



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD — LYON 1

FACULTÉ DE PHARMACIE

INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

THÈSE n°013

THÈSE

pour le **DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présentée et soutenue publiquement le 2 mars 2023 par M. DELANNOY Adrien

Né le 2 août 1993

au Chesnay

**QUELS SONT LES IMPACTS ENVIRONNEMENTAUX DU CYCLE DE VIE DU MÉDICAMENT
SUR NOTRE ÉCOSYSTÈME ?
SOLUTIONS ET CONCEPTS ÉMERGENTS POUR RENDRE L'INDUSTRIE ET LE SYSTÈME DE
SANTÉ PLUS RESPECTUEUX DE L'ENVIRONNEMENT.**

JURY

Présidente du jury : Mme FERDJAOUI MOUMJID Nora, MCU-HDR

Directeur de thèse : M. Bruno FOUILLET, MCU

Tuteur pédagogique : M. Bruno FOUILLET, MCU

Autre membre du jury :

M. BEROULLE Constant, co-fondateur de Transipharm

M. MONTREUIL Laurent, Docteur en pharmacie

M. WILMOUTH Laurent, Directeur de Cyclamed

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université	Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique et de la Commission Recherche	Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	Didier REVEL
Vice-Présidente de la Commission Formation	Céline BROCHIER
Vice-Président Relations Hospitalo-Universitaires	Jean François MORNEX
Directeur général des services	Pierre ROLLAND

Secteur Santé

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est

Gilles RODE

Doyen de l'UFR de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud — Charles Mérieux Philippe PAPAREL

Doyen de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)

Claude DUSSART

Doyen de l'UFR d'Odontologie

Jean-Christophe MAURIN

Directeur de l'Institut des Sciences & Techniques de Réadaptation (ISTR)

Jacques LUAUTÉ

Présidente du Comité de Coordination des Études Médicales

Carole BURILLON

Secteur Sciences et technologie

Directrice de l'UFR Biosciences	Kathrin GIESELER
Directeur de l'UFR Faculté des Sciences	Bruno ANDRIOLETTI
Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Guillaume BODET
Directeur de Polytech Lyon	Emmanuel PERRIN
Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 (IUT)	Michel MASSENZIO
Directeur de l'Institut des Sciences Financière & Assurances (ISFA)	Nicolas LEBOISNE
Directeur de l'Observatoire de Lyon	Bruno GUIDERDONI
Directeur de l'Institut National Supérieur du Professorat & de l'Éducation (INSPÉ)	Pierre CHAREYRON
Directrice du Département-composante Génie Électrique & des Procédés (GEP)	Rosaria FERRIGNO
Directrice du Département-composante Informatique	Saida BOUAZAK BRONDEL
Directeur du Département-composante Mécanique	Marc BUFFAT

LISTE DES DÉPARTEMENTS PÉDAGOGIQUES ISPB

DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET PHARMACIE GALÉNIQUE

CHIMIE GÉNÉRALE, PHYSIQUE ET MINÉRALE

Monsieur Raphaël TERREUX (PR)

Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)

· **CHIMIE ANALYTIQUE**

Madame Anne DENUZIERE (MCU)

Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)

Madame Christelle MACHON (MCU-PH)

Monsieur Waël ZEINYEH (MCU)

· **PHARMACIE GALENIQUE-COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)

Madame Stéphanie BRIANCON (PR)

Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)

Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)

Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)

Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)

Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)

Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)

Madame Giovanna LOLLO (MCU)

Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)

Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)

Madame Eloïse THOMAS (MCU)

· **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)

Madame Laurence HEINRICH (MCU)

Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)

Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH)

Madame Elise LEVIGOUREUX (MCU-PH)

Thibault MASSIAS (ATER)

DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTÉ PUBLIQUE

· **DROIT DE LA SANTÉ**

Madame Valérie SIRANYAN (PR)

Madame Maud CINTRAT (MCU)

· **ÉCONOMIE DE LA SANTÉ**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU-HDR)

Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU-HDR)

· **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU-HDR)

· **INGÉNIERIE APPLIQUÉE À LA SANTÉ ET DISPOSITIFS MÉDICAUX**

Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)

Madame Claire GAILLARD (MCU)

· **QUALITOLOGIE — MANAGEMENT DE LA QUALITÉ**

Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (MCU)

Monsieur Vincent GROS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)

Madame Pascale PREYNAT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

· **MATHÉMATIQUES — STATISTIQUES**

Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)

Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)

Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)

· **SANTÉ PUBLIQUE**

Monsieur Claude DUSSART (PU-PH)

Madame Chloë HERLEDAN (AHU)

Maude BEAUDOIN (ATER)

DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE SCIENCES DU MÉDICAMENT

· **CHIMIE ORGANIQUE**

Monsieur Pascal NEBOIS (PR)

Madame Amanda GARRIDO (MCU)

Madame Christelle MARMINON (MCU)

Madame Sylvie RADIX (MCU-HDR)

Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU-HDR)

· **CHIMIE THÉRAPEUTIQUE**

Monsieur Marc LEBORGNE (PR)

Monsieur Thierry LOMBERGET (PR)

Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)

Monsieur François HALLE (MCU)

Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

· **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**

Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (PR)

Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)

Madame Isabelle KERZAON (MCU)

Monsieur Serge MICHALET (MCU)

· **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINÉTIQUE ET ÉVALUATION DU MÉDICAMENT**

Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)

Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)

Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)

Monsieur Teddy NOVAIS (MCU-PH)

Madame Florence RANCHON (MCU-PH)

Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)

Madame Delphine HOEGY (PHU)

DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

· **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)

Madame Léa PAYEN (PU-PH)

Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)

· **PHYSIOLOGIE**

Madame Elise BELAIDI (PU)

Madame Kiao Ling LIU (MCU)

Monsieur Ming LO (MCU-HDR)

· **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)

Monsieur Michel TOD (PU-PH)

Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)

Monsieur Roger BESANCON (MCU)

Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)

Madame Evelyne CHANUT (MCU)

Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)

Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)

Monsieur David BARTHELEMY(AHU)

· **COMMUNICATION**

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

· **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**

Madame Pauline LOUBERT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

Madame Hortense PRELY (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMÉDICALES A

· **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)

Madame Morgane GOSSEZ (MCU-PH)

Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH)

Monsieur David GONCALVES (AHU)

· **HÉMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)

Madame Sarah HUET (MCU-PH)

Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)

· **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUÉE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**

Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)

Madame Florence MORFIN (PU-PH)
Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (PR)
Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
Monsieur Alexandre GAYMARD (MCU-PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH-HDR)
Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)
Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)

· **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MÉDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (PR)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)

DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMÉDICALES B

· **BIOCHIMIE — BIOLOGIE MOLÉCULAIRE — BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (PR)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (PR)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU-PH-HDR)
Monsieur Anthony FOURIER (MCU-PH)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Alexandre JANIN (MCU-PH)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU-HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Jordan TEOLI (AHU)

· **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Monsieur Philippe LAWTON (PR)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEBAULT (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Valérie VOIRON (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

PR : Professeur des Universités,
PU-PH : Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
PHU : Praticien hospitalo-universitaire
MCU : Maître de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
HDR : Habilitation à Diriger des Recherches
AHU : Assistant Hospitalier Universitaire
ATER : Attaché temporaire d'enseignement et de recherche

Sommaire :

Sommaire :	9
Remerciements	14
Table des tableaux	20
Table des figures	21
Glossaire	0
Introduction	2
Partie I : Le marché du médicament et l'impact écologique de l'industrie du médicament	4
A) Marché global, projection de la consommation des médicaments	4
a) Marché du médicament à usage humain	4
i) À l'international	4
ii) Médicaments les plus consommés dans le monde	6
iii) Marché français	8
b) Marché du médicament vétérinaire	9
i) À l'international	9
ii) En France	10
B) Mondialisation du processus de fabrication des médicaments issu de la chimie de synthèse	11
a) Production d'un médicament issu de la chimie de synthèse	11
b) Les données de marché de la production, exportations des pays producteurs des matières premières et des médicaments issus de la chimie de synthèse.	14
c) Typologie de la production du médicament en France	17
C) L'impact environnemental des industries pharmaceutiques	18
a) Empreinte carbone (émissions des gaz à effets de serre (GES)) des industries pharmaceutiques et du secteur de la santé	18
i) Le secteur de la santé	18
ii) Les laboratoires pharmaceutiques	21
iii) Exemple précis d'un laboratoire : Roche	22
b) Rejets de production par les usines de l'industrie du médicament : exemple des antibiotiques	24
D) Une législation existante, mais inadaptée pour l'impact carbone et les rejets de production des industries pharmaceutiques	27
a) Les recommandations des instances internationales	28
i) Organisation des Nations Unies (ONU)	28
iii) Organisation internationale de normalisation (ISO)	29
iv) Les bonnes pratiques de fabrication (BPF)	30
b) Législation européenne	31

i)	Le pacte vert	31
ii)	Bâtiments/installations de production des ingrédients pharmaceutiques actifs et des médicaments	31
iii)	Les bonnes pratiques de fabrication (BPF)	32
iv)	Autorisation de mise sur le marché (AMM)	33
v)	Règlement REACH	34
c)	Législation française	34
i)	Les bonnes pratiques de fabrication (BPF)	34
ii)	Autorisation de mise sur le marché (AMM)	34
iii)	Le bilan carbone des entreprises	35
iv)	Émissions des industries pharmaceutiques et code de l'environnement.	35
	Partie II : L'impact écologique du consommateur des médicaments	36
A)	Rejets de micropolluants médicamenteux dans la nature	36
a)	Quantification et qualification des résidus de médicaments en milieu aqueux	38
b)	La technique d'analyse des résidus de médicaments	39
c)	Micropolluants médicamenteux présents dans les eaux	41
i)	Les stations d'épuration des eaux usées (STEU)	41
ii)	Les eaux de surfaces (lacs et rivières)	44
iii)	Les eaux souterraines	45
iv)	Les eaux côtières	46
v)	Les eaux à consommation humaine	46
d)	Conséquences des résidus médicamenteux sur la faune sauvage	49
B)	Exemple de la bactériorésistance : résultat de l'interaction entre les résidus d'antibiotiques présents abondamment dans la nature et des bactéries	50
a)	Présentation des antibiotiques	50
i)	Les différentes classes d'antibiotiques	50
ii)	Pharmacocinétique des antibiotiques	51
b)	Les causes de cette pandémie silencieuse chez l'Homme et l'animal	52
i)	Baisse de la recherche et développement (R&D)	52
ii)	Transmission de l'antibiorésistance entre bactéries	53
iii)	Consommation effrénée et chaotique des antibiotiques	54
c)	Conséquence de l'antibiorésistance chez l'homme et les animaux domestiqués	55
i)	Situation dans le monde et en Europe en médecine humaine	55
ii)	Situation de l'antibiorésistance en médecine vétérinaire dans le monde	56
iii)	Situation en France en médecine humaine	56
iv)	Situation de l'antibiorésistance en médecine vétérinaire en France	58

d)	Transmission de la bactériorésistance à l’ensemble de l’écosystème	59
C)	Institutions et législations pour se prémunir de l’antibiorésistance et des micropolluants dans la nature	61
a)	À l’international	61
i)	Pour lutter contre l’antibiorésistance	61
ii)	Pour minimiser le rejet des résidus de médicaments	62
b)	En Europe	63
i)	Pour lutter contre l’antibiorésistance	63
ii)	Pour minimiser le rejet des résidus de médicament dans les eaux	64
c)	En France	68
i)	Pour lutter contre l’antibiorésistance	68
ii)	Pour minimiser le rejet des résidus de médicament	69
Partie III : Les médicaments non utilisés (MNU) chez les particuliers : origines, impacts et solutions		70
A)	Quelles sont les origines des médicaments non utilisés (MNU) en France ?	70
a.	La consommation des médicaments en France	70
b.	Une population française vieillissante	73
c.	Observance médicamenteuse	74
B)	Législation pour la prise en charge et l’élimination des médicaments non utilisés (MNU)	75
a)	Instances et ONG internationales	75
b)	En Europe	76
i)	Recommandations des organisations non gouvernementales	76
ii)	Législation européenne des MNU	77
c)	En France	78
i)	La législation des MNU en France	78
ii)	Loi anti-gaspillage et économie circulaire (AGEC)	80
C)	Prise en charge des médicaments non utilisés (MNU) à l’étranger	81
a)	Prise en charge des médicaments non utilisés aux États-Unis.	81
i)	Les différents moyens de collecte	81
ii)	Cas particulier : le don de médicaments	84
b)	Gisement des médicaments non utilisés (MNU) en Europe	85
i)	Prise en charge dans les états membres de l’Union européenne	85
ii)	La particularité grecque	91
iii)	Analyse des coûts pour la remise sur le marché des médicaments non utilisés	91
D)	Quelles sont les solutions pour collecter les médicaments non utilisés (MNU) en France ?	92

a)	Histoire de Cyclamed	93
b)	Comment se fait la collecte des médicaments non utilisés (MNU) dans les officines par Cyclamed ?	94
c)	Autres solutions pour revaloriser les médicaments non utilisés : éco-organismes et startups françaises	96
i)	Autres éco-organismes	96
ii)	Le comptoir des pharmacies	98
iii)	Trimed's	98
Partie IV :	Solutions émergentes pour un secteur de la santé plus respectueux de l'environnement	99
A)	L'industrie du médicament écoresponsable	99
a)	Recommandations des organisations non gouvernementales	99
b)	Repenser la chaîne de valeur du médicament	101
i)	Relocalisation de l'industrie pharmaceutique	102
ii)	Écoconception	103
iii)	L'emballage (primaire et secondaire)	104
iv)	Gestion des MNU	105
B)	L'antibiotique fait de la résistance	107
a)	Le concept de One Health	107
a)	Repenser et relancer la R&D de l'antibiotique	108
b)	S'appuyer sur des startups innovantes	110
C)	Impliquer les professionnels de santé et consommateurs pour une consommation plus raisonnées des médicaments	111
a)	Sensibiliser les professionnels de santé	111
b)	Tendances au sein des officines	112
c)	Éducation et implication de la population	115
D)	Les nouvelles générations de stations d'épuration des eaux usées des stations de potabilisation	116
a)	Les référentiels pour quantifier et qualifier les résidus de médicaments	116
b)	Techniques permettant d'augmenter l'abattement des résidus de médicament	117
i)	Filtration sur media :	117
ii)	Filtration membranaire :	117
iii)	Charbon actif :	117
iv)	Ozonation :	118
v)	Réacteurs à lampes UV (mercure à basse ou moyenne pression) :	118
vi)	Chloration : Chlore gazeux, dioxyde de chlore et hypochlorites	118
	CONCLUSIONS GÉNÉRALES	120

Annexes :	122
Bibliographie :	135

Remerciements

À Monsieur Fouillet,

Mon directeur de thèse,

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse

De m'avoir accompagné, conseillé et guidé tout au long de ce travail.

Je vous remercie pour le temps que vous y avez consacré

Pour votre disponibilité, votre patience et vos conseils bien avisés.

Vos enseignements durant mes années de pharmacie ont été précieux.

À Madame Ferdjaoui Moumjid

Ma présidente de thèse,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse,

Je suis fière et reconnaissante d'avoir pu assister à vos tous vos enseignements.

Merci pour la pédagogie dont vous faite preuve à vos cours.

À Monsieur Wilmouth,

Je vous remercie de l'honneur de participer au jury de cette thèse et de juger ce travail.

Merci de votre pédagogie et bienveillance lors de mon engagement responsable chez
Cyclamed.

Merci de m'avoir donné la chance de travailler avec vous dans un domaine qui me tient à
cœur.

À Monsieur Montreuil,

Je vous remercie de l'honneur de participer au jury de cette thèse et de juger ce travail.

Merci de me faire l'honneur de votre présence aujourd'hui.

À Constant,

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury

Et de me faire l'honneur de ta présence aujourd'hui.

Pour l'ensemble des personnes qui sont et ne sont pas citées ci-dessous, je ne suis pas le meilleur des écrivains notamment en ce qui concerne les mots de preuve d'amour, de remerciements, ou d'anniversaire (ou je me tords l'esprit pendant 10 minutes juste pour finalement écrire bon anniversaire...). Ne m'en voulez pas si ces mots ne reflètent pas entièrement ma pensée, mais j'espère qu'à travers les actes* vous pouvez voir et constater tout l'amour que je porte pour vous ! Merci de votre soutien, fidélité, bienveillance, moments mémorables et remise dans le droit chemin quand c'était nécessaire.

À mon Père,

Merci de m'avoir transmis ta curiosité du monde qui nous entoure, d'apprendre en s'amusant
et de m'avoir soutenu et poussé à réaliser de belles études scientifiques.

Je suis fier de dire que je suis la seconde génération de pharmacien dans la famille

À ma Mère,

Merci d'avoir veillé sur moi à chaque fois que j'étais malade et de m'avoir donné ta fièvre de
la musique qui me guide tous les jours pour avancer dans ma vie.

À Eléonore,

Merci d'avoir été toujours présente pour moi tout au long de nos études en me poussant à
toujours mieux faire pour réussir et de m'avoir changé les idées dans les moments de doute
en prenant à certaines occasions un rôle de grande sœur par la maturité auquel tu fais preuve
à ton âge.

À Isaure,

Je suis parti trop vite de la maison familiale en manquant par la même occasion à mes devoirs de grand frère. Je suis heureux de voir la personne que tu es devenue sans l'aide de ta grande sœur et de ton grand frère.

Je suis également heureux de pouvoir rattraper ce temps perdu... mais une chose est sûre, je suis définitivement trop vieux pour le reggaeton !

À Mamie et Papi,

Merci d'être des grands-parents extraordinaires ! De toujours vous soucier de nous en premier lieu alors que c'est notre devoir de prendre soin de vous.

Merci, Mamie, d'être une grand-mère inspirante et aimante. Ta ténacité et résilience est admirable et force le respect. Merci de toutes tes petites attentions quand on te voit

Merci Papi de toutes tes histoires rocambolesques, de m'avoir fait découvrir ton village et l'amour des balades en montagnes en imitant les marmottes.

À bon-papa et bonne-maman,

Merci pour tous ces moments passés avec vous au Perreux ou en vadrouille et de nous avoir initié au goût de bonnes choses.

Merci Bon-Papa d'avoir été un véritable macgyver et me transmettant cette passion de vouloir tout réparer.

Merci Bonne-Maman de nous avoir transmis ta joie de vivre et ta passion du Rummy.

À la Bénédicte, la famille Dovo, Jacky, Micheline, Olivier et Romain.

Merci Jacky, Micheline et Olivier, à toutes ces petites intentions qui comptent beaucoup pour moi.

Merci Romain, à ces bons moments passés à peindre des warhammer et les bons conseils que tu me donnais pour qu'ils soient présentables A aussi ces bons moments passés sur l'eau en paddle (sauf la planche à voile où il y avait plein de méduses...)

À Caroline, ma boussole, mon amour,

Pfioouuuu, plus de 6 ans maintenant que tu es dans ma vie, que tu la rayannes de tous les jours et que tu me combles d'amour. Tu me connais par cœur et tu trouves toujours les mots justes pour me rendre meilleur chaque jour.

J'ai hâte de continuer à écrire les prochains chapitres de notre histoire qui ne fait que commencer, je t'aime

À Thomas, mon cher ami d'enfance

Merci pour ces 25 ans d'amitiés, de ton soutien indéfectible et de ta patience à toute épreuve à mon égard.

Merci de l'ensemble de ses souvenirs qu'on a vécus à Rueil, en colocation, de la vie de tous les jours et de tous ceux qui arrivent ne fait que renforcer chaque jour cette belle amitié, unique à mes yeux.

À Céline, ma sœur adoptive

Merci pour ces moments mémorables à Nevers !

À Geoffrey, Yasmine, Camille, Leem

Milles mercis ! sans vous, je ne serai pas là à écrire ces lignes et à passer ma thèse de pharmacie. Vous m'avez aidé, porté, supporté à surmonter cette épreuve de la P1. Je vous en suis infiniment reconnaissant.

Merci Geoffrey, mon plus vieil ami des années supérieures, qui auraient bien moroses sans toi ! Merci d'avoir toujours veillé avec bienveillance à mes arrières.

Ces longues pauses sur le balcon de la colocation à débattre de la vie ou à vouloir réinventer le monde resteront à jamais gravées dans ma mémoire.

À mon Burô, les Tocards : Lola, Emmanuelle, Elise, Victoria, Catherine, Olivier, Romain, Baptiste, Maxime et Charles-Edouard, l'infiltré.

Merci pour cette année folle année estudiantine avec l'AAEPL et d'avoir supporté ma bêtise et mon oisiveté ! Ce fut un honneur de partager cette expérience avec vous qui me changea et restera gravé comme la meilleure année de mes longues études.

Merci, Olivier, d'avoir crû en moi et de m'avoir donné la chance de faire partit de tes amis.
Ton calme, ton pragmatisme et répartie à toute épreuve sont une véritable source
d'inspiration pour moi.

Merci Lola, Emmanuelle Romain, Maxime et Baptiste, d'avoir été l'oreille attentive dans mes moments de doute et de m'avoir remis dans le droit chemin pour mon bien !

À cette grande famille de l'AAEPL et aux valeurs ajoutées de chacun(e)s, Margaux, Léa, Mathilde, Naïs, Guillaume, Yanisse, Valentin, Kévin, Alexis, mon petit-fils, Valentin, Antoine, Ibrahim...

Quelle chance de vous compter dans mes plus proches amis !

À mes amis de lycée sur qui je peux toujours compter et qui malgré la distance sont toujours proches dans mon cœur : Fanny, Lénaïc et Jacques

À Clémence, Clotilde, Pauline, Mathilde, Eléonore, Maxime, Baptiste, Guillaume, Gauthier, Valentin, Arthur, Célestin et l'ensemble de la famille Schnepf

Merci de ces merveilleux moments en votre compagnie

Aux amis de Caroline : Carla, Victoria, Marion, Adrien, Anselme Baptiste, Basile, Eloi, Matthieu, Nicolas, Tanguy, Thibault, Victor

Merci de m'avoir accueilli et intégré dans votre clan

À ces belles rencontres en pharmacie : Aurélie, Clémence, Eve-Marie, Dunya, Marine, Faten, Bertille, Bénédicte, Ophélie, Héloïse, Henri, Maxime, Antoine, Arnaud, Pierre-Antoine, Majid, Joran, Samuel, Romain, Maxime, Lucas, Yohan

À l'équipe de Cylamed, Ceido et M2care,

Merci de m'avoir accordé votre confiance

Merci, Antoine, de ta patience, bienveillance et pédagogie. Merci aussi de m'avoir appris à relativiser et à moins stresser

Table des tableaux

<i>Tableau 1: Chiffre d'affaires des médicaments vaccins compris (en prix fabricant hors taxes et en millions d'euros) (14).</i>	8
<i>Tableau 2: Marché global des médicaments vétérinaires par produit, 2017-2027 en millions de dollars (15).</i>	10
<i>Tableau 3: Les différentes PNEC de molécules (82).</i>	39
<i>Tableau 4 : Classement des douze molécules actives les plus délivrées en ville et en France, en 2013, en valeur et en quantité (ANSM, 2014) (174).</i>	72
<i>Tableau 5: Gestion des MNU dans les différents pays d'Europe ((224) (225) (185).</i>	86
<i>Tableau 6: La mise en œuvre d'une politique écoresponsable (248).</i>	101
<i>Tableau 7: Les objectifs définis par les industriels pour accompagner leur transition écologique (248).</i>	102
<i>Tableau 8: Exemples d'initiatives des laboratoires pour améliorer la performance environnementale de leurs activités industrielles (248).</i>	106
<i>Tableau 9: Positionnement des enseignes de pharmacies engagées dans une démarche écoresponsable (248)</i>	114
<i>Tableau 11: Les 3 périmètres du bilan GES (278)</i>	123
<i>Tableau 10: Les différentes méthodes de calculs pour mesurer les émissions carbone (278)</i>	124
<i>Tableau 12: Évolution de la composition de la collecte depuis 2016 (231).</i>	129

Table des figures

Figure 1: Schéma des neuf limites planétaires tiré de l'article Persson et al., (2022) (en anglais). (2)	2
Figure 2: Marché global du médicament 2001 - 2021 en milliards d'euros (7)	4
Figure 3: Marché pharmaceutique mondial par zone géographique en 2020 (en prix producteur). (8)	5
Figure 4: Ventes par aire thérapeutique en 2020 selon les différentes régions du globe (en milliards de dollars) (9)	7
Figure 5: Répartition des ventes de médicaments vétérinaires en France par classe thérapeutique* (hors nourriture animale) ** Produits dermatologiques, d'hygiène bucco-dentaire, etc. (18)	10
Figure 6: Les grandes étapes de fabrication d'un médicament (forme sèche) (12)	12
Figure 7: Origine de la valeur ajoutée dans les exportations mondiales de produits chimiques et pharmaceutiques, 2015. (26)	15
Figure 8: Répartition de la production mondiale des IPA (30)	16
Figure 9: Les périmètres 1, 2 et 3 du GGP (34)	19
Figure 10: Émissions de 15 grands groupes pharmaceutiques en 2012 et 2015 (39)	21
Figure 11: Bilan GES du laboratoire Roche en France (40)	22
Figure 12: Les deux options de l'acheminement des eaux usées des usines de production (42)	24
Figure 13: Les 17 objectifs du développement durable de l'ONU (47)	28
Figure 14: Source et origine des micropolluants médicamenteux. (77)	37
Figure 15: Antibiotiques et antibiorésistance, dates clés (130)	51
Figure 16: Liste de l'OMS des agents pathogènes prioritaires pour la R&D de nouveaux antibiotiques (141)	54
Figure 17: Évolution sur une décennie de la résistance aux antibiotiques chez E.coli en santé humaine (147)	57
Figure 18: Évolution sur une décennie de la résistance aux antibiotiques chez E.coli en santé animale (147)	58
Figure 19: Diffusion de l'antibiorésistance dans la nature (150)	60
Figure 20: Évolution de la consommation de médicaments (toutes catégories confondues) en unité standard par habitant. Marché ville (2004-2014-2019) (172)	71
Figure 21: Population française déclarant une maladie ou un problème de santé chronique ou durable selon le sexe et l'âge en 2017 (178)	73
Figure 22: L'observance selon les pathologies chroniques (181)	74
Figure 23: Recommandations de la FDA pour les médicaments non utilisés (212)	83
Figure 24: : Nouveau conditionnement de la société Santalya (Sanofi) (252)	104
Figure 25: Le concept de One Health (259)	108
Figure 26: Laboratoires effectuant de la R&D et la commercialisation d'antibiotiques (136)	109
Figure 27: Prise en dans le périmètre 1 de ce qui appartient à l'entreprise	125
Figure 28: Prise en compte dans le périmètre 1 de ce que l'entreprise contrôle d'un point de vue opérationnel	125
Figure 29: Approche "part de capital"	126
Figure 30: Approche "contrôle financier"	126
Figure 31: Approche "contrôle opérationnel"	127
Figure 32: Composition des cartons pleins de Cyclamed	128
Figure 33: Schéma du périmètre retenu par le rapport de Shift Project	130
Figure 34: Différence entre les MNU incinérés, jetés dans les toilettes ou mise à la poubelle	132
Figure 35: Bilan GES du laboratoire Sanofi	134

Liste des abréviations

ADEME : Agence de la transition écologique

AMM : Autorisation de mise sur le marché

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

BEE : Bilan environnemental des emballages

BPF : Bonnes pratiques de fabrication

C3G : Céphalosporines de 3e génération

CEP : Comité d'experts national de priorisation

CO₂ : Dioxyde de carbone

CO₂e : Équivalent de dioxyde de carbone

DASRI : Déchets d'activité de soin à risque infectieux

DEA : Drug Enforcement Administration

DEEE : Déchets d'équipements électriques et électroniques professionnels

DDJ : Doses définies journalières

DM : Dispositifs médicaux

E. coli : *Escherichia coli*

EHPAD : Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

FDA : Food and Drugs

GES : Gaz à effet de serre

GIEC : Groupe d'experts intergouvernemental sur l'évolution du climat

ICH : Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain

INRAE : Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement

Insee : Institut national de la statistique et des études économiques

IPA : Ingrédients pharmaceutiques actifs

ISO : Organisation internationale de normalisation

JAMRAI : Join Action AntiMicrobial Resistance and Healthcare Association Infection

Leem : Les entreprises du médicament

Méthane : CH₄

MNU : Médicaments non utilisés

Mt : Millions de tonnes (système métrique)

OCDE : Organisation de coopération et de développement économiques

OFB : Office français de la biodiversité

OMC : Organisation mondiale du commerce

OMS : Organisation mondiale de la Santé

ONG : Organisation non gouvernementale

OTC : Over the counter

PIB : Produit intérieur brut

PME : Petites et moyennes entreprises

PNAS : Proceedings of the National Academy of Sciences

PNEC : Predicted non effected concentration

PUI : Pharmacie à usage intérieur

PVC : Polychlorure de vinyle

R&D : Recherche et développement

RSE : Responsabilité sociétale des entreprises

REP : Responsabilité élargie du producteur

STEU : Station d'épuration des eaux usées

TCAC : Taux de croissance annuel cumulé

tn : tonnes

UE : Union européenne

UVC : Unité de vente consommateur

UVE : Usine de valorisation énergétique

Glossaire

Bactérie panrésistante : Bactérie résistante à l'ensemble des antibiotiques disponible sur le marché et pour l'homme.

