme active de la molécule, s'est retrouvé quand à lui à des concentrations maximales avoisinant 200 ng/L.

Dans les eaux souterraines, beaucoup moins de molécules ont été retrouvées à des concentrations quantifiables. Dans les deux nappes analysées, seul le bromazépam (161 et 73 ng/L), la carbamazépine (23 ng/L), l'acide acétylsalicylique (43 et 30 ng/L) et l'oxazépam (3 ng/L) y ont été retrouvés à des concentrations notables. La concentration du bromazépam est toutefois dans les mêmes valeurs que celles retrouvées pour les eaux de surface. Cela laisse présumer une grande stabilité de ce composé après son introduction dans les systèmes aquatiques naturels.

Cette première étude met donc en évidence la présence de résidus pharmaceutiques en concentration non négligeable dans les eaux douces en France cependant celle-ci n'a pas réussi à faire le lien entre densité de population et concentration de produits pharmaceutiques dans les milieux afférents.

La deuxième étude menée par l'agence de l'eau Artois-Picardie (60) date de 2010 et s'est concentrée sur les cours d'eau du bassin Artois-Picardie. Les 54 substances analysées sont répertoriés dans l'annexe 8.

Dans les 20 stations échantillonnées, 8 médicaments ont été retrouvés dans des proportions quantifiables. Cependant ces résultats sont à nuancer car pour beaucoup de substances la limite de détection était trop élevée par rapport aux niveaux de concentrations habituellement retrouvés dans les eaux de surfaces. Les 8 substances retrouvées sont l'acide fénofibrique, l'aténolol, le diclofénac, l'érythromycine, la metformine, le propranolol, la carbamazépine et le sulfaméthoxazole. Elles ont été quantifiées à des concentrations allant de 0,02 à 7,6 µg/L. La carbamazépine a été le plus souvent quantifiée (17 fois) devant le diclofénac (14 fois) et le sulfaméthoxazole (10 fois) sur les 38 échantillonnages. Cette forte présence de carbamazépine s'explique par sa consommation élevée en France et aussi par sa résistance au traitement dans les STEP comme nous l'avons vu auparavant dans l'étude menée par AMPERES sur l'efficacité de celles-ci sur les résidus médicamenteux.

A partir des concentrations relevées et des débits de chaque rivière, les flux de substances médicamenteuses ont été calculés en g/jour. Ces résultats ont été mis en lien avec les données relatives à la population présente sur les bassins en amont des stations. Ainsi le tableau 4 indique les flux observés par rapport à la population globale du bassin versant.

Tableau 4 : Flux total de substances médicamenteuses par jour dans les effluents de différentes populations (60)

Flux total	Population globale estimée
< 30 g/j	< 100 000 habitants
entre 30 et 300 g/j	Entre 100 000 et 400 000 habitants
entre 300 g/j à 3 kg/j	> 600 000 habitants

Cette étude permet donc de mettre en avant un lien évident entre les flux de substances médicamenteuses présents dans les cours d'eau et la population des bassins versants. Ces flux peuvent aisément dépasser le kg/j quand la population du bassin versant est supérieure au million. Cependant certains paramètres ne sont pas pris en compte : comme la susceptibilité pour les composés de se déposer ou de s'adsorber sur les sédiments, de se dégrader...

La troisième étude (61) avait pour champ d'investigation tout le territoire national. En 2012 l'ONEMA a mené une campagne de prélèvement sur toute la métropole. Son investigation a porté sur les contaminants émergents dans les eaux françaises. Dans les eaux de surfaces 15 résidus médicamenteux ont été quantifiés, soit environ 73 % des pharmaceutiques recherchés. La liste des médicaments quantifiés avec leurs fréquences de quantification est disponible dans l'annexe 9. Les médicaments ainsi ciblés sont ceux qui, lors des études précédentes sur le territoire, n'étaient pas suivis ou avaient des limites de quantification trop élevées par rapport à leurs concentrations environnementales supposées.

Les résultats de cette campagne montrent que ces substances peu étudiées auparavant ont été trouvées à des taux de quantification assez significatifs. Ces substances non prioritaires sont donc aussi présentes dans notre environnement.

Les résidus de médicaments ont été également recherchés dans la matrice sédiment des cours d'eau. Sur la totalité des substances recherchées, 52 % ont été quantifiés au moins une fois dans la métropole mais aucune ne dépasse les 50 % de fréquence de quantification.

L'étude a comparé également les fréquences de quantification entre les plans d'eau et cours d'eau. Globalement dans la matrice eau, les résidus médicamenteux sont plus souvent détectés dans les cours d'eau que dans les plans d'eau et inversement pour la matrice sédiment.

Les concentrations les plus élevées ont été retrouvées pour l'oxazépam avec une valeur du pourcentile 95 de 0,98 µg/L sur l'ensemble des échantillons des cours d'eau. D'autres molécules dépassent le seuil de 0,1 µg/L : la carbamazépine, l'acide niflumique ou encore le kétoprofène.

Cette étude permet donc de nous rendre compte que beaucoup de molécules pharmaceutiques sont retrouvées dans l'environnement et pas seulement celles retrouvées en grandes quantités et qui sont le plus souvent explorées. En effet celles-ci sont détectées à conditions qu'elles soient recherchées et que les méthodes d'analyse soient assez sensibles.

En outre cette étude s'intéresse aussi à une notion que nous n'avons pas évoquée jusqu'ici. Il s'agit du dépassement des concentrations de substances maximum supposées sans risque pour l'environnement (Predicted No Effect Concentration = PNEC). Les valeurs des PNEC utilisées dans cette étude sont celles qui avaient servi pour l'exercice du Comité Expert Priorisation pour la sélection des substances pertinentes à surveiller dans les milieux aquatiques (62).

Or à des fréquences et dans des milieux différents, il a été répertorié des dépassements de PNEC pour plusieurs molécules. Dans les sédiments des cours d'eau par exemple,

l'amiodarone a été retrouvé à des concentrations qui dépassent sa PNEC très fréquemment de même que la diosgénine ou l'oxyclozanide. L'acide niflumique a été aussi retrouvé dans les cours d'eau à des valeurs supérieures à sa PNEC. Cela marque donc un risque avéré de ces rejets pour l'environnement.

Au niveau national la distribution géographique de ses contaminants peut être assez variée selon les bassins. Cependant certains médicaments sont dit omniprésents dans la matrice eau. C'est le cas pour l'acétazolamide, la carbamazépine, le kétoprofène, la lorazépam, la norethindrone, ofloxacine, oxazépam, sulfaméthoxazole et acide niflumique. Seulement trois substances ont été quantifiées dans l'ensemble des six bassins dans la matrice sédiment : il s'agit de l'amiodarone du diosgénine et de l'acide niflumique.

Cette étude nous permet de nous rendre compte que de nombreux médicaments sont concernés par les enjeux environnementaux de part leurs présences dans les cours et plans d'eau. De plus, leurs impacts peuvent être directs et à court terme de par leurs concentrations qui peuvent être retrouvées à des valeurs supérieures à leur PNEC.

II/ LA SANTE ENVIRONNEMENTALE ET LE PHARMACIEN

1. SANTE ENVIRONNEMENTALE EN FRANCE

1.1. Historique et définition

La définition de la santé fait partie de la constitution de l'OMS dès 1946. Elle est caractérisée par « un état de complet bien-être physique, mental et social et ne constitue pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité » (63) mais cependant il faut attendre 1994 pour qu'elle définisse la santé environnementale. Elle fut établit lors de la conférence d'Helsinki avec ces termes : « La santé environnementale comprend les aspects de la santé humaine, y compris la qualité de vie, qui sont déterminés par les facteurs physiques, chimiques, biologiques, sociaux, psychosociaux et esthétiques de notre environnement. Elle concerne également la politique et les pratiques de gestion, de résorption, de contrôle et de prévention des facteurs environnementaux susceptibles d'affecter la santé des générations actuelles et futures. »(64)

Il s'agit donc de prendre en compte l'ensemble des polluants de notre environnement car ils peuvent jouer un effet néfaste sur notre santé et/ou sur celle des générations futures. La pollution des eaux par des résidus médicamenteux en fait donc pleinement partie. De plus, outre l'impact sur l'espèce humaine, cela présente également un enjeu écologique majeur. Les deux sont également intimement liées par l'influence de l'une sur l'autre. Il serait donc inapproprié de traiter l'une sans l'autre voire même de les différencier. C'est d'ailleurs en ce sens, qu'à l'échelle internationale, le concept « One Health, One World » (65) a été lancé en 2004 et le concept « Planetary Health » (66) en 2015.

En France, dès 2004 la volonté des pouvoirs politiques est de faire de l'environnement un grand enjeu national. Cela se concrétise par l'ajout de la charte de l'environnement (67) à la constitution française (voir annexe 10).

Des articles comme « Chacun a le droit de vivre dans un environnement équilibré et respectueux de la santé. » ou « Toute personne a le devoir de prendre part à la préservation et à l'amélioration de l'environnement. » doivent avoir un écho encore plus particulier pour toutes personnes exerçant le métier de pharmacien.

1.2. Les Plans Nationaux Santé Environnement

1.2.1. Le PNSE 2004-2008 (68) (69)

Au début des années 2000, la population française prend de plus en plus conscience de l'impact de l'environnement sur la santé. Impulsé par l'OMS et la Commission Européenne, et devant l'état des lieux des différentes pollutions présentes dans l'environnement, la France met en œuvre son premier dispositif national afin d'améliorer l'évaluation et la gestion des risques liés aux pollutions environnementales.

Le premier plan national avait trois grands objectifs prioritaires :

- « - *Garantir un air et une eau de bonne qualité*
- *Prévenir les pathologies d'origines environnementales et notamment les cancers*
- *Mieux informer le public et protéger les populations sensibles (enfants et femmes enceintes) »*

La commission d'orientation servant de base à l'élaboration de ce plan nomme dans ces enjeux prioritaires la question de la qualité de l'eau par ces termes : « protéger les ressources en eau. On observe une dégradation continue de la qualité de l'eau dans le milieu naturel. Il faut accélérer les procédures de protection des captages et limiter les rejets polluants ».

Afin de répondre à cet enjeu le PNSE a mis en place sur la question de l'eau environnementale quatre actions :

- « *Améliorer la qualité de l'eau potable en préservant les captages d'eau potable des pollutions ponctuelles et diffuses »*

Cette action fait partie des prioritaires du plan et consiste à établir un périmètre de protection autour des zones de captages ainsi qu'améliorer la sécurité sanitaire des systèmes de distributions d'eau et le renforcement du contrôle des eaux distribuées.

- « *Limiter les pollutions des eaux et des sols dues aux pesticides et à certaines substances potentiellement dangereuses »*

La réglementation des produits phytosanitaires a été renforcée et des campagnes d'analyses des eaux ont été menées pour évaluer les risques liés à la présence des substances médicamenteuses humaines et vétérinaires, et des perturbateurs endocriniens entre autres.

(- « *Prévenir et réduire les risques spécifiques d'expositions au mercure en Guyane et aux pesticides en Guadeloupe et Martinique »*.

- « *Diminuer les risques sanitaires dus à la baignade »*)

D'autres actions de ce plan ne concernent pas directement la question de la qualité de l'eau mais la formation des professionnels de santé :

- « *Intégrer la dimension santé environnement dans les formations initiales »*

- « *Intégrer la dimension santé environnement dans la formation continue des professionnels de santé »*

Il s'agit là de solliciter les écoles des hautes études en santé publique, les universités, les agences spécialisées etc... pour qu'elles intègrent à leurs programmes les notions de santé environnementale et également de créer de nouveaux diplômes sur ce sujet.

A partir de ce plan national, plusieurs plans régionaux ont émergé afin de prendre en compte des objectifs plus localisés et de permettre de dispatcher les différentes missions parmi les collectivités territoriales concernées. Ainsi pour le Poitou Charentes la Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales, la Direction Régionale de l'Industrie, de la Recherche, et de l'Environnement, la Direction Régionale du Travail, de l'Emploi et de la Formation Professionnelle, la Direction Régionale de l'Équipement, la Direction Régionale de l'Environnement, la Direction Régionale de l'Agriculture et de la Forêt, le Secrétaire Générale des Affaires Régionales, le conseil régional et les conseils généraux ont été mobilisés lors du premier Plan Régional Santé Environnement (PRSE) de 2004 à 2008.

1.2.2. Le PNSE 2 2009-2013 (70)

Ce deuxième plan fait suite au Grenelle de l'environnement de 2007. Il est toutefois en continuité avec le premier plan. En effet il dresse tout d'abord un bilan de ce dernier. Plusieurs résultats concrets ont été obtenus grâce au premier plan comme par exemple : la réduction des émissions atmosphériques industrielles, la diminution de la prévalence de la légionellose, des enquêtes pour déterminer la qualité des airs intérieurs, l'impulsion d'autres plans gouvernementaux, la création de l'observatoire des résidus de pesticides, la protection de 75 % des captages d'eau.

Ce deuxième plan s'est articulé autour de deux grands axes :

- « *Réduire les expositions responsables de pathologie à fort impact sur la santé* »

Plusieurs objectifs ont été énoncés pour répondre à cet axe : réduire les émissions de particules dans l'air, réduire les émissions dans l'air et dans l'eau de six substances jugées particulièrement importantes au vu de leur toxicité et de l'exposition de la population (le benzène, les hydrocarbures polycycliques aromatiques, les polychlorobiphényles (PCB) et dioxines, l'arsenic, le mercure et les solvants chlorés), améliorer la qualité de l'air intérieur des bâtiments, réduire les expositions aux substances cancérigènes mutagènes et reprotoxiques en milieu de travail, développer des modes de transports respectueux pour la santé.

- « *Réduire les inégalités environnementales* »

Cet axe est quant à lui traité sous plusieurs angles. Tout d'abord il s'intéresse aux inégalités de sensibilité aux agents pathogènes en fonction de l'âge ; ensuite aux inégalités de sensibilité aux agents pathogènes en fonction de l'état de santé particulier de chacun ; puis aux inégalités liées au contexte socio-économique ; et enfin aux inégalités géographiques liées à l'inhomogénéité des altérations de l'environnement sur le territoire.

De la même façon que dans le premier plan de nombreuses actions concrètes (58) ont été impulsées, dont certaines ont également été reprises du premier plan. Voici la liste de celles qui concernent notre sujet :

(Action 5 : « *Réduire les rejets de substances toxiques dans l'air et dans l'eau* »)

Cette action ne vise que les substances toxiques prioritaires vues précédemment.

Action 18 : « *Mieux gérer les risques liés aux reprotoxiques et aux PE* »

Elle a pour objectif, entre autres, de mieux définir la caractère perturbateur endocrinien d'une substance.

Action 28 : « *Protéger de manière efficace la ressource aux échelles des périmètres de protections et des aires d'alimentation des captages* »

Action 29 : « *Réduire les apports de certaines substances dans le milieu aquatique* »

L'objectif de cette action est de limiter les apports des systèmes d'assainissements collectifs, ceux des installations industrielles et agricoles ainsi que ceux des particuliers et des collectivités. Dans cette action est également formulé le souhait de mieux connaître et réduire les résidus de médicaments humains et vétérinaires

Action 47 : « Améliorer la connaissance et réduire les risques liés aux rejets de médicaments dans l'environnement »

Le but de cette action est de synthétiser les connaissances disponibles ainsi qu'en développer de nouvelles afin d'évaluer les risques et d'établir une liste de substances prioritaires. Elle a également approuvé la poursuite de l'intégration de l'impact environnemental dans l'établissement du dossier d'autorisation nationale de mise sur le marché de médicaments (AMM). La réalisation de dispositifs performants de récupération des déchets par les différentes filières pharmaceutiques (industriels, officinaux, grossistes) a également été financée dans cette action ainsi que la sensibilisation des professionnels de santé à produire le moins possible de rejets médicamenteux lorsque cela est possible.

- La directive 2001/83/CE de l'Union Européenne exige que l'impact environnementale soit pris en compte dans l'obtention de l'AMM dans ces pays membres dès 2001. Cependant ce n'est qu'en 2006 que l'European Medicines Agency publie le guide (71) pour réaliser l'évaluation de ces risques pour toutes nouvelles demandes d'AMM de produits pharmaceutiques à usages humains. Cette obligation n'est pas rétroactive et ne concerne pas (en général) les génériques. Cette évaluation se réalise en 2 étapes : une première détermine l'exposition environnementale (pour cela on étudie la Predicted Environmental Concentration (PEC) et le Persistence Bioaccumulation et Toxicité (PBT) (notion détaillée après)) puis une seconde si nécessaire ordonne une évaluation des effets.

Les données ainsi produites ne sont malheureusement pas accessibles et restent confidentielles. De plus on peut déplorer que le risque environnemental ne soit jamais pris en compte dans l'établissement de la balance bénéfique/risque. Cependant si des risques potentiels pour l'environnement sont signalés les mesures à mettre en place sont notifiées dans le résumé des caractéristiques du produit et la notice d'information.(72) (73)

Les deux actions suivantes font directement suite à celles du premier plan sur la formation : *Action 55 : « Développer la formation en santé environnement travail des professionnels de santé »*

Il s'agit de mettre en place des modules spécifiques sur la santé environnement travail.

Actions 56 : « Développer la formation en santé de l'environnement et du travail dans l'enseignement supérieur et technique »

Ici, il est question de faire un état des lieux des formations déjà mises en place et de modifier ce panel en fonction des besoins du moment.

La France avait mobilisé un budget de 494,05 millions d'euros pour l'ensemble du plan sur la période 2009-2013.

Le PNSE 2 a également eu ses déclinaisons régionales. En Poitou-Charentes le PRSE 2 (74), sur le thème de l'eau, a mené 6 actions. Une d'entre elles propose de développer un programme de recherche sur les substances médicamenteuses et perturbateurs endocriniens. Malgré un degré de priorité maximal, l'objectif d'évaluer l'efficacité des filières de traitement vis-à-vis des substances médicamenteuses et PE a cependant été très peu financé par la région Poitou-Charentes. Dans ce PRSE est également rappelé la volonté de formation des professionnels de santé à tous les niveaux.

1.2.3. Le PNSE 3 2015-2019 (75)

Ce 3ème plan s'appuie bien évidemment sur les précédents mais aussi intègre de nouvelles notions comme plus particulièrement celle de l'exposome. Ce concept désigne l'ensemble des expositions à des facteurs environnementaux subis par un organisme humain tout au long de sa vie. Cela a pour but de vouloir traiter les expositions dans son ensemble et non pas par petits groupes séparés, par milieu ou par pathologie. Il s'agit donc ici de prendre en compte l'ensemble des facteurs environnementaux influençant l'état de santé d'un être humain et ceux dans tous les milieux possibles afin d'avoir une approche globale de toutes les sources susceptibles d'altérer l'état de santé d'un individu tout au long de sa vie. A la complexité de cette exposition s'ajoute celle d'évaluer les éventuelles interactions entre tous les polluants.

Quatre grandes catégories d'enjeux prioritaires ont été mises en place dans ce plan afin de réduire autant que possible les impacts environnementaux sur la santé et de permettre à chacun de vivre dans un environnement favorable :

- « des enjeux de santé posés par les pathologies en lien avec l'environnement »
- « des enjeux de connaissance des expositions et des leviers d'action »
- « des enjeux de recherche en santé environnement »
- « des enjeux pour les actions territoriales, l'information, la communication et la formation »

A l'intérieur de ces catégories plusieurs actions concernent particulièrement notre sujet :

Action 13 : « Acquérir des moyens d'identifier le caractère PE des substances chimiques »

Action 14 : « Évaluer de manière plus précise et ciblée, le danger et l'exposition des populations et de l'environnement à certaines substances PE pour mieux les gérer. »

Cela se concrétise par l'analyse d'au moins 8 substances par l'ANSES et ANSM.

(Action 32 : « Surveiller les substances émergentes prioritaires dans les milieux aquatiques et les captages d'eau destinés à la consommation humaine »)

Action 53 : « Élaborer un nouveau plan micropolluants »

Il s'agit ici au contraire des précédents plans, d'élaborer un plan entier destiné à la question des micropolluants dont les résidus pharmaceutiques.

Action 54 : « Mieux prendre en compte le caractère PE dans la définition des valeurs guides environnementales pour les micropolluants qui sont aussi PE dans les milieux aquatiques »

Action 56 : « Mettre en œuvre la protection des captages utilisés pour l'alimentation en eau potable contre les pollutions accidentelles et les pollutions diffuses »

Cette action fait directement suite à l'action 28 du PNSE 2. Elle a pour but d'augmenter le nombre de captages protégés ainsi que leurs aires d'alimentation.

Action 57 : « Élaborer un plan d'action national sur l'assainissement non collectif »

Action 69 : « Soutenir l'adoption d'une définition et de critères réglementaires européens sur les PE. Contribuer à la réalisation de l'étude d'impact par la Commission Européenne »

Action 82 : « Pérenniser et soutenir le programme national de recherche sur les PE »

Action 104 : « Analyser en détails les programmes de formation, tant initiale que continue, des publics visés dans le PNSE 1 et PNSE 2 et compléter les dispositions existantes »

Action 105 : « Mutualiser les expériences régionales en matière de formation initiale et continue en santé environnement »

Ces deux dernières actions ont but d'améliorer la formation notamment des professionnels de santé sur la santé environnementale afin qu'ils soient des acteurs de plus en plus avertis sur ces questions.

