

# RISQUES ENVIRONNEMENTAUX ET SANITAIRES LIÉS AUX RÉSIDUS DE MÉDICAMENTS DANS L'ENVIRONNEMENT

Yves Lévi

Université Paris Sud, Université Paris Saclay, UMR 8079 Écologie systématique évolution, CNRS, AgroParisTech, Faculté de Pharmacie, Chatenay-Malabry, France

**La préoccupation envers les résidus de médicaments dans l'environnement est toujours un sujet d'actualité sur tous les continents et le risque environnemental est significatif pour certaines molécules et certains organismes, lorsque le risque sanitaire est, au regard de la connaissance, estimé faible ou négligeable.**

La préoccupation mondiale envers les résidus de médicaments (RdM) dans l'environnement est toujours aussi prégnante. Les études récentes confirment, sur tous les continents, une large contamination des milieux (eaux, sols irrigués par des eaux usées) et une démonstration des risques environnementaux. La plupart d'entre elles précisent toutefois que les conclusions dépendent des situations et des niveaux de sensibilité des sujets et que études complémentaires restent nécessaires. Les risques sanitaires sont encore estimés faibles ou négligeables.

En septembre 2016, s'est tenue à Paris la première conférence internationale sur l'évaluation des risques environnementaux et sanitaires liés aux RdM (ICRAPHE – *International conference on risk assessment of pharmaceuticals in the environment*). Organisé par l'Académie nationale de pharmacie, sous l'égide des ministères en charge de l'environnement et de la santé, elle a permis la synthèse des connaissances sur la capacité internationale des agences et des équipes de recherche à définir et quantifier les risques. Il s'agit notamment d'orienter les investissements à réaliser dans l'optimisation des usines d'assainissement des eaux usées et de production d'eau potable. Sont en jeu également les stratégies à adopter pour la surveillance et la restauration de la qualité des milieux aquatiques et pour l'utilisation des eaux usées traitées en usages agricoles ou urbains.

La démonstration a été faite sur tous les continents que « des » RdM étaient présents dans les eaux usées, des ressources en eaux, des eaux continentales et certaines eaux potables. J'invite le lecteur à se reporter au numéro spécial de la revue *Environnement Risques et Santé*, publié en 2018, décrivant très largement ce sujet.

Pour simplifier à l'extrême, les principales conclusions de la conférence ICRAPHE peuvent être que :

- la présence des RdM dans l'environnement n'est plus contestable ;
- des outils analytiques très performants existent mais les métabolites pertinents ne sont que trop peu étudiés ;
- les concentrations sont très faibles mais les expositions sont chroniques et concomitantes aux très nombreux autres polluants biologiquement actifs ;
- la large variété des effets (antibiotiques, anti-inflammatoires, psychoactifs, hypolipémiants, etc.) rend, par définition, impossible le développement d'un test biologique unique et même relativement illusoire une batterie judicieuse d'essais pour la surveillance de la qualité des milieux et de l'eau potable ;

- la réglementation européenne d'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments à usages humain ou vétérinaire, qui intègre un volet d'étude du risque environnemental, offre des éléments de conclusion mais ils sont encore insuffisants ;
- des freins empêchent l'accès libre aux données disponibles permettant l'évaluation des risques et celles sur les masses commercialisées de médicaments par zones géographiques (disponibles mais payantes à des prix que les laboratoires de recherche ne peuvent se permettre, clauses de confidentialité, blocages ou ralentissements des accès aux dossiers d'autorisation de mise sur le marché...);
- des risques écotoxiques significatifs ont été mis en évidence pour certaines molécules et certaines espèces. Les tentatives d'estimation de risques sanitaires, en particulier via l'eau de boisson, ont conclu à des risques négligeables au moins dans les pays disposant d'unités de potabilisation fiables.