Bactériorésistance : Toutes espèces de bactéries confondues devenant résistantes (grâce à des mutations) aux antibiotiques dus à une utilisation de plus en plus large à ces derniers.

Biote : Ensemble des organismes vivants incluant, la faune, la flore et les micro-organismes vivant un habitat ou une région précise.

Chromatographie en phase liquide couplée avec un spectromètre de masse : Méthode d'analyse qui combine la chromatographie en phase liquide et la spectrométrie de masse pour identifier et quantifier de nombreuses substances.

- Chromatographie en phase liquide : C'est une technique d'analyse quantitative, qualitative et séparative. Les composés chimiques présents sur une phase stationnaire. La séparation des composés se fait grâce à l'aide d'une phase liquide mobile avec une affinité différente pour les produits d'intérêts. Outil scientifique utilisé en chimie organique, biochimie.

- Spectrométrie de masse : Technique d'analyse physique permettant de qualifier des molécules d'intérêts selon leur structure chimique et leur masse. La séparation des composés s'effectue en phase gazeuse de molécules chargées en ions en fonction de leur rapport masse/charge.

Doses définies journalières : C'est une unité de mesure internationale décrivant la posologie de référence journalière d'un adulte de 70 kilogrammes pour l'indication principale d'une molécule.

Écoprescription : Prescription de médicaments à effets thérapeutiques équivalents, mais émettant moins de résidus de médicament dans l'environnement.

Écotoxicologie : Étude des substances polluantes, des mécanismes par lesquels celles-ci affectent la biosphère et de leur impact sur la santé des populations humaines. (1)

Facteur biotique/abiotique : Le facteur biotique représente l'ensemble des interactions du vivant sur le vivant dans l'écosystème. Il est opposable au facteur abiotique qui est l'ensemble des interactions physico-chimiques (non vivant) sur le vivant dans l'écosystème.

Holocène : Époque tempérée du quaternaire ayant débuté il y a 12 000 ans et toujours en cours.

Ingrédient pharmaceutique actif : Substances contenues dans les médicaments responsables de l'effet thérapeutique pour les patients.

Lixiviat : Liquide résiduel issu de déchets pouvant avoir une partie soluble due à la percolation de l'eau.

Médicaments non utilisés : Médicaments périmés ou non que le patient ne consomme plus et ils sont stockés chez le patient. Il est possible de s'en débarrasser en les rapportant en pharmacie (en France).

Microbiome : Regroupe l'ensemble des microbiotes d'un individu. Le microbiote étant l'ensemble des micro-organismes vivant dans un écosystème particulier (la peau, l'estomac, etc.).

One Health : Approche globale de la santé prenant en compte la santé animale et environnementale pour prévenir les prochaines pandémies humaines.

Plasmide : Molécule d'ADN circulaire double brin se trouvant dans le cytoplasme d'une bactérie pouvant se répliquer de manière autonome. À distinguer du chromosome bactérien.

Produit phytopharmaceutique : Produit contenant des substances actives et appartenant à la famille des pesticides pour permettre de protéger les végétaux et les produits de cultures.

Résidus de médicament/résidus médicamenteux : Issu de la consommation d'un médicament sous forme initiale ou sous forme de métabolites actifs et excrétés par les urines et les selles. Ils sont ensuite relargués dans les eaux usées, dans les réseaux d'assainissement ou dans les sols lors d'un usage vétérinaire.

Stations d'épuration des eaux usées : Réduit la nocivité (abattement des molécules) dans les eaux usées par des traitements physiques et chimiques avant d'être rejetés dans le milieu naturel.

Introduction

En 2009, une équipe de scientifiques du [Stockholm Resilience Center](#) a créé le concept de « limites planétaires » au nombre de 9 (figure 1 ci-dessous) avec comme postulat que pendant toute la période de l'holocène la Terre est restée dans un état stable. Si certaines limites venaient à être franchies, un changement de l'écosystème serait possible. D'après un [article paru le 15 janvier 2022 dans la revue Environmental Science and Technology](#), la pollution chimique, engendrée par l'émission de produits chimiques d'origine industrielle et domestique est dorénavant la cinquième limite planétaire ayant dépassé le seuil au-delà de laquelle l'humanité peut se développer sur la planète (pour les générations à venir). Cette pollution devrait encore tripler d'ici 2050. (2)

Puis, dès le mois d'avril de la même année, la sixième limite planétaire a été franchie à savoir l'utilisation de l'eau douce d'après l'étude [Erlandsson et al., 2022](#). La pollution de « l'eau bleue » issue des rivières, lacs et océans a pu être quantifiée (pollution chimique et autres). En revanche, « l'eau verte » participant à l'humidité des sols et le maintien en vie des végétaux a été sous-estimée. Avec le réchauffement climatique et l'activité humaine, le sol s'assèche, participant à l'effet de serre et à l'augmentation du niveau des océans. (3)

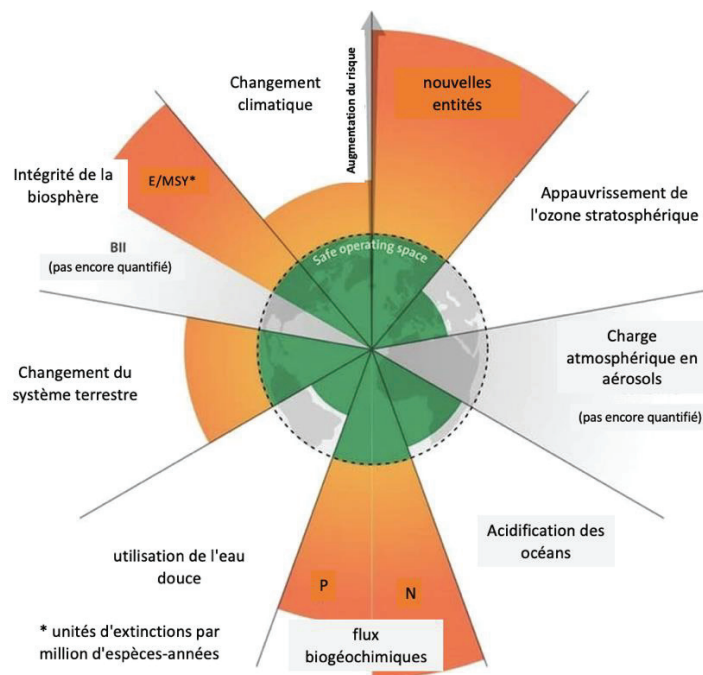


Figure 1: Schéma des neuf limites planétaires tiré de l'article Persson et al., (2022) (2)

Cette pollution chimique longtemps ignorée est pourtant décrite dès 1962, dans l'ouvrage de Rachel Carson « [le printemps silencieux](#) » démontrant l'impact des produits phytopharmaceutiques comme le dichlorodiphényltrichloroéthane (ou DDT) sur les populations d'oiseaux aux États-Unis (4). Plus récemment, ce sont les travaux de [Tyronne B. Hayes réalisés en 2002 qui ont montré l'impact de l'atrazine sur les batraciens](#). (5)

Cependant, il existe 350 000 produits chimiques vendus dans le monde (2), incluant les métaux lourds, perturbateurs endocriniens, pesticides, plastiques et médicaments. Les médicaments, dont le principe actif (ayant une action thérapeutique) peut être le résultat d'une synthèse chimique. En France, ce ne sont pas moins de [13 330 présentations de médicaments différents](#) vendues en 2021 (6).

Sur l'ensemble de ces molécules vendues et consommées, de récentes études scientifiques mentionnent que la production de médicament et leur consommation engendrent des rejets de production atmosphérique ainsi que des résidus de médicament dans notre écosystème.

Il est donc légitime, au vu de ces données précédemment avancées, de nous interroger sur quels sont les impacts environnementaux du cycle de vie du médicament sur notre écosystème ? Solutions et concepts émergents pour rendre l'industrie et le système de santé plus respectueux de l'environnement.

La première partie de cette thèse explique pourquoi le secteur pharmaceutique a un impact environnemental. Nous essaierons également de comprendre la législation actuellement en vigueur pour réduire son incidence.

Puis, dans une deuxième partie, nous verrons pourquoi la consommation des médicaments émet des résidus de médicament et quelles sont les conséquences de ces résidus sur la faune et la flore. Nous expliquerons pourquoi il est nécessaire de contrôler l'usage des antibiotiques et leurs résidus.

La troisième partie, aborde comment s'effectue la prise en charge du gisement des MNU en France et à l'étranger. Les moyens mis en place par nos gouvernements et entreprises sont mentionnés pour diminuer ce risque d'émission de résidus de médicaments.

Enfin, la dernière partie développe des concepts permettant de rendre la santé plus respectueuse de l'environnement auprès des acteurs du secteur de la santé et des industriels. Les solutions mises en place pour lutter contre l'antibiorésistance et les micropolluants sont aussi développées.

Les établissements de santé, les médicaments issus des biotechnologies ne seront pas abordés dans cette thèse.

Partie I: Le marché du médicament et l'impact écologique de l'industrie du médicament

L'industrie pharmaceutique est responsable du développement, de la production et de la commercialisation des produits pharmaceutiques et des médicaments à usage humain et vétérinaire. La fabrication d'un médicament demande de nombreuses ressources en énergie, en eau, et de nombreux ingrédients provenant de divers pays. [Le monde de la santé est ainsi le 4e secteur le plus polluant devant le secteur automobile \(en ce qui concerne la production\).](#) (5)

Cette première partie présente le marché du médicament à usage humain et vétérinaire. Une description des émissions carbone pour la production du médicament est ensuite abordée tout comme les rejets de production issus des antibiotiques. La dernière sous-partie traite du cadre réglementaire régissant les émissions carbone et rejets de production du secteur.

A) Marché global, projection de la consommation des médicaments

a) Marché du médicament à usage humain

i) À l'international

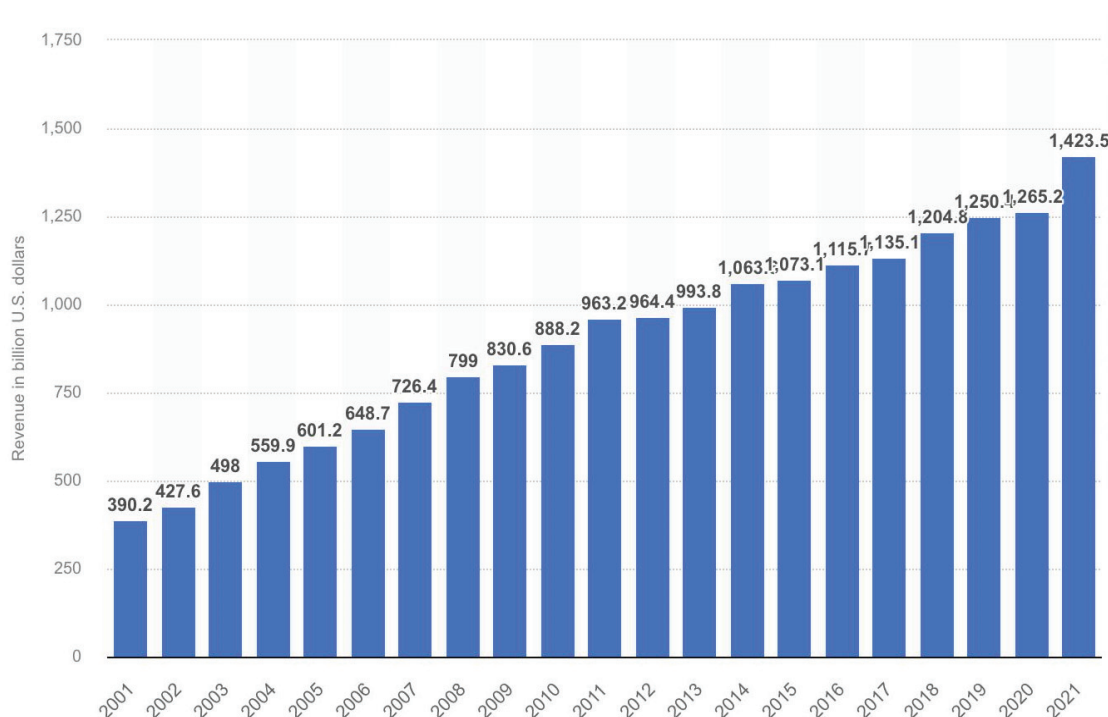


Figure 2: Marché global du médicament 2001 - 2021 en milliards d'euros (7)

Selon l'étude d'IQVIA « [The Global use of medicine 2022 - Outlook to 2026](#) », le marché global du médicament à usage humain (toutes classes thérapeutiques de médicaments confondus) s'élève en 2021 à 1 423,5 milliards de dollars (7). Le taux de croissance annuel cumulé (TCAC) sur la période de 2017 à 2021 s'élève à 5,1 % (7). Les pays développés comptabilisent à eux seuls 1 050,4 milliards de dollars (7). En part de marché, les pharmergering participent au chiffre d'affaires du marché des médicaments à hauteur de 354,2 milliards de dollars en 2021 avec un TCAC de 7,8 % et passeront à un chiffre d'affaires entre 470-500 milliards de dollars en 2026 avec un TCAC estimé entre 5 %-8 % (7).

Aperté sur le marché du médicament dû à la pandémie de la COVID-19 :

Avant la pandémie de COVID-19, le marché du médicament s'élevait à 1 265,2 milliards de dollars avec les princeps (7). La pandémie a permis de faire croître le marché de plus de 100 milliards de dollars en 2021 en dépense de médicament pour lutter contre la COVID-19 et les projections du marché mondial du médicament prévues pour 2026 sont estimées entre 1,750 et 1,780 milliard de dollars avec un TCAC entre 3 %-6 % (7). Le marché sera selon les projections d'IQVIA principalement alimenté par des dépenses en vaccins et traitements de la COVID-19 (42 milliards par an en moyenne) et des thérapies innovantes pour des pathologies chroniques. Ces thérapies innovantes issues de la recherche et développement (R&D) sont estimées entre 1,110 et 1,140 milliards de dollars (7).

22 LE MARCHÉ PHARMACEUTIQUE MONDIAL PAR ZONE GÉOGRAPHIQUE EN 2020 (en prix producteur) Source : IQVIA

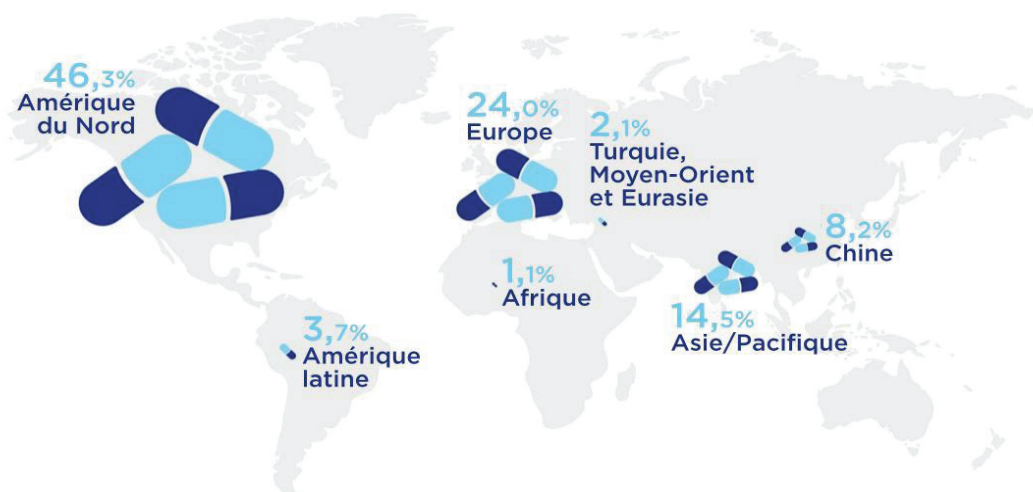


Figure 3: Marché pharmaceutique mondial par zone géographique en 2020 (en prix producteur) (8)

En analysant le marché du médicament par région du globe d'après la figure 3, l'Amérique du Nord représente 46,3 % des parts en 2020 suivies par l'Europe représentant 24,2 % des parts du marché (8). La Chine représente 11 % du marché (9) contre 8,2 % en 2020 (8) d'après la figure 3. Les autres régions du monde montrent des parts négligeables du marché même si au sein de ces régions certains pays se démarquent par d'importantes parts de marché :

- Au sein de l'Amérique du Nord : les États-Unis représentent à eux seuls 42 % des parts de marché, (9)
- Au sein de l'Europe : les 5 plus grands pays européens (Allemagne, Espagne, France, Italie et Royaume-Uni) représentent 15,5 % des parts de marché avec la France en 2e position (3 % des parts de marché en Europe) derrière l'Allemagne représentant 4 % des parts de marché (9).

Cette constante augmentation du marché des médicaments s'explique par le vieillissement général de la population mondiale, l'augmentation de l'accès au soin et l'apparition des classes moyennes dans les pays émergents comme la Chine, l'Inde et le Brésil par exemple. Les pertes de brevet successives des princeps et l'arrivée des biosimilaires participent également à un meilleur accès aux soins dans les pharmergering. Les nouveaux traitements innovants inonderont dans un premier temps les pays développés avant que ces derniers n'arrivent dans les pays en développement quand ces derniers ne seront plus sous brevets (10).

ii) Médicaments les plus consommés dans le monde

Les classes de médicaments les plus vendues dans le monde en 2020 sont mentionnées dans la figure 4 ci-dessous.

- Les anticancéreux, comptabilisant 14,5 % des parts de marché mondial en 2020 (8) et avec une évolution de 12,4 % sur la période 2019-2020 (9).
- Les antidiabétiques représentent 9,5 % des parts de marché mondial (8) et une évolution de 10,5 % entre 2019 et 2020 (9).
- Les médicaments immunologiques, comptabilisant 9,2 % du marché en 2020 (8) avec une évolution de 15,4 % sur la période 2019-2020 (9). Ce chiffre s'explique par le fait que les laboratoires pharmaceutiques sont très actifs dans ce domaine avec de nombreux traitements nouvellement commercialisés.

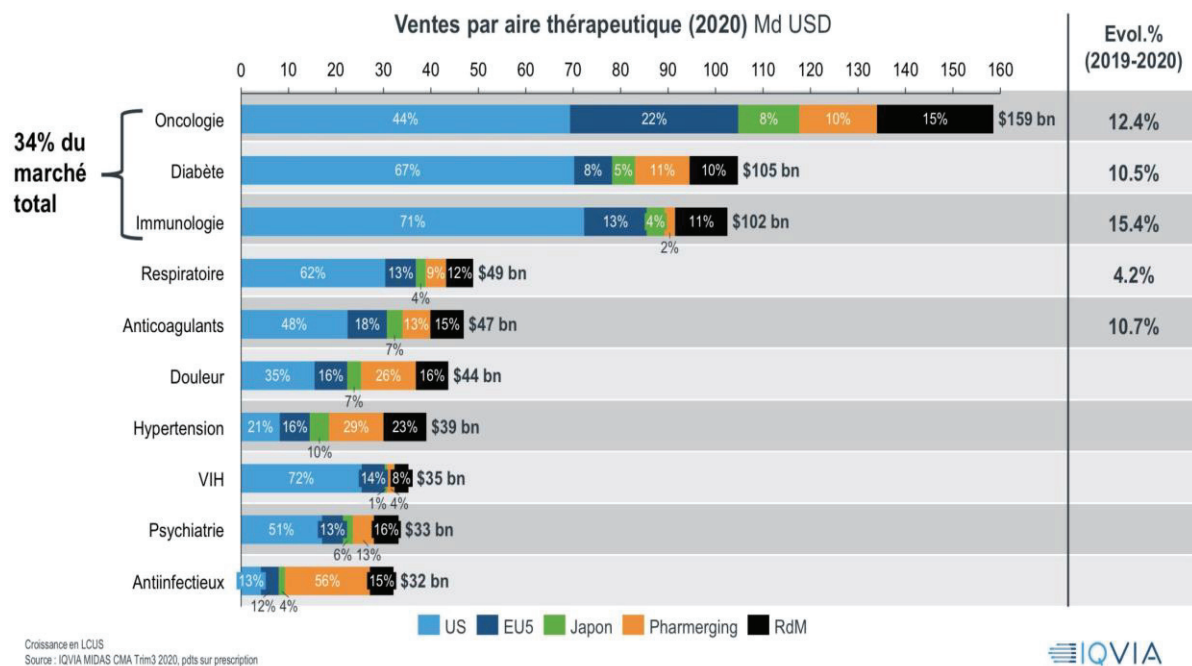


Figure 4: Ventes par aire thérapeutique en 2020 selon les différentes régions du globe (en milliards de dollars) (9)

Ces 3 classes représentent à elles seules 34 % du marché global (9), mais ces thérapies sont assez coûteuses et de nombreux produits sont encore sous brevet. Ces données de marchés ne reflètent donc pas les volumes vendus, difficiles à estimer avec ces données, et les recherches n'ont pas abouti à un résultat probant.

En revanche, il est plus facile de trouver des données sur les anti-infectieux.

Les antibiotiques se situent en 10e position des aires thérapeutiques les plus vendues dans le monde et ne comptent que pour 2,9 % des parts de marché mondial (8). Cependant, cette classe thérapeutique représente 34,8 milliards de doses journalières en 2015 avec une augmentation de 65 % depuis 2000 d'après une étude publiée par la revue américaine Proceedings of the national Academy of Sciences (PNAS) (11). Cette hausse de consommation s'explique comme cité précédemment, par les pays voyant la classe moyenne augmenter et un meilleur accès aux soins. D'autres facteurs entrent aussi en compte comme la prise systématique d'un anti-infectieux avant une intervention chirurgicale ou une augmentation du mésusage. Ainsi, la consommation a augmenté de plus de 50 % en Inde, de 79 % en Chine et de 65 % au Pakistan depuis 2000 (11). En contrepartie, grâce aux campagnes de sensibilisation dans les pays à hauts revenus comme la France, l'Italie ou les États-Unis, la consommation d'antibiotiques n'a que faiblement augmenté : +6 % sur cette même période (11).

Bien que l'avènement des nouveaux traitements issus des biotechnologies sous brevet et les biosimilaires commencent à pénétrer le marché du médicament, les pays développés utilisent toujours autant les anciennes molécules.

Les pharmerring et les pays émergents se concentrent davantage dans les dépenses des anciennes thérapies. Ainsi, plus de deux tiers des médicaments essentiels sont disponibles dans les pays à faible revenu avec 95 % des volumes dans les anciennes thérapies. Les nouveaux traitements ne représentent que 3 % des dépenses (7).

La figure 4 ci-dessus confirme les propos avancés. Les 3 premières classes de médicaments sont moins consommées du fait d'un nombre réduit de biosimilaires pour les traitements immunologiques et du coût des traitements notamment en oncologie.