En outre il ajoute 2 autres actions qui visent directement le grand public ce qui n'avait jamais été spécifiquement décrit jusqu'alors. Deux publics sont visés à travers ces deux actions : les élèves (enfants jusqu'au lycée) ainsi que les citoyens.

Action 106 : « Poursuivre les efforts en matière d'éducation en santé environnementale »

Action 107 : « Faciliter l'information de l'ensemble des citoyens sur les thèmes liés à la santé environnementale... »

De part la succession de ces plans et de leurs contenus, on remarque que la santé environnementale prend une place de plus en plus importante dans les préoccupations des pouvoirs politiques ainsi que dans celles des français. En effet les plans sont de plus en plus longs, avec de plus en plus d'actions précises et même l'élaboration de plan parallèle pour certaines parties. Cela peut aussi marquer les éventuels échecs des plans précédents de part la reconduite d'actions.

La Nouvelle Aquitaine a également mis en place son PRSE 3 qui découle de ce dernier plan national. Il a été lancé le 17 juillet et couvre la période 2017-2021. 21 actions se déclinent selon 5 grands objectifs qui sont :

- « *Agir sur les pesticides et les risques émergents qui progressent* »
- « *Promouvoir un environnement favorable à la santé et adapté aux caractéristiques du territoire* »
- « *Améliorer la qualité de l'eau potable et l'accès à une alimentation saine et durable* »
- « *Protéger la santé des femmes enceintes, des jeunes enfants et des jeunes* »
- « *Permettre à chacun d'être acteur de sa santé* »

Ainsi quelques mesures concrètes ont été mis en place en lien avec notre sujet comme des appels à projet de recherche afin d'améliorer la connaissance sur la PE, continuer et étendre la protection des points de captage en eau potable, et un accent tout particulier sur la formation des professionnels de santé ou encore du grand public.

Cependant dans ce nouveau plan la question des résidus médicamenteux présents dans l'eau n'est traitée directement dans aucune mesure mais ce sujet est traité spécifiquement dans d'autres plans nationaux.

1.3. Les plans nationaux spécifiques aux résidus médicamenteux

Des plans spécifiques sur la présence de résidus dans les eaux ont été mis en place, parallèlement et en lien avec les plans nationaux santé environnement. Ils sont pilotés par les ministères chargés de la santé et les ministères chargés de l'écologie.

1.3.1. Le Plan National sur les Résidus de Médicaments dans les eaux (PNRM) 2010-2015 (76) (77)

Le PNRM s'inscrit directement dans le PNSE 2. C'est le premier plan qui s'intéresse entièrement à la question de ces résidus et qui répond à une attente sociétale de plus en plus présente. Ce plan avait pour principal but d'anticiper les éventuels risques que pourraient engendrer cette pollution particulière. Afin d'atteindre cet objectif, plusieurs actions ont été mises en place afin d'évaluer les risques environnementaux et sanitaires, les gérer et enfin renforcer et structurer la recherche sur ce sujet.

L'une des réalisations mise en avant lors de l'élaboration du plan, est la sélection et une hiérarchisation des molécules et métabolites sur lesquels doivent être engagés les différents programmes au niveau national et international. Cependant le groupe d'appui scientifique n'a pu réaliser cette liste car trop de données étaient manquantes.

Néanmoins de nombreuses études sur le terrain ont pu être initiées. Beaucoup d'entre elles font parties de celles qui ont été nommées dans les chapitres précédents. Elles ont permis de faire un état des lieux, et de prendre la mesure de cette pollution. Une fois ces études menées, de nombreux points de surveillances ont été créés sur le territoire.

Un autre axe prioritaire a été de sensibiliser la communauté scientifique afin de faire avancer les recherches sur ce sujet. Pour notamment permettre d'évaluer les éventuels risques pour l'homme et pour l'environnement. L'augmentation du nombre d'études sur les différents aspects de cette problématique depuis l'initiation de ce plan est un marqueur d'une certaine réussite.

1.3.2. Le plan micropolluants 2016-2021 pour préserver la qualité des eaux et la biodiversité (78)

Ce dernier dispositif permet de poursuivre les actions de 3 plans différents : le plan national de lutte contre les PCB, le plan national sur les micropolluants et le PNRM. Ce plan fait partie intégrante du PNSE 3 dont plusieurs actions se superposent.

Il y est d'abord dressé un bilan des plans précédents. Le PNRM a permis tout particulièrement l'amélioration des connaissances sur la présence des résidus. Il est aussi établi aujourd'hui que la contamination est faible dans les eaux de consommation humaine. Cependant on ne connaît pas l'influence de ces très faibles concentrations sur la santé humaine compte tenu des propriétés PE des résidus de certains médicaments. De plus des efforts auprès des professionnels de santé et du grand public doit être fait pour les informer et ainsi limiter les rejets.

Tout comme dans les plans précédents, il est pointé le manque de disponibilités et de partages de données ainsi que le manque de performances analytiques afin de pouvoir prioriser, évaluer les risques environnementaux et sanitaires ou suivre les molécules dans les eaux et milieux aquatiques.

Parmi les nombreuses actions mises en place, ce plan veut promouvoir l'application du guide relatif à la bonne gestion des déchets issus de médicaments et des déchets liquides dans les établissements de santé et médico-sociaux (79) (*action 2*). Ce guide préconise notamment de mettre en place plusieurs filières pour les différents Déchets Issus des MEDicaments (DIMED) afin de maîtriser la gestion de leurs circuits d'élimination.

- Les DIMED sont composés de différentes catégories de déchets. Certains sont des déchets d'activités de soins à risques infectieux (DASRI), des médicaments cytotoxiques et cytostatiques, des notices et conditionnements secondaires ou tertiaires, des déchets issus d'essais cliniques et des radiopharmaceutiques. Ces différentes catégories ont toutes leurs propres filières de traitement bien définies et encadrées (à condition bien sûr qu'elles soient mises en place dans les différents établissements de santé comme l'exige le législateur).

Cependant certains DIMED comme les Médicaments Non Utilisés (MNU), les médicaments devenus impropres à l'usage auquel ils sont destinés, les matières premières non cancérogènes, mutagènes ou reprotoxiques, les stupéfiants une fois dénaturés, les conditionnements primaires vides ne sont pris en charge par aucun dispositif permettant leurs éliminations dans de bonnes conditions dans les établissements de santé. Le guide propose donc de mettre en place un circuit d'élimination spécifique pour l'ensemble de ces déchets : la filière DIMED hors cytotoxique et hors cytostatique. Elle serait gérée par les pharmacies à usage interne ou les pharmacies d'officine fournisseuses des établissements de santé. Ce circuit doit être bien sûr bien défini et structuré pour éviter toute perte.

Ce plan propose aussi d'évaluer cette prise en charge des MNU et autres DIMED dans les différents établissements de santé par la Direction Générale de la Santé et la Direction Générale de la Prévention des Risques (*action 7*)

D'autres pistes sont aussi évoquées comme celle de l'initiative suédoise (*action 9*) qui propose de classer les substances actives en fonction de leur impact sur l'environnement. Il s'agit ici de s'appuyer sur l'indice Persistent Bioaccumulative and Toxic (PBT) (80). Cet indice prend en compte la persistance de la molécule dans le milieu aquatique, la bioaccumulation dans les organismes aquatiques et la toxicité au regard des organismes aquatiques. Chaque critère est noté de 0 à 3 puis ils sont additionnés pour obtenir une valeur qui varie de 0 à 9. 0 étant la valeur pour une molécule la plus vertueuse pour l'environnement et 9 une molécule avec un très fort impact. Cela permet de créer un outil pour les prescripteurs afin qu'ils puissent choisir les molécules les plus respectueuses de l'environnement lors de la prescription. Cet indice est très prometteur et tend à être de plus en plus utilisé.

Dans l'*action 31* il est rappelé l'importance du partage de données sur les dangers et l'exposition des résidus de médicaments humains et vétérinaires dans les eaux. Pour cela il est indispensable de travailler avec les entreprises du médicament et les agences chargées de l'évaluation et de l'autorisation des médicaments.

Outre les aspects qui concernent directement les résidus médicamenteux dans l'environnement il est aussi voulu dans ce plan et en continuité avec les précédents, une plus grande communication auprès des professionnels de santé, du grand public et des collectivités sur l'état des eaux, sur la sensibilisation de la problématique des micropolluants et inciter aux changements des comportements et ceux grâce notamment à la diffusion de guide (*action 12, 13, 14*).

2. LA LOI HOPITAL, PATIENT, SANTE ET TERRITOIRE (HPST) (81) (82)

La loi portant sur la réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et au territoire, dite aussi loi HPST est une modification du code de la santé sur de nombreux points et qui a pour but d'améliorer et de préserver le système de santé français.

Le principal objectif de la loi HPST est de remettre le patient au centre du système de soin. Elle n'est pas un projet de financement mais de réorganisation sanitaire. Elle a pour but de mettre une offre de soin graduée de qualité, accessible à tous, satisfaisante à l'ensemble des besoins de santé.

Ce texte de loi a été adopté le 23 juin 2009 par l'Assemblée Nationale et le 24 juin par le Sénat. Il a été promulgué le 21 juillet 2009 et publié au journal officiel du 22 juillet.

2.1. Son contenu

Cette réforme est divisée en 4 parties qui se nomment :

- « la modernisation des établissements de santé »
- « l'amélioration de l'accès à des soins de qualité »
- « la prévention et la santé publique »
- « l'organisation territoriale du système de santé »

2.1.1. La modernisation des établissements de santé

Cette partie a pour but de renforcer les missions du service public des établissements de santé, de leur fonctionnement et de mieux les organiser tout en favorisant la mise en place de coopération sur leur territoire. Les établissements doivent améliorer la prise en charge des patients avec une meilleure qualité et sécurité tout en permettant la plus grande transparence possible.

Les objectifs principaux qui composent ce titre sont :

- l'amélioration du fonctionnement des établissements
- l'amélioration de la qualité de la prise en charge et de la sécurité des soins
- l'amélioration des outils de coopérations entre les établissements
- l'amélioration de la performance des établissements

2.1.2. L'amélioration de l'accès à des soins de qualité

Cette partie a pour but de permettre à chacun d'entre nous d'avoir accès à des soins de qualité et cela pour l'ensemble des soins qu'un individu peut éventuellement avoir besoin au cours de son existence. La loi HPST dans ce chapitre a pour objectif de rendre cela possible dans l'ensemble du territoire mais en préservant toute fois la liberté d'installation des professionnels libéraux. Cependant des bourses ont été mises en place pour inciter les

professionnels de santé à s'installer dans les zones les moins desservies en terme d'accès au soin.

Cela passe aussi par une meilleure organisation de l'offre de soin et donc de nouvelles missions attribuées aux professionnels de santé dont le pharmacien d'officine.

Dans cet objectif, la loi HPST recadre la formation médicale continue en la renommant développement professionnel continu mais surtout en la recentrant sur la pratique en identifiant des objectifs précis et en rationalisant son financement.

Ce texte veut aussi faciliter la coopération entre professionnels avec la possibilité de délégations des tâches entre eux mais aussi la définition du cadre juridique de la télémédecine.

2.1.3. La prévention et la santé publique

Cette partie a permis la mise en place principalement de l'éducation thérapeutique en la plaçant au centre de la prévention. En effet l'éducation thérapeutique a été définie comme priorité nationale. Elle a pour objectif de donner une plus grande responsabilité au patient vivant avec une maladie chronique (tout en n'oubliant pas les pathologies aiguës).

Il est nécessaire ici de bien définir l'éducation thérapeutique car il s'agit du principal point développé et mis en place dans cette partie de la HPST.

« L'éducation thérapeutique du patient a pour but de former les patients à l'autogestion, à l'adaptation du traitement à leur propre maladie chronique, et à leur permettre de faire face au suivi quotidien. » selon l'OMS (83). Elle permet une meilleure prise en charge de la pathologie grâce à une autogestion efficace du patient vis-à-vis de sa maladie. Cette autogestion efficace permet aussi d'accroître la qualité des soins qu'un professionnel de santé pourrait apporter auprès du patient car ce dernier a une meilleure compréhension du traitement et donc une meilleure adhésion à celui-ci. L'éducation thérapeutique doit permettre également au patient de gérer son traitement et de prévenir les complications, tout en maintenant ou améliorant leur qualité de vie. Enfin elle doit apporter des effets thérapeutiques complémentaires par rapport aux éventuelles autres interventions (pharmacologiques, kinésithérapie, etc).

De surcroît, ce point a pour objectif de diminuer l'impact de certains facteurs de risque sur l'apparition de certaines maladies chroniques comme le cancer. Les principaux facteurs de risques qui ont été pris en compte dans cette loi sont l'alcool et la tabac.

En effet elle a permis la mise en place d'un contrôle plus rigoureux sur la vente de ces produits avec une interdiction stricte de vente auprès des mineurs. Plus précisément sur l'alcool, la loi HPST a institué un encadrement des différents modes de ventes en pleine expansion (« open bar », « happy hours », livraison à domicile, publicité sur internet, etc).

Le 3e titre de la loi HPST a permis également de vouloir mettre en avant le rôle primordial de la prévention par le biais de plusieurs mesures prioritaires qui visent à favoriser la protection de l'environnement ainsi que la protection des femmes, de populations vulnérables et la lutte contre l'obésité.

2.1.4. L'organisation territoriale du système de santé

C'est à partir de ce texte qu'a eu lieu le plus grand changement en terme de fonctionnement de notre système de santé ainsi que son organisation régionale.

En effet il a été créé les Agences Régionales de Santé qui ont permis de regrouper 7 agences qui existaient auparavant et ainsi mettre un terme au cloisonnement des compétences et des autorités publiques en matières d'administration de la santé des régions.

Ainsi voici les 7 agences qui ont fusionnées :

- les agences régionales de l'hospitalisation
- la direction départementale des affaires sanitaires et sociales
- la direction régionale des affaires sanitaires et sociales
- les unions régionales des caisses d'assurances maladies
- les groupements régionaux de santé publique
- les missions régionales de santé
- les caisses régionales d'assurances maladies

Les principales missions des ARS sont la mise en place des objectifs évoqués dans les différentes parties décrites avant, pour permettre l'amélioration de la santé de la population et d'augmenter l'efficacité du système avec les moyens dont dispose chaque territoire. Ainsi tout cela est piloté directement par le ministre chargé de la santé.

Il a été également créé grâce à cette loi les Unions Régionales des Professionnels de Santé (URPS) rassemblant pour chaque profession les représentants des professionnels de santé exerçant à titre libéral. A titre d'exemple il a été créé l'URPS des pharmaciens de la Nouvelle Aquitaine dont les principales missions sont :

« - Analyse et étude relatives au fonctionnement du système de santé, à l'exercice libéral de la médecine, à l'épidémiologie ainsi qu'à l'évaluation des besoins médicaux

- Évaluation des comportements et des pratiques professionnelles en vue de la qualité des soins

- Organisation et régulation du système de santé
- Prévention et actions de santé publique
- Coordination avec les autres professionnels de santé
- Information et formation des pharmaciens et des usagers »(84)

2.2. La loi HPST et le pharmacien d'officine (85)

Cette loi précise les missions qui sont affectées au pharmacien dans l'exercice de leur fonction.

Ces missions sont énumérées dans l'article 38 du titre 2 (86) :

- « - contribuent aux soins de premier recours
- participent à la coopération entre professionnel de santé
- participent à la mission de service public
- concourent aux actions de veille et de protection sanitaire organisées par les autorités de santé
- peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement des patients
- peuvent assurer la fonction de pharmacien référent pour un établissement d'hébergement pour personne adulte dépendante sans pharmacie à usage intérieur
- peuvent proposer des conseils et prestations destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes »

Les « soins de premier recours » sont définie dans l'article L.1411-11 :

Ces soins comprennent :

- « - la prévention, le dépistage, le diagnostic, le traitement et le suivi des patients
- la dispensation des médicaments, produits et dispositifs médicaux, le conseil pharmaceutique
- l'orientation dans le système de soins et le secteur médico-social
- l'éducation par la santé »

A partir de ces missions bien définies, on peut clairement placer le pharmacien dans le système de santé et entrevoir toutes les possibilités qu'il peut saisir pour faire évoluer son activité. Les missions « participent à la mission de service public », « concourent aux actions de veille et de protection sanitaire », « l'éducation par la santé » offrent au pharmacien l'occasion de saisir le problème des résidus médicamenteux afin que celui-ci occupe une place plus importante dans son travail au quotidien. Il peut notamment s'appuyer sur l'éducation thérapeutique pour faire passer plus facilement ces messages sur la préservation de l'environnement auprès des patients.

3. SANTÉ ENVIRONNEMENTALE ET LA LOI HPST : LE RÔLE IMPORTANT DU PHARMACIEN

Les différents plans environnementaux et la loi HPST font du pharmacien d'officine un acteur important dans l'évolution des comportements en lien avec la problématique des résidus médicamenteux.

En effet, depuis le début des plans, un manque d'information sur les sujets environnementaux du grand public et des professionnels de santé est toujours déploré. Or la loi HPST confère au pharmacien la mission d'éducation des populations à la santé (environnementale). C'est donc à lui d'expliquer les enjeux liés à la santé environnementale pour que la majorité de la population adopte des gestes et habitudes qui permettent la préservation de notre environnement et soit mobilisée pour cela.

De plus le pharmacien est le professionnel de santé qui est le spécialiste des médicaments. Donc de par ses connaissances, son rôle de dispensateur de conseils et également d'éducation thérapeutique, c'est à lui de se préoccuper du devenir de tous les déchets issus des médicaments. Il est le plus à même des professionnels santé pour agir auprès des populations sur ce sujet.

Enfin le pharmacien est le professionnel de santé le plus en contact avec le grand public. En effet de part sa place dans le système de santé français c'est lui qui voit le plus de populations différentes et qui voit un individu donné le plus fréquemment. Il est donc le mieux placé pour transmettre des messages d'utilité publique et faire en sorte qu'ils aient une grande résonance dans la population.

De part les préoccupations nationales, les missions qui lui sont confiées, ses connaissances, sa place dans le système de soin français, le pharmacien d'officine est l'un des acteurs principaux et indispensables sur la problématique des résidus médicamenteux dans l'environnement.

4. LA SANTE ENVIRONNEMENTALE ET LA POPULATION

4.1. Relation entre la population et la santé environnementale

Afin de préparer l'établissement du 3^e PRSE, la région Aquitaine-Limousin-Poitou-Charentes (Nouvelle-Aquitaine) a mis en place une enquête (87) visant à déterminer les comportements, les pratiques, les connaissances, les attitudes et les perceptions vis-à-vis de la santé environnementale. Ce baromètre, publié en 2016, exprime tout d'abord un intérêt de la population régionale sur ce sujet d'au moins 8, sur une échelle de 1 à 10, pour près de la moitié des personnes exprimées (48 %). 43 % de la population interrogée pensent que leur environnement habituel a des effets néfastes (un peu ou beaucoup) pour leur santé. Ces chiffres montrent que la préservation de l'environnement est un enjeu qui a une résonance dans la population.

Les sources d'information pour la population sont multiples (figure 15). La plus utilisée est constituée des médias « traditionnels » (presses, radio, télé). Les professionnels de santé représentent un peu moins de 20 % de ces sources. Chaque personne utilise en moyenne 1,5 source d'information mais près de 40 % de la population s'informent exclusivement par les médias « traditionnels ».

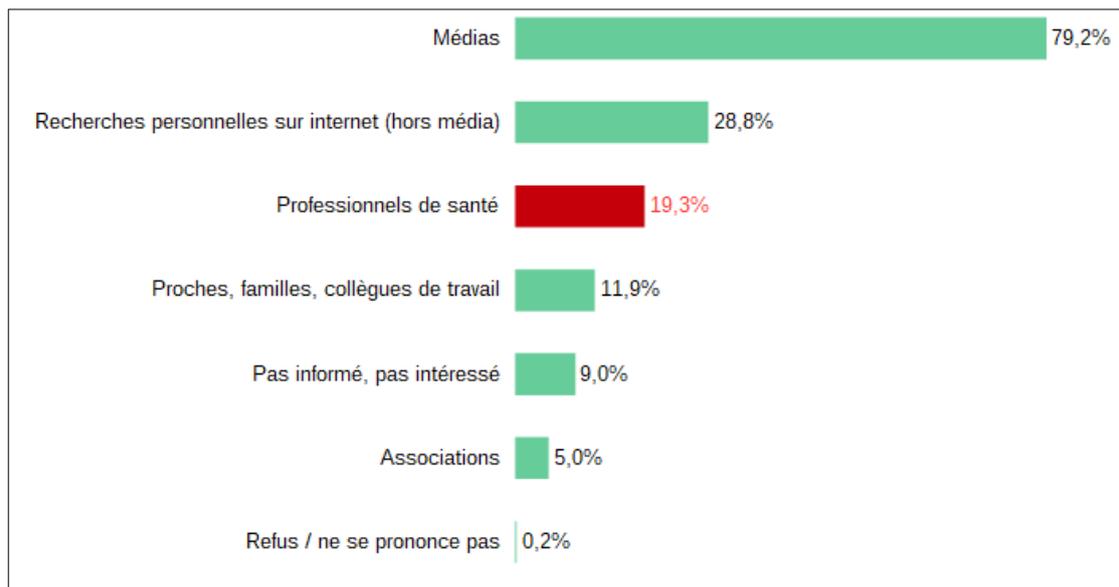


Figure 15 : Sources d'information en santé environnementale pour la population de la région Nouvelle Aquitaine (87)

Le résultat le plus marquant dans cette étude se porte sur l'attente envers les professionnels de santé (figure 16). En effet la population sondée exprime une forte attente envers eux pour les informer sur ce sujet. Près de 30 % de la population les désignent comme les acteurs les mieux placés, devant les services de l'état puis les enseignants-chercheurs. Ce chiffre monte même jusqu'à 70 %, si l'on additionne toutes les personnes qui ont mis les professionnels de santé parmi les trois acteurs les mieux placés.