Sous le titre *Strategic approach to pharmaceuticals in the environment*, la Commission européenne (CE) souhaite améliorer l'évaluation des risques environnementaux avant la mise sur le marché des médicaments. La feuille de route est intitulée « approche stratégique envers les médicaments dans l'environnement » [1]. La CE veut identifier les manques de connaissance, les combler et éviter les risques environnementaux et sanitaires via les contaminations environnementales, sans pour autant mettre de freins à l'innovation et risquer des effets pouvant perturber le développement de nouvelles thérapies et donc la santé publique. Une consultation publique qui s'est achevée très récemment (mars 2018) demandait d'exprimer les niveaux d'inquiétudes au regard de cette thématique et a mis l'accent sur le problème général de l'antibiorésistance et son éventuelle relation avec la contamination de l'environnement par des antibiotiques.

La Fédération européenne des associations et industries pharmaceutiques (EFPIA) a développé l'action *Eco-Pharmaco-Stewardship* qui propose un programme selon trois « piliers » [2] :

- identifier les risques environnementaux pour les principes actifs de médicaments existants et les nouveaux avec des stratégies intelligentes et ciblées : il s'agirait d'un partenariat entre la CE et les industries du secteur pour identifier les priorités et progresser dans la connaissance ;
- mieux gérer les effluents (eaux usées principalement) des usines de production de médicaments par des échanges d'informations entre les sites industriels dans le monde ;
- affiner l'évaluation des risques environnementaux du dossier d'AMM pour qu'elle soit toujours optimale et adaptée. En particulier, ajuster les prévisions d'exposition pour refléter au mieux la réalité et reconsidérer les profils d'effets en fonction des résultats des études de laboratoire et de terrain jugées fiables.

En novembre 2017, 20 organisations ont signé, sous la houlette du groupe « Health Care Without Harm », une déclaration exprimant de graves préoccupations à propos des risques que font courir les RdM dans l'environnement pour les citoyens, leurs communautés et l'environnement, dans l'Union européenne. Cette déclaration est intervenue pendant la semaine mondiale de préoccupation envers les antibiotiques [3].

Les résultats d'une importante étude sur les résidus de médicaments dans la mer Baltique ont été publiés sous l'égide de l'UNESCO [4]. Les principales recommandations sont de :

- développer les recherches sur le devenir des métabolites ;
- augmenter le nombre de données sur les niveaux de contamination des milieux aquatiques locaux mais aussi des boues de stations d'assainissement et des sols, notamment envers des molécules très utilisées ;
- mieux connaître les données de consommation et combler le manque de données sur les usages de médicaments vétérinaires.

Des méthodes analytiques avec une meilleure résolution sont nécessaires ainsi que des études sur les impacts sur l'écosystème (milieux aquatiques, persistance, bioaccumulation, etc.). L'impact sur la chaîne alimentaire est d'intérêt majeur et nécessite des études interdisciplinaires. L'UNESCO recommande également que des mesures de gestion soient prises à tous les niveaux du cycle de vie des médicaments pour réduire les émissions dans l'environnement. Il importe de développer les traitements supplémentaires pour mieux épurer les eaux usées et il est même suggéré de développer de l'oxydation, de l'adsorption et de la filtration en amont des rejets, c'est-à-dire au niveau des hôpitaux et des usines de production de médicaments.

Le besoin de politiques et de programmes d'éducation des prescripteurs et des « consommateurs » est affirmé pour réduire les rejets et notamment en gérant mieux la récupération des médicaments non utilisés.

Parmi les publications scientifiques traitant des risques, l'année 2017 a vu paraître de nombreux nouveaux résultats d'analyses confirmant la présence endémique de RdM dans les milieux aquatiques sur de nombreux continents mais très peu de données sur des eaux de consommation. Beaucoup de ces résultats sur les milieux proviennent de Chine où les équipes de recherche se préoccupent de plus en plus de cette problématique. Toutefois, seule l'analyse des risques environnementaux progresse.

Des effets écotoxiques significatifs sont mesurés ou estimés pour certaines molécules sur certaines espèces à des concentrations environnementales.