En revanche, les vieilles molécules tombées dans le domaine public sont plus consommées par ces pays comme les classes pour les antidouleurs, l'hypertension et les anti-infectieux.

Les molécules les plus consommées en France sont analysées dans la partie III sous-partie A.

iii) Marché français

Le marché français du médicament en 2020 s'élevait à 62 milliards € dont la moitié provient de l'exportation (12) comme le montre le tableau 1 ci-dessous.

Les médicaments importés et consommés selon trois secteurs :

- En ville (chiffre d'affaires officine métropole) avec 21,2 milliards d'euros (12) avec une augmentation de la marge brute de 0,6 % .
- Tandis qu'à l'hôpital, cette marge brute a augmenté de 6,1 %.
- En revanche, le marché domestique reste en stagnation (13).

Cependant, à cause de la pandémie de la COVID-19, il y a eu un effet de stockage des médicaments remboursables en ville, ce qui se traduit par un recul du chiffre d'affaires en volume de 12,5 % sur la moyenne des deux mois de confinement (12). Depuis lors, la situation est revenue à la normale.

Tableau 1: Chiffre d'affaires des médicaments vaccins compris (en prix fabricant hors taxes et en millions d'euros) (14).

Année	CA remboursable métropole	CA non remboursable métropole	CA officine métropole	CA officine DOM	CA hôpital France entière	CA France entière	CA export (sérum et vaccins inclus)	Total CA (hors taxes)
1990	7661	784	8444	-	1143	9588	2096	11684
1995	10420	1052	11472	-	1877	13348	4029	17378
2000	13507	1128	14635	-	2598	17233	9621	26854
2005	18134	1304	19438	-	4384	23822	16747	40569
2010	19626	1900	21526	454	5890	27870	24133	52003
2015	17993	2040	20033	461	7414	27908	25578	53486
2016	17987	2075	20062	470	8100	28632	26081	54713
2017	18037	2085	20122	469	8100	28691	26480	55171
2018	18629	2009	20638	481	8081	29200	26961	56161
2019	19142	1891	21033	487	8400	29920	29958	59878
2020	19479	1673	21152	492	8912	30556	31589	62145

Cette augmentation du chiffre d'affaires est principalement réalisée par l'augmentation des exportations (13). En effet, les Lois de Financements annuelles de la sécurité sociale (LFSS) régulent les recettes et les dépenses de l'assurance maladie autour de 4 budgets :

- La médecine ambulatoire,
- Les hôpitaux soumis à la tarification à l'activité,
- Autres établissements de soins
- Établissements médico-sociaux.

Depuis 2004, avec le plan annuel de baisse de prix, cela a contribué à fortement diminuer la croissance du chiffre d'affaires des médicaments remboursables avec une perte de 7 points en 15 ans. En 2000, on était aux alentours de 7 %, pour tomber à 1,3 % en 2019 d'après le [rapport annuel de 2021](#) du Les Entreprises du médicament (le leem) (12).

Cette augmentation du chiffre d'affaires des médicaments en France est cependant moindre comparé à d'autres pays européens : + 6 % en Espagne (+ 5 % en 2019) et en Allemagne (+ 7 % en 2019) sur l'année 2020 alors qu'il n'est que de + 3 % en France la même année (+ 3 % en 2019) (14).

b) Marché du médicament vétérinaire

Le marché du médicament vétérinaire est destiné d'une part aux animaux de compagnies et d'autre part aux animaux d'élevages. Les animaux sont destinés pour la plupart à être consommés par l'Homme par le biais de produits laitiers ou de viande. Pour répondre à cette demande, les animaux sont traités par les médicaments de manière diffuse ou de manière systématique selon les régions du monde. Actuellement, ce sont les animaux d'élevage qui reçoivent le plus de traitement toute classe de médicament confondu.

i) À l'international

En matière du marché vétérinaire mondial en 2020, le marché s'élève à 29 421,77 millions de dollars avec un TCAC pour la période de 2020 jusqu'à 2027 de 5,57 % (17). Ce chiffre devrait dépasser plus de 42 985,42 millions de dollars en 2027 comme l'illustre le tableau 2 ci-dessous.

Concernant le marché du médicament, il est évalué en 2020 à 18 407,63 millions de dollars avec un TCAC de 5,06 % sur la période de 2020 allant jusqu'à 2027. L'Europe représente plus de 5,4 millions de dollars derrière le continent américain toujours d'après le tableau 2 (15).

Les aires thérapeutiques sont différentes selon la partie du globe, si le pays est importateur ou exportateur de viande ou la législation en vigueur dans le pays. Par exemple, l'usage des antibiotiques est toujours très répandu aux États-Unis dans les élevages malgré son interdiction d'usage sans une ordonnance vétérinaire (16).

Tableau 2: Marché global des médicaments vétérinaires par produit, 2017-2027 en millions de dollars (15).

Produits	2017	2018	2019	2020	2027	CAGR % (2020-2027)
Médicaments	15,947.48	16,742.27	17,604.08	18,407.63	26,008.26	5.06%
Vaccins	9,208.69	9,782.42	10,408.65	11,014.14	16,977.16	6.38%
Total	25,156.16	26,524.69	28,012.73	29,421.77	42,985.42	5.57%

Le marché du médicament vétérinaire est un marché porteur qui s'explique par l'augmentation du nombre de personnes adoptant des animaux de compagnies, une personnification de l'animal, l'augmentation des zoonoses et l'intégration du concept One Health. Ce dernier exemple s'est illustré avec la pandémie de la COVID-19 visant à inclure la santé animale et environnementale pour mieux se préparer à de prochaines épidémies humaines, mais d'origine animale. Pour cela, les projections des prochaines années verront une augmentation du TCAC de 6,38 % pour les vaccins, d'après le tableau 2 (15).

ii) En France

La France est au sein de l'Europe le pays leader dans la recherche et la fabrication de médicaments avec plus de 3000 délivrances d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Ainsi, en 2020, le chiffre d'affaires s'élevait à 900 millions € avec plus de 2 médicaments sur 3 destinés à l'export (17).

Selon la figure 5 ci-dessus, les classes de médicaments les plus consommées en France sont les produits dermatologiques, d'hygiène bucco-dentaire, etc. Les vaccins représentent 24,6 % des ventes totales alors que les anti-infectieux n'en représentent que 9,5 % des ventes totales (18).

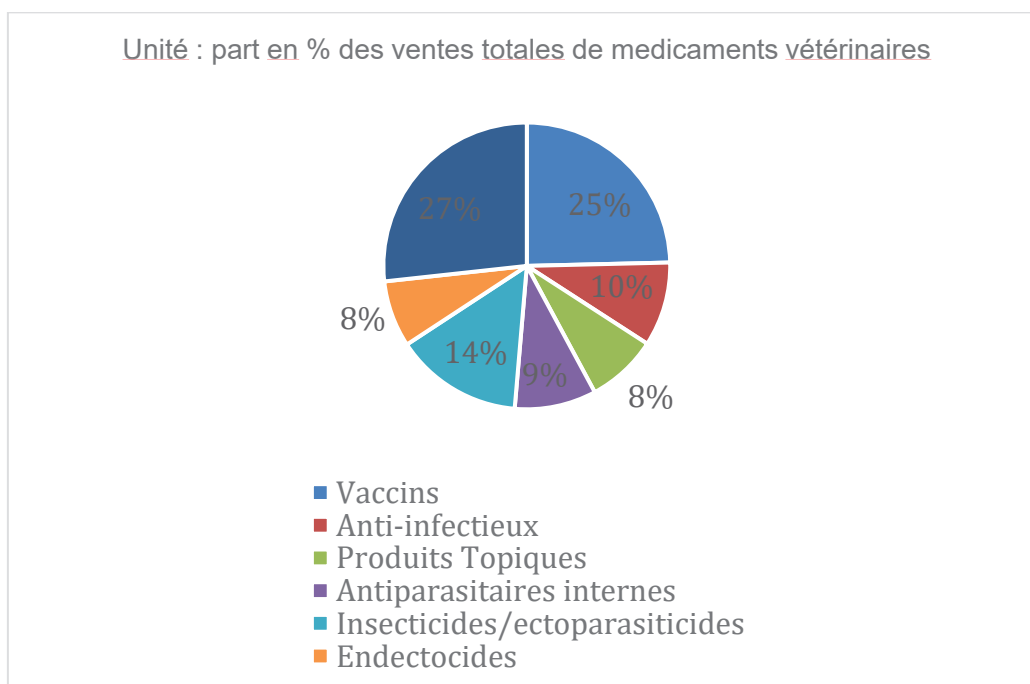


Figure 5: Répartition des ventes de médicaments vétérinaires en France par classe thérapeutique* (hors nourriture animale) ** Produits dermatologiques, d'hygiène bucco-dentaire, etc. (18)

Cependant, le marché français et européen n'est pas représentatif du marché mondial du médicament vétérinaire, puisque l'Union européenne (UE) interdit l'utilisation systématique des antibiotiques aux animaux d'élevage dans le but d'augmenter leurs masses musculaires. Ainsi le pourcentage des ventes des anti-infectieux est plus faible en Europe que dans le reste du monde. De même, l'importation de viande ayant été traitée aux antibiotiques est interdite à l'importation en Europe. Ainsi, le tonnage d'antibiotiques administré aux animaux s'élève en 2020 à 451 tonnes. 95 % de ce tonnage a été administré à des animaux d'élevage et les 5 % restant à des animaux de compagnie. (19)

L'usage des médicaments vétérinaires et plus principalement les antibiotiques dont la plupart sont aussi destinés à l'Homme commence à être régulé par les autorités compétentes des pays. Le but étant de limiter la diffusion de l'antibiorésistance et de diminuer les résidus de médicaments dans la viande et les produits laitiers destinés à la consommation humaine (20).

B) Mondialisation du processus de fabrication des médicaments issu de la chimie de synthèse

Dans cette sous-partie, le processus de fabrication des médicaments issus de la chimie de synthèse est passé en revue. Puis, les données de marchés de la production et d'exportation d'un médicament sont expliquées pour montrer la mondialisation du secteur pharmaceutique.

Les médicaments issus des biotechnologies d'origine minérale ou animale ne sont pas traités dans cette thèse.

a) Production d'un médicament issu de la chimie de synthèse

Les médicaments doivent respecter les bonnes pratiques de fabrication (BPF). Ces BPF imposent des règles d'hygiène stricte, un environnement contrôlé et des processus de fabrication clairement définis. Pour ensuite être commercialisé, le médicament doit obtenir l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Mais avant d'arriver sur le marché, un médicament est l'aboutissement d'un processus long et coûteux de R&D. Cette R&D est réalisée par les industries pharmaceutiques. Seule une partie des médicaments peuvent être commercialisés (21).

Cela s'explique par une importante collecte de données tout au long de cette R&D et des études cliniques. Si, les propriétés physico-chimiques, l'efficacité thérapeutique, la toxicité (pour le corps humain), les effets indésirables et la pharmacocinétique ont une balance bénéfico-risque défavorable, le médicament ne sera pas commercialisé.

Les médicaments vétérinaires possèdent le même parcours, mais avec quelques allègements, notamment pour les essais cliniques. En revanche, un point important est pris en compte : l'impact que cette molécule pourrait avoir dans la nature après sa commercialisation et également lors de la phase de production. Si elle est jugée trop toxique, elle ne sera pas

commercialisée. Cet aspect environnemental n'est pas pris en compte dans la santé humaine (22).

Après ce processus de R&D, d'essais cliniques, il faut fabriquer le médicament à grande échelle. Pour qu'un médicament issu de la chimie de synthèse soit fabriqué, plusieurs ingrédients sont nécessaires. Pour un comprimé, il est nécessaire d'avoir :

- Le principe actif généré par la chimie fine avec les ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA). C'est la substance à l'origine de l'effet thérapeutique chez le patient. Ils sont constitués à partir de matière première issue et sont le résultat de synthèse chimique. (Il existe également d'autres sources de principe actif, mais non développé dans cette thèse.)
- Des excipients sans aucune activité thérapeutique rentrant dans la composition du médicament lors de sa fabrication. Ce peut être des diluants, des liants, des agents d'écoulement, des lubrifiants, des colorants, etc. La composition du médicament sera différente en fonction de la forme galénique choisie et les propriétés physico-chimiques (sirops, sachets, solutés injectables, suppositoires, etc.).

L'ensemble de ces ingrédients ne peuvent provenir que d'entreprises pharmaceutiques ou de sous-traitants ayant les habilitations nécessaires à la formulation. Ainsi, les médicaments ou les intrants le constituant, peuvent transiter dans plusieurs chaînes de production avant d'être un médicament augmentant les importations/exportations, le coût financier et le coût écologique.

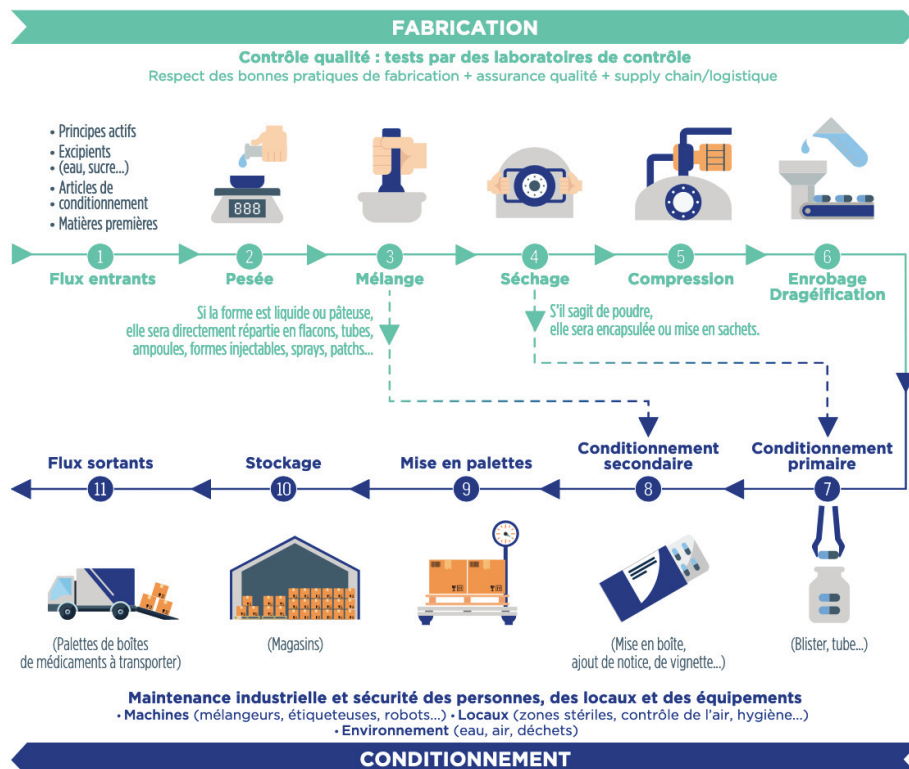


Figure 6: Les grandes étapes de fabrication d'un médicament (forme sèche) (12)

Comme le montre la figure 6 ci-dessus, les grandes étapes de fabrication d'un médicament passent par de nombreux procédés de fabrication allant des flux entrants jusqu'à l'enrobage pour les comprimés. L'ensemble de cette fabrication nécessite des protocoles stricts pour la fabrication des médicaments avec les BPF. Ces pratiques peuvent varier d'un pays à un autre, ce qui peut engendrer des réinspections pour certains pays importateurs. Pour éviter cela, le Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (ICH) harmonise l'ensemble des processus à l'international.

Le processus de fabrication est à l'origine de rejet de résidus de production dans le milieu aquatique ou dans l'air (avec des composés volatils comme le bromopropane) de manière ponctuelle ou continue. En effet, les étapes de fabrication de médicaments nécessitent une grande quantité d'eau, d'énergie et de composés chimiques. Par exemple, la formulation d'un médicament sous forme de comprimé solide (ou gélule) se compose en moyenne de 164 milligrammes (mg) de principe actif et de 280 mg d'excipients (23).

Les grandes étapes de fabrication d'un médicament ne sont pas homogènes selon la spécialité fabriquée et les rejets peuvent grandement varier. Par exemple, une usine de fabrication peut utiliser une cuve pour produire plusieurs composés. À chaque changement de produit, le nettoyage des cuves est nécessaire pour éviter toute contamination croisée avec le nouveau produit.

Les produits de nettoyage utilisés pour nettoyer les cuves sont de deux types :

- Les détergents : Ces produits sont des agents de nettoyage de surfaces. Selon la souillure rencontrée, ils sont soit acides ou alcalins (24) à hauteur de 80 % à 95 % et de 5 % à 20 % d'additifs (tensioactifs, chélateur, séquestrant, enzyme ou dispersant) (25).
- Les désinfectants : Ces produits sont utilisés pour le nettoyage de contamination de micro-organisme ayant pour but de rendre la surface stérilisée et désinfectée. On compte actuellement 7 grandes familles de désinfectants : les halogénées chlorés, les aldéhydes, les oxydants, les biguanides, les alcools, les phénols et les tensioactifs. Chaque famille étant plus ou moins efficace à un type de micro-organisme (24).

Les produits ainsi que les résidus de production doivent être correctement éliminés dans les effluents des sites gérés par l'industrie ou une entreprise prestataire. Les rejets sont soumis à une législation avec une concentration à ne pas dépasser pour que celle-ci ne soit pas nocive pour l'Homme (sous-partie D partie 1 : législation).

Selon le pays de production, la législation peut varier concernant les limites de concentration à ne pas franchir. Des pays où les normes écologiques sont plus souples sont moins regardants concernant ces rejets.

En revanche, les contrôles qualité réalisés sur les médicaments doivent correspondre aux normes internationales et doivent être fabriqués de manière homogène et non nocive (en dehors de l'effet souhaité) pour l'homme.

Puis, s'ensuit toute la partie de conditionnement du médicament qui peut différer selon la forme pharmaceutique. Dans le cas d'un comprimé solide vendu en boîte, l'ensemble des étapes de fabrication ont lieu comme le montre la figure 6.

La partie conditionnement d'un médicament sera l'objet d'une pollution carbone « site dépendant ». Celle-ci varie plus ou moins selon l'addition d'un conditionnement primaire et secondaire ainsi que du lieu de stockage et d'exportation des produits à travers le globe (12).

- b) Les données de marché de la production, exportations des pays producteurs des matières premières et des médicaments issus de la chimie de synthèse.

D'après le rapport « examen statistique du commerce mondial 2020 » de l'Organisation mondiale du commerce (OMC), les exportations mondiales de produits pharmaceutiques en 2019 représentaient 706,9 milliards de dollars avec plus de 85 % pour des médicaments sous forme de produits finis (26). Sont inclus dans cette dénomination : les vaccins et autres produits pharmaceutiques, comme les réactifs pour la détermination des groupes sanguins, les facteurs sanguins et les pansements médicamenteux.

Les 15 % restants sont les composés chimiques et IPA. Ces composés s'exportent peu à l'international et cela est expliqué en dessous.

En outre, la figure 7 issue de ce même rapport de l'OMC mentionne que l'origine de la valeur ajoutée dans les exportations mondiales de médicaments et produits chimiques est de 47,8 % (26). Le reste de la valeur ajoutée correspond aux produits manufacturés (8,4 %) et aux services représentant plus de 1/3 de la valeur ajoutée des exportations mondiales (26). Ces deux branches ayant servi à vendre, acheminer les matières premières et produits pharmaceutiques jusqu'aux usines de production et laboratoires pharmaceutiques.

Les produits primaires représentent 9,5 % de la valeur ajoutée dans les exportations mondiales avec 6,2 % issues des industries extractives. Ces industries réalisent l'extraction de produits minéraux nécessaires à la fabrication des IPA (12). Les produits primaires sont donc peu exportés à l'international. Cela indique que ce sont majoritairement les pays extracteurs des matières premières qui sont également les pays producteurs des médicaments issus de la chimie de synthèse. Quels sont-ils ?

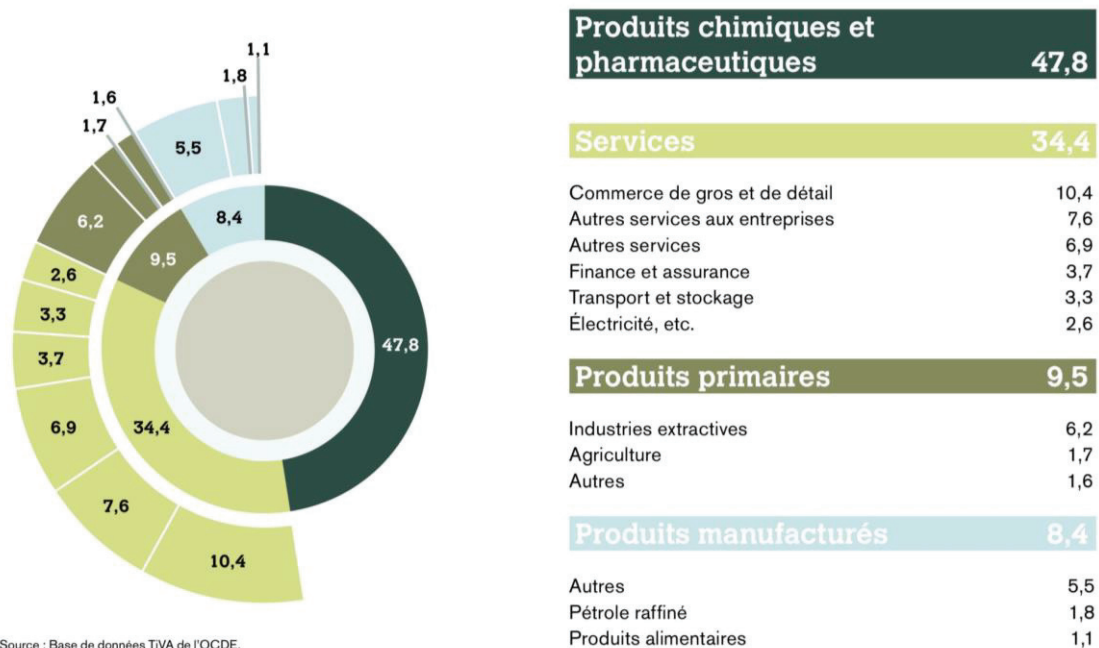


Figure 7: Origine de la valeur ajoutée dans les exportations mondiales de produits chimiques et pharmaceutiques, 2015. (26)

Au cours du processus de la mondialisation, l'industrie pharmaceutique n'a pas échappé à cette tendance. Les pays producteurs et exportateurs du début du XXe et XXIe siècle ne sont plus les mêmes de nos jours. Afin de réaliser des économies d'échelles dues à la prise de conscience écologique des pays développés, à la perte de brevet de certains produits entraînant une baisse de prix des médicaments, les industries pharmaceutiques se sont tournées vers les pays en développement.

Ces derniers sont moins regardants sur les normes environnementales, et la production y est moins chère. La pénurie actuelle de certains produits pharmaceutiques est l'un des résultats de cette délocalisation¹. Selon un [rapport datant de 2017, de l'Agence européenne du médicament \(EMA\)](#), « Environ 40 % des médicaments finis commercialisés dans l'Union européenne proviennent de l'étranger et 80 % des fabricants d'[IPA] pour les médicaments disponibles dans l'UE sont situés en dehors de l'Union. »(27)

La figure 8 ci-dessous illustre les propos de l'EMA, en 2014, 52 % des laboratoires pharmaceutiques déléguaient la production d'IPA à des producteurs tiers (26). L'Asie, étant productrice d'IPA à hauteur de 60 % de la production mondiale (26). Cette tendance n'a fait que s'accroître avec les années. En 2019, les États-Unis et la Chine étaient respectivement le premier acheteur de matières premières à hauteur de 15 milliards de dollars et le premier vendeur de matières premières représentant 16 % des exportations mondiales (soit 17,8 milliards de dollars) (26). Cependant, les exportations de médicaments finis en Chine ne représentent que 1 % des exportations mondiales (26).

¹ Le second résultat s'explique par une amélioration du système de santé des pharmerging.

En revanche, l'Inde est devenue en vingt ans le troisième pays producteur de médicament en volume et le quatorzième en valeur. De surcroît, c'est le plus grand fournisseur de médicaments génériques au monde avec 20 % des exportations mondiales (28). Ainsi, ce sont plus de 3 000 sociétés pharmaceutiques qui sont implantées avec plus de 60 000 marques de génériques couvrant soixante aires thérapeutiques (28).

L'ensemble de ces éléments montre une dépendance des pays développés à ces pays qui peuvent en temps de crise privilégier leur marché intérieur. Par la même occasion, grâce à l'ouverture du capital aux commerces extérieurs, ces pays bénéficient d'un transfert de technologies et de capital humain rendant également ces traitements disponibles (29).

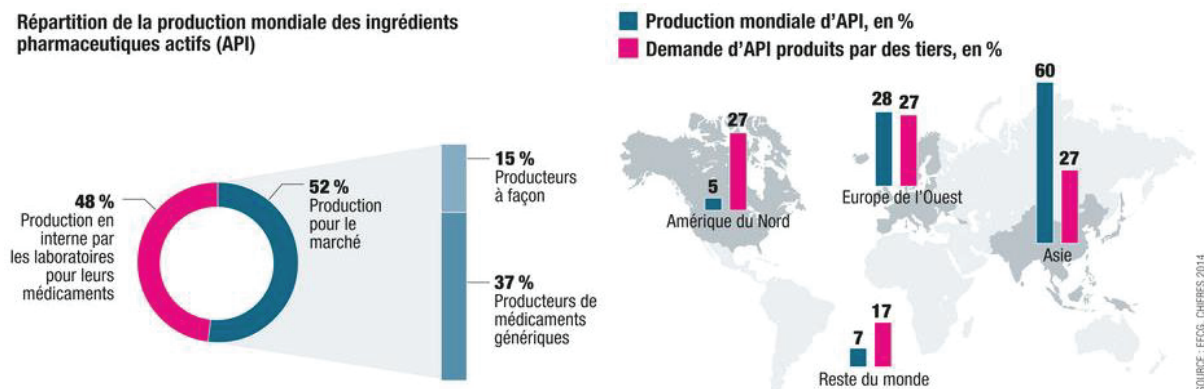


Figure 8: Répartition de la production mondiale des IPA (30).