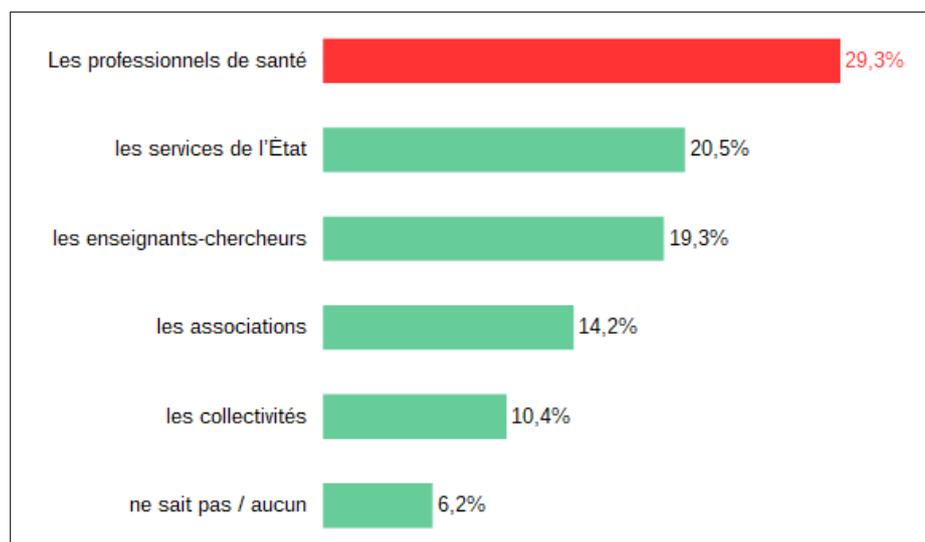


Figure 16 : Proportions de personnes dans la région Nouvelle Aquitaine selon l'acteur le mieux placé pour diffuser les informations de santé environnementale (87)

Parmi les personnes qui sont soucieuses de la santé environnementale, un grand nombre d'entre elles (23,8 %) exprime que le défaut d'information est le principal frein à une meilleure prise en compte de l'ensemble de la population à la question de la santé environnementale. De plus 25,2 % des personnes interrogées placent l'action de « renforcer l'information en santé environnementale pour que chacun devienne acteur de sa santé » comme la plus importante juste derrière « lutter contre la pollution » (44,5 %). (Les 2 autres étant « faire avancer la recherche sur les nouveaux risques » et « lutter contre les inégalités en santé-environnement »)

L'ensemble des chiffres exprimés ci-dessus montre bien l'attente toute particulière de la population sur les problèmes de santé environnementale et des informations venant des professionnels de santé. Le pharmacien est donc attendu tout particulièrement sur le médicament et la santé environnementale et donc sur le sujets des résidus présent dans l'environnement.

4.2. Perception de la problématique des résidus médicamenteux

Les données présentées dans les figures 17 à 20 sont issues d'une étude sociologique d'avril 2015 présentée par Limoges Métropoles (88). Cette étude s'est déroulée sur les 19 communes de l'agglomération de Limoges et avait pour but de faire un état des lieux sur « la manière dont les acteurs impliqués dans le cycle de vie des médicaments appréhendent les problématiques de l'eau et quelles sont leurs représentations culturelles, sociales ou imaginaires liées aux résidus médicamenteux et à leur présence dans les eaux »

4.2.1. Par l'ensemble de la population

Des questionnaires différents ont été soumis à différents acteurs : Les prescripteurs, les dispensateurs et les habitants.

Les prescripteurs : seulement 40 médecins ont répondu au questionnaire sur 303 sollicités.

Les dispensateurs : seulement 18 pharmaciens ont répondu sur les 89 sollicités.

Les habitants : ce sont des personnes de la métropole qui ont été sollicitées à travers différents moyens de communication (flyers, articles dans presse locale, affiches...) et qui ont répondu de manière spontanée et volontaire à un questionnaire en ligne. Ainsi 402 personnes ont répondu au questionnaire avec une grande majorité d'étudiants (près de 49 %)

Tout d'abord parmi les acteurs interrogés, une grande majorité a conscience que les médicaments rejetés dans l'environnement ont un impact sur la faune et la flore. Les habitants et les médecins estiment même dans une majorité que cela à un fort impact alors que cet avis est plus contrasté chez les pharmaciens. En effet 50 % de ces derniers estiment que les résidus ont un fort impact, alors que 38 % un faible et même 6 % pensent qu'ils n'ont aucune conséquence (figure 17).

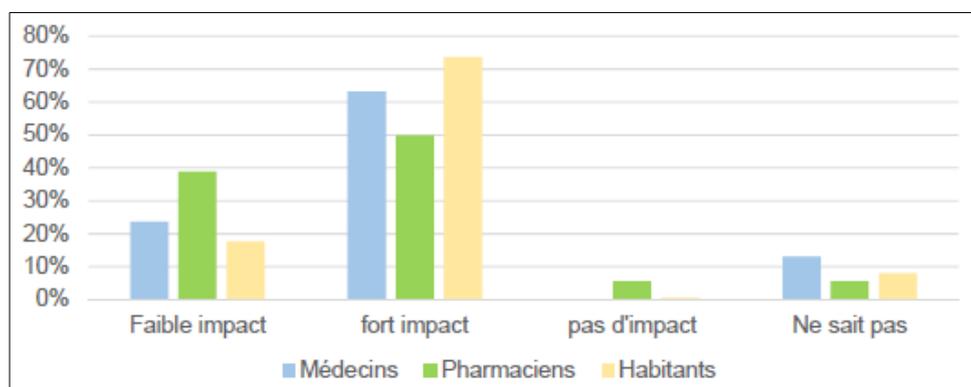


Figure 17 : Estimation de l'impact des résidus médicamenteux dans l'environnement par les différents acteurs (88)

Cette prise de conscience est confirmée dans la figure 18 puisqu'une grande majorité des sondés estime la présence de résidus médicamenteux dans l'environnement « très préoccupant » ou « préoccupant ».

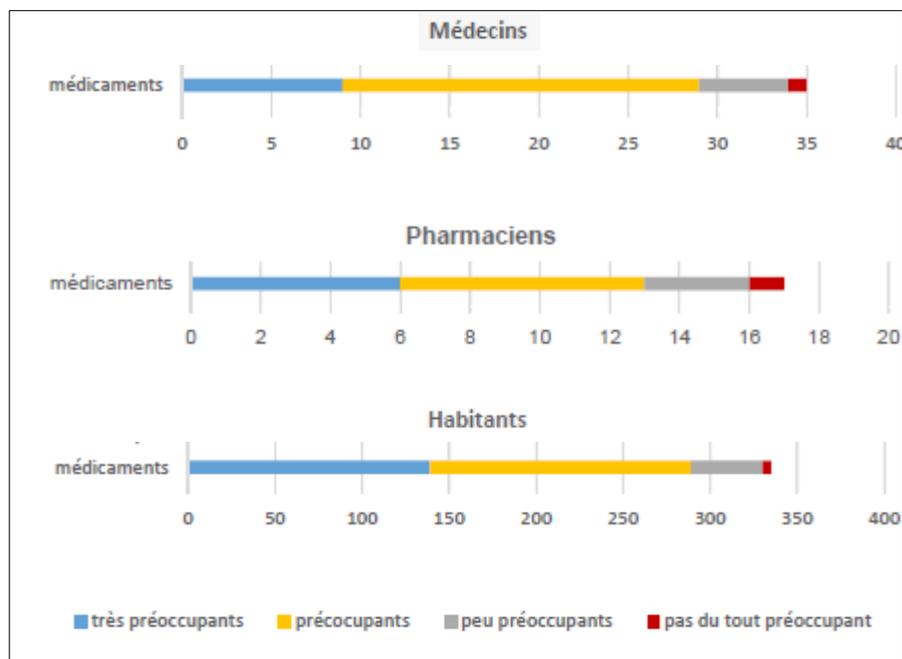


Figure 18 : Importance de la question des résidus médicamenteux dans l'environnement pour les différents acteurs (88)

Lorsqu'il s'agit de préciser ces impacts, les réponses données sont assez hétérogènes avec une prédominance cependant pour la « perturbation de la reproduction » et ceux pour tous les acteurs (figure19)

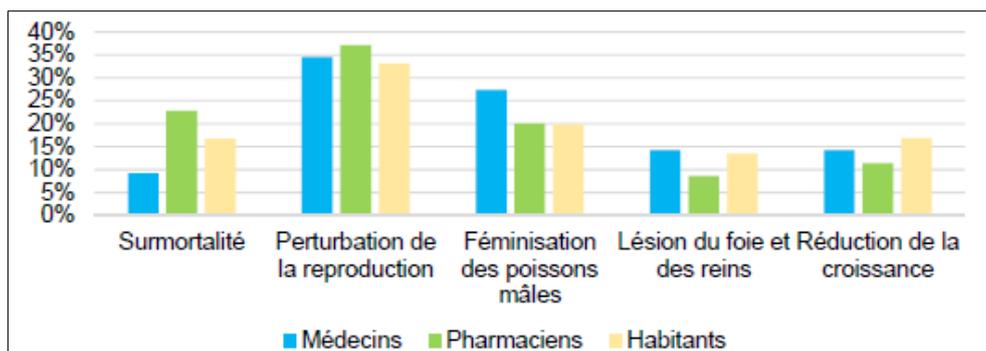


Figure 19 : Principaux impacts des résidus médicamenteux dans l'environnement selon les différents acteurs (88)

Enfin il a été demandé aux participants s'ils connaissaient la problématique des résidus médicamenteux (figure 20). Le plus marquant dans ces résultats est le pourcentage (aussi faible soit-il) de médecins et de pharmaciens déclarant n'avoir jamais entendu parler de cette problématique. De plus, les sources de leurs connaissances sur ce sujet sont souvent, pour les professionnels de santé, autres que celles issues de leurs métiers (école, formation...).

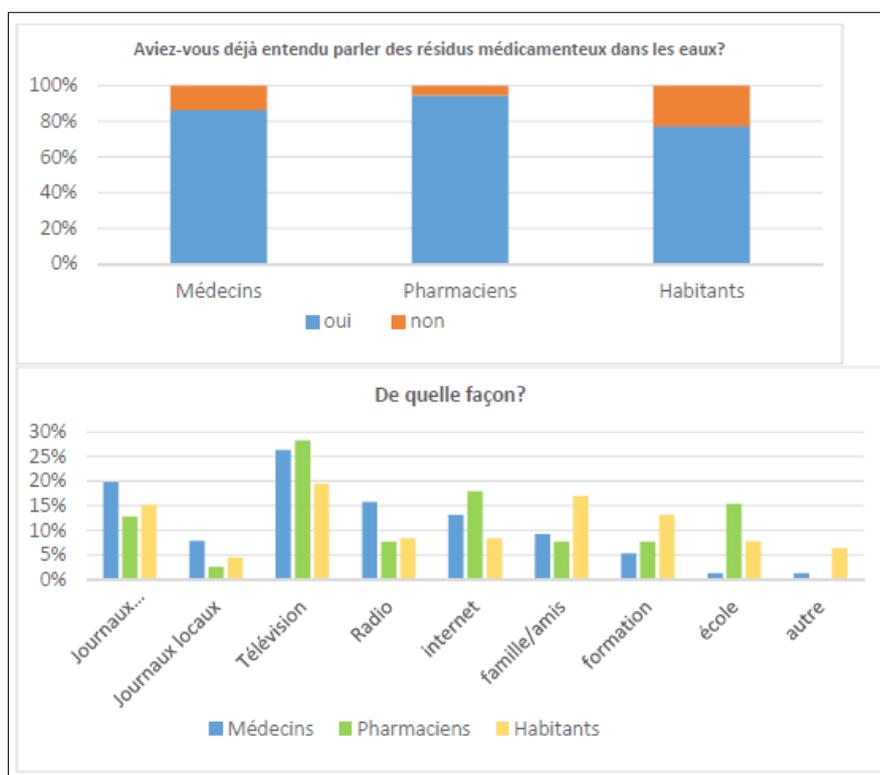


Figure 20 : Connaissances et sources des informations sur les résidus médicamenteux (88)

Lorsque que l'on interroge les habitants sur leur niveau d'information sur les médicaments et le cycle de l'eau, ceux-ci se sentent dans une grande majorité informés : 75 % se disent « bien informés » ou « plutôt bien informés ». Cependant les professionnels de santé soulignent au contraire une méconnaissance des habitants sur ce sujet alors qu'ils sont parmi les principaux acteurs de la diffusion de l'éducation à la santé et à l'environnement. Cette contradiction souligne la nécessité d'améliorer la communication et les informations sur ce sujet.

4.2.2. Par les pharmaciens d'officine

Tout d'abord, on peut déplorer dans la région de Limoges que seulement 28 % des pharmaciens interrogés disent avoir été formés sur l'impact environnemental des médicaments. En effet 67 % disent ne pas avoir été formés et 5 % ne le sait pas. Ce chiffre paraît bien élevé au vu des enjeux environnementaux que représentent les déchets issus des médicaments. La manière la plus concrète de leur sensibilisation est souvent leur seul rôle de récupérateur de MNU à travers le dispositif mis en place par Cyclamed.

En plus de cette méconnaissance, le rapport met en avant un désintéressement de la profession de son rôle d'information du grand public sur la santé environnementale. Uniquement 28 % des pharmaciens estiment qu'ils doivent jouer ce rôle là. Il s'agit de la même proportion de pharmacien qui disait avoir été formé à l'impact environnemental des médicaments. On peut raisonnablement penser que développer cette formation permettrait une meilleure prise de conscience de la profession dans le rôle clef qu'elle peut jouer.

Toutes les données issues de l'étude de Limoges Métropole sont cependant à interpréter avec prudence, étant donnée les faibles effectifs qui se sont exprimés.

4.3. Pratique et perception de l'élimination des MNU dans la société

4.3.1. Au niveau européen

Le projet européen « noPILLS in waters » (89) s'est intéressé au rapport entre la population et la problématique de la gestion des MNU. Parmi une population écossaise (rurale et urbaine), 60 % de celle-ci ont conscience du tort causé par les résidus médicamenteux à eux-mêmes et à l'environnement. Ce chiffre est à relativiser étant donné le faible effectif sondé (n=1102). Cette connaissance n'a toutefois pas été associée systématiquement avec l'intention de retourner les déchets médicamenteux à la pharmacie, mettant en avant la nécessité d'améliorer les comportements vis-à-vis de la gestion des déchets.

De façon générale, on peut noter que le type de médicament joue un rôle important sur le mode d'élimination car plus le médicament est considéré comme « nuisible », plus celui-ci sera retourné vers les pharmacies. De la même façon les participants déclarent ramener plus facilement les médicaments qui ont été prescrits que les autres.

D'autre part, plus la sensibilisation à l'environnement est importante, plus le retour des MNU et déchets médicamenteux est important et ce dans un souci de préservation de l'environnement par les patients.

Enfin les personnes qui jettent leurs déchets médicamenteux en dehors des bonnes pratiques, le font principalement à travers les ordures ménagères ou les systèmes d'égouts.

Lorsque l'on s'intéresse plus particulièrement aux habitudes de tri des médicaments, il ressort que celui-ci se fait principalement de façon occasionnelle lors d'un grand nettoyage (type nettoyage de printemps) et non au fur et à mesure lorsque les traitements sont terminés. Le temps de stockage d'un médicament chez un particulier entre la fin d'un traitement et son retour éventuel à la pharmacie est donc en général assez conséquent. Cela peut engendrer des risques supplémentaires si les médicaments sont entreposés dans de mauvaises conditions. Cela peut engendrer des risques de pertes, de mésusages, ou encore la production de déchets non contrôlés qui peuvent échapper au système de récupération. La pharmacie d'officine peut donc ici jouer son rôle de santé publique en rappelant les éventuelles dangers des médicaments stockés au domicile et proposer des solutions de stockages simples et sécurisés (type boîte à pharmacie).

Les participants ont également mis en avant comme frein au retour, le manque d'information sur le risque environnemental des déchets issus des médicaments. En effet celui-ci est beaucoup moins pris en compte dans la gestion des déchets que le risque de dangerosité des MNU pour autrui. Cela entraîne des comportements inadaptés pourtant dotés de bonnes intentions. En effet de nombreux participants ont déclarés verser, dissoudre, rincer les MNU dans les systèmes de recueil des eaux usées car cela leur donne un sentiment de sécurité vis-à-vis de leur entourage mais en occultant complètement la problématique environnementale.

Les écossais déplorent aussi le manque d'information sur les conditions d'éliminations sur le médicament lui même, du moins des instructions qui sont souvent mal placées. En effet l'inscription de ces informations dans la notice, qui n'est pas forcément lue entièrement par tout le monde, ne facilite pas une communication rapide et simple.

En France, ces instructions d'élimination sont également inscrites dans la notice mais elles existent sur certains packagings sous formes de pictogrammes (figure 21).



Figure 21 : Pictogrammes présents sur les emballages ou les notices des médicaments en France (90)

Une généralisation de ce type de marquage ne devrait-il pas devenir obligatoire pour une meilleure gestion des MNU ? Aujourd'hui il s'agit d'une simple recommandation qui peut être inscrite sur l'emballage ou la notice (91).

Une autre difficulté exprimée au retour des MNU, est la facilité avec laquelle celui-ci peut être fait. La nécessité de venir les rendre directement au pharmacien peut générer un frein à la bonne gestion de ces déchets pour les participants. En effet la réalisation du retour des MNU peut engendrer un temps d'attente plus ou moins important selon l'affluence dans la pharmacie.

Certains aimeraient aussi une élimination de leur MNU de façon plus anonyme et plus discrète. Une nouvelle confrontation avec l'équipe officinale est parfois redoutée de peur d'être jugé sur leurs traitements ou le respect des posologies qui leurs ont été prescrites.

Une solution évoquée par le projet Nopills est la mise en place dans les officines de bacs spécifiques au retour des MNU en libre accès mais toujours avec une sécurité

importante. C'est à dire des bacs sellés et fermés qui permettraient à tous de déposer ces MNU de façon rapide et discrète mais que seule l'équipe officinale pourrait ouvrir pour avoir accès aux produits déposés.

Une autre piste évoquée par ce projet, est la mise en place d'une incitation financière au retour des MNU. Cependant ce point là n'est pas développé et reste très flou dans les conditions de mises en place.

Enfin, cette enquête révèle que la cause environnementale reste une grande préoccupation dans la population. Elle a également exprimé une volonté importante d'adopter des gestes et habitudes adaptés et donc est demandeuse de renseignements clairs et cohérents pour une meilleure prise en compte environnementale.

4.3.2. Au niveau français

Les pratiques d'élimination semblent assez bonnes dans l'ensemble pour les français qui ont répondu à l'enquête réalisée à Limoges (88). La figure 22 essaie de faire un état des lieux sur ce point.

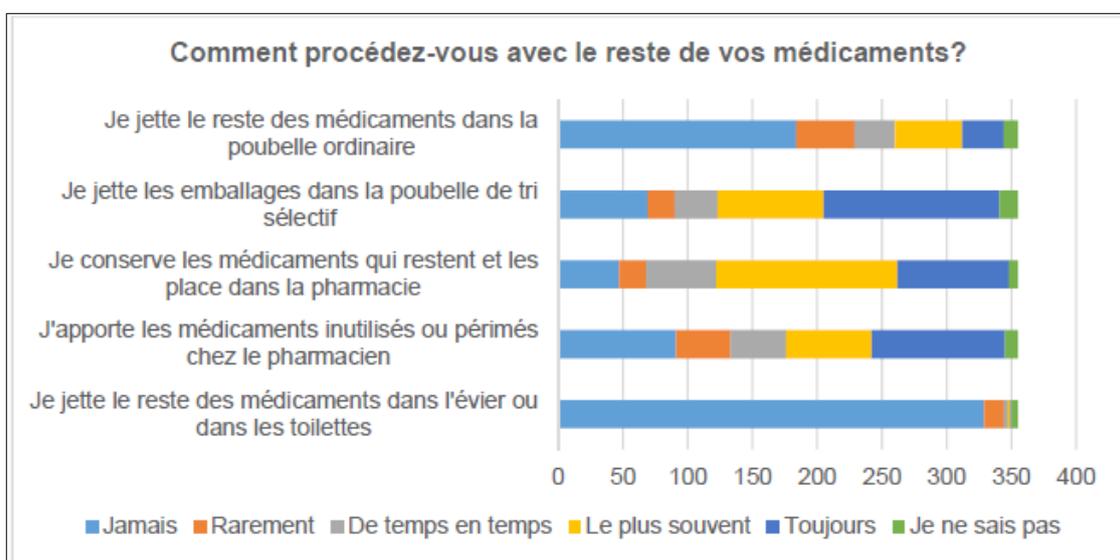


Figure 22 : Pratiques d'élimination des MNU par les habitants de Limoges (88)

Cependant il reste quand même de nombreux comportements à corriger. En effet il existe un pourcentage non négligeable de personnes qui « jettent le reste des médicaments dans la poubelle ordinaire » ou qui « [n']apportent [pas] les médicaments inutilisés ou périmés chez le pharmacien ».