L'absence d'additivité des effets pour des mélanges de caféine, ibuprofène et carbamazépine à des doses environnementales est observée par Aguirre Martinez *et al.* [5] en se gardant toutefois de généraliser ce type de conclusion. Les psychotropes sont particulièrement étudiés. La miansérine (antidépresseur) perturbe certaines fonctions métaboliques d'embryons de poisson [6]. De très faibles concentrations de risperidone (antipsychotique) (3 à 30 ng/L) augmentent la mortalité et perturbent le comportement de larves de poisson zèbre [7]. Peters *et al.* [8] observent une augmentation de vulnérabilité par modifications de comportements de crabes face à leurs prédateurs lorsqu'ils sont exposés pendant 60 jours à des concentrations de 3 à 30 ng/L de fluoxétine (antidépresseur). Au Portugal, Silva *et al.* [9] observent 70 % des moules contaminées par 1 ou jusqu'à 7 molécules de psychotropes. La norfluoxétine était la plus fréquente et le calcul réalisé montre une absence de risque pour les « consommateurs » locaux et européens.

Grabicova *et al.* [10] montrent que 4 psychoactifs sur les 11 étudiés sont bioaccumulés chez des poissons. L'accumulation d'autres molécules dans les organismes a été observée sur des oiseaux consommant des poissons sans que le risque soit considéré comme significatif pour ces oiseaux [11]. Il en est de même dans des tomates sur plants irrigués avec des eaux usées à Chypre [12].

L'antibiorésistance et son possible rapport avec les rejets d'antibiotiques (AB) sont également des sujets d'actualité. Des concentrations de plus de 10 mg/L en macrolides ont été observées dans une rivière en Croatie en aval des rejets d'une industrie pharmaceutique et les auteurs concluent à un risque pour la faune [13]. Cent tonnes d'AB seraient rejetés par la grande agglomération de Pékin en 2013 et l'analyse de risques fait apparaître la hiérarchisation suivante pour la situation locale : fluoroquinolones > macrolides > tétracyclines > sulfonamides [14].

Les analyses globales de risques réalisées reposent sur la comparaison des concentrations mesurées dans les eaux et les concentrations prédites sans effets mais, selon les sites et les modèles biologiques utilisés, les résultats sont contradictoires. Les évaluations qui sont faites dans le dossier d'AMM se basent en partie sur une formule globale de concentrations prédites dans l'environnement qui est contestée [15]. De possibles impacts sont révélés pour le gemfibrozil, l'ibuprofène et l'ofloxacine aux concentrations mesurées dans les eaux de l'île des Grandes Canaries par des effets sur algues, daphnies et poissons [16]. L'étude de 78 RdM conduit Biel Maeso *et al.* à conclure à l'absence de risque environnemental significatif dans le golfe de Cadix [17].

Ortiz de Garcia *et al.* sur la base de 27 molécules étudiées en Espagne concluent que le risque environnemental est bien supérieur au possible risque sanitaire et confirment une fois encore des représentants de classes de molécules prioritaires (hormones, antidépresseurs, antibiotiques, bêta-bloquants, hypolipémiants) [18].

Par ailleurs, l'augmentation des périodes de sécheresse et d'étiage des cours d'eaux inquiète en raison des concentrations supérieures en polluants, et l'attention est également portée sur le manque de connaissance des métabolites pertinents qui peuvent être plus actifs que la molécule mère [19].

Chaque année, le sujet des risques liés aux résidus de médicaments augmente son importance avec la révélation de nouveaux contaminants et de nouveaux effets sur le biote à faibles doses et il reste encore tant de choses à découvrir sur les métabolites de médicaments, sur les bilans de masse au sein de stations d'épuration des eaux usées, sur les effets des mélanges avec les autres polluants...