Concernant l'Europe, la figure 8 et les données de l'OMC montrent que le continent a réussi à maintenir un dynamisme entre production interne et importation d'IPA venant de l'étranger. Une chaîne de valeur régionale s'est développée auprès des intrants pharmaceutiques. L'Irlande et la Suisse se sont spécialisées dans la production d'IPA complexe comme pour les traitements de l'oncologie. Ils sont ensuite envoyés dans des usines de transformation en Autriche, Allemagne ou Pologne pour les transformer en médicaments finis. L'Allemagne et la Suisse sont aussi actives dans la fourniture de biens et de services intermédiaires (26).

Ainsi, la production de certains principes et des médicaments issus des biotechnologies sont restés dans les pays développés. Seules d'anciennes molécules comme l'ibuprofène ou le doliprane ont été délocalisées dans les pays d'Asie.

Au-delà de ce problème d'importation de ces IPA pour fabriquer les médicaments, une importante pollution carbone importée se pose pour les pays développés. D'un autre côté, la pollution chimique et la pollution carbone dans les pays producteurs commencent à poser des problèmes.

L'ensemble de cette valeur ajoutée (services, produits primaires et produits manufacturés) cité dans la figure 7 participe donc à une pollution carbone importée. Cela impacte grandement le bilan carbone des industries pharmaceutiques et plus particulièrement le périmètre 3 (définis dans la sous-partie suivante).

Ces émissions importées pouvant être évitées avec des mesures nécessaires comme une relocalisation de l'industrie pharmaceutique. De plus, la crise de la COVID-19 a permis de montrer les limites physiques de certaines chaînes d'approvisionnement de médicament. Il est donc nécessaire de prendre des mesures gouvernementales et internationales pour rendre ces chaînes plus résilientes. Nous pouvons, par exemple, citer la relocalisation des usines, plus écologique.

c) Typologie de la production du médicament en France

De son côté, la France exporte pour 31,6 milliards d'euros de produits de santé en 2020. 62 % du chiffre est destiné à l'ensemble des pays européens, mais les États-Unis sont le premier pays bénéficiant de ces exportations (12).

Les importations quant à elles s'élèvent à 23,2 milliards d'euros de médicament finis principalement en provenance de l'Europe et 18,4 % en provenance du reste du monde en 2020 (12). Ce pourcentage est assez faible, mais il faut comprendre que ne sont comptabilisés que les médicaments finis et non les ingrédients qui ont été nécessaires pour les façonner.

Malgré ces importations, la France dispose d'un grand tissu industriel avec 271 sites spécialisés en technologie ou en logistique. Mais sur l'ensemble de ces sites, seule une soixantaine d'usines de chimie fine produisent des IPA ou des médicaments, comme les usines de Servier, Sanofi, ou Pierre Fabre (31).

Cette délocalisation a eu pour conséquence la fermeture en 2008 de la dernière usine de production du principe actif du paracétamol. Depuis, 100 % du principe actif du paracétamol provient de Chine, des États-Unis ou d'Inde (32).

Cependant, pour contrer cette délocalisation, des petites et moyennes entreprises (PME) et des entreprises de taille intermédiaire (ETI) sont apparues et permettent de garder un certain dynamisme en France, même si la majeure partie de la production mondiale d'IPA se situe en Asie (31).

Ainsi, la France dispose sur son territoire d'un important tissu d'entreprises et de sites industriels spécialisés dans les médicaments complexes. Il y a 32 sites industriels spécialisés dans la production de substances biologiques à visée de santé humaine ou animale et l'on compte 720 entreprises de biotechnologies en santé (12).

La France est donc principalement un pays importateur pour les molécules anciennes, mais exportatrices pour des traitements complexes. Le secteur pharmaceutique français fait face à une pollution carbone importée.

C) L'impact environnemental des industries pharmaceutiques

a) Empreinte carbone (émissions des gaz à effets de serre (GES)) des industries pharmaceutiques et du secteur de la santé

Prendre connaissance de l'annexe 1 pour comprendre les différentes notions importantes comme la définition des gaz à effets de serre, comment se calcule le bilan des gaz à effet de serre (GES) et de quoi sont composés les trois périmètres décrits ci-dessous.

i) Le secteur de la santé

Afin de calculer l'impact carbone du secteur de la santé, il convient d'avoir une définition précise. Selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), le [secteur de la santé est défini](#) comme « l'ensemble des organisations, institutions et ressources qui se consacrent à la production d'actions de santé. Une action de santé est définie comme tout effort, qu'il s'agisse de soins de santé personnels, de services de santé publique ou d'initiatives intersectorielles, dont le but premier est d'améliorer la santé » (33).

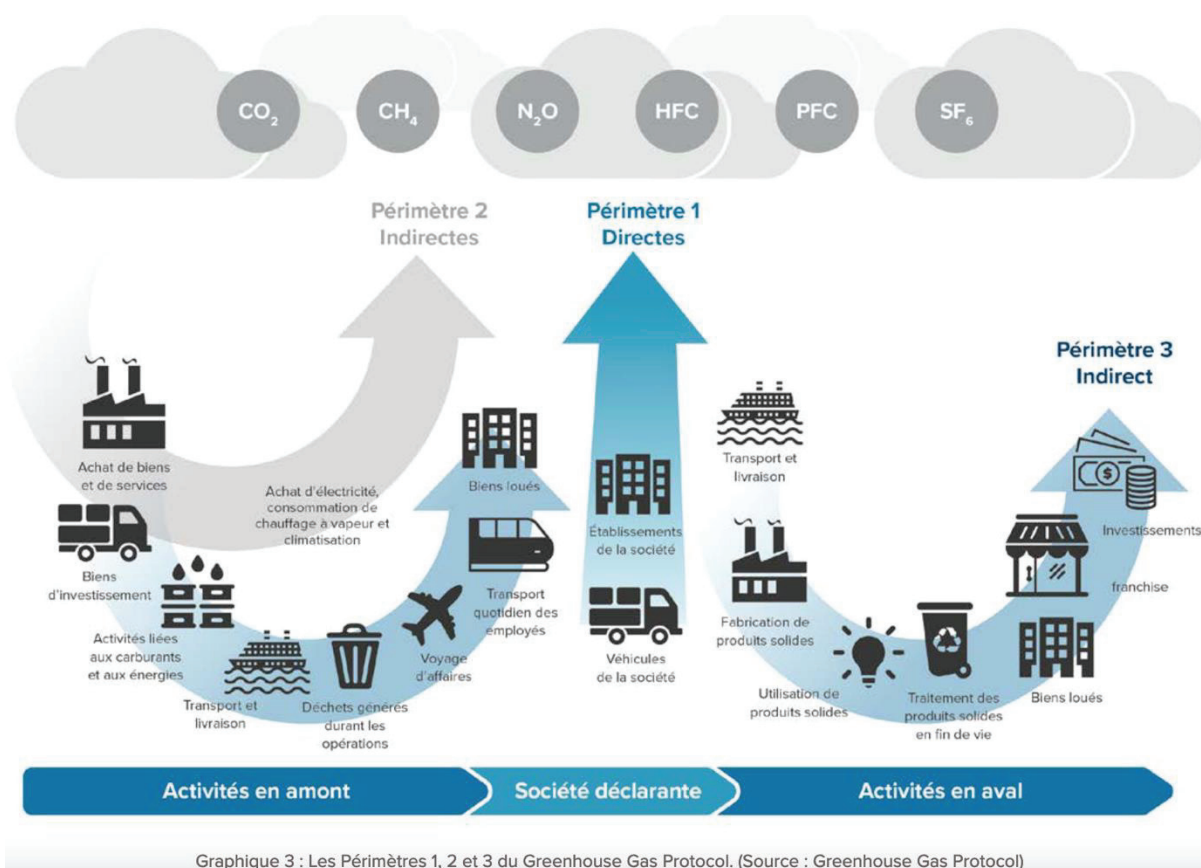
Cette définition inclut donc le secteur hospitalier, ambulatoire, les industries pharmaceutiques ainsi que l'ensemble des personnes et activités participant à son fonctionnement.

En 2019, Arup et Health Care Without Harm ont publié [Health Care's Climate Footprint](#). Ce rapport assez complet analyse la contribution du secteur de la santé (en se basant sur la définition de l'OMS) à la crise climatique que nous vivons actuellement.

Pour réaliser ce rapport sur les émissions carbone, le Greenhouse Gas Protocol © (GGP) a été appliqué en plus d'une analyse des secteurs économiques, d'une analyse de la structure de la base de données input-output mondiale ainsi que la structure du système de compte sur la santé de l'OMS (se référer à l'annexe 1).

La méthode appliquée dans ce rapport n'est pas la seule applicable, il existe plusieurs méthodologies possibles pour comptabiliser les émissions et réaliser un bilan des gaz à effets de serre.

Ce protocole GGP permet d'inclure six gaz à effet de serre et une décomposition en 3 périmètres d'émissions directement ou indirectement imputables au secteur comme le montre la figure 9 ci-dessous.



Graphique 3 : Les Périmètres 1, 2 et 3 du Greenhouse Gas Protocol. (Source : Greenhouse Gas Protocol)

Figure 9: Les périmètres 1, 2 et 3 du GGP (34)

Selon le rapport Health Care's Climate Footprint, les émissions globales du secteur de la santé en 2014 sont estimées à l'équivalent de deux gigatonnes de CO₂ émis (CO₂e). Cela correspond à 4,4 % des émissions globales (34).

Les émissions du périmètre 1 constituent les 17 % des émissions totales. Elles ont pour origines le fonctionnement direct des établissements de santé (34).

Les émissions indirectes du périmètre 2 proviennent de l'achat de sources d'énergie comme l'électricité, la climatisation, le chauffage et la vapeur d'eau. Cela représente au total 12 % des émissions totales (34).

Le périmètre 3 comptabilise à lui seul 71 % des émissions totales. Ce périmètre prend en compte : la chaîne d'approvisionnement du secteur de la santé, soit la production, le transport, l'utilisation et le traitement des biens et services consommés par le secteur. L'ensemble des données se trouvent sur la figure 9. Les médicaments sont responsables de la plus grosse émission du périmètre 3. Elle s'élève à hauteur de 12 % en prenant en compte l'énergie pour les fabriquer (35).

Ainsi, les trois plus gros contributeurs à ces émissions sont le secteur de la santé américaine avec 546 millions de tonnes (Mt) de CO₂e suivi de la Chine avec 342 Mt de CO₂e puis d'UE avec 248 Mt de CO₂e. Bien sûr, ces émissions varient selon plusieurs facteurs, le développement du système de santé, le développement du pays, de sa population, mais aussi de la consommation des médicaments et de l'énergie nécessaire à sa production. De même, si un médicament est importé ou exporté, l'impact carbone varie grandement (34).

Concernant la France, the shift project a dans son rapport « [Décarboner la santé pour soigner durablement](#) » estimé le bilan carbone de l'ensemble du secteur de la santé (secteur hospitalier, de ville, médico-social et chaîne d'approvisionnement). Consulter l'annexe 3 pour comprendre la méthode de calcul du bilan carbone du shift project.

La méthode de calcul hybride consistant à récolter des données terrain et macroéconomique, les émissions du secteur sont estimées à plus de 46 millions de tonnes (Mt) de CO₂e (36). Cela représente près de 8 % des émissions du total national (36). Cependant, avec les données manquantes, la consommation réelle se rapprocherait plus des 50 Mt CO₂e (36). [À titre de comparaison, l'empreinte carbone de la France est de 455 MtCO₂e en 2019.](#) (37)

Tout comme l'exemple précédent, c'est l'achat de médicament qui consomme le plus de carbone avec plus de 15,6 Mt CO₂e, soit 33 % des parts totales des émissions (36). Les données de marché d'importations peuvent corroborer avec ce chiffre montrant que la France a une grande part d'importation carbone de ses médicaments.

Enfin, une [étude américaine réalisée en 2016](#) a mesuré l'empreinte carbone du système de santé américain et les effets sur la santé publique. Basées sur la méthode de calcul input-output, les estimations sont de 655 Mt CO₂e en 2013, soit 9,8 % du total national (38). La prescription des médicaments (les rejets de gaz anesthésiant ne sont pas pris en compte) représente 68 Mt CO₂e soit 10 % des émissions (38).

En matière d'impact environnemental et de pollution nationale, le secteur est responsable de 12 % des pluies acides, de 10 % de la formation de smog, de 9 % des principaux polluants atmosphériques, de 1 % de l'appauvrissement de l'ozone stratosphérique et 1 à 2 % des toxiques atmosphériques cancérigènes et non cancérigènes ou génétiques (38).

De même, l'impact sur la santé de la population américaine, en prenant en compte les cinq pollutions citées dans le paragraphe précédent, est responsable de 470 000 années de vie corrigée du facteur d'invalidité (ou [DALY's](#) en anglais) en 2013.

Les activités de l'hôpital contribuent grandement à ce chiffre entre 31 % et 37 % excepté pour la déplétion dans la couche d'ozone ou la prescription de médicament (en prenant en compte la production) est responsable à hauteur de 33 % (38).

Les émissions des gaz à effet de serre émises par le secteur de la santé sont non négligeables et participent au réchauffement climatique. De plus, ces émissions ont des impacts sur la population. Les établissements de soins d'après ces études sont les plus gros émetteurs de carbone dans l'atmosphère et cela peut faire l'objet d'une thèse, car de nombreuses solutions existent pour réduire ces émissions. Mais ce sujet n'est pas abordé ici.

Analysons de plus près les émissions des laboratoires pharmaceutiques sachant que ces derniers ont délocalisé de nombreuses unités de production à l'étranger.

ii) Les laboratoires pharmaceutiques

Les émissions de certains laboratoires pharmaceutiques ont pu être estimées par des scientifiques indépendants dans la revue [Journal of Cleaner Production](#). Les auteurs se sont basés sur les contributions globales et des tendances historiques des émissions du secteur pharmaceutique.

Une analyse comparative des 15 principales entreprises pharmaceutiques dans le monde a été réalisée en tenant en compte les périmètres 1 et 2 uniquement. L'estimation montre que 48,55 tonnes (tn) CO₂e par million de dollars sont rejetées par ces entreprises (39). Ce sont 55 % de plus que le secteur automobile qui comptabilise 31,4 tn CO₂e par million de dollars (39).

Cela représente 52 Mt de CO₂ contre 46,4 Mt de CO₂ pour l'automobile en 2015 (39).

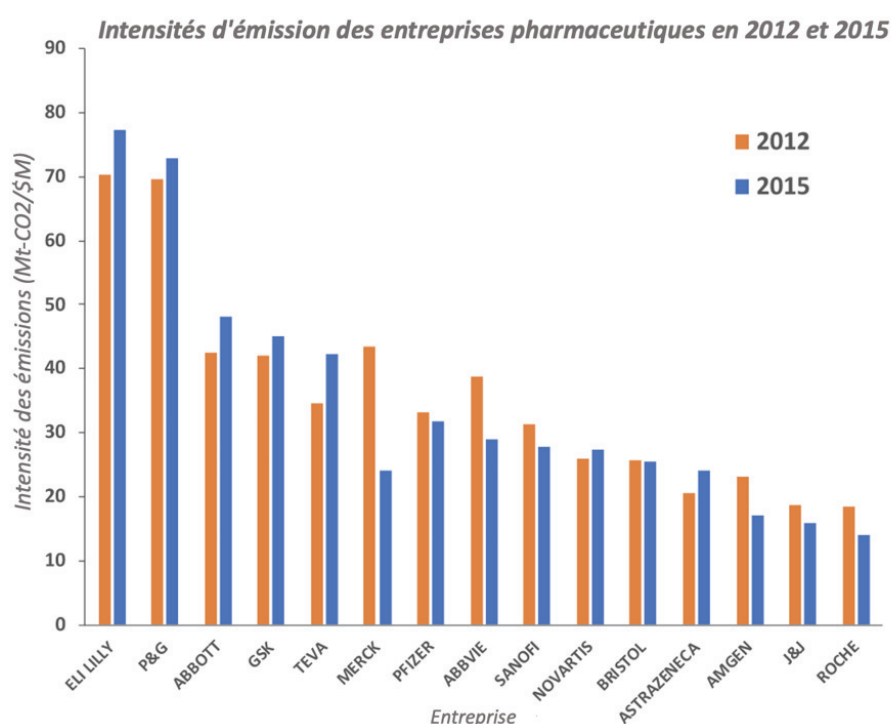


Figure 10: Émissions de 15 grands groupes pharmaceutiques en 2012 et 2015 (39).

Les résultats sont assez disparates selon les laboratoires. Par exemple et selon la figure 10 ci-dessus, Eli Lilly émet 77,3 tn de CO₂e par million dollar. C'est 5,5 fois supérieur à celle de Roche la même année (39). Néanmoins, ces estimations varient fortement entre chaque laboratoire du fait des méthodes de calculs choisies pour obtenir leur bilan GES comme le montre l'annexe 1.

De plus, le périmètre 3 n'est pas pris en compte, sous-estimant les émissions puisque d'après nos données précédentes c'est bien la fabrication des médicaments qui consomme le plus de carbone. Cependant, même pour les industries pharmaceutiques, la production de médicament est comptabilisée dans le périmètre 3 puisque la plupart des laboratoires sous-traitent la fabrication des IPA.

De même, on constate qu'entre l'année 2012 et 2015, certains laboratoires présentent des estimations plus faibles. Cela peut s'expliquer d'une part par des démarches RSE que certains laboratoires entreprennent.

Pour finir cette sous-partie, une analyse du laboratoire Roche dont le siège social est en Suisse est réalisée.

iii) Exemple précis d'un laboratoire : Roche

D'après les recherches bibliographiques effectuées, il est difficile de trouver des données concernant l'impact carbone du groupe entier. Sur leur [site Internet](#), le laboratoire réalise de nombreuses actions pour que le groupe arrive à la neutralité carbone d'ici **2050 concernant les périmètres 1 et 2 (40)**. Depuis 2010, une diminution de 40 % des émissions de gaz à effets de serre a été observée. L'implantation de panneaux solaires permet au groupe d'utiliser 63 % d'énergie durable et de réduire de 40 % l'intensité lumineuse (40). La figure 10 ci-dessus montre une partie des résultats résultant de ces différentes actions.

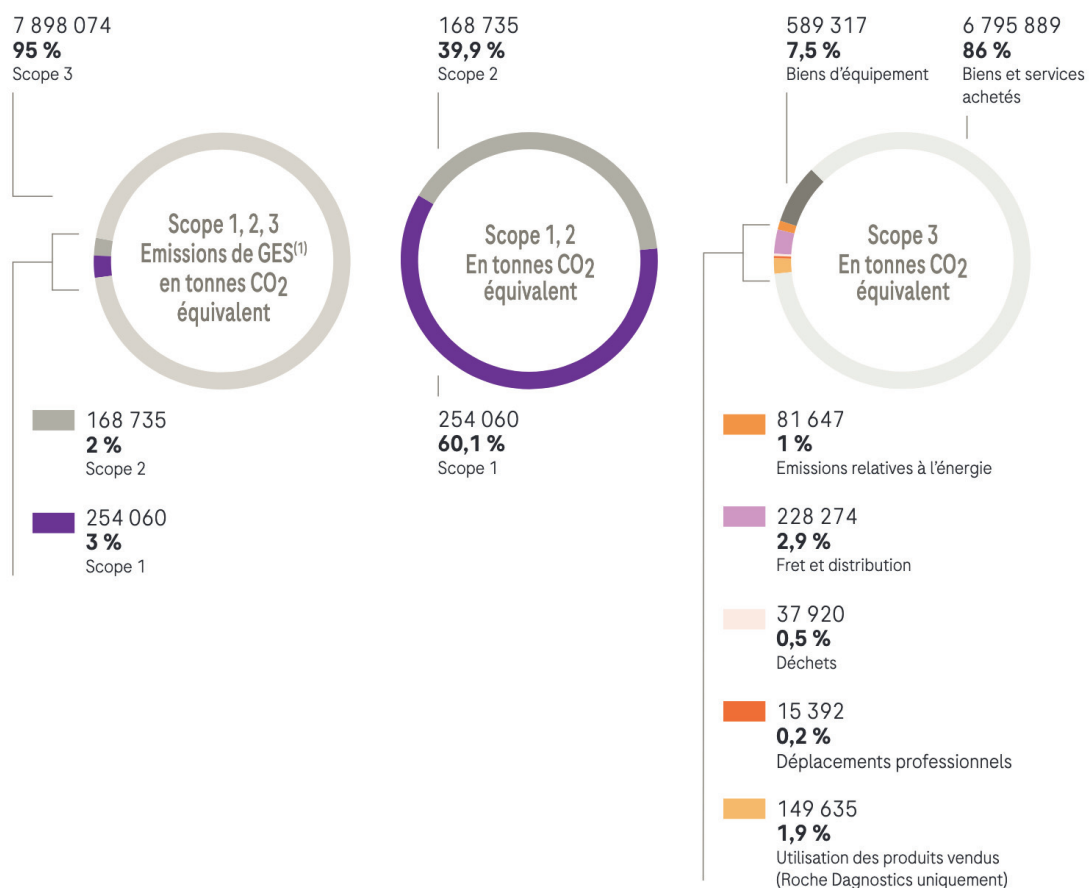


Figure 11: Bilan GES du laboratoire Roche en France (40)

Concernant les filiales de Roche en France, un [rapport de responsabilité sociétale des entreprises \(RSE\) de 2021](#) détaille un peu les trois périmètres et ses ambitions pour les réduire (41). La figure 11 ci-dessus, montre les résultats du bilan GES.

Les méthodes de calculs n'ont pas été détaillées, mais le périmètre 3 est le plus émetteur avec 95 % des émissions de son bilan GES (41). En effet, les filiales françaises ne produisent ni médicaments ni appareils. Ils sont donc dépendants des quatre-vingt-dix fournisseurs du groupe à travers le monde. Ce sont eux les plus polluants. Cependant, Roche possède une maîtrise relative sur les 86 % des émissions de ses fournisseurs en IPA et la fabrication de médicaments finit (41). Roche est un laboratoire pharmaceutique se positionnant sur des traitements complexes et moins sur des médicaments issus de la chimie de synthèse.

Comme il a été évoqué dans la sous-partie exportations de cette première partie, la majeure partie des IPA du groupe sont fabriquées en Europe (et notamment en Suisse), réduisant son bilan GES comparé à d'autres laboratoires pharmaceutiques ayant délocalisé leurs usines de production en Asie (41).

L'ensemble des bilans GES du secteur de la santé des pays, des industries pharmaceutiques (laboratoires européens avec une renommée mondiale) et des sous-traitants sont interconnectés. La fabrication des médicaments est systématiquement reléguée dans le périmètre 3 des émissions indirectes et difficiles à contrôler par les différentes institutions.

Cependant, il est possible d'agir directement sur les périmètres 1 et 2 en adoptant des démarches plus écologiques comme l'utilisation d'énergies vertes ou l'utilisation des technologies plus efficaces pour éviter des pertes de chaleur.

En revanche pour les sous-traitants en bout de chaîne et pour la plupart présents dans les pays d'Asie ; il conviendrait que les industries pharmaceutiques imposent plus des audits ou que la législation du pays soit plus contraignante pour limiter ces rejets participant au réchauffement climatique.

Au-delà des rejets dans l'atmosphère, des rejets de production ont lieu dans les eaux ayant des impacts sur la faune et la flore. La prochaine sous-partie se focalise sur les rejets de production issus des usines fabriquant des antibiotiques.

Voir en annexe 5 pour le bilan carbone du laboratoire Sanofi

b) Rejets de production par les usines de l'industrie du médicament : exemple des antibiotiques

Comme il a été expliqué précédemment, les rejets de production peuvent être des nettoyants ou des détergents. Mais certains rejets peuvent également être des IPA. Ces rejets sont nocifs pour l'environnement.

En effet, ils ne sont pas métabolisés par des organismes et se retrouvent directement dans les eaux usées des usines avec des concentrations plus élevées que le seuil de toxicité autorisé. L'environnement à proximité se retrouve pollué avec une accumulation de ces produits dans ces espaces.

La figure 12 ci-dessous explique les deux manières possibles d'éliminer les IPA et les produits chimiques dans les eaux usées issues des usines de production.

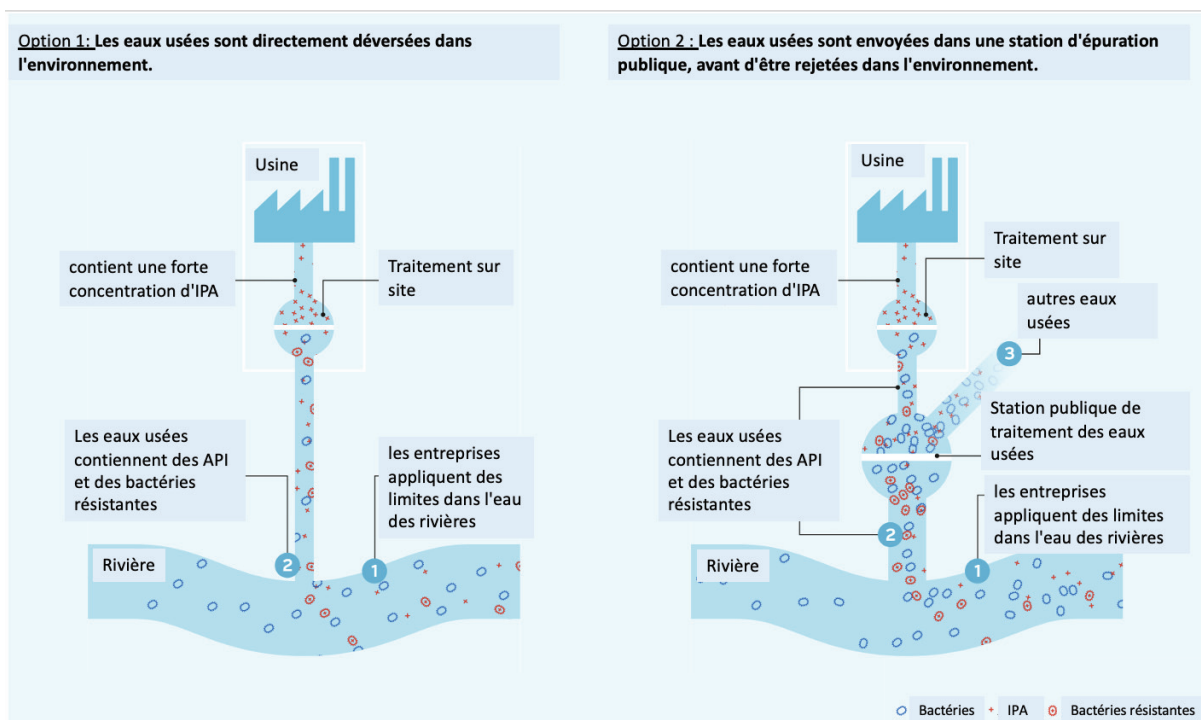


Figure 12: Les deux options de l'acheminement des eaux usées des usines de production (42)

Les eaux usées de production sont collectées directement sur le site et les entreprises les traitent sur place, souvent de manière biologique pour éliminer ces rejets. Cependant, des bactéries peuvent déjà être présentes dans ces eaux usées. Elles rentrent en contact avec les restes d'IPA non éliminés et elles peuvent devenir résistantes.