De façon contradictoire avec ce que l'enquête précédente sur la population écossaise pouvait laisser penser, la pratique de diluer les médicaments dans l'évier ou dans les toilettes semble quand à elle peu répandue en France (93 % disent ne jamais le faire).

Les modalités du retour des MNU à la pharmacie est aussi un bon indicateur de la gestion de ces déchets par les habitants et de l'impact des différents acteurs intervenant dans le circuit de leurs retours. Malheureusement la partie des personnes interrogées qui ne retournent jamais leurs MNU à la pharmacie est confirmée dans la figure 23. En effet on retrouve presque une centaine d'individus qui ne retournent jamais leurs MNU dans les officines sur les 402 interrogés.

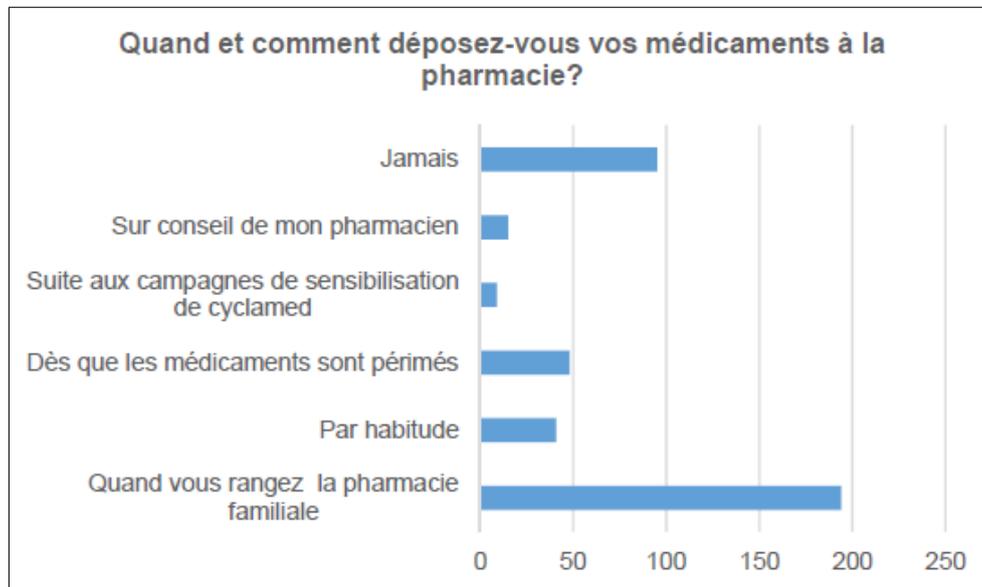


Figure 23 : Modalités du retour des MNU par les habitants de Limoges (88)

Il est aussi conforté, dans les résultats de l'enquête, l'idée que ce retour se fait de manière épisodique comme nous l'avons vu dans l'enquête précédente, de type « nettoyage de printemps ».

On peut aussi déplorer la faible influence des conseils des pharmaciens, mais cela va s'en doute de paire avec le faible engagement des pharmaciens dans l'éducation à la santé environnementale.

III EN PRATIQUE A L'OFFICINE

1. L'OFFICINE : UN CADRE PARTICULIER (92) (93) (94) (95)

1.1. Dualité entre activité commerciale et service de santé

L'officine, telle qu'elle est aujourd'hui dans notre société française, doit avant tout se présenter comme une ressource de premier ordre pour la santé et rentrer dans le cadre des missions de service public. En effet, le réseau des officines met à disposition des patients un vaste arsenal médicamenteux, assure un service de garde et d'urgence, collecte gratuitement les MNU, permet l'accueil, l'écoute et le conseil à toutes personnes grâce à une proximité présente sur tout le territoire français. De plus le pharmacien est avant tout un professionnel de santé qui respecte une déontologie avec une priorité essentielle : la santé.

De surcroît, elle est le dernier maillon de la chaîne pharmaceutique ininterrompue allant du fabricant jusqu'à la délivrance afin d'assurer une traçabilité optimale de tous les produits délivrés.

En plus de leurs missions de santé, l'officine est une entreprise commerciale qui doit donc être rentable sinon viable économiquement. Elle doit donc répondre à des soucis de chiffre d'affaires, de rentabilité, voir de panier moyen client... Le pharmacien est le seul professionnel de santé qui est inscrit au registre du commerce.

Elle fait partie également d'un marché où la concurrence est omniprésente. En effet le maillage des officines occasionne souvent une proximité entre elles. Les prix de certains produits étant non réglementés, la comparaison pour un client est facile. De plus l'émergence de sites internet, de parapharmacies rattachées aux grandes ou moyennes surfaces (ou non), qui proposent à la vente de nombreux produits en commun avec les officines, rend la concurrence encore plus féroce.

En plus de cette concurrence sur les prix, il existe différentes offres de services ou de produits qui ne sont pas communs à toutes les officines. En effet les pharmaciens peuvent se spécialiser dans certains domaines à travers des diplômes universitaires reconnus par l'état (orthopédie, phytothérapie, aromathérapie...) et donc offrir des services qui pourraient ne pas être disponibles dans les pharmacies des alentours.

Il existe une grande variété de produits que le pharmacien a la possibilité de vendre (96) (voir annexe 11). Ainsi dans des structures plus ou moins grandes, la possibilité d'articles que l'on peut y proposer est très variable.

Les actes réalisés par les pharmaciens doivent être faits en priorisant la santé des patients mais en n'oubliant pas également les contraintes et enjeux économiques. Malgré des objectifs chiffrés qui peuvent être fixés, la qualité de la dispensation ou la sécurité des patients prévalent sur leurs atteintes.

Il s'agit donc au pharmacien de composer avec le paradoxe du patient-client pour toute personne qui rentre dans son établissement.

1.2. Une économie fragile et en mutation

Aujourd'hui l'exercice du métier de pharmacien titulaire d'une officine n'est pas forcément synonyme d'une situation stable et sereine. En effet de nombreuses officines possèdent une économie fragilisée. Selon l'Ordre des pharmaciens 226 officines ont définitivement fermé en 2018 en France métropolitaine. Ce chiffre est le plus élevé depuis 10 ans. De 2010 à 2018 environ 5,5 % des officines ont disparu. Certaines de ces disparitions sont issues de regroupements (21 %) mais ce n'est pas le cas pour la majorité d'entre elles.

Environ 84 % des ressources financières d'une pharmacie sont issues de la dispensation de médicaments ou produits prescrits, 6 % de la dispensation de médicaments non prescrits, 9 % de délivrance de produits hors monopole. Sur ces 84 % venant des prescriptions, une grande partie sont des médicaments et produits remboursés. Hors depuis plus de 20 ans, les pharmacies appliquent le « tiers payant », ce qui engendre des charges administratives, et des avances de trésorerie qui représentent un coût.

Les mesures de ces dernières années de l'assurance maladie sur le prix des médicaments (baisse des marges, déremboursement...) ont contribué à rendre certaines pharmacies en difficulté économiquement. En 2014 une officine sur 3 fonctionnait avec une trésorerie négative.

De plus les officines doivent faire face à une concurrence de plus en plus agressive de la part de nombreux acteurs comme les grands distributeurs, les sites internet, et également faire face au changement de comportement du patient-client qui n'hésite plus à faire fonctionner cette concurrence.

On peut cependant noter depuis 2018, un changement de tendance, avec une augmentation des chiffres d'affaires et des marges (97) ce qui laissent entrevoir quelques éclaircies.

Cette pression économique et le souci de valoriser leur expertise, poussent la profession vers un changement de système économique, de la rémunération à la marge vers une rémunération à l'acte. Ainsi les pharmaciens en développant plus de services (entretien pharmaceutique, orthopédie,...) revendiquent et valorisent leur place dans le système de santé en promouvant des services apportés au parcours médical dans sa globalité.

2. CYCLAMED (98) (99) (100)

2.1. Historique et concept

Le principal levier d'action sur lequel peut agir le pharmacien d'officine, afin que le moins possible de résidus de médicaments se retrouvent dans l'environnement, est le retour des MNU à l'officine. L'organisme qui est en charge de récupérer ces polluants dans les officines est Cyclamed. Il s'agit d'une association à but non lucratif qui rassemble l'ensemble de la profession pharmaceutique. Elle a été créée en 1993 et est agréée par les pouvoirs publics pour collecter et valoriser les MNU ramenés dans les officines.

En 2018, Cyclamed a collecté 10 653 tonnes de MNU ce qui est un peu moins que 2017 (11 083 tonnes) mais cela est dû à la baisse des ventes unitaires de médicaments entre ces 2 années. Cependant l'amélioration est toujours possible pour diminuer les MNU qui échappent au système de collecte. Nous avons ici un système qui présente un taux de performance de 62 %. Il reste donc encore près de 38 % des MNU qui échappent au système de collecte. Sachant que l'évaluation annuelle du gisement de MNU en France est en 2018 de 17600 tonnes (chiffre qui diminue depuis 2010) cela représente donc environ 7000 tonnes de MNU qui ne sont pas collectés. Cependant on ne peut pas affirmer que toute cette quantité se retrouve dans l'environnement ; car en effet beaucoup de ces médicaments restent, par exemple, entreposés chez les patients sans être jetés ou utilisés.

2.2. Les apports aux pharmaciens

2.2.1. Pour effectuer la collecte des MNU

En pratique la collecte des MNU se fait par le biais de cartons recyclés fournis gratuitement par Cyclamed aux officines par l'intermédiaire des grossistes répartiteurs. Ces cartons sont remplis par l'équipe officinale au fur et à mesure des retours des MNU par leurs patients. Les cartons une fois remplis sont retournés via les grossistes répartiteurs vers des unités de valorisation énergétique pour y être incinérés afin de produire de l'énergie.

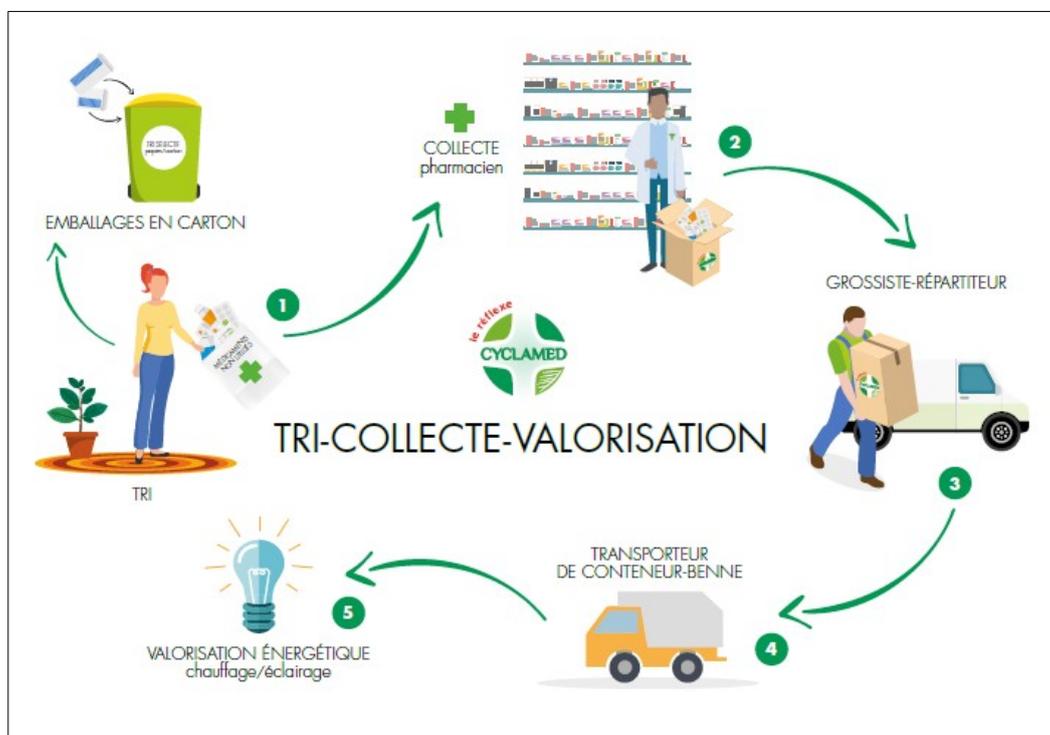


Figure 24 : Circuit de prise en charge des MNU par Cyclamed (99)

2.2.2. Pour communiquer

Afin de sensibiliser le grand public et de mobiliser les équipes officinales sur la bonne gestion des MNU, Cyclamed met à disposition des pharmacies plusieurs supports de communication envers leurs usagers.

- Tout d'abord des éléments fixes :

- une affiche « QUE RAPPORTER ? »

Celle-ci est destinée à être apposée dans les officines à la vue des patients. Son but est de préciser quels sont les différents produits acceptés dans le cycle de Cyclamed (aérosols, sprays, inhalateurs, comprimés, gélules, poudres, collyres, solutions non-buvables, pommades, crèmes, gels, sirops, solutions buvable, ampoules, suppositoires, ovules, patches). Il est également précisé la nécessité de séparer les emballages secondaires ou tertiaires ainsi que les notices d'utilisations pour qu'ils soient mis dans des bacs de tri-sélectifs différents. (annexe 12)

- des vitrophanies : « votre pharmacien vous remercie de lui rapporter vos médicaments non utilisés sans leurs emballages en cartons et notices en papier »

« Votre pharmacie collecte vos médicaments non utilisés »

Ces supports destinés à être collés sur une vitrine ou une porte d'entrée afin de valoriser le service bénévole et quotidien de collecte par l'officine. Ainsi cela permet également de sensibiliser le public qui se retrouve non seulement à l'intérieur de la pharmacie mais aussi les personnes passant devant l'officine. (annexe 13)

- Puis des supports mobiles :

- des flyers : Ils rappellent au public le bon comportement à avoir vis-à-vis des MNU et également les différents circuits qui existent pour les MNU et les DASRI. Lorsqu'ils sont mis à disposition du public, ils permettent également de faire passer le message d'une façon différente et permettent d'effectuer des rappels aux domiciles des patients. (annexe 14)

- une bande dessinée (101) : ce dernier support permet une communication plus originale, plus complète et destinée à un public plus large. En effet elle peut toucher à la fois les adultes et sensibiliser les enfants qui sont plus à même de recevoir l'information sous cette forme. En plus de rappeler les modalités de retour des MNU, elle explique les enjeux et la nécessité de l'effectuer. Elle met en dessin effectivement les bénéfices de santé publique (diminution des risques domestiques par ingestion de médicament par les jeunes enfants, permet d'éviter les confusions de traitement) ainsi que les bienfaits environnementaux.

L'importance environnementale, notamment celle de la protection des eaux, est ainsi évoquée dans cette bande dessinée dans 4 cases sur 18.

Le principal frein des supports de communication mobiles est leur diffusion. En effet il existe beaucoup de flyers ou petits livrets sur des sujets très variés qui sont demandés à être distribués par les équipes officinales. Nombreux restent à prendre la poussière sur des étagères ou dans des cartons faute de temps à leurs consacrer par le personnel au comptoir.

En dehors du cadre de Cyclamed, le projet NoPILLS a également produit une bande dessinée (102) afin de communiquer sur les risques liés au MNU. Celle-ci est beaucoup plus axée sur les risques et enjeux environnementaux. Elle est destinée à être diffusée dans les écoles de l'Union Européenne afin de sensibiliser les plus jeunes mais elle a toute sa place dans une officine car elle permet de toucher une partie du public qui côtoie ses locaux.

3. EFFORTS ET SOLUTIONS POSSIBLES

Dans cette dernière partie, il a été fait le choix de se concentrer sur le rôle du pharmacien d'officine dans la bonne gestion et la collecte des MNU. En effet ce rôle est non seulement une obligation par décret pour les officines depuis 2009 (103) mais doit être mis en avant par le pharmacien pour en faire un atout voir une force d'attraction. De plus cette activité rentre directement dans le cadre de la loi HPST sur laquelle doit s'appuyer le pharmacien d'officine pour développer son activité. Enfin cet enjeu est primordial pour la bonne santé de notre environnement et donc des populations. Cela permet de renforcer la place et la visibilité du pharmacien d'officine dans la sauvegarde de la santé publique.

Dans la suite de ce chapitre, nous avons imaginé de nouveaux moyens à mettre en place en pharmacie pour favoriser le retour des MNU et donc de limiter leur rejet dans l'environnement. Pour cela nous proposons de créer un nouvel espace, dédié à l'environnement et la sécurisation du médicament au domicile dans les officines. Cet espace est composé de plusieurs éléments qui sont détaillés un par un dans les parties suivantes. Chaque élément est le fruit d'un travail personnel de réflexion, d'imagination, et de création afin d'apporter de nouveaux outils aux équipes officinales. Enfin dans la dernière partie de ce chapitre nous proposons une simulation de mise en situation de tous les éléments proposés.

3.1. Sécuriser le médicament à domicile.

Comme nous l'avons vu dans les parties précédentes, les médicaments restent souvent entreposés un certain temps chez les patients au cours des traitements ou une fois ceux-ci terminés. Le retour des MNU se fait souvent lors d'un « nettoyage de printemps », ce qui laisse penser qu'un grand nombre de MNU est stocké chez les patients. Ce stockage pose donc le problème de la sécurité sanitaire pour les personnes vulnérables qui pourraient avoir accès aux médicaments (enfants, personnes âgées...) et également le problème de la sécurité environnementale car le médicament, étant souvent un objet relativement petit, peut être aisément perdu, embarqué avec les ordures ménagères, entreposé dans des lieux non adaptés (humide par exemple) ...

Il est donc nécessaire que le pharmacien continue de communiquer sur l'importance du retour des MNU lorsqu'ils ne sont plus utiles au foyer de façon absolument sûre. C'est à dire ne garder que des médicaments dont les posologies et les indications sont parfaitement connues par le ou les potentiels malades et ne nécessitant pas un avis médical avant la prise.

Dans presque tous les foyers, il y a donc plus ou moins de médicaments inutilisés avec un potentiel dangereux plus ou moins important. Il est donc primordial que le pharmacien d'officine propose une ou des solutions pour sécuriser ce stockage.

Pour palier à ce problème, nous proposons que les officines vendent des boîtes de stockages sécurisées pour le rangement des médicaments, accompagnées d'une communication axée sur le coté sécuritaire (sanitaire et environnemental). Ces objets correspondent tout à fait à « la liste des marchandises dont les pharmaciens peuvent faire le commerce dans leur officine » (96) et en particulier au point 12 : « les matériels, articles et accessoires nécessaires à l'hospitalisation à domicile des malades ou au maintien à domicile des personnes âgées »(annexe 11)

En plus de permettre de garder les médicaments dans un contenant verrouillable et sécurisé, elles protègent les principes actifs, qui peuvent être plus ou moins exposés dans leurs emballages d'origine dégradés. Par exemple, d'éventuels dégâts des eaux pourraient les répandre dans l'environnement ; or ces boîtes relativement étanches permettent de les protéger.

3.2. Optimiser la communication

Les seuls moyens de communication disponibles aux officinaux sur ce sujet sont presque uniquement ceux fournis par Cyclamed. Ils peuvent donc apposer des affiches afin de rappeler leur rôle de collecteur de MNU ou encore distribuer des flyers ou des bandes dessinées pour expliquer l'importance de cette collecte.

On peut constater qu'il existe des lacunes sur le fait de partager l'importance environnementale du retour des MNU en officine. Certes les flyers et bandes dessinées évoquent ce sujet mais se heurtent au problème majeur qui est celui de la distribution.

Le sujet doit être évoqué de façon plus directe envers le public, à la manière d'une publicité sur le lieu de vente. Ainsi un maximum de personnes pourra être sensibilisé sans être dépendant de la distribution. Néanmoins le support de la bande dessinée reste une forme adaptée pour sensibiliser un large public. Il s'agirait donc de rassembler les deux afin de créer un nouveau support de communication plus axé sur la nécessité environnementale.

En ce basant sur ce constat, nous avons créé des bandes dessinées très courtes qui sont destinées à être affichées en officine. Nous avons imaginé trois scénarios qui s'appuient sur des études scientifiques mettant en avant les effets délétères possibles de médicaments présents dans les eaux environnementales. Ces scénarios ont été mis en dessin par un illustrateur. Une fois colorisées les bandes dessinées très courtes ont été incorporées à une affiche type qui permet d'expliquer le contexte.

Nous avons ainsi créé trois supports de communication en officine qui sont présentés ci-après.

3.2.1. Modification de la locomotion

Fong et al (104) ont démontré en 2015 que des anti-dépresseurs comme la venlafaxine ou la fluoxétine avait des effets directs sur la locomotion d'escargot d'eaux douces et ceux à des concentrations minimales observées de l'ordre du μg . En effet certains antidépresseurs provoquent des difficultés de locomotion chez les mollusques dont des décollements du pied de leur support pouvant être nuisible à leur survie. A partir de ce constat nous avons créé une mise en situation pour illustrer le problème lié à ce rejet. Une fois cette bande dessinée élaborer nous l'avons incorporer à une affiche créée. Le résultat est présenté dans la figure 25.