**Liens d'intérêt en rapport** avec le texte publié : **aucun**

#### Références

1. CE Strategic approach to pharmaceuticals in the environment, *Ares* 2017 ; 2210630. [https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/initiatives/ares-2017-2210630\\_fr](https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/initiatives/ares-2017-2210630_fr)
2. EFPIA, Pharmaceuticals in the Environment, 2018. <https://www.efpia.eu/about-medicines/development-of-medicines/regulations-safety-supply/pharmaceuticals-in-the-environment-pi>
3. HCWH. 20 Organisations sign declaration expressing serious concern about pharmaceuticals in the environment in the EU, 2017. <https://noharm-europe.org/articles/press-release/europe/20-organisations-sign-declaration-expressing-serious-concern-about>
4. UNESCO. Pharmaceuticals in the aquatic environment of the Baltic Sea region, 2017. [www.helcom.fi/Lists/Publications/BSEP149.pdf](http://www.helcom.fi/Lists/Publications/BSEP149.pdf)
5. Aguirre Martinez GV, Reinardy HC, Martín-Díaz ML, Henry TB. Response of gene expression in zebrafish exposed to pharmaceutical mixtures : Implications for environmental risk. *Ecotox Environm Safety* 2017 ; 142 : 471-9.
6. Yang M, Liu S, Hu L, Zhan J, Lei P, Wu M. Effects of the antidepressant, mianserin, on early development of fish embryos at low environmentally relevant concentrations. *Ecotox Environm Safety* 2018 ; 150 : 144-51.
7. Kalichak F, Idalencio R, Santos da Rosa JG, Helena H, et al. Psychotropic in the environment : risperidone residues affect the behavior of fish larvae. *Scient Reports* 2017 ; 7 : 14121.
8. Peters JR, Granek EF, de Rivera CE, Rollins M. Prozac in the water : Chronic fluoxetine exposure and predation risk interact to shape behaviors in an estuarine crab. *Ecol Evol* 2017 ; 7 : 9151-61.
9. Silva LJG, Pereira AMPT, Rodrigues H, Meisel LM, Lino CM, Pena A. SSRIs antidepressants in marine mussels from Atlantic coastal areas and human risk assessment. *Sci Tot Environm* 2017 ; 603-4 : 118-25.
10. Grabicova K, Grabic R, Fedorova G, Fick J, Cerveny D, et al. Bioaccumulation of psychoactive pharmaceuticals in fish in an effluent dominated stream. *Water Res* 2017 ; 124 : 654-62.
11. Bean TG, Rattner BA, Lazarus RS, Day DD, Burket SR, et al. Pharmaceuticals in water, fish and osprey nestlings in Delaware river and bay. *Environm Pollut* 2018 ; 232 : 533-45.
12. Christou A, Karaolia P, Hapeshi E, Michael C, Fatta-Kassinou D. Long-term wastewater irrigation of vegetables in real agricultural systems: Concentration of pharmaceuticals in soil, uptake and bioaccumulation in tomato fruits and human health risk assessment. *Water Res* 2017 ; 109 : 24-34.
13. Bielen A, Simatovic A, Kosic-Vuksic J, Senta I, et al. Negative environmental impacts of antibiotic-contaminated effluents from pharmaceutical industries. *Water Res* 2017 ; 126 : 79-87.
14. Chen H, Jing L, Teng Y, Wang J. Multimedia fate modeling and risk assessment of antibiotics in a watershed. *Megacity J Hazard Mat* 2018 ; 348 : 7583.

15. Burns EE, Thomas-Oates J, Kolpin DW, Furlong ET, Boxall ABA. Are exposure predictions, used for the prioritization of pharmaceuticals in the environment, fit for purpose? *Environm Toxicol Chem* 2017 ; 36 : 2823-32.
16. Afonso-Olivares C, Sosa-Ferrera Z, Santana-Rodríguez JJ. Occurrence and environmental impact of pharmaceutical residues from conventional and natural wastewater treatment plants in Gran Canaria (Spain). *Sci Tot Environm* 2017 ; 599-600 : 934-43.
17. Biel-Maeso M, Baena-Nogueras RM, Corada-Fernández C, Lara-Martín PA. Occurrence, distribution and environmental risk of pharmaceutically active compounds (PhACs) in coastal and ocean waters from the Gulf of Cadiz (SW Spain). *Sci Tot Environm* 2018 ; 612 : 649-59.
18. Ortiz de García S, García-Encina PA, Irusta-Mata R. The potential ecotoxicological impact of pharmaceutical and personal care products on humans and freshwater, based on USEtox™ characterization factors. A Spanish case study of toxicity impact scores. *Sci Tot Environm* 2017 ; 609 : 429-45.
19. Han EJ, Lee DS. Significance of metabolites in the environmental risk assessment of pharmaceuticals consumed by human. *Sci Tot Environm* 2017 ; 592 : 600-7.