Puis, l'ensemble est soit rejeté directement dans les cours d'eau soit déversée dans une station d'épuration des eaux usées (STEU) municipales contaminées par des bactéries et/ou des résidus de médicaments issus de la consommation humaine (42).

Le calcul de IPA rejetés ne s'effectue qu'en aval des STEU. La méthode consiste à calculer les IPA antimicrobiens dans le réceptacle final (les cours d'eau). Cette méthode s'appelle le bilan massique et ce calcul à l'aide de 3 données estimées.

- L'estimation de la quantité d'ingrédients antimicrobiens perdus dans le processus de production et qui finira dans les déchets
- L'estimation de la quantité de résidus antimicrobiens éliminés par le traitement sur site (et dans les STEU dans le 2e cas)
- L'application des facteurs de dilution dus aux flux d'eau provenant des stations de traitement et des rivières.

C'est donc un résultat estimé. De même, il serait préférable d'effectuer le calcul directement dans les eaux usées présentes sur le site, car la concentration est plus élevée. Ainsi, des mesures préventives prises à ce moment précis seraient plus efficaces (42).

Enfin, pour que les usines puissent savoir si la concentration est nocive pour l'environnement, les résultats sont comparés à la concentration prévisible sans effet (PNEC). Il s'agit de la concentration estimée la plus élevée à laquelle aucun effet néfaste sur l'environnement ou les dommages à la vie aquatique ne sont observés. Ainsi, sur 801 produits antimicrobiens, 681 possèdent une PNEC établie sur des faits scientifiques. Les autres produits possèdent une valeur par défaut. L'ensemble des produits figurent sur la liste tenue par l'AMR Industry Alliance (42).

Afin de vérifier les pratiques des industries commercialisant des antibiotiques, ce rapport s'intéresse sur les pratiques de 17 laboratoires pharmaceutiques (ceux effectuant de la R&D pour de nouveaux traitements et les génériqueurs) et leurs politiques sur le rejet des IPA. Au total, ce sont 1057 usines dont 870 fournisseurs tiers travaillant pour les laboratoires pharmaceutiques qui sont analysés (42). Ces laboratoires ont conscience que ces rejets sont nocifs et qu'il est nécessaire de les limiter.

Ainsi, douze des dix-sept laboratoires imposent de ne pas dépasser les PNEC dans les rejets auprès de leurs usines ou de leurs fournisseurs tiers. Le reste des laboratoires demandent que des limites de concentrations soient imposées ou non, mais les résultats ne sont soit pas rapportés soit non effectués.

Cependant, sur les 187 sites appartenant aux laboratoires, 163 usines doivent reporter les concentrations des rejets, mais uniquement 141 sites le reportent réellement et uniquement 97 d'entre eux sont en dessous de ces limites (42).

Concernant les 870 fournisseurs tiers, uniquement 45 usines (5,2 %) sont en dessous de la PNEC sur les 173 usines réalisant ces concentrations (42). Le reste des fournisseurs tiers (309 sites) ne sont pas tenus de réaliser des échantillonnages, soit les 388 sites restants doivent réaliser des échantillonnages, mais ne le font pas (42).

Les concentrations exactes ne sont pas données par les laboratoires, mais un article scientifique écrit par [Larsson](#) en 2014 dans la revue « the royal society publishing » publie quelques résultats.

Des échantillons ont été réalisés en 2007 sur les effluents d'une STEU de la région du Patancheru en Inde. Cette STEU recevait les eaux usées de 90 unités de fabrication avec une concentration de produits pharmaceutiques supérieure à celle présente dans le sang des patients (43).

Par exemple, la concentration de ciprofloxacine (antibiotique à large spectre) était de 31 mg/l. C'est un million de fois supérieures aux niveaux régulièrement retrouvés dans les effluents des eaux usées municipales traitées. Ainsi, le rejet total de ciprofloxacine pour 1 jour était de 44 kg (43). À titre de comparaison, c'est la consommation totale de la Suède sur 5 jours en 2007. C'est un exemple parmi tant d'autres. L'auteur identifie 24 études avec des contaminations dans divers pays développés et en développement allant du mg/l au ng/l sur une période allant de 1988 à 2014 (43). Il a été identifié que ce sont bien des rejets d'IPA grâce à des concentrations de l'ordre du mg/l ou grâce à l'identification de la prodrogue (composé chimique présent dans le médicament avant consommation).

Néanmoins, l'auteur explique que cette pollution est plus présente dans les pays en développement ayant une réglementation moins contraignante et des usines de traitement des eaux usées moins performantes. De même, le rejet des IPA n'est pas systématiquement évalué par les entreprises ou les méthodes de calcul utilisées font ressortir des résultats négatifs. Enfin, il est difficile d'imputer l'entière responsabilité de la pollution aux IPA (excepté aux IPA d'antibiotiques), étant donné que d'autres rejets de composés ont lieu par ces usines comme le rejet de l'acide phosphorique par une usine norvégienne. Cela a eu pour effet de tuer de grandes quantités de poissons dans les cours d'eau.

Pourtant, un phénomène de résilience est observable, provoquant une résistance des bactéries aux traitements. Cependant, pour l'Homme, cela se caractérise par une diminution des traitements anti-infectieux disponibles (43).

Une étude plus récente parue en 2022 dans le PNAS ([Wilkinson et al., 2022](#)) fait état des lieux des IPA dans 258 rivières tout autour du globe, comptabilisant 104 pays, dont 36, n'ayant jamais été étudiés. Cela représente environ 471,4 millions de personnes habitant ces pays (44).

Les résultats ont montré que la concentration cumulée était plus importante en Afrique subsaharienne, Asie du Sud et Amériques du Sud, pays producteurs de produits pharmaceutiques. Les IPA retrouvés dans la moitié des échantillons étaient la caféine, la metformine et la carbamazépine. Enfin, dans 25,7 % des échantillons, les concentrations étaient considérées comme nocives pour la faune et la flore ou pour la sélection de bactéries résistantes (44).

Il a été expliqué dans cette partie que des rejets d'IPA avaient lieu dans la nature et que les entreprises pharmaceutiques avaient conscience de ces rejets et qu'ils étaient nocifs pour l'environnement. Cependant, malgré des audits réalisés et des rapports demandés, certains fournisseurs tiers ne réalisent pas les échantillonnages. La prochaine sous-partie s'intéresse à la législation en vigueur pour limiter les rejets d'IPA et l'impact carbone.

D) Une législation existante, mais inadaptée pour l'impact carbone et les rejets de production des industries pharmaceutiques

Il a été évoqué précédemment les émissions atmosphériques et rejets de production des usines de fabrication des médicaments. Ces rejets ponctuels ou continus peuvent avoir des effets néfastes sur notre biotope s'ils sont expulsés en trop grande quantité. Il convient de limiter ces rejets.

Pour cela, des instances internationales rédigent des rapports avec des recommandations n'ayant pas de valeur juridique, mais que les pays et entreprises peuvent suivre. Les gouvernements peuvent aussi en se basant sur ces rapports créer des lois pouvant aboutir à des sanctions en cas de non-respect.

Les recommandations des grandes instances et le cadre juridique qui suit ne mentionnent que ceux destinés à l'industrie pharmaceutique et aux médicaments issus de la synthèse chimique.

Par exemple, les [accords de Paris](#) ne seront pas mentionnés. En effet, cet accord concerne l'état français et c'est à lui d'inciter des actions auprès de sa population et de ses industries pour réduire leur émission carbone (45). De même, le [règlement \(CE\) n° 726/2004](#) du Parlement européen et du conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments ne sera pas abordé, car l'évaluation environnementale concerne les médicaments contenant des organismes génétiquement modifiés (46).

Cette partie énumère les actions prises par les gouvernements ainsi que les recommandations des grandes instances.

a) Les recommandations des instances internationales

Les recommandations émises par les grandes instances internationales ou organisations non gouvernementales (ONG) réalisent des études approfondies sur de nombreux sujets comme l'écologie dans le secteur de la santé ou sur les rejets des usines de production de médicament. Cela aboutit à des recommandations pour réduire ces rejets que les entreprises du médicament peuvent suivre non dans un but réglementaire puisqu'il n'y a pas de sanctions juridiques applicables, mais pour améliorer leur image de marque ou de nouvelles convictions écologiques.

i) Organisation des Nations Unies (ONU)

En septembre 2015, l'ensemble des États membres de l'ONU ont adopté les 17 [objectifs de développement durable](#) (ODD) à atteindre à l'horizon 2030. L'ensemble des pays et acteurs sont parties prenantes et doivent les atteindre. Cela s'applique donc également aux industries pharmaceutiques. Les industries pharmaceutiques doivent mettre l'accent sur les ODD 3, 6, 13, 14 et 15 décrits dans la figure 13 ci-dessous. Ces 5 objectifs les concernent particulièrement aux vues de leurs activités (47).

Pour les laboratoires pharmaceutiques, la mise en place de ces ODD peut passer l'utilisation d'énergies renouvelables, une amélioration du traitement des rejets de production avec des STEU éliminant plus de résidu de médicaments par exemple.

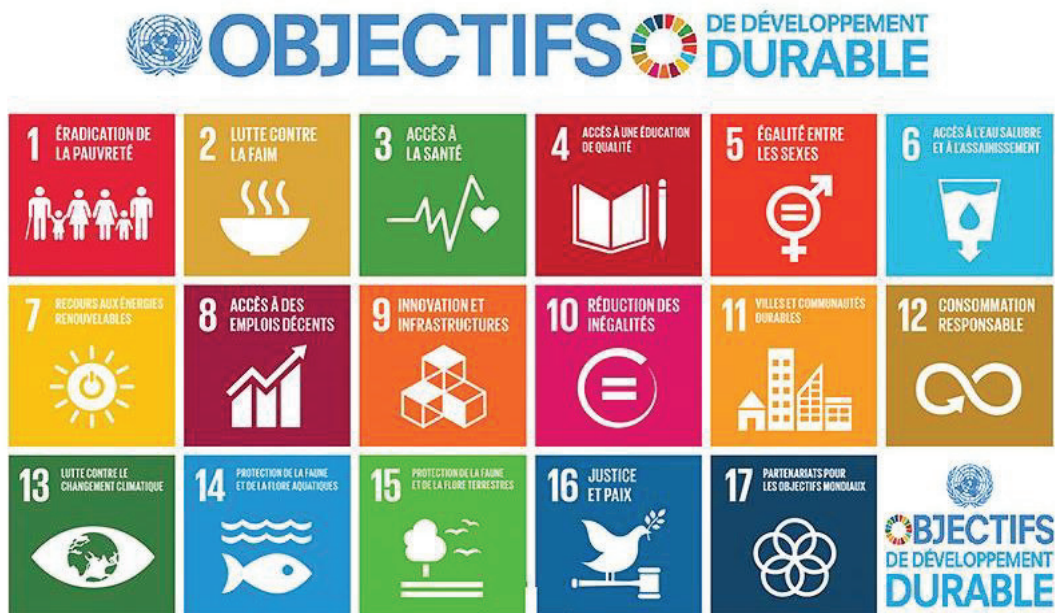


Figure 13: Les 17 objectifs du développement durable de l'ONU (47)

iii) Organisation internationale de normalisation (ISO)

L'Organisation internationale de normalisation (ISO) est une organisation internationale non gouvernementale, indépendante, dont les 167 membres sont les organismes nationaux de normalisation. Ces normes ne sont pas obligatoires, mais permettent aux entreprises de respecter de nombreuses exigences légales auxquelles les entreprises doivent faire face pour assurer la qualité de leurs produits et le management de leurs institutions. Les normes sont créées par des comités techniques étudiant un sujet précis puis réalisant un protocole précis aboutissant à une norme que les entreprises peuvent appliquer en vue d'être certifiées.

En 1971, ISO crée 2 comités techniques dans le domaine de l'environnement aboutissant à la publication de normes :

- L'un, sur la [qualité de l'air ISO/TC 146](#) : Ce comité est composé de 30 membres et 45 observateurs. Au total, ce ne sont pas moins de 191 normes ISO qui ont été publiées et 33 sont en projet. Ce comité comprend 6 sous-comités ayant des thématiques différentes, mais ne travaille pas à la détermination de valeurs limites des polluants de l'air, de la qualité de l'air dans les salles propres ou des substances radioactives (48).
- L'autre sur la [qualité de l'eau ISO/TC 147](#) : Ce comité est composé de 35 membres et 54 observateurs. 326 normes ISO ont été publiées et 42 sont en projet. Ce comité est composé de 6 sous-comités, mais n'a pas vocation à la normalisation de la fixation des seuils de la pollution de l'eau (49).

Trois autres normes de l'ISO sont assez connues, englobant le management de la qualité, le management environnemental et le management de l'énergie.

- Les normes de la famille ISO 9000 : Management de la qualité

Trois normes font partie de cette famille avec la plus connue, la [norme ISO 9001:2015](#). Cette norme peut s'apparenter sur certains points aux BPF, mais celle-ci s'applique pour l'ensemble des secteurs, et ce de n'importe quelle organisation. Cette norme ISO repose sur 7 principes de management de la qualité. Indirectement, cette norme participe à l'écologie au sein de l'entreprise avec une amélioration/optimisation des procédés et une meilleure écoute des tendances des clients (50).

- Les normes de la famille ISO 14000 : Management environnemental.

Neuf normes se trouvent dans cette famille. La plus connue est la norme [ISO 14001 : 2015](#). Les résultats attendus par la certification de cette norme sont l'amélioration de la performance environnementale, le respect des obligations de conformité et la réalisation des objectifs environnementaux. Cela passe notamment par une amélioration du processus de production et de gestion des déchets issus de ces produits afin de limiter les impacts environnementaux (51).

- Les normes de la famille ISO 26000 : Responsabilité sociétale.

La norme la plus connue est la norme [ISO 26000 :2010](#). Cette norme ne donne pas de certification, mais permet de clarifier la responsabilité sociétale d'une entreprise afin d'être responsable et respectueux de l'environnement. (52)

- Les normes de la famille [ISO 50000](#) : management de l'énergie.

16 normes composent cette famille et la plus connue est la norme 50001:2018. Cette norme a pour objectif d'être écologique en diversifiant différentes sources d'énergie vertes (53).

[D'autres normes existent également sur les économies d'énergie](#) en collaboration avec la Commission électrotechnique internationale (IEC) en charge des domaines de l'électricité, de l'électronique, de la compatibilité électromagnétique, de la nanotechnologie et des techniques connexes (54).

iv) Les bonnes pratiques de fabrication (BPF)

Pour respecter une uniformité de la production des médicaments dans le monde, l'OMS publie dans les années 70 des recommandations des BPF. Elles sont un composé de procédures, de processus et de documents garantissant que les produits pharmaceutiques sont fabriqués de manières sécurisées et contrôlées de manière stricte conformément aux normes de qualités définies. Elles protègent l'entreprise et le consommateur d'évènements malencontreux.

Les BPF sont propres à chaque état. Néanmoins, avec la mondialisation de la santé, des procédés, des normes et cultures différentes, cela a nécessité une harmonisation de ce texte pour qu'il soit applicable à l'ensemble des pays. C'est le rôle de l'ICH. Ainsi, les BPF incluent certains textes écrits par l'ICH.

L'UE possède une BPF commune à chaque état membre même si des particularités sont retrouvées dans certains pays membres.

b) Législation européenne

i) Le pacte vert

Découlant de l'accord de Paris, l'Europe a voulu se doter d'un pacte vert définitivement adopté en juin 2021. Ce pacte a pour ambition de réduire l'empreinte carbone de l'Europe de 55 % d'ici 2030 et d'arriver à la neutralité carbone en 2050 (55). De nombreuses commissions sont mises en place et des textes de loi sont en construction. Pour cela, le pacte vert fixe plusieurs stratégies :

- Un air pur, une eau propre, des sols sains et la biodiversité
- Des bâtiments rénovés et économes en énergie
- Une énergie plus propre et des innovations technologiques propres de pointe
- Des produits plus durables pouvant être réparés, recyclés et réutilisés
- Une industrie compétitive et résiliente à l'échelle mondiale (56).

Ce pacte vert est plutôt généraliste et ne s'adresse pas spécifiquement aux industries pharmaceutiques. Il y a pourtant quelques aspects qui concernent les industries pharmaceutiques comme [moderniser les règles de l'UE relatives aux émissions industrielles](#).

Cela passe par de nouvelles technologies moins gourmandes en énergie, des procédés demandant moins de déchets, de produits, etc. (57)

ii) Bâtiments/installations de production des ingrédients pharmaceutiques actifs et des médicaments

Les installations produisant les médicaments ainsi que les produits intermédiaires doivent répondre à la [directive 2010/75/UE](#) du Parlement européen et du Conseil du 24 novembre 2010 sur les émissions industrielles (prévention et contrôle intégrés de la pollution).

Cette directive oblige les entreprises à surveiller leurs émissions de matière polluantes. Cependant d'après ce texte, seuls les établissements consommant plus de 50 tonnes de solvants organiques par an sont tenus d'appliquer cette directive. Il n'y a pas de limites seuils de consommation en revanche, la valeur limite d'émission dans les gaz résiduels ne doivent pas dépasser 20 mg de carbone par norme mètre cube (C/Nm³) ou 150 mg C/Nm³ si un recaptage des gaz existe (58). De même, les limites en pourcentage des émissions fugitives et totales ne doivent pas dépasser 5 % des solvants utilisés pour les nouvelles installations et 15 % pour les installations existantes (58).

Cette directive n'est applicable que pour les solvants organiques et seulement pour les entreprises ayant une consommation supérieure à 50 tonnes par an de solvants organiques. La directive oblige néanmoins à prendre des mesures préventives pour éviter des pollutions significatives de ces solvants dans la nature à l'ensemble des usines pharmaceutique.

Cette première directive a été complétée par la [directive 2012/18/UE](#) du Parlement européen et du Conseil du 4 juillet 2012 concernant la maîtrise des dangers liés aux accidents majeurs impliquant des substances dangereuses. Cette directive est aussi appelée Seveso III (59).

Cette directive identifie deux types d'établissements selon la quantité totale et le type de produit dangereux que le site héberge : les établissements Seveso bas et haut seuil. Ainsi, les [1302 sites Seveso en France \(en 2021\)](#) doivent prendre des mesures pour identifier les risques, prévenir les accidents et limiter les conséquences sur l'Homme et l'environnement. Les usines produisant des IPA (chimie fine) sur le sol européen sont classées Seveso III (60).

Les installations doivent obtenir des autorisations délivrées par les autorités nationales sur la base des meilleures techniques disponibles pour délivrer ces autorisations.

iii) Les bonnes pratiques de fabrication (BPF)

Les BPF sont bien plus que de simples recommandations issues de l'OMS, les industries pharmaceutiques sont tenues de les respecter pour qu'un médicament soit ensuite éligible à une demande d'AMM.

Au sein de l'UE, c'est l'European medicines agency (EMA) qui mandate la réglementation des BPF. Les BPF sont regroupées dans le volume 4 de « [Les règles régissant les médicaments dans l'Union européenne](#) » établi par la [directive 2003/94/CE](#) et la [directive 91/412/CEE](#).

La directive 2003/94/CE de la Commission du 8 octobre 2003 établit les principes et lignes directrices de la pratique de la fabrication des aliments en ce qui concerne les médicaments à usage humain et les médicaments d'investigation à usage humain (61).

La directive 91/412/CEE de la Commission du 23 juillet 1991 établit les principes et lignes directrices des BPF des médicaments vétérinaires (62).

Ces textes sont complétés par :

- Le [règlement \(UE\) 2019/6](#) du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE (63),
- Le [règlement délégué \(UE\) 2017/1569](#) de la Commission du 23 mai 2017, complétant le règlement (UE) 536/2014 du Parlement européen et du Conseil en précisant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments expérimentaux à usage humain et les modalités d'inspection (64),
- Et de la [directive \(UE\) 2017/1572](#) de la Commission complétant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les principes et les lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain (65).

Ces directives et règlements couvrent neuf domaines pouvant influencer la sécurité et la qualité des produits relatifs au BPF. Cependant, aucun des neuf volets ne concerne l'impact environnemental lors de la fabrication des médicaments en respectant les BPF.

iv) Autorisation de mise sur le marché (AMM)

Avant qu'un médicament ne soit commercialisé, il est nécessaire que ce médicament obtienne une AMM et respecte les BPF.

En Europe, il est possible d'obtenir une AMM de deux manières : de manière centralisée ou en passant par l'agence d'un pays pour une vente nationale uniquement. Dans le cas de la demande centralisée, les industries pharmaceutiques ne soumettent qu'un seul dossier auprès de l'EMA. Le médicament sera vendu dans tous les pays membres.

- Pour les médicaments à usage humain, le dossier est analysé par le comité des médicaments à usage humain.

Selon la [directive 2004/27/CE](#) modifie la [directive 2001/83/CE](#) du parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, une évaluation des risques pour l'environnement est requise pour chaque nouvelle AMM. Cette procédure est valable pour une procédure centralisée, de reconnaissance mutuelle, décentralisée ou nationale (66).

Cette évaluation des risques pour l'environnement concerne les risques d'utilisation du médicament, du stockage et de son élimination. Les risques liés à la fabrication ou la synthèse relèvent de la compétence des autorités nationales.

Cette évaluation se fait selon deux étapes :

- La première phase correspond à une estimation de l'exposition de l'environnement au médicament avec un calcul de la concentration environnementale estimée.
- Si cette concentration dépasse 0,001 µg/L, une analyse de phase II est réalisée pour étudier le devenir et les effets sur l'environnement (caractéristique physico-chimique dans l'environnement, étude d'écotoxicologie...) (67),(68)

Malgré ces analyses, l'impact environnemental n'est pas un critère de refus en vue d'obtenir une AMM.

- Pour les médicaments à usage vétérinaire, le dossier est analysé par le comité des médicaments à usage vétérinaire.

Le [règlement \(UE\) 2019/6](#) (abrogeant la directive 2001/82/CE) stipule que l'AMM peut être refusée si la balance-bénéfice/risque du produit dans les conditions d'utilisation est défavorable. Ainsi, s'il existe un danger pour la santé humaine, animale ou environnementale, l'AMM n'est pas délivrée ou il est demandé au laboratoire vétérinaire d'en atténuer le risque à un niveau acceptable. Les études sur l'environnement sont donc systématiquement réalisées (63).

v) Règlement REACH

Bien que ce règlement ([Règlement \(CE\) n° 1907/2006](#)) n'inclue pas les médicaments, il convient cependant d'en parler rapidement. Ce règlement concerne l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation et la restriction des produits chimiques. Le médicament issu de la chimie de synthèse est composé de substances chimiques qui à travers diverses réactions forment l'IPA. En plus de cela, des excipients chimiques sont également nécessaires pour produire un comprimé solide (69).

Cependant, les médicaments à usage humain ou vétérinaire (relevant du champ d'application de la [directive 2004/27/CE](#) et du [règlement \(UE\) 2019/6](#)) sont exempts de certaines dispositions REACH. Ainsi, les substances utilisées et présentes dans le médicament (produit final) ne sont pas soumises à l'enregistrement, aux obligations des utilisateurs en amont, à l'évaluation, ni à l'autorisation d'utilisation. De même, les dispositions concernant la transmission d'informations dans la chaîne d'approvisionnement ne s'appliquent pas aux médicaments (66) (63).

En revanche, l'ensemble des substances non présentes dans le médicament (produit fini) ne sont pas exemptées d'enregistrement (70) (71).

c) Législation française

La législation européenne s'applique à l'état français puisque les directives et les règlements sont transposés dans le droit français. Il y a cependant quelques particularités en plus.

i) Les bonnes pratiques de fabrication (BPF)

En France, ces textes deviennent applicables en 1978 avec quelques particularités françaises en plus et deviennent opposables au sein de l'UE en 1992.

La notion d'écologie est n'également pas abordée dans les BPF françaises. Il est mentionné la phrase suivante dans les BPF françaises : « Ces bonnes pratiques ne couvrent ni les aspects relatifs à la sécurité du personnel engagé en fabrication ni ceux relatifs à la protection de l'environnement. Le respect de ces législations relève de la responsabilité du fabricant. » (72)

ii) Autorisation de mise sur le marché (AMM)

Une demande d'AMM en France prend 210 jours à partir du moment où un dossier complet est fourni auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et selon l'article R. 5121-35 du code de la santé publique (73).

iii) Le bilan carbone des entreprises

L'article [L. 229-25 du code de l'environnement](#) demande qu'un bilan d'émission GES soit réalisé par des acteurs du secteur public employant plus de 250 personnes et 500 personnes pour le secteur privé. Ce bilan doit être réalisé tous les 3 ans pour le secteur public et de 4 ans pour le secteur privé. Seuls les périmètres 1 et 2 sont obligatoires. Le périmètre 3 reste facultatif. Les bilans GES des entreprises sont reportés sur le site ADEME (74).

iv) Émissions des industries pharmaceutiques et code de l'environnement.