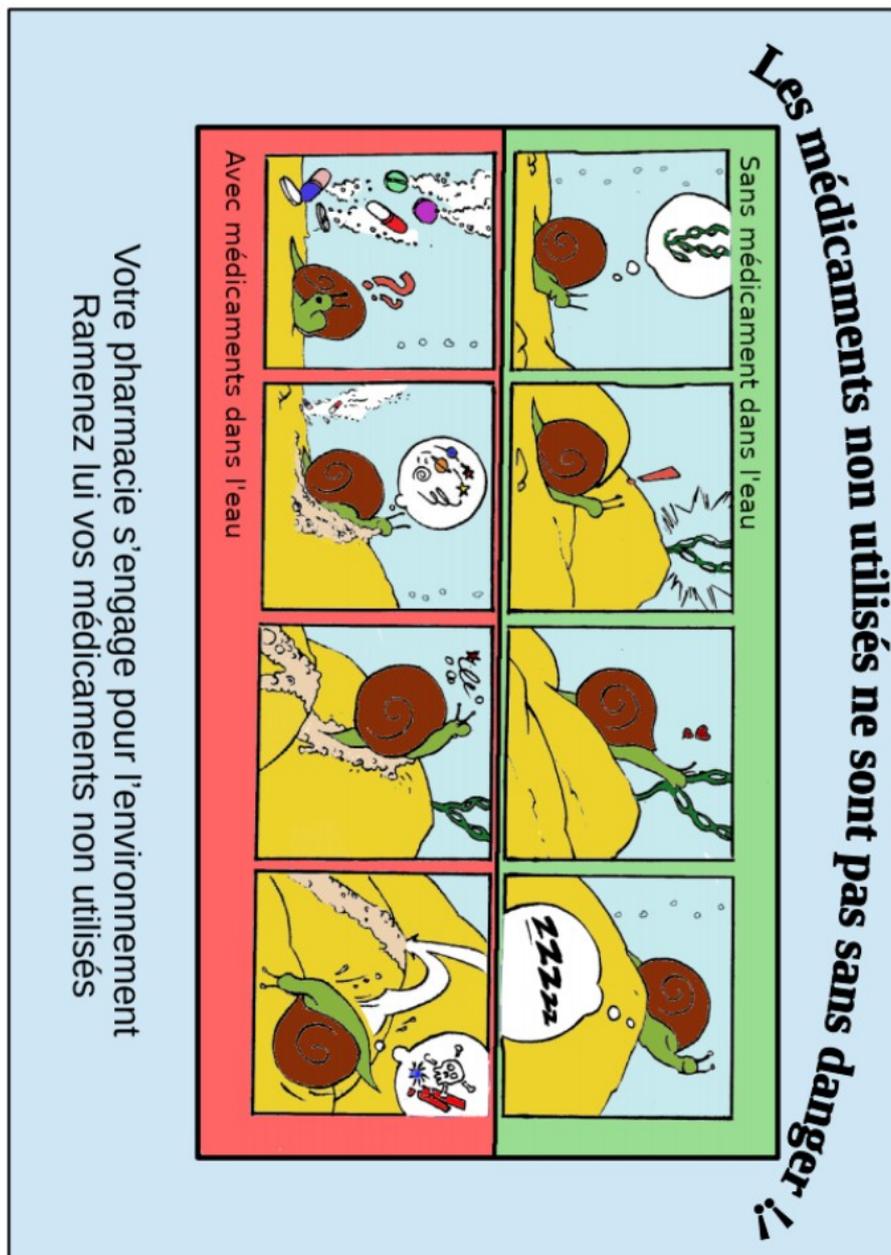


Figure 25 : Proposition d'une affiche de sensibilisation sur la modification de la locomotion d'escargot d'eau douce par certains médicaments (dessinateur : Pierre Claret)

3.2.2. Modification du comportement

Une deuxième étude datant de 2013 et publiée par Brodin et al (105) met en avant l'impact de médicaments psychiatriques sur le comportement des poissons. L'effet de l'oxazépam (une benzodiazépine) a été étudié sur les changements de comportement de perches. Cette exposition a ainsi augmenté l'activité et l'alimentation tandis que la sociabilité a diminué. Parmi les effets délétères que cela peut engendrer, le risque de prédation est majoré par la molécule de benzodiazépine, dû principalement à l'augmentation de l'audace.

La figure 26 propose une affiche avec une bande dessinée créée à partir de cette étude.

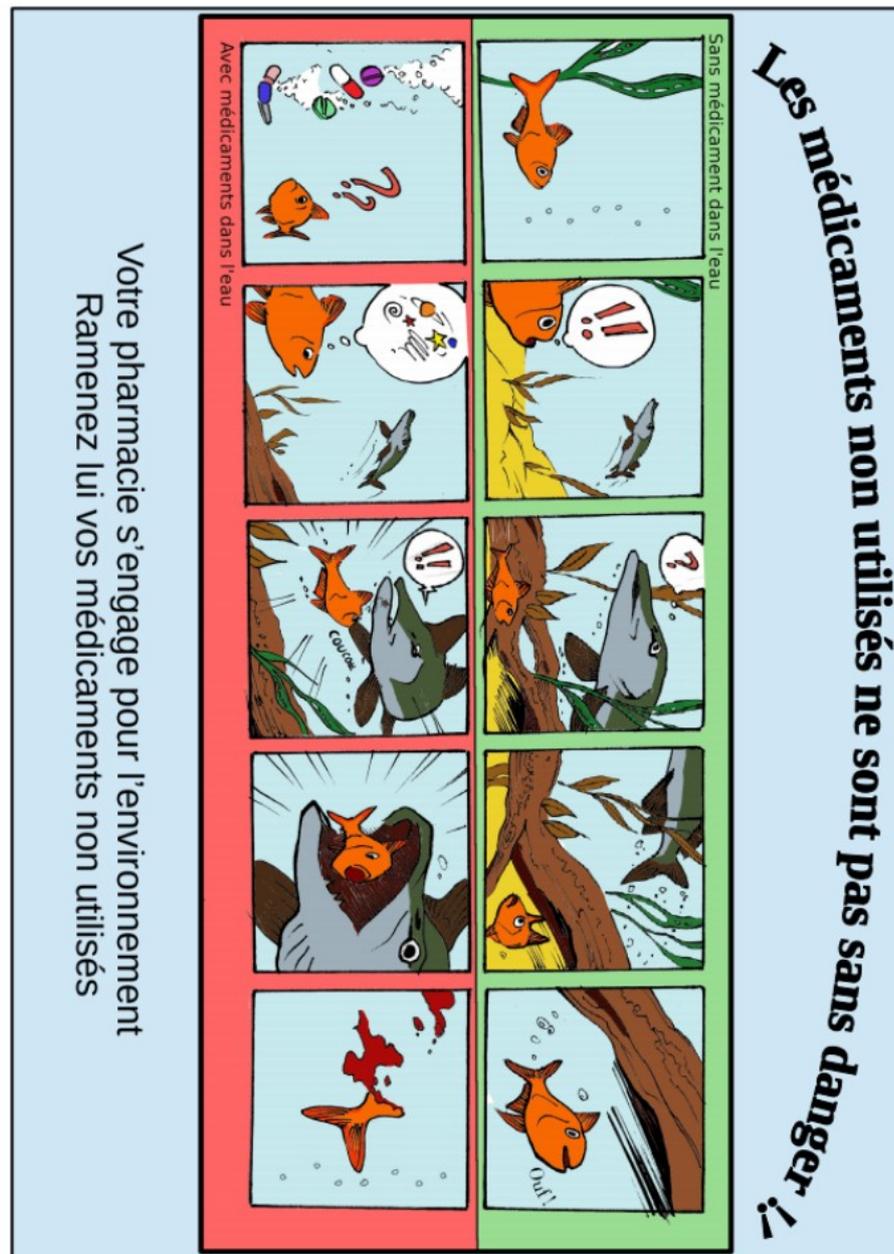


Figure 26 : Proposition d'une affiche de sensibilisation de la modification du comportement de poissons par certains médicaments (dessinateur : Pierre Claret)

3.2.3. La féminisation des populations aquatiques

Plusieurs études ont démontrées que la présence de certaines molécules issus des médicaments peuvent entraîner le changement du sexe-ratio des populations de certains poissons. Okkerman et al (2001) (106), Carlsson et al (2006) (107), Ribas et al (2017) (108) ne sont que quelques exemples des publications qui ont montrées cette féminisation possible pour des molécules apparentées à l'estradiol ou encore des inhibiteurs de l'ADN méthyltransférase. Ce basant sur ce constat, nous avons imaginé un petit support de communication qui met en avant la dangerosité possible de ces médicaments s'ils sont relâchés dans l'environnement. La figure 27 représente de façon schématiser la bande dessinée inventée qui pourrait être incorporée dans une affiche.

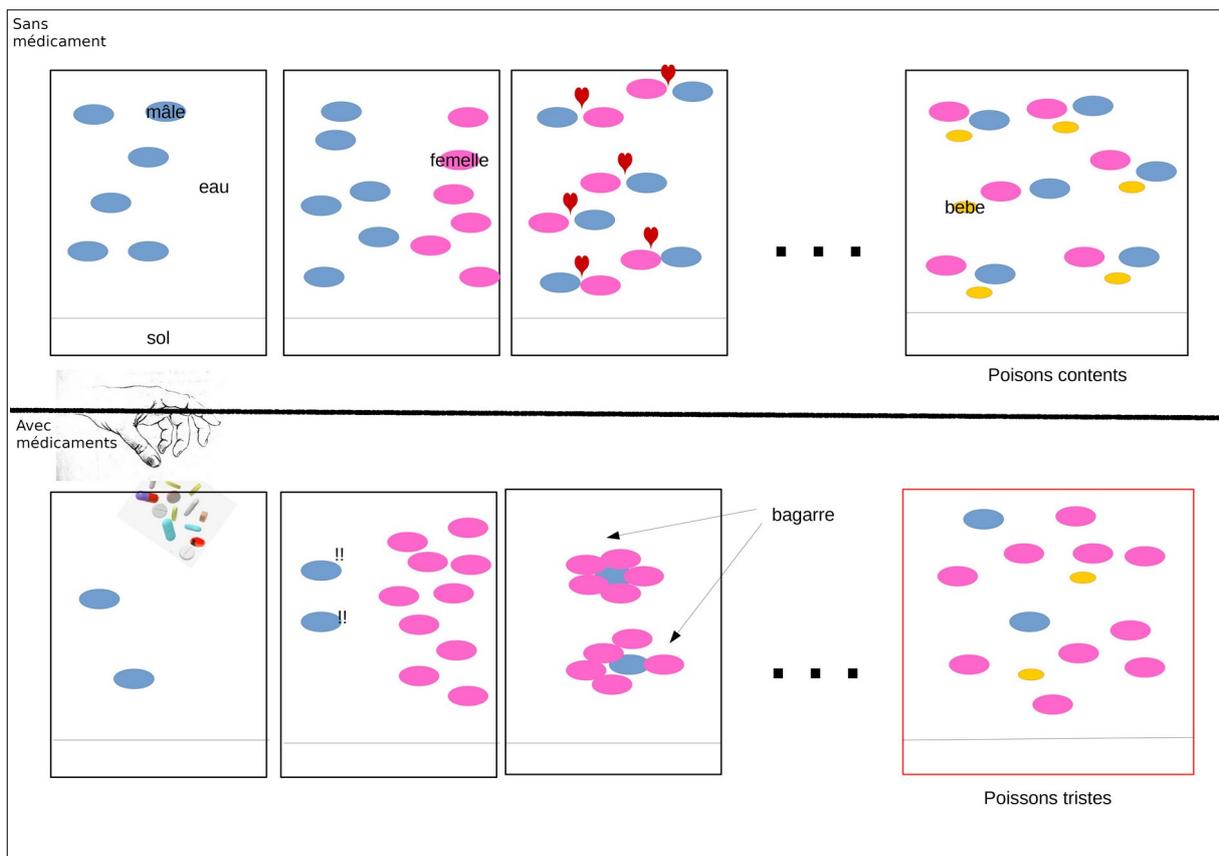


Figure 27 : Schéma de BD de sensibilisation de la féminisation des populations aquatiques par certains médicaments

3.3. Faciliter le retour des MNU

Dans les officines le retour des MNU se fait par l'intermédiaire d'un membre de l'équipe officinale qui est posté au comptoir. En effet le patient qui ramène ses médicaments inutilisés doit, comme tout usagé de l'officine, s'adresser à la personne au comptoir pour que celle-ci les récupère et les dépose dans le carton fourni par Cyclamed. Comme nous l'avons vu auparavant ce processus peut générer quelques freins :

- une personne peut estimer que le fait de devoir s'adresser à un employé donc de faire éventuellement la file d'attente pour attendre son tour soit une perte de temps pour simplement déposer des « déchets ».

- la confrontation avec le membre de l'équipe officinale peut entraîner une crainte d'être jugé sur leurs traitements ou le respect des posologies qui leurs ont été prescrites.

Pour palier à cela, nous avons pensé à mettre à disposition des usagés des officines des bacs scellés dans lesquels les patients pourraient directement déposer leurs MNU sans passer par l'équipe officinale. On peut ainsi s'inspirer de commerces qui proposent déjà de tels bacs pour jeter divers objets. En effet il existe, principalement dans les grands et moyennes surfaces, des bacs scellés qui permettent de jeter certains déchets une fois triés (ampoules, petits électroménagers, piles et batteries, cartouches d'encre...). Ils sont mis à disposition dans des endroits accessibles à toutes les personnes qui peuvent ainsi les utiliser de façon autonome.

S'inspirant de ce modèle, il est tout à fait possible de créer des bacs scellés qui pourraient s'intégrer aux officines dans des espaces accessibles à tous et qui permettraient l'accueil des cartons fournis par Cyclamed. Il est cependant primordial que ces bacs empêchent tous retraits de médicaments déposés par les usagers.

Cela permettrait en plus de libérer du temps pour l'équipe officinale derrière le comptoir n'ayant plus à faire des aller-retours pour déposer les MNU.

3.4. Récompenser le retour des MNU

Comme nous l'avons vu auparavant, cette collecte est imposée à tous les officinaux. Il est tout à fait possible de se servir de cette obligation pour en faire une force d'attractivité de l'officine tout en promouvant la protection de l'environnement. Pour cela on peut s'inspirer de dispositifs qui existent déjà pour d'autres déchets : les bouteilles plastiques. Aujourd'hui plusieurs sociétés proposent des machines qui collectent les bouteilles plastiques en échange de bons d'achat (figure 28).



Figure 28 : Exemples de récupératrices de bouteilles plastiques

S'inspirant de ces modèles, nous avons imaginé un dispositif (figure 29) adapté au retour des MNU. Ainsi chaque retour serait fait de façon autonome par le patient qui en serait récompensé par un avantage sous forme par exemple de bon d'achat valable sur la parapharmacie de l'officine où il a effectué son retour. Ainsi le retour par les patients de ces déchets est valorisé et même rétribué et tout ceci dans le but d'augmenter le retour des MNU en officine.

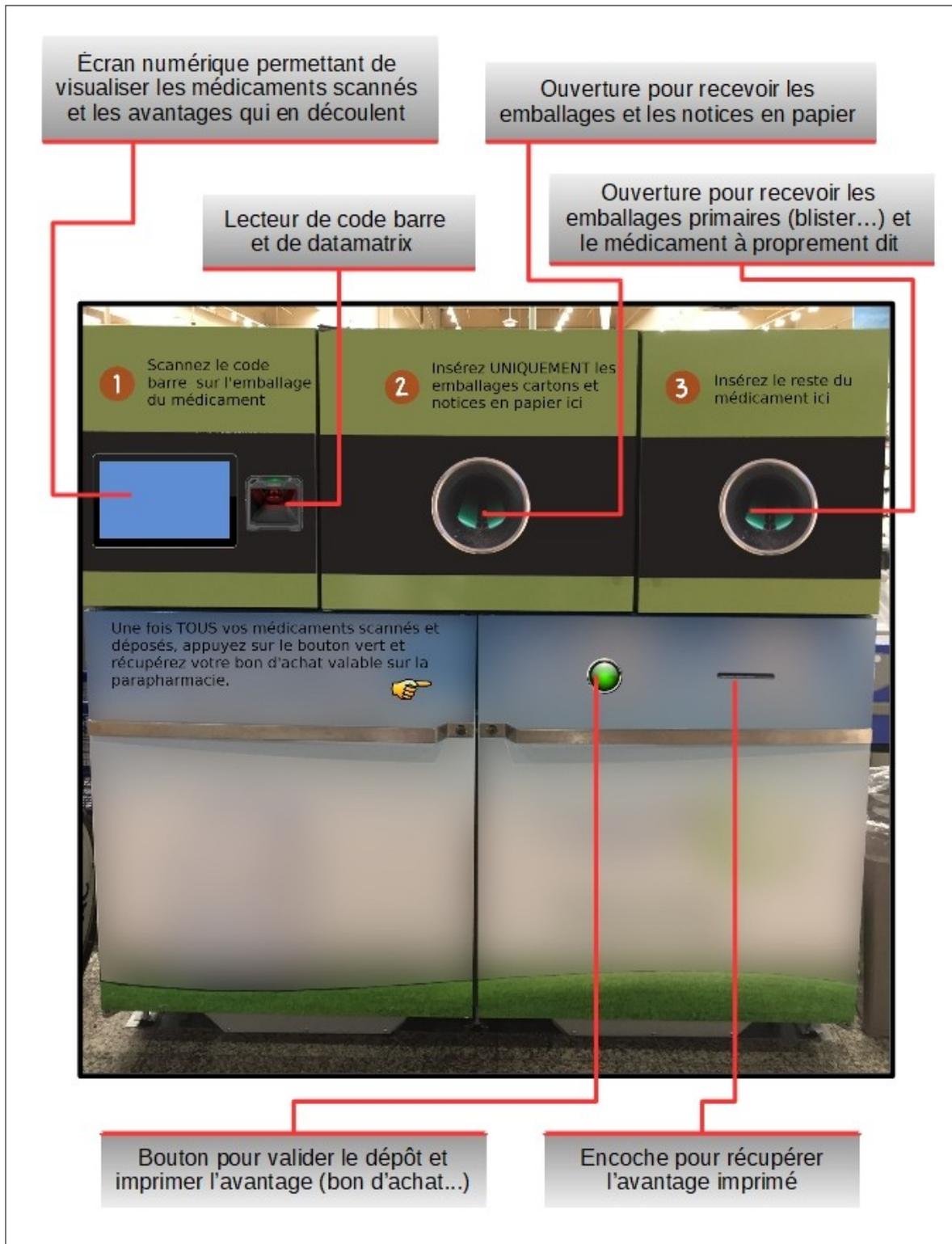


Figure 29 : Création de la récupératrice de MNU

La figure 29 présente le dispositif imaginé qui pourrait être installé en pharmacie. Il s'agit d'un matériel qui paraît volumineux à l'égard de la taille de beaucoup d'officines françaises mais celui-ci pourrait aisément être condensé voir intégré dans les murs et rayonnages d'une officine pour ainsi occuper un faible espace qui était alors dédié à la vente.

3.5. Un espace dédié dans les officines

Dans les officines afin de valoriser l'action du pharmacien en temps que protecteur de l'environnement et de la sécurité des patients vis-à-vis des MNU, des espaces dédiés à ces deux thématiques pourraient être créés. Ainsi dans ces nouvelles zones on pourrait trouver un condensé de tout ce que l'on a vu auparavant. La simulation de cette espace est proposé dans la figure 30.



Figure 30 : Mise en situation d'un espace dédié à l'environnement et à la sécurité du médicament

légende :
1 espace de vente dédiés au boîtes de stockages de médicaments sécurisés
2 espace de communication environnementale
3 bacs de collecte de MNU

(L'image source (109) est issu d'un site internet fournissant des images libres de droit d'auteur)

La même disposition peut être envisagée en remplaçant les bacs de collecte par des récupératrices de MNU directement incorporer aux rayonnages de l'officine de façon à occuper la plus petite surface possible qui était dédiée avant à la vente.

L'espace communication doit être également régulièrement renouvelé afin de garder sa force d'interpellation tout en restant axé sur la protection environnementale. Cela passe par un changement régulier des bandes dessinées.

Enfin l'espace dédié à l'environnement et la sécurité ne perd pas totalement sa capacité de générer du chiffre d'affaires par la présence de boîtes de stockage de médicaments sécurisées disponibles à la vente.

CONCLUSION

La présence de résidus médicamenteux dans notre environnement est une réalité en France comme à l'international. En effet comme nous l'avons vu il existe de nombreuses voies d'entrée de principes actifs dans les différents compartiments hydriques dans le cheminement de l'eau après son rejet. La voie d'excrétion urinaire étant la principale pour les médicaments humains, les voies secondaires ne sont pas à négliger et celle notamment de la mauvaise gestion des MNU. Le pharmacien doit donc tout mettre en œuvre pour limiter ce rejet. Le cadre réglementaire de sa profession et les missions que lui confère la loi HPST lui offre la possibilité de prendre en considération ce problème d'une façon beaucoup plus active. Son implication dans ces problèmes de santé environnementale ne peut que renforcer sa place dans le système de santé et valoriser son expertise dans le domaine du médicament vis-à-vis des autres professionnels de santé. Aux pharmaciens d'officine de prendre en considération leur importance sanitaire pour qu'ils soient davantage vus comme des professionnels de santé garants d'un bon usage des médicaments et soucieux de la santé publique, et non pas seulement comme des professionnels de santé distributeurs de médicaments. Cela passe donc par l'implication dans les enjeux environnementaux de l'usage des médicaments, compte-tenu des préoccupations de plus en plus présentes, de la population, en matière d'environnement.

Dans ce document, nous proposons différents éléments pour rendre les pharmacies d'officine plus présentes sur le terrain de la prévention et la préservation environnementale. Premièrement de nouveaux objets peuvent être vendus en officine pour permettre la sécurisation du médicament au domicile. Ensuite des moyens de communication peuvent être créés pour permettre de sensibiliser le public des officines. Enfin le pharmacien doit optimiser la collecte des MNU pour la rendre plus efficace, plus simple, voir même d'en faire une force d'attractivité en mettant en place par exemple des récupératrices de MNU. Tous ces éléments ne sont que des exemples de solutions que peuvent inventer les pharmaciens d'officines pour minimiser l'empreinte écologique des médicaments.

Outre ce problème de mauvaises gestions des MNU, on doit se poser la question d'une meilleure dispensation du médicament lui-même. En effet une meilleure prise en compte de la question environnementale par le médecin lors des prescriptions est sans doute un point important à approfondir dans les prochaines années. Cela peut passer par la généralisation de la prise en compte de l'indice PBT (110) lors de la prescription afin de favoriser les molécules avec un faible impact environnemental.

Une délivrance de l'ensemble des médicaments de façon pondérée est également à privilégier de la part des pharmaciens. Des essais en 2017 (111) ont été fait dans ce sens avec la mise en place de l'expérimentation de la dispensation à l'unité pour les antibiotiques.

Cela va dans le sens également du changement de rémunération des pharmacies, passant de la rémunération à la marge à la rémunération à l'acte qui est en accord avec la valorisation de l'expertise du pharmacien et donc de la valorisation de sa place dans le système de santé français.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Cristofari J-J. Marketing communication santé 2016. 2016;30 à 53.
2. Hoebert J, Laing R, Stephens P. the world medicines situation 2011 - Pharmaceutical Consumption. World Health Organization Press; 2011.
3. LEEM. Marché mondial [Internet]. LEEM les entreprises du médicament. 2019 [cité 5 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.leem.org/marche-mondial>
4. OCDE (2019), Dépenses pharmaceutiques (indicateur). doi: 10.1787/b0550ace-fr [Internet]. theOECD. [cité 6 oct 2019]. Disponible sur: <http://data.oecd.org/fr/healthres/depenses-pharmaceutiques.htm>
5. Chahwakilian P, Ferrier-Battner A, de Pouvourville G. Synthèse de l'étude européenne sur la consommation de médicaments [Internet]. LIR; [cité 9 oct 2019] p. 10. Disponible sur: http://www.puppem.com/Documents/LIR_ESSEC_Synthese_etude_consommation_medicaments_07-2012.pdf
6. Belaïche AM. Le système ATC - DDD, Intérêt en pharmacovigilance [Internet]. [cité 10 oct 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/11atc_ddd.pdf
7. WHOCC - Index ATC / DDD [Internet]. [cité 10 oct 2019]. Disponible sur: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
8. Statistiques OCDE : Marché pharmaceutique : Consommation de médicaments [Internet]. OECD.stat. [cité 11 oct 2019]. Disponible sur: <https://stats.oecd.org/Index.aspx?lang=fr>
9. OCDE (2017), Panorama de la santé 2017 : Les indicateurs de l'OCDE, Éditions OCDE, Paris, https://doi.org/10.1787/health_glance-2017-fr. [Internet]. [cité 11 oct 2019]. Disponible sur: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/panorama-de-la-sante-2017_health_glance-2017-fr
10. CROSIA J-L. Marché mondial du médicament vétérinaire : analyse des tendances des dix dernières années et perspectives d'évolution. Bull Acad Vét Fr. 2011;164(1).
11. Haguenoer et al. Médicament et environnement [Internet]. Académie nationale de Pharmacie; 2008 sept [cité 21 janv 2018] p. 105. Disponible sur: http://www.acadpharm.org/dos_public/1_Rapport_Med_Env_version_JMH_def_JPC.pdf
12. Artiges A, Fenet H, Lamarque-Garnier V, Lévi Y, Momas I, Mullot J-U, et al. Médicaments et environnement [Internet]. Académie nationale de Pharmacie; 2019 mars [cité 8 nov 2019] p. 59. Disponible sur: https://www.acadpharm.org/dos_public/Rapport_Medicaments_Environnement_2019.04.24_VF.pdf

13. Bossy M. L'industrie pharmaceutique vétérinaire : état des lieux, évolution et place des vétérinaires en son sein [Thèse d'exercice]. [France]: École nationale vétérinaire d'Alfort; 2016.
14. Baud L. Estimation des concentrations en résidus médicamenteux dans les effluents hospitaliers: étude d'un établissement de santé privé [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Poitiers; 2015.
15. Cavalié P, Djerabia A. analyse des ventes de médicaments en France en 2013 [Internet]. ANSM; 2014 juin [cité 31 janv 2018] p. 36. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf
16. Gonzalez L, Héam J-C, Mikou M, Ferreti C. Les dépenses de la santé en 2018 - Résultats des compte de santé édition 2019 [Internet]. DREES; 2019 sept [cité 11 oct 2019] p. 158. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/cns2019.pdf>
17. Consommation, et dépenses de médicaments en France et en Europe : évolution 2006 - 2009. Caisse Nationale d'assurance Maladie; 2011 mars p. 15.
18. LIR_ESSEC_Synthese_etude_consommation_medicaments_07-2012.pdf [Internet]. [cité 9 oct 2019]. Disponible sur: http://www.puppem.com/Documents/LIR_ESSEC_Synthese_etude_consommation_medicaments_07-2012.pdf
19. Ankri J, Collomp R, Herr Breget M, France. Haut conseil de la santé publique, éditeurs. La politique du médicament. ADSP. 2016;97.
20. Les chiffres-clefs du marché du médicament vétérinaire | SIMV [Internet]. SIMV Syndicat de l'industrie du médicament et réctif vétérinaire. [cité 12 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.simv.org/les-chiffres-clefs-du-march%C3%A9-du-m%C3%A9dicament-v%C3%A9t%C3%A9rinaire>
21. Jenney M. Le marché des produits de santé animale retrouve des couleurs en 2018. Dépêche Vét [Internet]. 10 avr 2018 [cité 12 oct 2019];(1491). Disponible sur: https://www.depecheveterinaire.com/le-marche-des-produits-de-sante-animale-retrouve-des-couleurs-en-2018_67974A7DB26FB0.html
22. Marché 2018 France [Internet]. AIEMV; [cité 12 oct 2019]. Disponible sur: https://www.lefil.vet/_contenus_dyn/articles/1249/src/aiemv-cp-bilan-2018.pdf
23. Plan EcoAntibio 2012-2017 : lutte contre l'antibiorésistance [Internet]. Alim'agri. 2019 [cité 18 févr 2018]. Disponible sur: <http://agriculture.gouv.fr/plan-ecoantibio-2012-2017-lutte-contre-lantibioresistance>
24. Urban D, Chevance A, Moulin G. Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2017 [Internet]. ANSES - Agence nationale du médicament vétérinaire; 2018 nov [cité 12 oct 2019] p. 104. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV-Ra-Antibiotiques2017.pdf>

25. Casellas C, Carre J, Duchemin J, Juillet Y, Mazellier P, Montiel A, et al. Résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine : Volet « Méthodologie générale d'évaluation de l'exposition de l'Homme aux résidus de médicaments via l'eau destinée à la consommation humaine » [Internet]. AFSSA Agence Française de sécurité sanitaire des aliments; 2010 juin [cité 22 févr 2018] p. 26. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX-Ra-MedicamentsEauxMethodo.pdf>
26. Haguenoer J-M. Les résidus de médicaments présentent-ils un risque pour la santé publique ? Santé Publique. 2010;22(3):325-42.
27. VIDAL : Base de données médicamenteuse pour les prescripteurs libéraux [Internet]. VIDAL. [cité 10 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
28. Katell P, Raphaëlle T. Synthèse des connaissances sur la présence de substances médicamenteuses dans les milieux aquatiques En France et dans quelques pays. Office international de l'Eau; 2013 mai p. 144.
29. équipe de recherche SIPIBEL. Effluents hospitaliers et stations d'épurations urbaines : caractérisation, risques et traitabilité - Rapport 2011-2015 [Internet]. SIPIBEL; 2016 oct [cité 19 avr 2018] p. 174. Disponible sur: <http://www.graie.org/Sipibel/publications/sipibel-rapport-effluentshospitaliersmedicaments-oct16.pdf>
30. Thomas KV, Dye C, Schlabach M, Langford KH. Source to sink tracking of selected human pharmaceuticals from two Oslo city hospitals and a wastewater treatment works. J Environ Monit JEM. déc 2007;9(12):1410-8.
31. Ort C, Lawrence MG, Reungoat J, Eaglesham G, Carter S, Keller J. Determining the fraction of pharmaceutical residues in wastewater originating from a hospital. Water Res. janv 2010;44(2):605-15.
32. Le Corre KS, Ort C, Kateley D, Allen B, Escher BI, Keller J. Consumption-based approach for assessing the contribution of hospitals towards the load of pharmaceutical residues in municipal wastewater. Environ Int. 15 sept 2012;45:99-111.
33. ISO. ISO 14001:2015 [Internet]. ISO. 2015 [cité 12 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/contents/data/standard/06/08/60857.html>
34. Ternes T, Bonerz M, Schmidt T. Determination of neutral pharmaceuticals in wastewater and rivers by liquid chromatography–electrospray tandem mass spectrometry. J Chromatogr A. 14 déc 2001;938(1):175-85.
35. Bouvier M, Durand F, Guillet R. Médicament et environnement : La régulation du médicament vis-à-vis du risque environnemental [Internet]. Conseil Général de l'environnement et du développement durable; 2010 Noivembre [cité 1 mai 2018] p. 119. Report No.: 007058-01. Disponible sur: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/114000145.pdf>

36. comité de la prévention et de la précaution. Les perturbateurs endocriniens : quels risques ? [Internet]. Paris: ministère de l'écologie et du développement durable; 2003 déc [cité 12 oct 2018]. Disponible sur: http://www.pnrpe.fr/IMG/PPP_RisquesPE.pdf
37. Dagnino S. Caractérisation de perturbateurs endocriniens au cours du traitement des eaux usées à l'aide d'outils bioanalytiques [Thèse de doctorat]. [1970-2014, France]: Université de Montpellier I; 2009.
38. Roumegas J-L. Perturbateurs endocriniens : l'urgence d'agir [Internet]. Assemblée nationale; 2014 fevrier [cité 28 oct 2018]. Report No.: 1828. Disponible sur: http://www.assemblee-nationale.fr/14/europe/rap-info/i1828.asp#P307_54509
39. Cardin A-S. Elaboration d'un guide de conseils préventifs contre les risques liés aux perturbateurs endocriniens à l'usage des médecins généralistes: évaluation nationale de ce guide par 420 médecins généralistes [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Nice-Sophia Antipolis. Faculté de Médecine; 2016.
40. Bergman Å, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Zoeller RT, World Health Organization, et al. State of the science of endocrine disrupting chemicals - 2012: an assessment of the state of the science of endocrine disruptors prepared by a group of experts for the United Nations Environment Programme (UNEP) and WHO [Internet]. 2013 [cité 10 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/index.html>
41. Genet R, Ruaux N, Chevalier N, Chevalier S, Fini J-B, Flamant F, et al. Les perturbateurs endocriniens : Comprendre où en est la recherche [Internet]. ANSES; 2019 juill [cité 12 oct 2019] p. 54. Report No.: 2264-7597. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/CDLR-mg-PerturbateursEndocriniens13.pdf>
42. Liu Z, Kanjo Y, Mizutani S. Urinary excretion rates of natural estrogens and androgens from humans, and their occurrence and fate in the environment: A review. *Sci Total Environ.* 1 sept 2009;407(18):4975-85.
43. Roberts PH, Thomas KV. The occurrence of selected pharmaceuticals in wastewater effluent and surface waters of the lower Tyne catchment. *Sci Total Environ.* 1 mars 2006;356(1):143-53.
44. Albert O, Desdoits-Lethimonier C, Lesné L, Legrand A, Guillé F, Bensalah K, et al. Paracetamol, aspirin and indomethacin display endocrine disrupting properties in the adult human testis in vitro. *Hum Reprod Oxf Engl.* juill 2013;28(7):1890-8.
45. perturbateursendocrinienssite. Tributylétain [Internet]. PERTURBATEURS ENDOCRINIENS. 2017 [cité 1 nov 2018]. Disponible sur: <https://perturbateursendocrinienssite.wordpress.com/2017/05/04/tributyletain/>
46. Geraudie P, Gerbron M, Minier C. Endocrine disruption effects in male and intersex roach (*Rutilus rutilus*, L.) from French rivers: An integrative approach based on subcellular to individual responses. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol.* sept 2017;211:29-36.
47. Tyler CR, Jobling S. Roach, Sex, and Gender-Bending Chemicals: The Feminization of Wild Fish in English Rivers. *BioScience.* déc 2008;58(11):1051-9.

48. Carson RL, Gore A, Gravrand J-F, Lanaspese B. Printemps silencieux. Marseille : Éd. Wildproject; 2011.
49. Foucard S. Perturbateurs endocriniens : un poids énorme sur l'économie américaine. Le Monde [Internet]. Le Monde. oct 2016 [cité 1 nov 2018]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/planete/article/2016/10/18/le-poids-enorme-des-perturbateurs-endocriniens-sur-l-economie-americaine_5015389_3244.html
50. Aminot Y. Étude de l'impact des effluents urbains sur la qualité des eaux de la Garonne estuarienne : application aux composés pharmaceutiques et aux filtres UV [Thèse de doctorat]. [1971-2013, France]: Université Bordeaux-I; 2013.
51. D'Ascenzo G, Di Corcia A, Gentili A, Mancini R, Mastropasqua R, Nazzari M, et al. Fate of natural estrogen conjugates in municipal sewage transport and treatment facilities. *Sci Total Environ.* 20 janv 2003;302(1-3):199-209.
52. Algros E, Jourdain M-J. Les substances pharmaceutiques dans l'environnement. *Cah Assoc Sci Eur Pour Eau Santé.* 2005;10(1):27-34.
53. Soulier C, Gabet V, Lardy S, Lemenach K, Pardon P, Esperanza M, et al. Zoom sur les substances pharmaceutiques : présence, partition, devenir en station d'épuration. *Tech Sci Méthodes.* 2011;(1/2):63-77.
54. Verlicchi P, Al Aukidy M, Zambello E. Occurrence of pharmaceutical compounds in urban wastewater: Removal, mass load and environmental risk after a secondary treatment—A review. *Sci Total Environ.* 1 juill 2012;429:123-55.
55. Miquel G. La qualité de l'eau et assainissement en France (annexes) [Internet]. Office OPECST Sénat; 2003 mars [cité 24 mai 2018] p. annexe 78. Report No.: 2152. Disponible sur: <http://www.senat.fr/rap/102-215-2/102-215-269.html>
56. Bourbon B, Lapalus G, Le Daheron V, Louvet C, Marais J, Pages M. Les traitements tertiaires, pour quoi faire ? Montpellier: Université Montpellier 2; 2015 févr p. 30.
57. Directive 91/271/CEE du Conseil du 21 mai 1991 relative au traitement des eaux urbaines résiduaires. mai 30, 1991.
58. Portail d'informations sur l'assainissement communal - Accueil [Internet]. Ministère de la transition économique et solidaire. [cité 23 mai 2018]. Disponible sur: <http://assainissement.developpement-durable.gouv.fr/index.php>
59. Togola A, Almaric L, Bristeau. Les substances pharmaceutiques dans les eaux superficielles et souterraines du bassin Loire-Bretagne. Rapport final [Internet]. BRGM; 2008 avr [cité 30 mai 2018] p. 51. Report No.: 55578. Disponible sur: <http://infoterre.brgm.fr/rapports/RP-55578-FR.pdf>
60. Les médicaments dans les cours du bassin Artois-Picardie. Agence de l'eau Artois-Picardie; 2010 déc p. 25.
61. Botta F, Dulio V. Résultats de l'étude prospective 2012 sur les contaminants émergents dans les eaux de surface continentales de la métropole et des DOM. [Internet]. ONEMA

- INERIS; 14apr. J.-C. juin [cité 17 juin 2018] p. 139. Report No.: DRC-13-136939-12927A. Disponible sur: http://www.onema.fr/sites/default/files/pdf/2014_006.pdf
62. Dulio V, Andres S. Recommandations du Comité Experts Priorisation auprès du MEDDE pour la sélection des Substances Pertinentes à Surveiller dans les Milieux Aquatiques pour le Second Cycle de la DCE (2016-2021) [Internet]. INERIS - aquaref; 2014 nov [cité 29 sept 2018] p. 102. Disponible sur: <https://www.aquaref.fr/recommandations-comite-experts-priorisation-aupres-medde-selection-substances-pertinentes-surveiller>
 63. OMS. Constitution de l'OMS: ses principes [Internet]. WHO. [cité 13 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/about/mission/fr/>
 64. Richard P. Santé environnementale [Internet]. Réseau Environnement Santé. 2016 [cité 13 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.reseau-environnement-sante.fr/definition-sante-environnementale/>
 65. OMS | L'approche multisectorielle de l'OMS «Un monde, une santé» [Internet]. WHO. [cité 10 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.who.int/features/qa/one-health/fr/>
 66. Planetary Health Alliance [Internet]. Planetary Health Alliance. [cité 10 nov 2019]. Disponible sur: <http://planetaryhealthalliance.org/>
 67. Conseil constitutionnel. Charte de l'environnement de 2004 [Internet]. [cité 4 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.conseil-constitutionnel.fr/le-bloc-de-constitutionnalite/charte-de-l-environnement-de-2004>
 68. Plan national 2004-2008 - Franchir une nouvelle étape dans la prévention des risques sanitaires liés à l'environnement [Internet]. Ministère de la santé et de la protection social- Ministère de l'écologie et du développement durable - Ministère de l'emploi, du travail et de la cohésion sociale - Ministère délégué à la recherche; [cité 14 nov 2018] p. 92. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnse1-2.pdf>
 69. Plan Régional Santé Environnement Poitou-Charente [Internet]. [cité 17 nov 2018] p. 101. Disponible sur: <http://www.intefp-sstfp.travail.gouv.fr/datas/files/SSTFP/PRSE%20Poitou%20Charentes%202008.pdf>
 70. Santé Environnement 2e plan national 2009>2013- Des actions concrètes pour la prévention des risques sanitaire liés à l'environnement [Internet]. Ministère de l'écologie du développement durable et de la mer - Ministère de la santé et des sport - Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche - Ministère du travail, de la famille, de la solidarité et de la ville; 2009 sept [cité 19 nov 2018]. Disponible sur: http://www.occitanie.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/PSNE_2_2009-2013_cle1a8173.pdf
 71. Committee for medicinal products for human use. Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. London: European Medicine Agency; 2018 nov p. 48. Report No.: EMEA/CHMP/SWP/444700 Rev. 1.
 72. Defarges TM, Guerbet M, Massol J. Impact des médicaments sur l'environnement : état des lieux, évaluation des risques, communication. *Thérapie*. 1 juill 2011;66(4):335-40.

73. Arranz Rivera E. Evaluation de l'impact environnemental de l'ibuprofène et du diclofénac dans le milieu aquatique [Internet]. Université Libre de Bruxelles; 2011 [cité 10 oct 2019]. Disponible sur: http://mem-envi.ulb.ac.be/Memoires_en_pdf/MFE_11_12/MFE_Arranz_Rivera_11_12.pdf
74. 2eme Plan Régional Santé Environnement Poitou Charente [Internet]. ARS Poitou Charente; 2010 déc [cité 30 nov 2018] p. 118. Disponible sur: http://www.nouvelle-aquitaine.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/1_20101217_PRSE2_Version_VF.pdf
75. Santé Environnement 3eme plan national 2015>2019 [Internet]. [cité 30 nov 2018] p. 106. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnse3_v_finale.pdf
76. Plan national sur les residus de medicaments dans les eaux [Internet]. Ministère de l'écologie du développement durable, des transports et du logement; 2011 mai [cité 24 janv 2019] p. 40. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_national_sur_les_residus_de_medicaments_dans_les_eaux_PNRM_.pdf
77. Bilan du plan national sur les résidus de médicaments dans les eaux 2011-2015 [Internet]. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes - Ministère de l'écologie, du développement durable et de l'énergie; 2015 nov [cité 17 févr 2019] p. 11. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnrm1115.pdf>
78. Plan micropolluants 2016-2021 pour préserver la qualité des eaux et la biodiversité [Internet]. Ministère de l'environnement de l'énergie et de la mer - Ministère des affaires sociales et de la santé - Ministère de l'agriculture de l'agroalimentaire et de la forêt; [cité 19 mars 2019] p. 72. Disponible sur: <https://www.ecologique-solidaire.gouv.fr/sites/default/files/Plan%20micropolluants%202016-2021%20pour%20pr%C3%A9server%20la%20qualit%C3%A9%20des%20eaux%20et%20la%20biodiversit%C3%A9.pdf>
79. Direction générale de la santé. Pour une bonne gestion des déchets produits par les établissements de santé et médico-sociaux [Internet]. Ministère des affaires sociales et de la santé; 2016 mars [cité 19 mars 2019] p. 138. Report No.: 16-012. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pour_une_bonne_gestion_des_dechets_produits_par_les_etablissements_de_sante_et_medico-sociaux.pdf
80. Molières V. vers une pharmacopée verte. Environnement et technique. nov 2016;(hors série):16 à 19.
81. Ministère de la santé et des sports. « Hôpital, patients, santé, territoires » - Une loi à la croisée de nombreuses attentes [Internet]. 2009 sept [cité 11 mai 2017]. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Loi_Hpst_07-09-09.pdf
82. Ministère du travail de l'emploi et de la santé. Hôpital Patient Santé Territoire - Une ambition nécessaire pour préserver notre système de santé [Internet]. Plaquette présentée à; [cité 10 mai 2017]. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plaquette_HPST_grand_public-2.pdf
83. Education Thérapeutique du patient : Programmes de formation continue pour professionnels de soins [Internet]. Copenhague : OMS; 1998 [cité 16 mai 2017] p. 56.