La directive européenne sur les émissions industrielles se transpose dans le droit français par le code de l'environnement et de l'enregistrement de ces sites en tant qu'installation classée pour la protection de l'environnement (ICPE) sous la rubrique 2685, 3450, et autres. Cette réglementation couvre les rejets solides, liquides et gazeux (75).

La législation a été abordée à différentes échelles pour limiter les rejets de l'industrie du médicament. Cette législation est cependant insuffisante ou incomplète pour limiter ces rejets comme il a été vu avec le périmètre 3 du bilan GES ou la fixation des limites de rejets des IPA dans la nature.

Dans cette première partie, nous avons vu le marché du médicament avec les exportations des IPA et médicament avec l'ensemble des émissions solide, liquide et gazeux que l'industrie du médicament rejette dans l'environnement. Nous avons également abordé l'aspect législatif existant pour limiter les rejets de ce secteur.

Les industries du médicament ne sont pas les seules à polluer en fabriquant les médicaments, les consommateurs le sont également involontairement en consommant et en éliminant les médicaments non utilisés de manière non sécurisée.

Partie II : L'impact écologique du consommateur des médicaments

Cette partie s'intéresse au parcours des micropolluants issu des médicaments au travers des installations humaines jusque dans notre écosystème. L'exemple de l'antibiorésistance est également abordé comme exemple d'une des conséquences de la présence des micropolluants dans la nature. Puis la législation sur les résidus de médicaments et de l'antibiorésistance mondiale, européenne et française est passée en revue.

A) Rejets de micropolluants médicamenteux dans la nature

La consommation de médicament par les patients provoque la libération du principe actif dans le corps. Par la suite, le corps doit excréter le reste du principe actif et/ou les métabolites produits dus à des transformations du principe actif dans le corps humain. Ils seront principalement excrétés par les urines et les fèces. Ainsi, ces restes de médicaments seront évacués dans les STEU comme mentionné dans la figure 14 ci-dessous, traités puis émis dans la nature. Ces restes de molécules non éliminés par le corps humain et les STEU prennent la dénomination de micropolluants médicamenteux ou résidus de médicament.

Selon le ministère de la Transition écologique et solidaire, c'est « une substance indésirable détectable dans l'environnement à très faible concentration (microgramme par litre ou nanogramme par litre). Sa présence est, au moins en partie, due à l'activité humaine (procédés industriels, pratiques agricoles ou activités quotidiennes) et peut à ces très faibles concentrations engendrer des effets négatifs sur les organismes vivants en raison de sa toxicité, de sa persistance et de sa bioaccumulation. De nombreuses molécules présentant des propriétés chimiques différentes sont concernées (plus de 110 000 molécules sont recensées par la réglementation européenne), qu'elles soient organiques ou minérales, biodégradables ou non tels les plastifiants, détergents, métaux, hydrocarbures, pesticides, cosmétiques ou encore les médicaments. » (76)

En France, ce ne sont pas moins de [13 330 présentations de médicaments différents](#) vendues en 2021 dans les officines (hors pharmacies à usage intérieur et pharmacies hospitalières) (6) et [3 000 AMM](#) pour les médicaments à usage vétérinaire. (77) Cela représente potentiellement une quantité non négligeable de résidus de médicament se diffusant dans la nature.

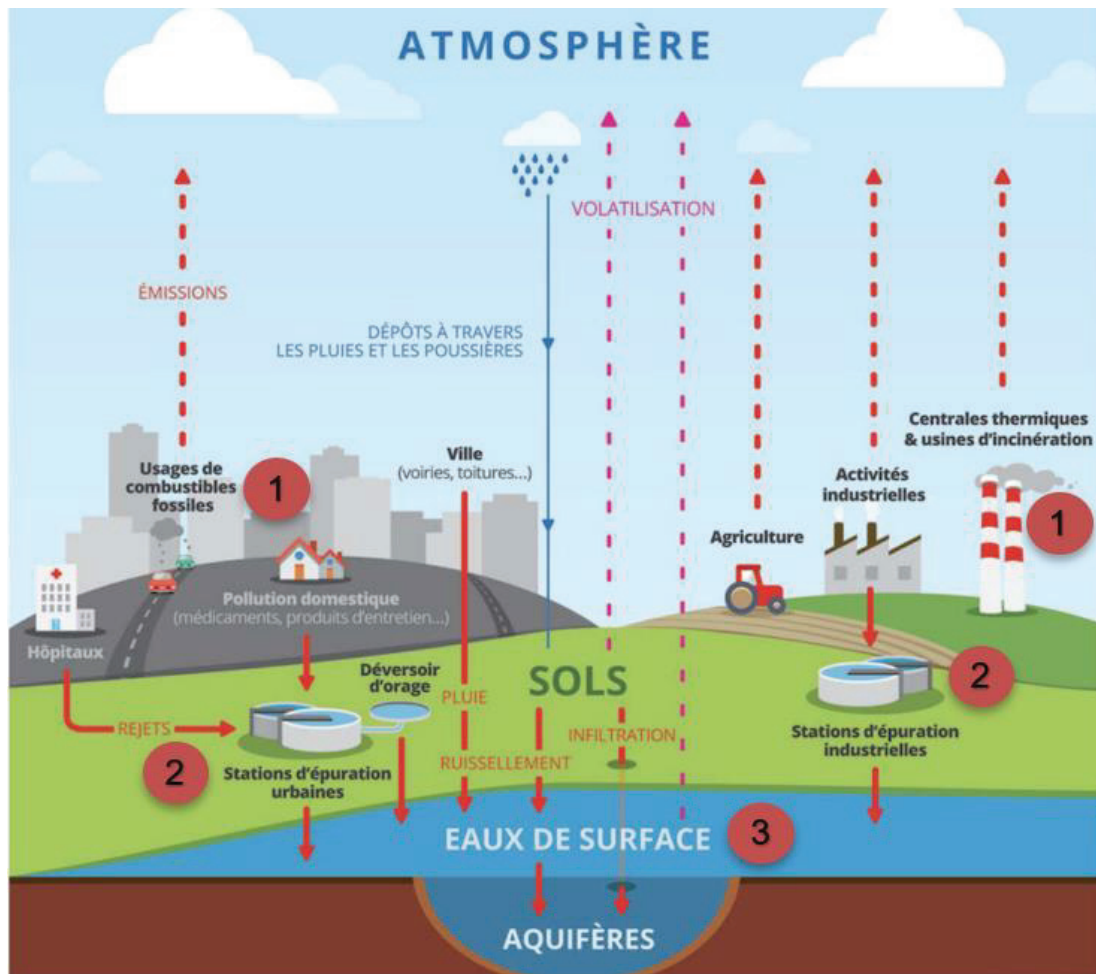


Figure 14: Source et origine des micropolluants médicamenteux. (78)

En reprenant la figure 14 ci-dessus, la diffusion des micropolluants passe indéniablement par toutes les strates de la nature en affectant en premier lieu l'eau. Les eaux usées, liées à la consommation humaine, vont se déverser dans les STEU. Une fois l'eau traitée, elle est déversée dans les eaux de surfaces, puis se diffuse par la suite dans les sols et au sein de la faune et de la flore. Pour les médicaments vétérinaires, il en est de même et cette pollution passe en plus directement dans les sols par les animaux présents dans les pâturages.

Cependant, les micropolluants médicamenteux ne sont pas les seuls responsables de la dégradation de l'environnement, on retrouvera d'autres micropolluants comme les pesticides, les plastifiants, les hydrocarbures, les perfluorés, les retardateurs de flamme bromés, les perturbateurs endocriniens, etc. Ces micropolluants ne sont pas abordés.

Il convient donc de prendre cette pollution dans son ensemble concernant cette problématique environnementale et de santé publique. De même, cette pollution de résidus de médicaments n'explique pas à elle seule l'ensemble des problèmes dans notre écosystème, des interactions entre résidus de médicaments et d'autres produits peuvent avoir lieu et il serait intéressant d'étudier ces interactions si elles ont lieu. Nous n'abordons dans ce travail que les faits scientifiques et validés par la communauté scientifique concernant la conséquence de pollution des résidus de médicament.

a) Quantification et qualification des résidus de médicaments en milieu aqueux

Certaines classes thérapeutiques ou familles de substances peuvent présenter une grande hétérogénéité physico-chimique. Ces différences vont impacter leur dégradation dans l'environnement.

Par exemple, des molécules peuvent être déconjuguées dans l'environnement, entraînant une activation du principe actif directement dans la nature (79)². Certaines molécules peuvent, quant à elles, s'accumuler et persister un temps dans l'environnement ou tout simplement se dégrader plus rapidement.

En prenant en compte toute la diversité de molécules vendues dans le monde et en France (la réglementation européenne identifie 110 000 molécules), et tous les métabolites qui en découlent, il est pertinent de se poser la question : « Quelles sont les molécules à quantifier et quels impacts ont-elles sur l'environnement ? »

En 2016, le ministère de l'Environnement allemand avait commandé une étude pour qualifier les principes actifs présents dans l'environnement (eaux et sols). Sur les 71 pays étudiés, les résultats ont montré que 641 principes actifs avaient été détectés ([Aus der Beek et al., 2016](#) (81)). Cependant, les molécules recherchées dans cette étude étaient des molécules mères. Or, certains métabolites sont tout aussi nocifs pour l'environnement. Cette prise de conscience commence à être de plus en plus admise. En effet, certains métabolites issus de l'ibuprofène ou de la carbamazépine sont désormais quantifiés.

Mais ces données restent encore trop peu disponibles et étudiées sur l'ensemble des facteurs biotiques et abiotiques dans l'environnement, ou dans les eaux destinées à la consommation humaine.

² Pour approfondir ce sujet, ce phénomène est décrit dans plusieurs articles scientifiques : ([Jones et al., 2005](#) (79); [Brown et Wong, 2018](#) (80)).

Pour cibler les molécules à quantifier, des travaux de priorisation sont effectués avec des phases de sélection de molécules.

En France, dans le cadre du [Plan micropolluants 2009-2013](#) (actualisé par celui de [2016-2021](#)) (76), un Comité d'Experts national de Priorisation (CEP) a été créé pour proposer des listes de molécules prioritaires. L'objectif de ces listes est d'acquérir des connaissances, de réaliser des campagnes exploratoires ou encore d'avancer sur la recherche en écotoxicologie.

Les critères pour prioriser ces listes de molécules sont les suivants :

- La consommation, les caractéristiques physico-chimiques et les propriétés de danger (propriétés toxiques et écotoxiques) en fonction du compartiment environnemental concerné,
- La prise en compte des contraintes analytiques (performances des méthodes analytiques, standards disponibles...)
- Les ressources financières disponibles pour réaliser les campagnes d'échantillonnage et d'analyse (76).

Il est admis que ces critères définissent un cadre européen commun avec une estimation « d'a priori de risques ». En effet, la CEP travaille avec le réseau européen [NORMAN](#). Ce réseau effectue des mesures à travers l'ensemble des pays européens et définit notamment les PNEC de molécules. À noter que ces concentrations peuvent varier en [fonction](#) de leurs présences dans l'environnement (biote, sédiments, eaux de mer ...) (82).

Tableau 3: Les différentes PNEC de molécules (82).

Molécules	PNEC
Diclofénac	0,05 µg/l
Carbamazépine	0,05 µg/l
Amoxicilline	78 µg/l

b) La technique d'analyse des résidus de médicaments

L'une des premières détections de micropolluant médicamenteux en 1977 ([Hignite, Azarnoff, 1977](#)) (83) a mis en évidence la présence d'acide salicylique (28 µg/L) et d'acide clofibrique (7 µg/L) dans les eaux de la STEU de « Big Blue Rivers » à Kansas City dans le Missouri.

À la suite de cette étude, la détection de micropolluants a été de plus en plus documentée par la communauté scientifique. Les techniques analytiques se sont également perfectionnées passant du microgramme par litre (µg/L) au nanogramme par litre (ng/L). Cela permet donc d'affiner les analyses et d'arriver à identifier des résidus de médicaments jusqu'alors indétectables, mais bien présents dans l'environnement.

Cela a notamment pu se faire avec la généralisation de la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse, cela est associé à une préparation d'échantillon plus efficace.

Les [échantillons](#) sont extraits en phase solide avec une préconcentration des contaminants organiques (que l'on ne souhaite pas doser) dans les matrices aqueuses. Les molécules d'intérêt, à l'aide de cette nouvelle technique, se pré-concentrent sur une phase solide (aussi appelée phase stationnaire) au sein de l'appareil de chromatographie liquide. Cela permet d'obtenir de meilleurs résultats et ainsi passer de l'ordre du microgramme par litre ($\mu\text{g/L}$) au nanogramme par litre (ng/L). Les deux types de phases stationnaires utilisées dans le cadre de la recherche de micropolluants dans les eaux sont Hydrophilic Lipophilic Balance (HLB) et Mixed-mode Cation exchange and reversed-phase (MCX) (84). Certaines de ces résines sont également utilisées dans des dispositifs d'intégrateurs passifs, qui sont directement placés dans l'eau sur site pendant plusieurs jours pour concentrer les polluants, avant de recueillir la résine et d'extraire les molécules. Par la suite, les molécules retenues sur ce support solide seront élues et pourront être mesurées pour déterminer la concentration.

Malgré des avancées majeures avec cette technique, il est compliqué d'obtenir les molécules pharmaceutiques de références (les étalons) ou leurs homologues deutérés (solvants ayant des molécules isotopes) permettant de calibrer la chromatographie pour obtenir les concentrations exactes de micropolluants ([Miège et al., 2015](#)) (85). De même, les échantillons issus de la nature sont complexes et les techniques utilisées doivent être extrêmement performantes et correctement étalonnées pour obtenir des résultats sûrs et fiables.

Enfin, comme mentionné plus haut, les micropolluants médicamenteux font récemment l'objet de nouvelles quantifications, les nouveaux étalons ainsi que les nouvelles techniques et matériaux certifiés de référence auprès des laboratoires d'analyses mettent du temps à arriver, pour quantifier correctement ces molécules (85).

Ainsi, en 2011, un essai de 33 laboratoires d'analyses a été conduit en France sous la supervision d'[Aquaref](#) (laboratoire national de référence pour la surveillance des milieux aquatiques) afin de documenter les performances analytiques des laboratoires pour les molécules émergentes à analyser, dont les résidus de médicaments ([Amalric et al., 2012](#)) (86). L'essai portait sur trois échantillons d'eaux souterraines avec des taux de contamination différents pouvant contenir jusqu'à 11 molécules, dont 3 hormones et 8 principes actifs de classes thérapeutiques différentes (86).

Les résultats ont montré une variation de 20 % pour le niveau de concentration de 100 ng/L et de l'ordre de 25 % pour le niveau de concentration de 25 ng/L sur des dosages de micropolluants organiques reproductibles, dans des matrices solides peu complexes (86). Malgré ces variations, les résultats sont mesurables par les laboratoires.

En revanche, des concentrations très faibles de résidus de médicaments dans des matrices complexes et dans des échantillons d'eaux usées ne sont limitées qu'à quelques laboratoires ayant démontré leur fiabilité dans ces analyses.

De nombreux protocoles analytiques sont disponibles sur le site Aquaref pour l'analyse dans les phases dissoutes, mais très peu de documents existent pour les phases particulières. Cela s'explique en partie par les difficultés rencontrées pour extraire ces molécules de manière reproductible et pour les quantifier de manière certaine sur les différentes matrices utilisées.

De même, l'analyse sur le biote demande des étapes préalables comme l'extraction et la purification avant analyse en chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse. Différentes techniques ont pu être mises au point par des scientifiques ([Martinez Bueno et al., 2013](#) (87) ; [Huerta et al., 2015](#))(88) pour permettre une analyse des résidus de médicaments, mais il n'existe pas (au vu des recherches effectuées) des normes relatives à ces analyses dans le biote.

En outre, la majorité des méthodes analytiques présentées dans la littérature scientifique ne concerne que les principes actifs non dégradés et peu les métabolites et/ou produits de transformation dont certains peuvent présenter des concentrations plus importantes et des effets plus néfastes. De plus, les techniques actuelles ciblant spécifiquement les molécules ne permettent pas d'être exhaustives de l'état de la contamination dans les eaux et ne permettent pas de détecter d'autres molécules que celles qui sont quantifiées.

Bien que la majorité des médicaments se consomment sous forme de comprimé issu de la synthèse chimique, de nombreux traitements comme les nanoparticules, nano-objets, produits de contrastes, les médicaments biotechnologiques (comme les bactériophages) sont de plus en plus utilisés et il convient de mettre en place rapidement des techniques de référence et d'analyse pour mesurer le devenir de ces traitements dans l'environnement et l'impact sanitaire.

Malgré les dernières avancées scientifiques dans les techniques de quantification des molécules émergentes, il est difficile de qualifier l'ensemble et le devenir des résidus de médicaments présents dans notre écosystème. La prochaine sous-partie fait un état des lieux des micropolluants médicamenteux présent dans les eaux et dans la faune.

c) Micropolluants médicamenteux présents dans les eaux

i) Les stations d'épuration des eaux usées (STEU)

Les STEU sont des installations permettant de dépolluer les eaux usées urbaines domestiques à travers différentes techniques dans le but de recycler les eaux usées et de les déverser dans le milieu naturel ou de rendre l'eau potable. Il est possible que certaines entreprises puissent se raccorder à ce réseau si ces dernières ne possèdent pas leurs propres usines. Les hôpitaux et entreprises pharmaceutiques peuvent en bénéficier, mais cela peut poser un problème, car ces structures peuvent rejeter des produits qui ne sont pas pris en charge par la STEU. Ces produits sont trop spécifiques, comme pour les micropolluants organiques et minéraux. Les STEU sont en revanche adaptés aux effluents du secteur agroalimentaire.

D'après certaines estimations, il convient de dire que seulement 15 % des résidus médicamenteux proviennent des établissements de santé, bien que la concentration de ces résidus soit plus élevée dans les eaux usées de ces établissements (22). De même, certains produits seront plus retrouvés que d'autres, car ils sont spécifiques à ces structures comme les produits de contraste ou encore les anticancéreux. Les 85 % restants proviennent directement des ménages domestiques (22). Ce sont les eaux usées des ménages qui sont uniquement mentionnées dans la suite de la thèse.

Les eaux usées liées à l'activité humaine subissent différents traitements allant du prétraitement au traitement tertiaire. Ces traitements seront différents pour les stations de potabilisation. Les eaux usées sont traitées par les STEU, mais il y a également des sédiments présents qui seront séparés au cours de ces différents processus et seront transformés en boues.

- Traitement des eaux usées

Le traitement des eaux usées consiste en un prétraitement (dégrilleur, dessableur et dégraisseur), d'un traitement primaire composé généralement d'un décanteur, d'un traitement biologique à boue activée à l'oxygène, d'un traitement de séparation par clarification secondaire et rarement de traitements tertiaires ou de finition. Les STEU ont donc pour but de rejeter les eaux claires exemptes de la pollution humaine en vue de protéger l'environnement. Cependant cette eau n'est pas potable et à travers des analyses chimiques l'eau contient toujours des résidus.

Ainsi, une étude de suivi des micropolluants des eaux usées réalisée en Europe en 2012 : [EU Wide Monitoring Survey on Waste Water Treatment Plant Effluents](#) (89) montre que sur l'ensemble des échantillons prélevés dans 90 STEU européennes, on retrouve de fortes concentrations de produits et de résidus pharmaceutiques. Les plus fortes concentrations détectées dans plus de 80 % des cas sont : pour le 1H-benzotriazole (221 µg/L), l'iopromide (150 µg/L), la carbamazépine (4,6 µg/L), le gemfibrozil (3,6 µg/L), l'ibuprofène (2,1 µg/L), l'oxazépam (1,8 µg/L), le sulfaméthoxazole et le kétoprofène (1,7 µg/L). Des traces de codéine, tramadol, venlafaxine, sulfaméthoxazole, fluconazole, benzotriazole, triméthoprime, bisoprolol, ciprofloxacine et de diclofénac sont également détectées.

Ce constat ne s'arrête pas là. Selon les travaux de [Miège et al., 2009](#) (85) et de [Soulier et al., 2011](#) (90), la carbamazépine, le triméthoprime, l'aténolol et le métoprolol présentent des taux d'abattement inférieurs à 30 %, alors que le 17 β-œstradiol, l'estriol et la norfloxacine présentent des taux d'abattement supérieurs à 80 %. Ce phénomène de métabolisation naturelle des médicaments entraîne une apparition dans la collecte des eaux usées, de métabolites plus hydrophiles que la molécule mère, ou des conjugués rendant la tâche difficile pour tous les identifier. Cela a pu être mis en évidence grâce au projet [AMPERES 2006-2009](#) (91) relatif au devenir des micropolluants, dont les résidus de médicaments dans les STEU.

Ainsi, ce ne sont pas moins de 147 tonnes de micropolluants pharmaceutiques, pesticides et métaux qui sont rejetés chaque année dans la nature en France après le traitement de 5 milliards

de mètres cubes d'eaux usées d'après l'étude menée par l'Institut National de Recherche pour l'Agriculture, l'alimentation et l'Environnement (INRAE) et sous la demande du Syndicat national des entreprises du traitement de l'eau (Synteau). ([Aeming et al., 2021](#)) (92).

Cette même étude conclut que les dommages sont plus importants sur la santé de la faune et de la flore aquatique que pour les humains. Cela est pourtant à nuancer, car il est impossible d'être exhaustif dans la qualification des micropolluants. De même, chaque année, de nouvelles molécules sont quantifiées grâce aux nouvelles techniques de quantification.

En revanche, le déversement des eaux usées encore chargées de micropolluants médicamenteux a un effet néfaste sur la flore. Une espèce disparaît tous les 10 ans. Une des molécules incriminées est l'amoxicilline. ([Aeming et al., 2021](#)) (92)³

- Traitement des boues

Le traitement des boues consiste généralement à les épaissir et les déshydrater, mais également les minéraliser et les rendre hygiéniques. Les boues issues des procédés biologiques du traitement des eaux usées peuvent venir se rajouter à ses boues en vue d'être utilisées en agriculture ou d'être valorisées par incinération pour limiter le traitement des boues.

Les résidus de médicament sont principalement retrouvés dans la phase dissoute, mais les boues des STEU ne sont pas non plus épargnées.

En effet, le travail de [Verlicchi et Zambello, 2015](#) (93) a permis de réaliser une synthèse de données de 59 publications (entre 2002 et 2015) sur les boues brutes et traitées (également appelées secondaires ou tertiaires en fonction du nombre de traitements subis) et faisait état de 152 résidus de médicaments.

De même, dans le cadre du projet AMPERES ([Soulier et al., 2011](#)), (90) des résidus de médicaments ont été retrouvés à de faibles concentrations dans les boues, de l'ordre de 1 ng/g à 245 ng/g. Cependant, certains résidus sont retrouvés en grande concentration comme pour l'aspirine (7 985 ng/g) et le kétoprofène (3 799 ng/g).

Cette variabilité de concentration dépend d'une part de la consommation de ce dernier, mais également des propriétés physico-chimiques de la molécule et du type de traitement ([épaississement chimique ou biologique suivi d'une déshydratation mécanique ou géomembrane](#)) qu'aura subi la boue selon son usage : agricole pour l'épandage ou incinération (94).

³ L'OFB a réalisé un appel à projets : lutte contre les micropolluants dans les eaux usées. Treize projets ont été retenus en 2013 et les résultats sont disponibles [ici](#).

Dans les boues issues du traitement biologique, la production en France est d'environ une tonne de matière sèche par an. Elles sont épandues sur 2,5 % de la surface agricole utile (soit 750 000 hectares) (95). Cependant, des concentrations très élevées d'antiseptiques et d'antibiotiques sont encore présentes, allant de quelques dizaines de ng/g de matière sèche à plus de 10 000 ng/g de matière sèche. Par exemple, la concentration de clarithromycine est la plus élevée avec 67 000 ng/g de matière sèche. [Soulhier et al., 2011 \(90\)](#)

De même, l'étude de [Bourdat-Deschamps et al., 2017 \(96\)](#) étudie le devenir de treize résidus provenant de différentes origines comme : les effluents d'élevages, les déchets urbains compostés, les boues compostées de déchets verts et les boues issues de champs expérimentaux d'épandage à long terme avec ces dernières. Les sols traités depuis plusieurs années avec les boues contiennent quelques µg/kg de masse sèche de résidus de médicaments tandis que dans les autres, il ne reste plus que quelques molécules comme la carbamazépine (demi-vie : 750-2 500 jours) et les fluoroquinolones (900 jours). À titre de comparaison, la demi-vie de l'ibuprofène est inférieure à 300 jours. D'autres travaux effectués par [Patureau et al., 2013 \(97\)](#) et [Houot et al., 2014 \(98\)](#) ont permis de détecter des résidus médicamenteux dans les lixiviats et les matières fertilisantes d'origine résiduaire.

Il est quand même à noter que l'ensemble des traitements permet cependant de faire diminuer la quantité de résidus de médicaments dans les boues.

Malgré des taux d'abattement variant de 6 % (à 50 % maximum) pour le clofibrate à (60 % minimum), 96 % pour l'ibuprofène, l'efficacité des STEU est résumée à un traitement global des résidus de 50 % à 60 % (99). Cette variabilité des résultats décrits ci-dessus s'explique par différents facteurs : les molécules consommées par les patients, les procédés utilisés ainsi que la taille des STEU. De manière générale, les STEU ont été construits pour abattre la matière organique carbonée, azotée et phosphorée à des concentrations de l'ordre du mg/L alors que les résidus de médicaments sont de l'ordre de microgramme au nanogramme par litre. De plus, la diversité de leur propriété physico-chimique rend difficile leur complète élimination. (99)

ii) Les eaux de surfaces (lacs et rivières)

Une fois passée par les STEU, l'eau est évacuée dans les cours d'eau. En raison des STEU n'abattant pas suffisamment les résidus, [ce ne sont pas moins de 26 tonnes de substances pharmaceutiques qui sont rejetées dans la Seine chaque année.](#) (100)

En raison du premier passage dans les STEU et également du fait que les molécules soient diluées dans cette grande masse d'eau, les concentrations des résidus de médicaments sont plus faibles dans ce milieu. De même, par l'étendue d'eau et les rejets émis, il reste de nombreux résidus non mesurés, car ils sont non quantifiés par les méthodes actuelles comme le montre une étude [Pal et al., 2010](#) (cf. partie quantification et qualification des résidus de médicaments) (101). Malgré cela, des études plus récentes de [Balakrishna et al., 2017 \(102\)](#) et [Madikizela et al., 2017 \(103\)](#) ont montré que de nombreuses classes de médicaments étaient présentes comme

les analgésiques, les anti-inflammatoires, les antibiotiques, les antiépileptiques, les bêtabloquants, les hypocholestérolémiantes, les agents de contraste, les hormones, les antidépresseurs et anxiolytiques, et ce tout autour du globe.

Les demi-vies de ces composés ont pu être mesurées, avec néanmoins quelques réserves puisque certaines étaient mesurées en laboratoire et d'autres dans les conditions naturelles. De plus, les données sont parcellaires. Elles varient de plusieurs mois pour l'acide clofibrique et la carbamazépine, à quelques jours ou quelques heures pour le diclofénac, le sulfaméthoxazole, l'ofloxacine ou l'ibuprofène ([Andreozzi et al., 2003](#)) (104).

En France, plusieurs études ont été menées entre 2012 et 2014 par différents organismes pour établir un plan national sur les micropolluants ([Botta et Dulio, 2014](#) (105), [Meeddm, 2010](#) (106) et [Meedtl, 2011](#) (107)). Ce sont 17 molécules qui ont pu être quantifiées, car recherchées à l'époque. L'ibuprofène et le diclofénac n'ont pas été sélectionnés à ce moment-là, mais étaient déjà présents dans les eaux. Ainsi, quatre molécules ont été détectées de manières récurrentes : carbamazépine, acide niflumique, kétoprofène et oxazépam dont la concentration était de l'ordre de 2 µg/L. Des hormones comme un estrogène, l'estrone (concentration maximale : 0,09 µg/L), un progestatif de synthèse et le norethindrone étaient quantifiées de l'ordre de 5 % dans les échantillons.

De nombreux médicaments vétérinaires sont également la source de rejets de micropolluants dans les eaux de surface, notamment dans les élevages intensifs comme l'a montré un programme de recherche piloté par l'INRAE ([Charuaud, 2018](#) (108)). Ce programme de recherche se situait en Bretagne dans des élevages de porc et de poulets et a démontré que les molécules les plus quantifiées étaient des anti-inflammatoires (flunixin), des antibiotiques comme la lincomycine et des antiparasitaires (ivermectine ou eprinomectine) détectés à des concentrations moyennes de 415 ng/L dans 31 % des rivières étudiées. Les médicaments vétérinaires peuvent présenter un plus grand risque pour le biotope, car les médicaments sont directement excrétés par les animaux qui sont élevés en plein air. Il n'y a pas de traitement pour éliminer ces résidus.

iii) Les eaux souterraines

Les eaux souterraines ne sont pas non plus épargnées. [Lapworth et al., 2012](#) (109) rapportent que les concentrations varient entre une dizaine de nanogrammes par litre à une centaine de nanogrammes par litre. Deux études prospectives menées en 2011 par le [bureau de recherches géologiques et minières](#) (110) et l'[Office national des eaux et des milieux aquatiques](#) (ONEMA) (111) en métropole et les départements d'outre-mer ont montré la présence de 60 principes actifs.

iv) Les eaux côtières

Les océans et les mers étant le réceptacle final de l'ensemble des eaux douces, il est normal d'y retrouver des micropolluants. La concentration diminue au fur et à mesure que l'on s'éloigne de la côte et de la présence humaine.

Les rejets les plus directs se font dans les pénécultures et en aquaculture, car les poissons peuvent aussi être nourris avec des médicaments. De même, les zones les plus impactées par les rejets de médicaments sont les ports, les baies, les estuaires et les STEU où se rejettent directement les eaux traitées.

D'après [Arpin-Pont et al., \(2014\)](#) (112), les molécules les plus souvent retrouvées parmi les 190 résidus de médicaments détectés sont l'érythromycine, le sulfaméthoxazole et le triméthoprim, la carbamazépine, l'ibuprofène et le paracétamol de l'ordre du µg/L. Cependant, en fonction des courants marins, la concentration peut varier et les résidus peuvent stagner.

Enfin, une publication [Gaw et al., \(2014\)](#) (113) mentionne une variation de concentration de l'ordre de 0,01 à 6800 ng/L pour environ 113 résidus de médicaments selon la localisation des échantillons prélevés.

v) Les eaux à consommation humaine

Les eaux destinées à la consommation humaine subissent différents traitements appliqués par des stations de potabilisation. Les stations de potabilisation sont différentes des STEU. Elle a pour but de rendre l'eau potable à la consommation en provenance du milieu naturel. Les techniques pour la rendre potable passent par cinq étapes : floculation, décantation, filtration sur sable, chloration et compactage.

Les eaux à consommation humaine proviennent de 2 sources différentes :

- La première provient du secteur public avec des eaux provenant directement de la nature : rivières, fleuves, mers/océans. Des scientifiques se sont intéressés à l'efficacité des stations de potabilisation.

En Suède, [Rikard Tröger et al., 2018](#) (114) ont élaboré une méthode pour quantifier les résidus de médicaments dans l'eau potable issue du robinet, avec une détection de 134 micropolluants. Certains résidus de médicaments étaient quantifiés jusqu'à 80 ng/L.

Entre 2007 et 2012, l'Agence américaine de l'environnement (USEPA) et l'U.S. Geological Survey (USGS) ont conduit une étude sur 25 usines de production d'eau potable au sein desquels 100 molécules étaient recherchées. 35 molécules (dont la carbamazépine) ont été détectées ou quantifiées dans les échantillons prélevés avec des concentrations avoisinant 10 ng/L ([Furlong et al., 2017](#)) (115).

En France, l'eau du robinet provient à 62 % d'eaux profondes et 38 % d'eaux superficielles (116). Une réglementation stricte est appliquée avec 63 critères de potabilité regroupés sous 5 paramètres.

L'une des études les plus notables sur ce sujet a été réalisée par [l'ANSES](#) en 2011 (117). Sur un total de 280 échantillons, 2/3 proviennent d'eaux souterraines et 1/3 d'eaux superficielles. Seuls 25 % des échantillons étaient positifs à quatre molécules fréquemment détectées : l'époxycarbamazépine, la carbamazépine, l'oxazépam et l'hydroxybupropène, avec des concentrations inférieures à 25 ng/L. Seuls 5 % des échantillons avaient une concentration cumulée supérieure à 100 ng/L. Il n'est cependant pas à exclure que d'autres résidus de médicaments aient été présents, mais n'aient pas été quantifiés. Deux autres études ont été menées en France.

D'autres études ont été effectuées et menées entre 2006 et 2007 par la [direction régionale des Affaires sanitaires et sociales \(DRASS\) de Basse-Normandie et l'Agence de l'Eau Seine Normandie \(AESN\)](#) (118). L'étude porte sur les eaux souterraines, eaux de surface, eaux distribuées et eaux captées en sortie de station d'épuration en vue d'être rendues potables. Les qualifications des molécules sont sensiblement les mêmes avec quelques exceptions selon l'origine de l'eau, mais la quantification reste du même ordre allant de 2 ng/L aux alentours de 100 ng/L.

En 2013, l'ANSES a publié un rapport élaborant une [méthode de détection de la carbamazépine et à la danofloxacin, mais applicable de manière générale à l'ensemble des molécules](#) (119). Les conclusions de ce rapport peuvent être appliquées à l'ensemble du paragraphe sur les eaux humaines issues du milieu naturel et à l'ensemble des résidus de médicaments. L'exposition à ces résidus montre peu de données robustes sur l'ensemble de la contamination à d'autres résidus. De plus, ces résultats ne montrent l'état des eaux qu'à un instant précis. Enfin, l'évaluation de la toxicité chronique des principes actifs se heurte à un manque de données.

- L'autre voie de consommation de l'eau passe par des eaux embouteillées réalisées par des entreprises privées. Pour cela, l'eau est soit une eau minérale naturelle, soit une eau de source, soit une eau rendue potable par traitement.

Les eaux de sources et minérales naturelles ont obligatoirement pour origine des ressources souterraines qui doivent être préservées de toute pollution humaine et microbiologique. D'un point de vue réglementaire, elles ne peuvent pas subir de traitement de désinfection, mais seulement une séparation de certains minéraux comme le fer et le soufre.

Les eaux de source doivent répondre à des propriétés physico-chimiques et radiologiques spécifiques, mais les minéraux et oligo-éléments peuvent varier.

Enfin, les eaux rendues potables ont différentes origines (eaux souterraines et superficielles) et ont des traitements de désinfection appliqués.

Il n'existe à ce jour que 2 études sur les eaux embouteillées. La publication de [Lardy-Fontan et al., \(2017\)](#) (120) a étudié 167 eaux embouteillées de France et d'Europe dont 79 eaux de source (dont 10 eaux gazeuses), 81 eaux minérales naturelles (dont 37 eaux gazeuses) et 7 eaux (dont une eau gazeuse) rendues potables par traitement ont été analysées. Sur l'ensemble des échantillons, 3 340 résultats ont été publiés et ont permis de détecter 20 résidus de médicaments (limite de la quantification entre 5 et 25 ng/L).

De même, 162 résultats font état de traces (juste en dessous de la limite de quantification) avec l'acide salicylique (62 échantillons), la gabapentine (20 échantillons), le paracétamol (14 échantillons), l'ibuprofène, l'ofloxacine, la carbamazépine, la metformine (deux échantillons), le diclofénac et le sulfaméthoxazole (un échantillon).

Quatre résultats ont quantifié 12 ng/L de metformine, 16 ng/L d'acide salicylique dans un échantillon et de la gabapentine (10 et 12 ng/L) dans deux échantillons.

[Le Coadou et al. \(2017\)](#) (121) a étudié des échantillons provenant de 15 échantillons d'eaux de source et 25 échantillons d'eaux minérales naturelles, recueillis après embouteillage. L'analyse réalisée a permis la détection de 172 résidus de médicaments ou métabolites (limites de quantification entre 1 et 315 ng/L), couvrant 12 classes thérapeutiques. Aucun des échantillons n'avait une concentration supérieure aux limites de qualification.

Par la suite, ce travail a servi de priorisation dans le cadre du réseau européen NORMAN. Ces eaux comparées à celles issues du robinet possèdent également une pollution, mais en quantité moindre.

Le milieu aquatique n'est donc pas exempté de la pollution médicamenteuse. On la retrouve à l'état de trace ou à des concentrations allant de l'ordre du microgramme. L'exposition à long terme est quand même à se poser puis avec les sécheresses actuelles, les ressources d'eau douce s'amoindrissent, risquant de concentrer les résidus. De même, la question de l'utilisation des eaux usées pour irriguer les champs se pose. Mais avec l'ensemble des éléments vu précédemment, il est d'usage d'effectuer des études scientifiques pour voir si des transferts de résidus (métaux, médicaments, etc.) peuvent s'effectuer dans ces sols ou dans les plantes. Les travaux de [Biel-Maeso et al., 2018](#) (122) ont montré que le diclofénac ou encore la carbamazépine se retrouvaient dans ces sols. [Wu et al., 2015](#) (123) ont montré que les concentrations dans ces plantes étaient très faibles, mais de nombreux travaux sont encore nécessaires pour comprendre ce mécanisme.

d) Conséquences des résidus médicamenteux sur la faune sauvage

La faune n'est pas épargnée par les micropolluants médicamenteux, qu'ils soient issus de la consommation humaine ou des rejets provenant des usines de production. L'étude de [Sanchez et al., 2011](#) (124) faisait état d'une ambiguïté sexuelle chez les goujons (*Gobio gobio*), poissons de la famille des cyprinidés vivants dans la Dore (affluent de l'Allier) en aval d'une usine de production. Il y avait une différence significative de 60 % de poissons présentant une ambiguïté sexuelle en aval, contre 5 % en amont de l'usine. En aval, les molécules retrouvées dans l'eau sont la dexaméthasone (glucocorticoïde), de la spironolactone et de la canrenone (antidiurétique) à hauteur de 10 mg/l.

Une autre expérience, réalisée en 2021 en milieu artificiel, a montré qu'une exposition de citalopram comparable en milieu naturel (de l'ordre du ng/l) affecte le comportement des écrevisses. En effet, ces dernières étaient beaucoup moins craintives, passaient plus de temps à la recherche de nourriture, ce qui les exposait davantage aux prédateurs ([Alexander J. Reisinger et al., 2021](#)) (125).

[Lucie Boulay \(2022\)](#) (126) a également réalisé une étude pour évaluer les effets chroniques du diclofénac au niveau métabolique, de l'ADN et du comportement sur des mollusques d'eau douce. Cette approche est assez intéressante, car cela englobe l'ensemble de l'exposition cité ci-dessus d'un médicament sur un animal à travers diverses générations. Il a été montré que le diclofénac était présent chez ces crustacés, mais aussi dix-neuf autres métabolites, dont douze, n'ayant jamais été observés chez ces crustacés.

Une dernière étude sur la faune aquatique, réalisée par le [conseil scientifique des îles de Lérins](#) (127), a étudié sur 3 ans les résidus de médicaments présents dans l'eau, dans les sédiments et dans les tissus de poissons. Cette étude a eu lieu à proximité de deux sorties de STEU situées à 5 km de la côte. Quatre molécules étaient étudiées : ibuprofène, diclofénac, sulfaméthoxazole et carbamazépine. L'ensemble de ces quatre molécules étaient en dessous de la valeur du seuil de quantification dans l'eau et les sédiments, mais au-dessus du seuil de quantification dans les muscles des poissons pour le diclofénac et l'ibuprofène.

Les animaux terrestres ne sont pas épargnés non plus. L'utilisation d'anti-inflammatoire comme le diclofénac ou d'autres molécules dans les élevages de porc ou de bovins peut avoir des répercussions dramatiques sur les animaux sauvages comme les vautours. Cet oiseau charognard en danger d'extinction se nourrit de carcasses d'animaux sauvages et d'animaux d'élevage laissés par l'homme.

Une lettre publiée dans la revue Science parue le 14 mai 2021 intitulée « [Ban veterinary use of Diclofenac in Europe](#) » (128) demande que cette molécule soit interdite en Espagne (molécule interdite en France) après qu'un vautour ait été retrouvé mort et que l'analyse de ses tissus ait montré une intoxication au diclofénac. Auparavant, il avait suffi que 1 % des carcasses soient contaminées par cette molécule pour tuer 95 % de la population de vautours dans les années 1990 en Inde (129).

La faune sauvage est donc impactée par les résidus de médicament issus des élevages et de la consommation humaine de médicament. La question de la viande traitée par des médicaments et consommée par les humains est tout aussi légitime et intéressante à étudier. Ce point n'est pas abordé dans cette thèse.

Après avoir analysé la faune et la flore, il est intéressant d'étudier l'impact de l'utilisation des antibiotiques sur les micro-organismes pouvant infecter les hommes. Quels peuvent-être les conséquences de cette exposition répétée sur l'homme et les bactéries ?

B) Exemple de la bactériorésistance : résultat de l'interaction entre les résidus d'antibiotiques présents abondamment dans la nature et des bactéries

Les anti-infectieux et plus particulièrement les antibiotiques ont permis de soigner de nombreuses infections et de lutter efficacement contre les bactéries. Cependant à force d'utilisation massive des antibiotiques, de rejets d'IPA ou d'émission de résidus dans la nature, les bactéries se sont accoutumées à nos traitements anti-infectieux.

Cette partie présente les antibiotiques, les causes de l'antibiorésistance chez l'homme et en médecine vétérinaire et se termine par la situation en France.

a) Présentation des antibiotiques

i) Les différentes classes d'antibiotiques

Les antibiotiques sont des molécules naturellement synthétisées par des micro-organismes pour lutter contre les bactéries. La découverte du premier antibiotique, la pénicilline par Flemming date de 1928.

Un antibiotique a pour fonction d'éliminer ou empêcher la prolifération de la bactérie par l'inhibition biochimique d'éléments essentiels à la survie et la reproduction de celle-ci. Ils peuvent être bactéricides ou bactériostatiques.

Il existe plusieurs familles d'antibiotiques comme la montre la figure 15 ci-dessous : les bêtalactamines (regroupant les pénicillines et céphalosporines), les macrolides, les aminosides, les cyclines et les quinolones. Les familles diffèrent selon plusieurs paramètres dont le spectre d'activité, les indications, les voies d'utilisation, leurs fréquences d'utilisation, les contre-indications, etc.(130)

La dernière classe majeure d'antibiotiques est apparue sur le marché en 1985.



Figure 15: Antibiotiques et antibiorésistance, dates clés (131).

ii) Pharmacocinétique des antibiotiques

Les antibiotiques administrés par voie orale subissent les quatre phases de la pharmacocinétique : l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'excrétion.

Selon différents paramètres propres à la molécule, des concentrations plus ou moins importantes d'antibiotiques sont nécessaires pour que l'effet bactéricide ou bactériostatique soit efficace.

Ainsi, l'excrétion des principes actifs ou métabolites sera plus ou moins importante. De plus, cette excrétion est essentiellement biliaire ou rénale. Les antibiotiques à élimination rénale sont des molécules hydrophiles et non métabolisées. On retrouve les glycopeptides, les aminosides et la majorité des bêtalactamines. (132). Par exemple, des études scientifiques montrent que 75 % à 90 % des antibiotiques testés sont excrétés par les animaux sans être métabolisés et pénètrent dans les cours d'eau et/ou les STEU (133). De même, la prise d'un antibiotique n'est pas anodine, car elle va diminuer notre microbiome qui a pour fonction de nous protéger contre les infections, en empêchant la colonisation par des bactéries potentiellement pathogènes. Il est composé de champignons, levures, archéobactéries et virus (134). Il est composé de 38 milliards de milliards de cellules bactériennes et 97 % de bactéries se situent dans le gros intestin (135).

En outre, une prise continue d'un antibiotique et le choix d'un spectre large vont augmenter la sélection de bactéries résistantes, au détriment de notre microbiome affaibli laissant place à la colonisation des bactéries résistantes.

Enfin, une des dernières caractéristiques des antibiotiques sont qu'ils peuvent être à large spectre, pouvant cibler une grande diversité d'espèces de bactéries ou à spectre étroit, ne tuant que quelques espèces de bactéries. C'est pour cela qu'il est recommandé quand la bactérie est connue, d'utiliser les antibiotiques à spectre étroit.

La consommation normale d'un antibiotique permet donc de guérir de la pathologie causée par la bactérie en affaiblissant cependant notre microbiome pendant un temps restreint. Un mésusage accentue ce phénomène et risque de créer des résistances. De plus, l'émission de rejet de résidus d'antibiotique non métabolisé et éliminé par les STEU accentue ce phénomène.

b) Les causes de cette pandémie silencieuse chez l'Homme et l'animal

i) Baisse de la recherche et développement (R&D)

La dernière découverte majeure d'une nouvelle classe d'antibiotique remonte à 1985 avec les carbapénèmes. Depuis, il n'y a pas eu de découvertes majeures bien que de nouvelles molécules des familles existantes ou des associations soient apparues sur le marché, mais en moindre quantité. Cela s'explique en partie par une R&D longue et coûteuse estimée à 1,3 milliard dollars pour une durée entre 10 ans et 15 ans. Puis, une fois le médicament sur le marché, le laboratoire n'a pas de retour sur investissement sur le produit puisque ce dernier ne doit être utilisé qu'en dernier recours pour éviter le développement de résistances au traitement. Par exemple, [l'association ceftolozane/tazobactam ou la ceftazidime/avibactam se vend à plus de 10 000 \\$ la dose](#). Les recettes depuis 2015 n'ont apporté que 100 millions \$, ce qui est très peu par rapport à la R&D qu'il a fallu pour les développer [\(136\)](#).

Ainsi, selon le [rapport de l'ONG Access to Medicine Foundation](#) (42), uniquement 17 laboratoires (ou filiales/start-ups) possèdent encore des unités de R&D pour sortir de nouveaux antibiotiques en 2021.

En effet, les investissements des secteurs publics et privés des grandes entreprises se sont détournés de ce secteur, au profit des maladies dites chroniques comme le diabète ou le cancer. En oncologie, ce sont près de 800 nouveaux traitements qui sont en développement en 2014, contre seulement moins de 50 pour les antibiotiques [\(137\)](#).

De même, les fonds d'investissement étaient de moins en moins attirés par ce secteur. Sur les 38 milliards de dollars investis dans la R&D, seulement 1,8 milliard de dollars était consacré à la recherche de nouveaux antimicrobiens sur la période de 2003-2013, malgré l'aggravation du problème et une prise de conscience du grand public [\(137\)](#).

Le secteur public connaît le même constat, le National Institutes of Health (NIH) des États-Unis n'a alloué que 1,2 % de ses subventions à ce secteur entre 2009 et 2014 (137).

De même, de jeunes pousses connaissent également des revers pour sortir des antibiotiques. Ces startups sont capables de réaliser toute la phase de R&D à l'aide de différentes levées de fonds, mais la production à grande échelle pose un problème.

Par exemple, [Melinta et Achaogen](#), 2 startups américaines respectivement créées en 2000 et 2002 se sont déclarées en faillite en 2019 même si leur produit est arrivé sur le marché et qu'elles aient chacune bénéficié d'une aide pour leur R&D par BARDA (Biomedical Advanced Research and Development Authority) et/ou de la Fondation Bill & Melinda Gates de l'ordre de plusieurs centaines de millions de dollars (138).

ii) Transmission de l'antibiorésistance entre bactéries

Comment cette résistance se propage-t-elle aussi vite au sein de la population ? Les deux facteurs expliqués ci-dessus sont une partie de la réponse, mais ce phénomène concerne l'ensemble des bactéries et sur une courte période.

Les bactéries sont capables de transmettre la résistance d'une génération à une autre grâce aux mutations chromosomiques. Pourtant, la résistance dite chromosomique est un phénomène assez rare de l'ordre d'une bactérie sur [100 millions et ne concerne qu'un type d'antibiotique ou famille d'antibiotique](#) (139).

Une autre transmission de matériel génétique est en cause : les plasmides⁶. Cette transmission de mutation se fait directement à une autre bactérie (d'une espèce différente) présente dans le milieu. [La résistance plasmidique concerne plus d'une bactérie sur cent](#) (139). Elles concernent 80 % des résistances acquises et peuvent concerner plusieurs antibiotiques, voire des familles d'antibiotiques (139). [La résistance peut également être de différents stades, allant des bactéries multirésistantes](#), mais ayant encore quelques antibiotiques pouvant faire effet [aux bactéries panrésistantes](#) (résistantes à l'ensemble des antibiotiques) apparues dans les années 2000 (140).

Cette résistance prend la forme de la [production d'un enzyme modifiant ou détruisant l'antibiotique, une modification de la cible de l'antibiotique ou une imperméabilisation de la membrane de la bactérie à l'antibiotique](#) (140). Cela conduit à des impasses thérapeutiques.

Ainsi, pour reprendre l'exemple cité dans le paragraphe pharmacocinétique des antibiotiques, les bactéries présentes dans les STEU ou à proximité sont exposées à ces molécules excrétées non métabolisées. La concentration est moins importante que lors d'une prise normale d'antibiotique et n'a plus l'effet bactéricide ou bactériostatique. La bactérie est en mesure de développer une résistance à la molécule rendant le traitement moins efficace.

Pour montrer l'étendue de l'antibiorésistance, l'OMS a publié en 2014 un 1er rapport mondial sur la résistance aux antimicrobiens puis en 2017, l'organisation a publié une [liste de bactéries contre lesquelles il est nécessaire d'avoir de nouveaux antibiotiques \(141\)](#). La figure 16 ci-dessous montre l'ensemble des bactéries ayant acquis une résistance aux antibiotiques par l'échange de matériel génétique.

	Bactérie	Résistance
Priorité 1: Critique	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Carbapénèmes
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Carbapénèmes
	<i>Enterobacteriaceae</i>	Carbapénèmes, production de BLSE
Priorité 2: Elevée	<i>Enterococcus faecium</i>	Vancomycine
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Méthicylline, résistance intermédiaire ou complète à la vancomycine
	<i>Helicobacter pylori</i>	Clarithromycine
	<i>Camphylobacter spp</i>	Fluoroquinolones
	<i>Salmonellae</i>	Fluoroquinolones
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Céphalosporines, fluoroquinolones
Priorité 3: Moyenne	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Insensible pénicilline
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Ampicilline
	<i>Shigella spp</i>	Fluoroquinolones

Figure 16: Liste de l'OMS des agents pathogènes prioritaires pour la R&D de nouveaux antibiotiques (141)

iii) Consommation effrénée et chaotique des antibiotiques

Enfin, l'homme ne fait qu'accentuer le problème de l'antibiorésistance à travers le mésusage des antibiotiques. Il convient de respecter les 4b décrit ci-dessous pour que les antibiotiques soient efficaces.

- La bonne indication, car les antibiotiques sont efficaces uniquement contre les bactéries et non les virus.
- La bonne molécule, pour cela un antibiogramme est réalisé pour être sûr que le traitement marche. L'antibiogramme est systématique et réalisé depuis 2016 avant la prescription d'un antibiotique à un animal (en France).
- La bonne dose. En effet, si la dose est insuffisante, la bactérie peut devenir résistante et si la dose est trop élevée, il peut y avoir des effets indésirables.
- Et la bonne durée d'utilisation, car si elle n'est pas respectée, la bactérie peut devenir résistante.