Disponible sur:

http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/145296/E93849.pdf

84. URPS Pharmaciens Nouvelle-Aquitaine - Qui sommes-nous ? [Internet]. URPS Pharmaciens Nouvelle-Aquitaine. [cité 16 mai 2017]. Disponible sur: <https://www.urps-pharmaciens-poitoucharentes.fr/presentation/>
85. Bogaty M, Cadeau E. La Loi Hôpital, patients, santé, territoires (HPST) du 21 juillet 2009: analyse et impacts sur l'exercice professionnel du pharmacien d'officine. [France]; 2011.
86. loi portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires [Internet]. juill 21, 2009 p. 91. Disponible sur: http://cme.aphp.fr/sites/default/files/CMEDoc/loi_hpst_21juillet2009.pdf
87. Observatoire régional de la santé. Baromètre santé environnement - Aquitaine-Limousin-Poitou-Charentes - 2015 [Internet]. ARS aquitaine limousin poitou charentes; 2016 avr [cité 25 mars 2019] p. 86. Disponible sur: http://www.ors-aquitaine.org/upload/publications/2016/BSE2015_ALPC_Rapport
88. Mettoux-Petchimoutou A-P. Etude sociologique sur la perception de la problématiques des résidus médicamenteux dans les eaux. Limoges Métropole. Office international de l'Eau - Université de Limoges; 2015 avr p. 76. Report No.: V1.
89. NoPills Report - Interreg IV NWE project partnership 2012 - 2015 [Internet]. NoPills in waters; 2015 juin [cité 3 avr 2019]. Disponible sur: http://www.no-pills.eu/conference/BS_NoPills_Final%20Report_long_EN_small.pdf
90. Caroff D. « Info-tri Médicaments » recommandation du LEEM d'apposer la signalétique [Internet]. 2014 [cité 14 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.cyclamed.org/wp-content/uploads/2014/08/LEEM-signalétique-info-tri-medicaments-2014.pdf>
91. Info-tri Médicaments : Recommandation 2014 du LEEM sur la signalétique des notices [Internet]. Cyclamed. 2014 [cité 10 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.cyclamed.org/info-tri-medicaments-recommandations-2014-du-leem-sur-la-signalétique-des-notices-3044/>
92. L'officine française - Le contraire d'une rente [Internet]. Ordre national des pharmaciens; 2014 juill [cité 23 juin 2019] p. 17. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/166034/809000/version/1/file/L%27officine+fran%C3%A7aise+le+contraire+d%27une+rente+VDEF.pdf>
93. Démographie des pharmaciens - Panorama au 1er janvier 2019 [Internet]. Ordre national des pharmaciens; 2019 juin [cité 23 juin 2019] p. 100. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/458867/2117170/version/1/file/la-demographie-2019-brochure-web.pdf>
94. Reyes G. Le métier de pharmacien titulaire d'officine face à l'incertitude du marché de la santé. RIMHE Rev Interdiscip Manag Homme Entrep. 11 juill 2013;n° 8(4):88-104.

95. MacGillivray W. Le monde de la pharmacie d'officine est en pleine évolution ; mais vers quel modèle? [Internet]. IFOP. 2018 [cité 23 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.ifop.com/publication/pharmacie-officine-demain/>
96. Kouchner B. Arrêté du 15 février 2002 fixant la liste des marchandises dont les pharmaciens peuvent faire le commerce dans leur officine [Internet]. code de la santé publique, SANS0220607A févr 24, 2002. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2002/2/15/SANS0220607A/jo/texte>
97. Le Pen C. Marché du médicament en France - IQVIA [Internet]. IMS-pharmastat. 2019 [cité 9 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.ims-pharmastat.fr/marche-du-medicament-en-france>
98. CYCLAMED [Internet]. Le reflexe Cyclamed. [cité 15 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.cyclamed.org/cyclamed/>
99. Rapport annuel 2018 Cyclamed [Internet]. Cyclamed; 2019 mai [cité 13 oct 2019] p. 66. Disponible sur: <https://www.cyclamed.org/wp-content/uploads/2019/06/CYCLAMED-RA2018-MAIL-V2-1.pdf>
100. Sauvegardons tous notre environnement - rapport annuel 2017- Cyclamed [Internet]. Cyclamed; 2017 mai [cité 17 avr 2019] p. 68. Disponible sur: <http://www.cyclamed.org/wp-content/uploads/2018/11/Rapport-dactivite%CC%81-2017-VDEF-MAIL-V2-def.pdf>
101. Nouvelle Bande dessinée Cyclamed [Internet]. Cyclamed. 2016 [cité 13 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.cyclamed.org/nouvelle-bande-dessinee-cyclamed-5834/>
102. Trelenberg T, Nicolas B. À l'aventure avec les pirates de la rivière Sur la trace des éléments traces. Essen: Emschergenossenschaft/lippeverband; 2014. 16 p.
103. Fillon F. Décret n° 2009-718 du 17 juin 2009 relatif à la collecte et à la destruction des médicaments à usage humain non utilisés [Internet]. SJSP0823708D juin 17, 2009. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020756470>
104. Fong PP, Bury TB, Dworkin-Brodsky AD, Jasion CM, Kell RC. The antidepressants venlafaxine (« Effexor ») and fluoxetine (« Prozac ») produce different effects on locomotion in two species of marine snail, the oyster drill (*Urosalpinx cinerea*) and the starsnail (*Lithopoma americanum*). *Mar Environ Res.* févr 2015;103:89-94.
105. Brodin T, Fick J, Jonsson M, Klaminder J. Dilute concentrations of a psychiatric drug alter behavior of fish from natural populations. *Science.* 15 févr 2013;339(6121):814-5.
106. Okkerman, P. C., Groshart, C. P., & Pijnenburg, A. M. C. M. (2001). Chemical study on estrogens. rapportnr.: 2001.028. [cité 25 août 2019]; Disponible sur: <http://edepot.wur.nl/174302>
107. Carlsson C, Johansson A-K, Alvan G, Bergman K, Kühler T. Are pharmaceuticals potent environmental pollutants? Part I: environmental risk assessments of selected active pharmaceutical ingredients. *Sci Total Environ.* 1 juill 2006;364(1-3):67-87.

108. Ribas L, Vanezis K, Imués MA, Piferrer F. Treatment with a DNA methyltransferase inhibitor feminizes zebrafish and induces long-term expression changes in the gonads. *Epigenetics Chromatin*. 08 2017;10(1):59.
109. Markomilacic [Internet]. [cité 13 nov 2019]. Disponible sur: http://markomilacic.me/?img=https%3A%2F%2Fstatic4.pagesjaunes.fr%2Fmedia%2Fugc%2Fgrande_pharmacie_lyonnaise_06912300_121916356
110. Environment and Pharmaceuticals [Internet]. Janusinfoegion stockholm. [cité 11 nov 2019]. Disponible sur: <https://janusinfo.se/beslutsstod/lakemedelochmiljo/pharmaceuticandsandenvironment.4.7b57ecc216251fae47487d9a.html>
111. Treibich C, Lescher S, Sagaon-Teyssier L, Ventelou B. The expected and unexpected benefits of dispensing the exact number of pills. Manzoli L, éditeur. *PLOS ONE*. 19 sept 2017;12(9):e0184420.

ANNEXES

Table des annexes

ANNEXE 1 :Dépenses pharmaceutiques par personnes dans le monde.....	I
ANNEXE 2 : Doses quotidiennes définies pour 1000 habitants par pays.....	II
ANNEXE 3 : Conditions de recueils des DDD de l'OCDE.....	III
ANNEXE 4 : Molécules médicamenteuses étudiées lors du projet SIPIBEL.....	IV
ANNEXE 5 : Concentrations moyennes annuelles relevées à l'entrée des 2 STEP.....	V
ANNEXE 6A : Propriétés physico-chimiques et limites de quantification des 38 substances pharmaceutiques étudiées dans le projet AMPERES.....	VI
ANNEXE 6B : Gammes de concentrations des substances pharmaceutiques quantifiées dans les eaux usées brutes par le projet AMPERE.....	VII
ANNEXE 7 :Les substances pharmaceutiques étudiées dans l' étude sur le bassin Loire-Bretagne.....	VIII
ANNEXE 8 : Substances analysées dans la campagne menée dans le bassin Artois-Picardie en 2010.....	IX
ANNEXE 9 : Liste des médicaments étudiés par l'ONEMA.....	X
ANNEXE 10 : Charte de l'environnement de 2004.....	XI
ANNEXE 11 : Liste des marchandises dont les pharmaciens peuvent faire commerce dans leur officine.....	XII
ANNEXE 12 : Affiche Fournie par Cyclamed aux officines.....	XIII
ANNEXE 13 : Vitrophanies fournies par Cyclamed aux officines.....	XIV
ANNEXE 14 : Flyer fourni par Cyclamed aux officines.....	XV

ANNEXE 1 :Dépenses pharmaceutiques par personnes dans le monde (4)

Pays	dollars/personne/an
Costa Rica	175
Mexique	251
Israël	310
Danemark	318
Estonie	386
Pays bas	396
Portugal	403
Pologne	417
Russie	439
Lettonie	452
Norvège	452
Islande	456
Royaume-Uni	469
République Tchèque	484
Finlande	508
Slovénie	515
Suède	515
Luxembourg	548
Hongrie	557
Lituanie	563
République Slovaque	577
Espagne	598
Irlande	599
Italie	601
Grèce	603
Autriche	646
France	653
Corée	660
Australie	673
Belgique	689
Allemagne	823
Canada	832
Japon	838
Suisse	963
Etats-Unis d'Amérique	1220

ANNEXE 2 : Doses quotidiennes définies pour 1000 habitants par pays (8)

Pays	Classes ATC											Populations (en milliers)
	A	B	C	G	H	J	M	N	R			
Australie	150,4	36,2	368,1	29,9	41,5	20,2	46,0	183,3	35,8	24 992,37		
Autriche	135,6	52,1	317,9	34,0	34,3	13,8	49,4	133,1	41,1	8 847,04		
Belgique	172,5	112,8	477,4	58,0	43,6	24,7	63,0	154,1	107,5	11 422,07		
Canada	213,4	110,6	482,1	51,3	46,4	18,1	37,5	230,2	55,1	37 058,86		
République Tchèque	290,7	203,0	614,8	99,5	55,0	20,9	82,7	176,1	151,6	10 625,69		
Danemark	176,2	116,1	553,3	99,0	34,7	21,5	65,4	267,6	133,2	5 797,45		
Estonie	174,6	111,1	430,8	55,4	29,4	19,4	80,6	128,1	94,1	1 320,88		
Finlande	292,0	137,6	567,1	132,4	53,6	17,8	96,5	261,9	174,6	5 518,05		
Allemagne	227,4	78,6	695,5	58,0	86,1	14,8	68,5	136,0	68,1	82 927,92		
Grèce	188,9	239,5	448,4	35,7	22,2	23,2	40,0	149,9	72,0	10 727,67		
Hongrie	280,1	100,6	724,3	20,2	24,7	14,7	62,4	124,5	66,6	9 768,78		
Islande	216,5	170,8	388,6	108,9	47,5	26,1	91,5	396,9	160,5	353,57		
Israël	173,7	82,5	317,9	45,1	31,8	20,7	28,0	143,2	60,4	8 883,80		
Italie	182,5	130,0	487,9	42,9	40,7	26,7	41,9	89,4	44,1	60 431,28		
Corée du sud	558,5	90,5	226,6	43,8	36,1	41,4	75,8	112,4	90,4	51 635,26		
Lettonie	261,9	88,8	296,1	13,2	27,7	17,4	74,7	97,5	51,4	1 926,54		
Lituanie	129,8	88,3	454,7	32,4	30,1	21,6	74,1	155,6	70,2	2 789,53		
Luxembourg	439,7	164,4	329,1	36,2	55,6	22,4	72,4	201,8	74,2	607,73		
Pays-Bas	319,1	141,3	447,5	51,0	30,1	12,2	41,5	113,7	111,3	17 231,02		
Norvège	273,0	127,4	429,6	118,3	47,3	19,0	62,2	233,7	217,1	5 314,34		
Portugal	228,2	93,2	391,7	47,8	38,1	20,0	94,0	326,2	97,1	10 281,76		
République slovaque	275,4	288,0	543,0	58,5	39,0	21,0	73,0	163,4	129,7	5 447,01		
Slovenie	221,7	105,6	557,2	71,9	25,5	15,3	61,5	150,2	73,3	2 067,37		
Espagne	283,0	159,8	434,3	48,4	39,1	18,2	62,3	274,9	88,2	46 723,75		
Suède	268,7	234,9	519,2	107,5	45,3	14,9	72,0	304,6	198,7	10 183,17		
Turquie	340,6	144,4	176,4	68,5	21,9	37,3	62,0	98,4	99,9	82 319,72		
Royaume-Uni	241,8	223,3	543,7	51,0	36,8	18,7	43,8	216,9	160,9	66 488,99		
Moyennes pondérées	272,2	132,1	445,1	54,5	43,1	23,6	57,8	162,9	91,7			

ANNEXE 3 : Conditions de recueils des DDD de l'OCDE (8)

	Données incluant les médicaments vendus à l'hôpital	Données incluant les médicaments non-remboursés	Données incluant les médicaments en libre accès
Australie	Non	Oui	Non
Autriche	Non	Non	Non
Belgique	Non	Non	Non
Canada	Non	Non	Ne sont pas explicitement exclues
République Tchèque	Oui	Oui	Oui
Danemark	Données couvrent le secteur primaire et les hôpitaux pour toutes les catégories	Oui	Oui
Estonie	Oui	Oui	Oui
Finlande	Oui. Les données sont fondées sur le commerce en gros de produits pharmaceutiques	Oui	Oui
Allemagne	Non	Non	Non
Grèce	Non	Non	Non
Hongrie	Non	Non	Non
Islande	Oui	Oui	Oui
Israël	Non	Non	Non
Italie	-	Non	Non
Corée du sud	Oui	Oui	Oui
Lettonie	-	-	-
Lituanie	Oui	Oui	Oui
Luxembourg	Non	Non	Non
Pays-Bas	Non	Non	Non
Norvège	Oui	Oui	Oui
Portugal	Non	Oui	Oui mais uniquement les médicaments vendus en pharmacie
République Slovaque	Oui	Oui	Oui
Slovénie	Non	Oui tous les médicaments sur prescriptions	Oui tous les médicaments sur prescriptions
Espagne	Non	Non	Non
Suède	Oui	Oui	Oui mais uniquement les médicaments vendus en pharmacie
Turquie	Non	Oui	Oui mais uniquement les médicaments vendus en pharmacie
Royaume-Uni	Non	Non	Non

ANNEXE 4 : Molécules médicamenteuses étudiées lors du projet SIPIBEL (29)

- Analgésique : paracétamol
 acide salicylique

- Anti-inflammatoire : kétoprofène
 diclofénac
 ibuprofène

- Antifongique : éconazole

- Hormone : éthinylestrdiol

- Antidépresseur : carbamazépine

- Antibiotique : sulfaméthoxazole
 ciprofloxacine
 aztréonam
 meropenem
 vancomycine

- Béta-bloquant : aténolol
 propranolol

ANNEXE 5 : Concentrations moyennes annuelles relevées à l'entrée des 2 STEP
(50)

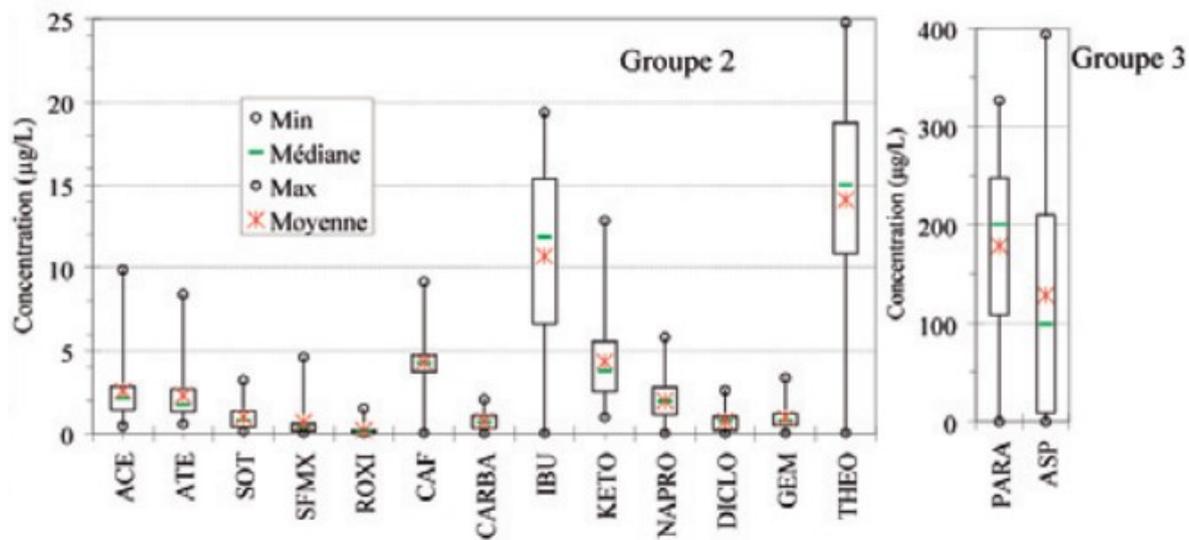
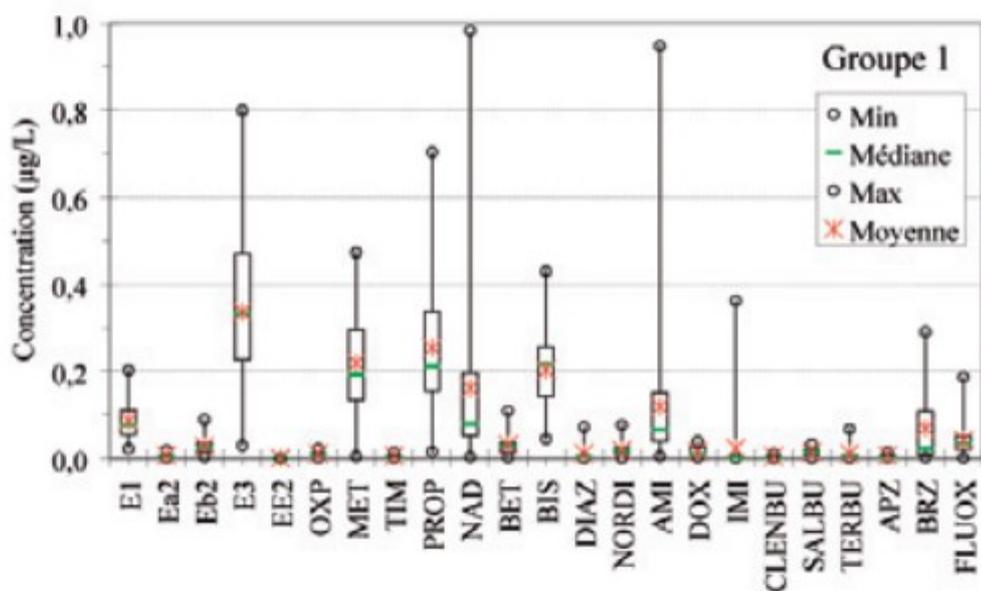
Analyte	CHE			LFE		
	moyenne ± écart-type	1er quartile	3ème quartile	moyenne ± écart-type	1er quartile	3ème quartile
abacavir	561 ± 204	438	706	425 ± 169	296	582
indinavir	6 ± 6	1	11	8 ± 4	5	11
lamivudine	71 ± 44	31	89	67 ± 48	26	83
nelfinavir	1 ± 1	1	2	9 ± 26	1	1
névirapine	7 ± 4	5	9	13 ± 7	7	19
ritonavir	203 ± 124	122	235	168 ± 79	97	198
saquinavir	53 ± 26	30	75	21 ± 11	13	27
zidovudine	656 ± 1622	214	449	301 ± 168	197	330
bromazépam	16 ± 7	10	21	11 ± 6	6	12
nordiazépam	28 ± 10	20	36	23 ± 9	16	31
alprazolam	5 ± 1	4	5	ND	ND	ND
diazépam	4 ± 2	2	5	4 ± 2	3	6
oxazépam	1263 ± 467	903	1478	986 ± 399	683	1246
lorazépam	29 ± 16	19	36	24 ± 12	14	34
clonazépam	ND	ND	ND	ND	ND	ND
méprobamate	526 ± 295	314	753	366 ± 200	211	474
kétoprofène	3623 ± 1215	2560	4585	3016 ± 1185	2105	3756
naproxène	2860 ± 827	2346	3414	1993 ± 755	1457	2463
diclofénac	1221 ± 320	1009	1463	901 ± 247	707	1063
ibuprofène	7600 ± 2302	5632	9183	5944 ± 2029	4574	7523
hydroxy- ibuprofène	30362 ± 27680	9215	53306	17955 ± 14236	6273	26687
paracétamol	204505 ± 66272	162291	263246	152347 ± 61679	119144	197622
gemfibrozil	297 ± 92	249	361	149 ± 46	110	182
bézafibrate	988 ± 366	755	1244	634 ± 253	421	834
ac-4- chlorobenzoïque	212 ± 144	107	259	108 ± 56	76	120
acide- fénofibrique	6858 ± 4985	2844	10047	4589 ± 3274	2031	6020
acide- clofibrique	ND	ND	ND	ND	ND	ND
pravastatine	976 ± 1206	453	1126	501 ± 343	316	588
atorvastatine	144 ± 357	44	112	55 ± 47	23	67
aténolol	1435 ± 688	884	1955	924 ± 447	549	1333
bisoprolol	389 ± 144	306	509	255 ± 122	167	356
métoprolol	102 ± 41	79	126	85 ± 50	54	104
propranolol	466 ± 166	344	528	337 ± 159	197	470
sotalol	1838 ± 855	1122	2527	1326 ± 638	735	1840

Analyte						
	moyenne ± écart-type	1er quartile	3ème quartile	moyenne ± écart-type	1er quartile	3ème quartile
timolol	8 ± 4	7	10	7 ± 3	4	9
acébutolol	1556 ± 456	1231	1893	1325 ± 456	962	1597
imipramine	1 ± 0	1	2	1 ± 0	1	1
doxépine	ND	ND	ND	ND	ND	ND
amitriptyline	31 ± 11	22	39	19 ± 6	14	23
fluoxétine	28 ± 15	14	38	24 ± 14	13	37
primidone	124 ± 100	56	150	78 ± 72	22	109
carbamazépine	710 ± 260	558	890	470 ± 179	367	586
cétirizine	830 ± 375	493	1076	585 ± 238	387	767
ranitidine	35 ± 46	7	44	34 ± 42	6	46
clenbuterol	ND	ND	ND	ND	ND	ND
caféine	7915 ± 3445	5309	10656	7536 ± 3265	4931	9730
théophylline	5604 ± 7810	3206	5387	4226 ± 1480	3112	5525
sildénafil	4 ± 3	3	5	3 ± 1	2	3
losartan	780 ± 382	588	934	457 ± 222	264	609
salbutamol	16 ± 7	11	20	12 ± 5	9	16
clopidogrel	73 ± 29	51	94	48 ± 21	33	66
terbutaline	6 ± 3	5	7	5 ± 1	5	6
disopyramide	298 ± 152	188	381	167 ± 82	110	238

ANNEXE 6A : Propriétés physico-chimiques et limites de quantification des 38 substances pharmaceutiques étudiées dans le projet AMPERES (53)

Substances	Abréviations	Classes thérapeutiques	Log K _{ow}	Limites de quantification	
				Eaux (µg/L)	Boues (ng/g matière sèche)
Œstrone	E1	Hormones œstrogéniques	3,13	0,001	1
17α-œstradiol	Ea2		4,01	0,001	2-4
17β-œstradiol	Eb2		4,01	0,001	2-4
Œstriol	E3		2,45	0,001-0,003	2-4
17α-éthinyloœstradiol	EE2		3,67	0,001-0,003	5
Oxprenolol	OMP	Bêtabloquants	1,83 ^a	0,002	0,2
Métoprolol	MET		1,69 ^a	0,001	0,1
Timolol	TIM		1,75 ^a	0,001	0,5
Propranolol	PROP		2,60 ^a	0,001	0,1
Nadolol	NAD		1,17 ^a	0,001	0,2
Bétaxolol	BET		3,26 ^b	0,001	0,5
Bisoprolol	BIS		1,84 ^a	0,001	0,1
Acébutolol	ACE		1,42 ^a	0,001	0,2
Aténolol	ATE		-0,03 ^a	0,002	0,2
Sotalol	SOT		0,37 ^a	0,002	0,2
Sulfaméthoxazole	SFMX	Antibiotiques	0,89	0,002	3
Roxithromycine	ROXI			0,001	3
Carbamazépine	CARBA	Antidépresseurs	2,25 ^c	0,001	1
Diazépam	DIAZ		2,70 ^c	0,001	1
Nordazépam	NORDI		2,87 ^c	0,002	2
Amitriptyline	AMI		4,95 ^c	0,002	5
Doxépine	DOX		3,99 ^f	0,001	2
Imipramine	IMI		5,01 ^c	0,002	5
Alprazolam	APZ		3,87 ^c	0,001	1
Bromazépam	BRZ		1,93 ^c	0,001	1
Fluoxétine	FLUOX		4,65 ^c	0,001	1
Ibuprofène	IBU		Anti-inflammatoires	3,79 ^f	0,001
Paracétamol	PARA	0,27 ^a		0,002	5
Kétoprofène	KETO	3,00 ^f		0,0005	100
Naproxène	NAPRO	3,10 ^f		0,0005	3
Aspirine	ASP	1,13 ^c		0,002	5
Diclofénac	DICLO	4,02 ^c		0,0005	5
Gemfibrozil	GEM	Hypolipémiant	4,77 ^c	0,001	1
Clenbutérol	CLENBU	Bronchodilatateurs	2,00 ^f	0,001	1
Salbutamol	SALBU		0,64 ^c	0,001	1
Terbutaline	TERBU		0,67 ^c	0,001	1
Caféine	CAF	Autres	0,16 ^c	0,002	2
Théophylline	THEO		-0,39 ^e	0,001	1

ANNEXE 6B : Gammes de concentrations des substances pharmaceutiques quantifiées dans les eaux usées brutes par le projet AMPERE (53)



ANNEXE 7 :Les substances pharmaceutiques étudiées dans l' étude sur le bassin Loire-Bretagne (59)

	Composés
Antipsychotiques	Alprazolam Bromazépam Diazépam Fluoxétine Lorazépam Oxazepam Zolpidem
Hypolipémiants	Gemfibrozil Bézafibrate Acide 4-chlorobenzoïque Fénofibrate Acide fénofibrique
Analgésiques	Diclofénac Ibuprofène 1-hydroxy ibuprofène 2-hydroxy ibuprofène Naproxène O-desmethyl naproxène Kétoprofène Paracétamol Acide salicylique
B-Bloquants	Aténolol Metoprolol Propranolol
Antibiotiques	Sulfaméthoxazole Triméthoprim
Antiépileptique	Carbamazépine
Fongicide	Clotrimazole
Diurétique	Furosémide

ANNEXE 8 : Substances analysées dans la campagne menée dans le bassin Artois-Picardie en 2010 (60)

Classe thérapeutique	Nom de la substance	Usage	Classe thérapeutique	Nom de la substance	Usage
Béta bloquants	atenolol	humain	Antibiotiques	amoxicilline	humain vétérinaire
	métoprolol	humain		erythromycine	humain vétérinaire
	propranolol	humain		tylosine	humain
Hypo-lipidémiant	gemfibrozil	humain		lincomycine	humain vétérinaire
	bézafibrate	humain		chlortétracycline	humain vétérinaire
	fénofibrate	humain		doxycycline	humain vétérinaire
	acide clofibrique	humain		métronidazole	humain
	acide 4-chorobenzoïque	humain		roxithromicine	humain
acide fenofibrique	humain	sulfaméthoxazole		humain	
Antifongique	clotrimazole	humain		sulfaméthizole	humain
Diurétique	furosémide	humain		tétracycline	humain vétérinaire
Analgésiques	ibuprofène	humain		indométhacine	humain
	kétoprofène	humain vétérinaire		clindamycine	humain
	naproxène	humain		sulfaméthazine	vétérinaire
	diclofénac	humain		Agent stimulant	caféine
	paracétamol	humain vétérinaire	Produits de contraste	iopromide	humain
	Acide salicylique	humain vétérinaire	gadolinium	humain	
	1-hydroxyibuprofène	humain	Hormones	17 alpha-estradiol	humain
	2-hydroxyibuprofène	humain		17 bêta-estradiol	humain
	desmethylnaproxène	humain		progestérone	humain vétérinaire
Psychotropes	fluoxétine	humain		ethinylestradiol	humain
	lorazépam	humain		estrone	humain
	oxazépam	humain		estriol	humain
	alprazolam	humain	Androgène	17 alpha-testostérone	humain
	bromazépam	humain		17 bêta-testostérone	humain
	diazépam	humain	Antidiabétique	metformine	humain
Antiépileptiques	carbamazépine	humain			
Anticancéreux	méthotrexate	humain			

ANNEXE 9 : Liste des médicaments étudiés par l'ONEMA (61)

17-alpha-Ethinylestradiol (EE2)	Furosemide
17-beta-Estradiol	Gemfibrozil
1-Hydroxybupropfene	Hydroxyprogesterone caproate
2-Hydroxybupropfene	Ibuprofene
7,12-Dimethylbenz(a)anthracene	Ifosfamide
Acetazolamide	Ketoprofene
Acide acetylsalicylique	Lincomycine
Acide clorofibrique	Lorazepam
Acide fenofibrique	Mestranol
Acide Niflumique	Metformine
Acide Valproïque	Metoprolol
Alprazolam	Miconazole
Amiodarone	Midazolam
Amoxicilline	Naproxene
Astemizole	Norfloxacin
Atenolol	Ofloxacin
Beta-sitosterol	Oxazepam
Bézafrate	Oxyclozanide
Bithionol	Oxytetracycline
Bromazepam	Paracétamol
Carbamazepine	Penfluridol
Carbamazepine-10,11-epoxide	Penicilline G
Chlorpromazine	Phloroglucinol
Clarithromycine	Pimozide
Clotrimazole	Pravastatine
Cyclophosphamide	Prochlorpérazine
Diazepam	Propranolol
Diclofenac	Simvastatine
Diethylstilbestrol	Sotalol
Diosgenin / (20R,25R)-Spirost-5-en-3beta-ol	Sulfadiazine
Doxycycline	Sulfamethazine/Sulfadimérazine
Econazole	Sulfamethoxazole
Erythromycine	Sulfathiazole
Estrone (E1)	Tamoxifène
Fenofibrate	Timipérone
Flunarizine	Tylosine
Fluoxetine	Zolpidem
Fluphenazine	

Classes thérapeutiques étudiés :

- Anticancéreux
- Antibiotiques
- Hormones
- Hypolipidémiant
- AINS
- Béta-bloquant
- Antidépresseur et anxiolytique
- Anticonvulsivant
- Analgésique et antipyrétiques
- Autre médicaments à usage humain
- Autre médicaments vétérinaire

ANNEXE 10 : Charte de l'environnement de 2004 (67)



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



Charte de l'environnement

loi constitutionnelle n° 2005 - 205 du 1er mars 2005

« Le peuple français,

« Considérant,

« Que les ressources et les équilibres naturels ont conditionné l'émergence de l'humanité ;

« Que l'avenir et l'existence même de l'humanité sont indissociables de son milieu naturel ;

« Que l'environnement est le patrimoine commun des êtres humains ;

« Que l'homme exerce une influence croissante sur les conditions de la vie et sur sa propre évolution ;

« Que la diversité biologique, l'épanouissement de la personne et le progrès des sociétés humaines sont affectés par certains modes de consommation ou de production et par l'exploitation excessive des ressources naturelles ;

« Que la préservation de l'environnement doit être recherchée au même titre que les autres intérêts fondamentaux de la Nation ;

« Qu'afin d'assurer un développement durable, les choix destinés à répondre aux besoins du présent ne doivent pas compromettre la capacité des générations futures et des autres peuples à satisfaire leurs propres besoins ;

« proclame :

Article 1
Chacun a le droit de vivre dans un environnement équilibré et respectueux de la santé.

Article 2
Toute personne a le devoir de prendre part à la préservation et à l'amélioration de l'environnement.

Article 3
Toute personne doit, dans les conditions définies par la loi, prévenir les atteintes qu'elle est susceptible de porter à l'environnement ou, à défaut, en limiter les conséquences .

Article 4
Toute personne doit contribuer à la réparation des dommages qu'elle cause à l'environnement, dans les conditions définies par la loi.

Article 5
Lorsque la réalisation d'un dommage, bien qu'incertaine en l'état des connaissances scientifiques, pourrait affecter de manière grave et irréversible l'environnement, les autorités publiques veillent, par application du principe de précaution et dans leurs domaines d'attributions, à la mise en œuvre de procédures d'évaluation des risques et à l'adoption de mesures provisoires et proportionnées afin de parer à la réalisation du dommage.

Article 6
Les politiques publiques doivent promouvoir un développement durable. À cet effet, elles concilient la protection et la mise en valeur de l'environnement, le développement économique et le progrès social.

Article 7
Toute personne a le droit, dans les conditions et les limites définies par la loi, d'accéder aux informations relatives à l'environnement détenues par les autorités publiques et de participer à l'élaboration des décisions publiques ayant une incidence sur l'environnement.

Article 8
L'éducation et la formation à l'environnement doivent contribuer à l'exercice des droits et devoirs définis par la présente Charte.

Article 9
La recherche et l'innovation doivent apporter leur concours à la préservation et à la mise en valeur de l'environnement.

Article 10
La présente Charte inspire l'action européenne et internationale de la France. »

ANNEXE 11 : Liste des marchandises dont les pharmaciens peuvent faire commerce dans leur officine (96)

Arrêté du 15 février 2002 fixant la liste des marchandises dont les pharmaciens peuvent faire le commerce dans leur officine

Article 1

Modifié par Arrêté du 18 janvier 2016 - art. 1

Les pharmaciens ne peuvent conseiller, dispenser et vendre dans leur officine que les produits, articles, objets et appareils suivants qui correspondent à leur champ d'activité professionnel :

- 1° Les médicaments à usage humain ;
- 2° Les insecticides et acaricides destinés à être appliqués sur l'homme ;
- 3° Les produits destinés à l'entretien ou à l'application des lentilles oculaires de contact ;
- 4° Les médicaments vétérinaires, les produits à usage vétérinaire, les objets de pansement, les articles et les appareils de soins utilisés en médecine vétérinaire, ainsi que les produits, réactifs et appareils destinés au diagnostic médical ou à la mesure de toute caractéristique physique ou physiologique chez l'animal ;
- 5° Les dispositifs médicaux à usage individuel y compris les assistants d'écoute pré-réglés d'une puissance maximale de 20 décibels, à l'exception des dispositifs médicaux implantables ;
- 6° Les plantes médicinales, aromatiques et leurs dérivés, en l'état ou sous forme de préparations, à l'exception des cigarettes ou autres produits à fumer ;
- 7° Les huiles essentielles ;
- 8° Les articles et appareils utilisés dans l'hygiène bucco-dentaire ou corporelle ;
- 9° Les produits diététiques, de régime et les articles ou accessoires spéciaux nécessaires à leur utilisation ;
- 10° Le pastillage et la confiserie pharmaceutique ;
- 11° Les eaux minérales et produits qui en dérivent ;
- 12° Les matériels, articles et accessoires nécessaires à l'hospitalisation à domicile des malades ou au maintien à domicile des personnes âgées ;
- 13° Les articles et accessoires utilisés dans l'application d'un traitement médical ou dans l'administration des médicaments ;
- 14° Les produits cosmétiques ;
- 15° Les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro destinés à être utilisés par le public ;
- 16° Les produits, articles et appareils utilisés dans l'art de l'oenologie ;
- 17° Les produits chimiques définis ou les drogues destinées à des usages non thérapeutiques à condition que ceux-ci soient nettement séparés des médicaments ;
- 18° Les appareils de désinfection, de désinsectisation et de dératisation, les produits biocides utilisés pour l'hygiène humaine (type 1), les produits utilisés pour l'hygiène vétérinaire (type 3), les produits utilisés pour désinfecter l'eau potable destinée aux hommes et aux animaux (type 5), les rodenticides (type 14), les insecticides, acaricides et produits utilisés pour lutter contre les arthropodes (type 18), les répulsifs et appâts (type 19), conformes aux dispositions du règlement (CE) n° 528/2012 du 22 mai 2012 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides ainsi que les produits phytosanitaires ;
- 19° Les supports d'information relatifs à la prévention, à l'éducation pour la santé et au bon usage du médicament ;
- 20° Les équipements de protection individuelle de protection solaire ;
- 21° Les équipements de protection individuelle d'acoustique adaptés au conduit auditif ;
- 22° Les compléments alimentaires ;
- 23° Les équipements de protection individuelle respiratoire ;
- 24° Les éthylotests.

ANNEXE 12 : Affiche Fournie par Cyclamed aux officines (99)

AIDEZ VOTRE PHARMACIEN : TRIEZ BIEN !

Les emballages en carton et les notices en papier
doivent être mis dans le tri sélectif

A central circular logo with a green leaf design and the text "le réflexe CYCLAMED" is surrounded by seven smaller circles. Each circle contains an illustration of a specific type of medicine packaging and an arrow pointing towards the central logo. The categories are: Aérosols, sprays, inhalateurs; Comprimés, gélules, poudres...; Collyres, solutions non-buvables; Pommades, crèmes, gels...; Sirops, solutions buvables; Ampoules; and Suppositoires, ovules... Patchs.

NI AIGUILLE NI SERINGUE

Les médicaments sont utiles, ne les rendons pas nuisibleswww.cyclamed.org

ANNEXE 13 : Vitrophanies fournies par Cyclamed aux officines (99)

Votre Pharmacien vous remercie
de lui rapporter vos médicaments
non utilisés **sans** leurs emballages
en carton et notices en papier



+ d'info sur cyclamed.org

POUR VOTRE SÉCURITÉ ET L'ENVIRONNEMENT

**VOTRE PHARMACIEN COLLECTE
VOS MÉDICAMENTS NON UTILISÉS**



Les médicaments sont utiles,
ne les rendons pas nuisibles
+ d'info sur cyclamed.org

ANNEXE 14 : Flyer fourni par Cyclamed aux officines (99)

Cyclamed le réseau

RAPPORTER

à votre Pharmacien
vos Médicaments Non Utilisés,
même s'il n'en reste
que très peu

Flacons de sirop, solutions,
ampoules buvables
ou injectables, unitidoses...

Aérosols, sprays, inhalateurs...

Comprimés, gélules, poudres...

Pommades, crèmes, gel...

Suppositoires,
patchs, ovules...

Les médicaments sont utiles, ne les rendez pas inutilisables

Les technologies clés de notre réseau sont dans le détail

Hors circuit Cyclamed

Les Boîtes à Aiguilles distribuées
par votre pharmacien
sont collectées séparément
par un autre circuit incluant
des pharmaciens et d'autres points d'apport.

Pour connaître la liste des points de collecte de proximité :
Consulter <http://nous-collectons.dasiri.fr>
Renseignez-vous auprès de votre pharmacien.

RESUME

Aujourd'hui la présence de résidus médicamenteux dans l'eau environnementale est un fait parfaitement établi par la communauté scientifique. De plus la consommation mondiale de médicament humain et vétérinaire continue d'augmenter au fur et à mesure des années. Cette consommation est différente selon les pays, avec une place plus importante des traitements aigus dans les pays à faible revenu. La France a tendance à stabiliser de façon globale sa consommation. Les médicaments retrouvés le plus souvent dans l'environnement dans l'hexagone correspondent pour certains aux données de dispensation. Cependant d'autres facteurs rentrent en compte comme les voies d'administration, d'excrétion, la stabilité des molécules dans les différents milieux... La composition des rejets médicamenteux issus de la « ville » est différente de celle des rejets issus des effluents hospitaliers, même si ces derniers représentent une quantité moins importante en terme de volume total. Les concentrations retrouvées dans l'environnement sont de manière générale décroissantes au fur et à mesure du cheminement de l'eau dans les différents compartiments hydriques. L'efficacité d'élimination des stations d'épuration n'est pas totale sur les résidus médicamenteux. De plus certaines concentrations de résidus de médicaments retrouvées dans l'environnement dépassent les doses supposées nocives pour l'environnement (PNEC). En outre la relation dose-effet de certaines molécules n'est pas monotone ; cela est particulièrement vrai avec les perturbateurs endocriniens.

Afin de palier à cette préoccupation environnementale entre autre, la France a mis en place successivement plusieurs plans nationaux et régionaux. S'appuyant sur ces plans et la loi Hôpital, Patient Santé et Territoire, le pharmacien d'officine doit prendre ce problème en compte dans son exercice quotidien et mettre en place des dispositifs pour lutter contre cette pollution. Cela ne peut que renforcer la place du pharmacien dans le système de santé français, surtout que la population est demandeuse d'informations et de solutions en santé environnementale.

Cette implication peut passer par une sécurisation des médicaments non utilisés et une optimisation de leur retour en pharmacie. En effet, 38 % de ceux-ci ont échappé au système de collecte en 2018. Dans cette thèse, plusieurs propositions sont finalement faites pour impliquer d'avantage les pharmacies : objets à vendre, communications environnementales, nouveaux matériels de collecte.

MOTS CLES

Eaux environnementales – Résidus médicamenteux – Médicament Non Utilisé – Pharmacien – Officine – Santé environnementale – Micropolluants – Eaux usées – Plan Santé Environnement – Loi Hôpital Patient Santé Territoire – Perturbateurs endocriniens – Médicament

SERMENT DE GALIEN



Faculté de Médecine et Pharmacie

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiant

Nom :

Prénom :

du Président du jury

Nom :

Prénom :

Version validée par la conférence des Doyens de facultés de Pharmacie le 7 février 2018