Enfin, avoir une bonne hygiène permet de limiter la transmission de ces pathogènes (131). Cela a notamment porté ses fruits avec la pandémie de COVID-19 durant laquelle les autres pathologies bactériennes étaient moins présentes.

Il s'ajoute à cela un dernier facteur qui est une sous-estimation des zoonoses qui sont responsables de plus de 75 % des maladies à transmission humaine (131). De plus, l'augmentation de la mondialisation des marchandises et des voyages accentue la transmission des maladies. Cela s'est très bien illustré avec la pandémie de COVID-19.

c) Conséquence de l'antibiorésistance chez l'homme et les animaux domestiqués

Cette sous-partie montre l'étendue de l'antibiorésistance sur la population humaine et animale.

i) Situation dans le monde et en Europe en médecine humaine

Si aucune action n'est faite pour endiguer ce problème, ce ne sont pas moins de 10 millions de personnes qui pourraient mourir de l'antibiorésistance chaque année d'ici 35 ans, avec un coût économique global qui s'élèverait à 100 000 milliards de dollars représentant 2 % à 3 % du PIB mondial (137).

Cette notion a déjà été abordée dans la partie I sous partie C, mais l'Inde est l'un des pays les plus affectés par cette pandémie à cause de nombreuses usines d'IPA d'antimicrobiens présentes sur son territoire. De plus, le manque d'hygiène de la population accentue les pathologies et augmente les prescriptions d'antibiotiques.

Chaque année, ce ne sont pas moins de 60 000 nouveau-nés qui décèdent de maladies infectieuses. L'hôpital Kasturba (état du Maharashtra dans l'ouest du pays) a constaté que seulement 15 % des traitements contre *Escherichia coli* (*E. coli*) et *Klebsiella pneumoniae* étaient efficaces. Un rapport du [Conseil indien de la recherche médicale](#) constate la même chose, avec une augmentation de 10 % en seulement 1 an de la résistance aux carbapénèmes dans une trentaine d'hôpitaux du pays. De même, pour traiter des pneumonies, seuls 43 % des antibiotiques de première ligne peuvent être utilisés en 2021 contre 65 % en 2016, ce qui représente 6 patients sur 10 souffrant de l'antibiorésistance (142).

En Europe, en 2015, ce sont plus de 670 000 infections dues à des bactéries résistantes aux antibiotiques qui ont été déclarées (143).

ii) Situation de l'antibiorésistance en médecine vétérinaire dans le monde

Les humains ne sont pas les seuls à être traités aux antibiotiques. Les animaux de rente et d'aquaculture sont traités de manière systématique pour éviter toute maladie, accélérer leur croissance et leur prise de poids. Le but de garder une rentabilité et un rendement important de ces animaux.

D'après l'OMS, la moitié des antibiotiques dans le monde sont destinés aux animaux. En effet, le rapport : « [lutter contre les infections résistantes aux médicaments dans le monde](#) » [présidé par Jim O'Neill](#), montre que 70 % du volume des antibiotiques destinés à l'homme est également utilisé chez les animaux (137).

Ainsi en 2016, 80 % des antibiotiques administrés aux États-Unis ont été incorporés dans la nourriture des animaux, destinés à être abattus pour être ensuite consommés par l'homme (143). Cela correspond à 15 millions de kilogrammes (kg) d'antibiotiques, soit 300 mg/kg de viande produite dans laquelle on retrouve des traces d'antibiotiques (143).

[Des mesures sont également à prendre concernant la vente de fumier d'animaux traités aux antibiotiques](#) puisque le fumier contient des résidus d'antibiotiques présents dans les excréments des animaux (144).

Les bêtes relâchent ces molécules à travers leurs excréments, mais on les retrouve aussi, une fois morte, dans la viande que nous consommons.

Jim O'Neil a également réalisé en 2015 une méta-analyse regroupant 280 articles scientifiques sur l'utilisation des antibiotiques en agriculture, 139 articles avaient été publiés par des universitaires et seulement 5 % ont conclu qu'il n'y avait pas de preuve d'un lien entre l'utilisation des antibiotiques chez les animaux et la résistance chez les humains (137).

Cette pratique en agriculture est interdite dans l'UE.

iii) Situation en France en médecine humaine

La France est le 4^e pays européen consommant le plus d'antibiotiques. Soit une moyenne 41 % supérieure à la moyenne européenne (13).

Ainsi en 2020, il a été vendu 628 tonnes d'antibiotiques à usage humain. En doses définies journalières⁴ (DDJ) pour 1000 habitants, cela représente 18,7 DDJ en 2020 contrairement à 2019 où la DDJ s'élevait de 22,2 (145). Cette baisse observée est due à la COVID-19.

En 2015, en France, ce sont 125 000 infections qui ont été déclarées, dont 5 500 décès liés à ces infections (131).

⁴ DDJ : Unité de mesure internationale décrivant la posologie de référence journalière d'un adulte de 70 kilogrammes pour l'indication principale d'une molécule.

À l'heure actuelle en France, les bactéries les plus menaçantes sont :

- Les entérobactéries multirésistantes comme *E. coli* et *Klebsiella pneumoniae*. Ce sont des bactéries du tube digestif responsables d'un très grand nombre d'infections et productrices de bêta-lactamases à spectre étendu, notamment aux céphalosporines de 3e génération (C3G). Elles sont redoutées à l'hôpital, mais aussi en ville. En 2014, ces 2 souches de bactéries étaient résistantes à hauteur de 11 % et 35 %, et pour les infections urinaires à hauteur de 7 % et 16 %, obligeant les médecins à utiliser les antibiotiques de dernier recours (140).
- Les staphylocoques dorés résistants à la méthicilline responsable d'infections diverses comme des infections pulmonaires, osseuses, ainsi que des septicémies, sont la seule classe de bactéries ayant vu leur résistance aux antibiotiques diminuer à l'hôpital en France, passant de 33 % en 2001 à 11,6 % en 2019, grâce à des mesures d'hygiène (146).
- La bactérie *Pseudomonas aeruginosa* est résistante à plus de 25 % aux carbapénèmes (antibiotiques de derniers recours) et est retrouvée chez les patients ayant la mucoviscidose ou ayant été transplantés au niveau pulmonaire (140).
- Les bacilles tuberculeux multirésistants (147),
- Ou encore le bacille pyocyanique et les *Acinetobacter baumannii* (bactéries infectant les poumons de personnes atteintes de mucoviscidose) responsables d'infections nosocomiales, qui sont des bactéries acquises à l'hôpital et en cliniques. Elles étaient résistantes à l'imipénème de l'ordre de 2 % à 3 % en 2008 pour passer à 11,1 % en 2011. De plus, ces bactéries persistent dans l'environnement (139).

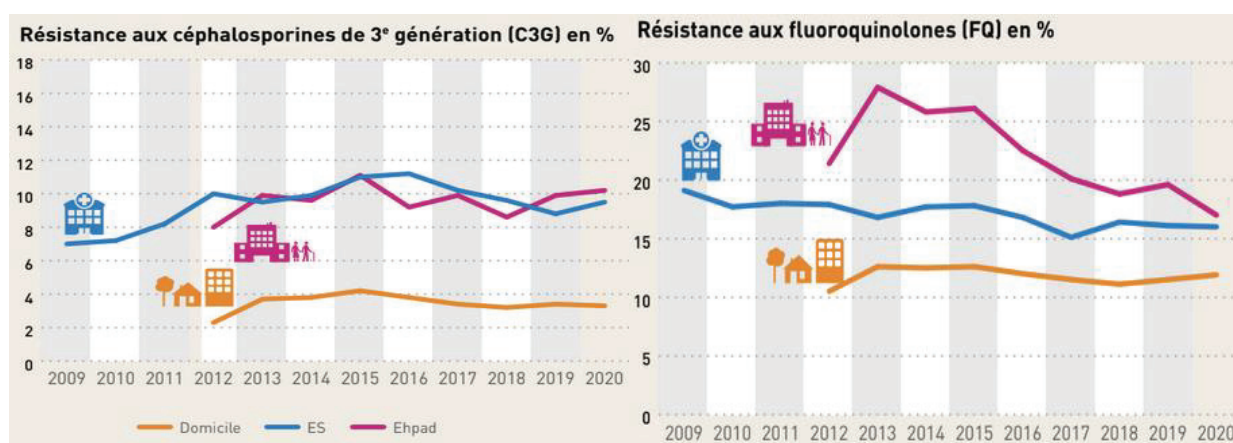


Figure 17: Évolution sur la dernière décennie de la résistance aux antibiotiques chez *E. coli* en santé humaine (148).

Comme le montre la figure 17, l'antibiorésistance d'*E. coli* aux C3G et aux fluoroquinolones est en diminution en ville. Par exemple, sur 454 340 antibiogrammes réalisés sur la période 2015 - 2020, le pourcentage est passé de 4,2 % en 2015 à 3,2 % en 2020 pour les C3G et la résistance aux fluoroquinolones est passée de 12,5 % en 2015 à 11,8 % en 2020 (148).

En revanche, dans les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD), l'antibiorésistance est plus élevée qu'en ville. Sur 26 467 souches isolées sur la période 2015 - 2020, 10,2 % *E. coli* sont résistantes au C3G et 16,9 % sont résistantes aux fluoroquinolones en 2020 (148).

Malheureusement, en regardant la résistance d'autres souches de bactéries au sein des établissements de santé, le pourcentage de ces bactéries résistantes ne cesse d'augmenter. Ces résultats sont issus d'une cohorte de 762 établissements de santé en France. Il y a une constante augmentation de signalements (exception pour l'année 2020) de bactéries hautement résistantes émergentes, d'entérobactéries productrices de carbapénèmes et d'*Enterococcus faecium* résistantes aux glycopeptides (148).

De plus, l'année 2020 a été particulière due à la pandémie de la COVID-19 avec une diminution de la consommation d'antibiotique et l'instauration des gestes barrières. L'année 2021 n'a pas infirmé cette tendance, car la consommation d'antibiotique est repartie à la hausse (148).

iv) Situation de l'antibiorésistance en médecine vétérinaire en France

Pour diminuer l'utilisation des antibiotiques en santé animale, le gouvernement français a mis en place différentes actions comme deux plans [EcoAntibio](#), qui ont permis d'atteindre une diminution de l'utilisation des antibiotiques de 36,5 % sur la période 2012-2016 alors que l'objectif initial était de 25 % (149).

Le deuxième plan a permis une baisse moins significative avec une diminution totale de 47,7 % sur la période entre 2010 et 2020 (150). En effet, ce plan est plus orienté vers des mesures plus incitatives que réglementaires.

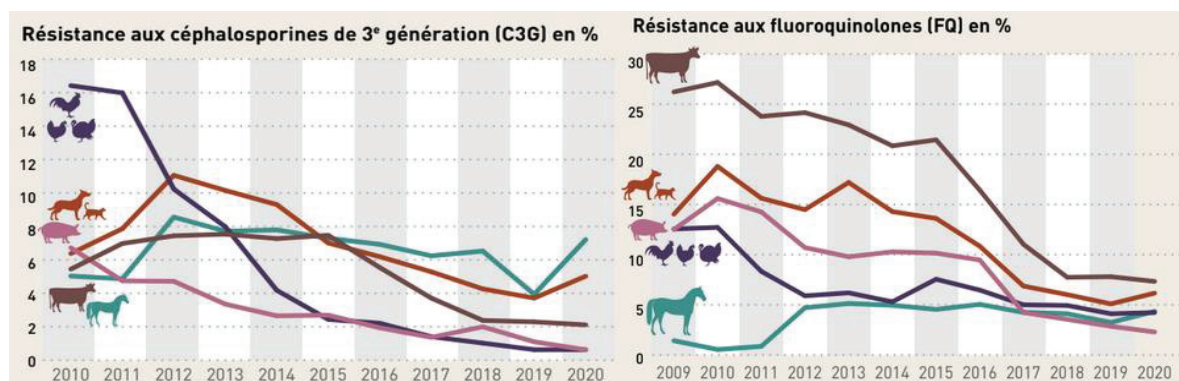


Figure 18: Évolution sur la dernière décennie de la résistance aux antibiotiques chez *E. coli* en santé animale (148)

En médecine vétérinaire, les résultats sont assez bons en France comme le montre la figure 18 ci-dessus, grâce aux actions menées par les gouvernements successifs et les vétérinaires.

Un point de vigilance est à noter pour les C3G chez les animaux de compagnies et les chevaux avec une augmentation respective 1 % et 3 % en 2020 (148).

Les résultats sont également encourageants concernant la volaille. En 2018, la résistance aux C3G d'*E. coli* était de 26 %, soit une diminution de 58 % entre 2016 et 2018. À l'heure actuelle, le pourcentage *E. coli* est proche de zéro⁵ (148).

d) Transmission de la bactériorésistance à l'ensemble de l'écosystème

Comme le montre la figure 19, et par rapport à l'ensemble des éléments mentionnés dans cette partie, l'antibiorésistance touche l'ensemble de notre écosystème avec des degrés variables en fonction de la consommation, de l'hygiène et du niveau de revenu de la population. Cela commence par la consommation des antibiotiques qui est représentée par les **flèches violettes**. Puis l'excrétion des antibiotiques fait que cela se diffuse dans l'ensemble de notre écosystème. Les bactéries et les gènes de résistances peuvent se transmettre à travers l'ensemble des **flèches orange** représentées sur la figure 19.

Comme mentionné au début de cette sous-partie, les résidus d'antibiotiques se dégradent très peu dans la nature, ce qui provoque une accumulation de ces derniers et augmente les résistances.

De plus, [l'environnement constitue un réservoir important de bactéries résistantes](#) aux antibiotiques dans la nature. Des gènes de résistances sont ainsi présents dans tous les milieux qui ont été modifiés par la présence humaine et cela contribue à la dispersion de l'antibiorésistance.

Par exemple, la concentration des résidus d'antibiotiques est plus importante en aval des établissements de santé, des élevages et dans les STEU.

De plus, les animaux sauvages sont également susceptibles de porter des bactéries multirésistantes en côtoyant les lieux modifiés par l'homme ou par l'interaction avec nos animaux domestiques eux aussi traités aux antibiotiques (151).

⁵ Pour aller plus loin : Rapport annuel de l'ANSES : [Surveillance des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2020](#)

C) Institutions et législations pour se prémunir de l'antibiorésistance et des micropolluants dans la nature

La prise de conscience de cette pollution chimique et de ses conséquences sur notre écosystème n'est que très récente. Par exemple, pour l'antibiorésistance, les premières conférences à l'ONU ne datent que de 2016. La prise de conscience est en effet plus compliquée pour les résidus médicamenteux, car c'est une pollution microscopique invisible, mais quotidienne. Il est donc important d'en être sensibilisé.

Nous verrons ainsi, dans cette partie, les initiatives prises par les institutions non gouvernementales au niveau international, européen et français. La législation pour lutter contre la pollution des résidus sera également abordée.

a) À l'international

Actuellement, il n'existe pas de lois internationales pour limiter la quantité de micropolluants dans la nature, qui participent grandement à l'antibiorésistance. Néanmoins, il existe des groupes de travail ou des institutions qui élaborent des recommandations ou des normes pouvant être utilisées ou suivies par les pays, pouvant aboutir elles-mêmes à des lois.

i) Pour lutter contre l'antibiorésistance

En septembre 2016, l'ONU a organisé une session extraordinaire pour parler de l'antibiorésistance. Cette séance était présentée par une équipe britannique soutenue par le gouvernement du Royaume-Uni. Jim O'Neil a présenté ce rapport : [lutte contre les infections résistantes aux médicaments dans le monde - rapport final et recommandations](#) (137). Ces recommandations se sont adressées à l'ensemble des pays et institutions.

Cette session extraordinaire a permis de mettre en place un groupe de coordination inter-agences ad hoc sur l'antibiorésistance avec la collaboration de l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), l'Organisation mondiale de la Santé animale (OIE) et l'OMS. L'ONU a également, en parallèle, créé un groupe de coordination entre différentes organisations sur la résistance aux antimicrobiens.

L'OMS s'engage également à lutter contre l'antibiorésistance. En effet, en 2015, elle a émis [5 objectifs stratégiques internationaux](#) :

- Améliorer la sensibilisation et la compréhension du phénomène de résistance aux antimicrobiens ;
- Renforcer la surveillance et la recherche ;
- Réduire l'incidence des infections ;
- Optimiser l'usage des agents antimicrobiens ;
- Consentir des investissements durables pour combattre la résistance aux antimicrobiens.

Elle a également mis en place une semaine au mois de novembre pour promouvoir le bon usage des médicaments. Cette campagne mondiale et pluriannuelle est l'occasion de sensibiliser sur l'antibiorésistance.

Enfin, l'OMS soutient également le système mondial de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (GLASS) et est à l'initiative du partenariat mondial pour la recherche-développement d'antibiotiques (GARDP).

[Par la suite et lors de différents sommets du G7 et G20 l'antibiorésistance revient régulièrement dans les discussions pour élaborer des plans nationaux, des collaborations entre états, etc.](#)

En 2017, a été créé la Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance (JPI-AMR). C'est un programme international qui regroupe 29 pays pour favoriser la recherche de nouveaux traitements, dans une optique de "One Health".

En ce sens, l'antibiorésistance est un enjeu majeur que la communauté internationale s'est bien saisi avec de nombreux rapports, articles scientifiques. La création de norme comme la norme ISO pourrait être une solution pour accélérer les actions auprès de nombreux industriels.

ii) Pour minimiser le rejet des résidus de médicaments

Avec la COVID-19, la R&D a pris un nouvel élan, laissant de l'espoir pour de nouveaux traitements. En effet, en 2017 a été fondée un regroupement d'industries pharmaceutiques privées rassemblant à la fois des laboratoires de princeps, génériques que des biotechnologies : [AMR Industry Alliance](#) . Leur principale mission est de réduire l'antibiorésistance, en permettant une amélioration de la R&D, de leur utilisation appropriée et de réduire l'impact écologique des antibiotiques. Pour cela, l'AMR industry Alliance, propose une [méthodologie](#) (facultative et non contraignante au niveau juridique) pour réduire et quantifier les rejets de production des usines de fabrication d'antibiotiques. Cette méthodologie a déjà été mentionnée dans la première partie.

De même, l'OCDE a publié en 2019, un [état des lieux des résidus de médicaments dans les eaux douces à travers le monde](#) (153). Ce rapport est assez édifiant par les données trouvées à travers le monde. De nombreux pays, et plus particulièrement les pays développés et producteurs de médicaments, entre 31 et plus de 200 substances pharmaceutiques présentes dans les eaux. L'OCDE recommande 5 actions pour endiguer ce problème :

- Une meilleure compréhension du problème, avec de nombreuses études et rapports à effectuer ;
- Une approche directe auprès des entreprises pharmaceutiques pour qu'elles réduisent leurs rejets ;
- Une meilleure gestion de l'utilisation des médicaments auprès des professionnels de santé ;
- Une meilleure gestion des déchets médicamenteux et des STEU
- Une approche plus globale avec différents secteurs comme l'agriculture par exemple.

Concernant les résidus de médicament, il convient de mener des actions internationales communes, car l'eau est une ressource universelle n'ayant pas de frontière. L'action d'un seul pays ne pourra pas être efficace.

b) En Europe

i) Pour lutter contre l'antibiorésistance

- Les institutions

Lorsque la France était à la présidence du Conseil de l'UE, une conférence « Une seule santé » s'est axée sur l'antibiorésistance en présence de nombreux acteurs et institutions de la santé humaine et animale des 27 États membres. Cette réunion a permis d'identifier les besoins non couverts et les axes d'amélioration. *L'Antimicrobial Resistance One Health Network* a également été mise en place en 2017 : c'est un groupe informel de collaboration entre les États membres coordonné par la Commission européenne. En juin 2017, la Commission européenne a publié son plan d'action comportant 3 axes :

- Faire de l'UE une région de pratique d'excellence
- Encourager la R&D et l'innovation en matière de résistance aux antimicrobiens
- Donner corps aux objectifs mondiaux (154).
-

C'est ainsi que le Join action Antimicrobial Resistance and Healthcare Association Infection (JAMRAI) a été créée. La France l'a coordonné de 2017-2021. Elle réunit 44 partenaires et 45 parties prenantes dans toute l'Europe. À travers ses différentes participations, un plan d'action mondiale de l'OMS ainsi qu'un plan d'action de l'UE sur les bactéries multirésistantes ont pu être élaborés. JAMRAI travaille également sur 9 programmes pour réduire l'antibiorésistance.

Au-delà de ces actions non contraignantes, l'Europe a récemment élaboré des lois et des règlements pour lutter contre l'antibiorésistance.

- La législation européenne

L'Europe a été pionnière dans l'utilisation restreinte des antibiotiques destinés aux animaux. La [directive 96/22/CE](#) est modifiée par les [directives 2003/74/CE](#) et [2008/97/CE](#) interdit de donner des antibiotiques aux animaux pour modifier ou améliorer les performances de l'animal toutes les espèces confondues (155). En revanche, cette pratique est autorisée en Amérique et en Asie.

Le nouveau [règlement européen sur les médicaments vétérinaires n° 2019/6](#) (63) permet également de mieux encadrer la délivrance de médicament à usage vétérinaire avec une ordonnance d'une durée de validité de 5 jours suivant l'émission de l'ordonnance. De même, ce règlement peut retirer des AMM pour que ces antibiotiques soient uniquement à usage humain. En effet, humain et animaux consomment les mêmes molécules antibiotiques.

Plus précisément, c'est l'article 107 de ce règlement qui limite l'usage des antibiotiques administrés aux animaux : « *[Les médicaments antimicrobiens ne sont pas administrés de manière systématique ni utilisés pour compenser de mauvaises conditions d'hygiène, des conditions d'élevage inappropriées ou un manque de soins, ou pour compenser une mauvaise gestion de l'exploitation. Les médicaments antimicrobiens ne sont pas utilisés chez les animaux pour favoriser la croissance ou augmenter le rendement.](#)* ». Cependant, l'usage à visée prophylactique reste autorisé sans pour autant en définir les limites ni le nombre d'animaux.

Enfin, pour limiter l'usage des antibiotiques chez les animaux, des critères ont été élaborés pour que des antimicrobiens soient exclusivement à usage humain avec le [règlement délégué \(UE\) 2021/1760](#) (156). Il complète le règlement cité ci-dessus en se basant sur ces critères, la Commission européenne a adopté une liste d'antimicrobiens réservés uniquement à l'homme le 19 juillet 2022, dans le [règlement d'exécution \(UE\) 2022/1255](#) (157). Il rentre en vigueur en février 2023.

ii) Pour minimiser le rejet des résidus de médicament dans les eaux

La directive phare est la directive-cadre sur l'eau ([directive 2000/60/CE](#)) (158) qui établit un cadre pour la protection des eaux intérieures de surface, des eaux de transition, des eaux côtières et des eaux souterraines. Cette dernière est consolidée par la [directive 2008/105/CE](#) (159) (modifiant et abrogeant les directives du Conseil 82/176/CEE, 83/513/CEE, 84/156/CEE, 84/491/CEE, 86/280/CEE) établissant les normes de qualité environnementale dans le domaine de l'eau. La [directive 2013/39/UE](#) (160) modifie ces deux dernières en définissant les substances prioritaires dans le domaine de l'eau.

L'ensemble de ces directives permettent donc de donner un cadre législatif à la pollution de l'eau, protéger la faune et la flore et diminuer la pollution avec les substances prioritaires données, dont les résidus de médicaments. Cette liste n'est pas exhaustive, mais au fur et à mesure des études menées, elle devrait s'agrandir.

L'article 8 quater de la [directive 2013/39/UE](#) mentionne les dispositions spécifiques pour les substances pharmaceutiques mandatant une [étude](#) terminée en décembre 2013 concernant les risques posés par les médicaments dans l'environnement. Cette étude permet de faire un état des lieux de la connaissance scientifique sur les médicaments, les résidus de médicament et le cadre législatif en 2013. De même, des recommandations sont données pour mieux encadrer e cadre législatif.

Comme mentionné dans l'article [8 quater de la directive sur les substances prioritaires \(2013/39/UE\)](#), des propositions vont être prises pour aboutir à un texte de loi avec 6 actions :

- Sensibiliser et promouvoir l'utilisation prudente des produits pharmaceutiques
- Soutenir l'élaboration de produits pharmaceutiques intrinsèquement moins nocifs pour l'environnement et promouvoir une fabrication plus écologique
- Améliorer l'évaluation des risques environnementaux et son réexamen
- Réduire le gaspillage et améliorer la gestion des déchets
- Étendre la surveillance de l'environnement
- Comblent d'autres lacunes dans les connaissances.⁶

Cela aboutit en 2019 à une communication de la commission au parlement européen, au conseil et au comité économique et social européen avec le document suivant : « [Approche stratégique de l'Union européenne concernant les produits pharmaceutiques dans l'environnement](#) » (161). Cette communication indique que des mesures législatives vont être prises en compte principalement pour les résidus de médicaments venant des STEU, des épandages et de l'aquaculture. Sont également mentionnés, mais dans une moindre mesure, « des rejets d'effluents des établissements de fabrication (en particulier hors de l'UE) ».

Cependant, les produits pharmaceutiques sont exemptés de la majeure partie de la législation générale de l'UE relative aux produits chimiques ([Règlement \(CE\) n° 1272/2008 \(162\)](#): étiquetage et emballage des substances et des mélanges) sauf restrictions. Se référer à la sous partie D de la partie I.

À l'heure actuelle, les résidus de médicaments ne font pas partie des substances prioritaires. Certaines molécules sont sous surveillance comme le diclofénac. (Cf se référer à la sous-partie D de la partie I de la thèse)

⁶ Pour consulter en détail les actions : [ici](#)

La [directive 2009/90/CE](#) (163) conformément à la directive-cadre sur l'eau donne les spécifications techniques aux laboratoires d'analyses pour l'analyse chimique et la surveillance de l'état des eaux.

Enfin, la [directive 2014/80/UE](#) (164) modifiant l'annexe II de la [directive 2006/118/CE](#) sur la protection des eaux souterraines contre la pollution et la détérioration fait entrer en vigueur une nouvelle méthodologie d'établissement de valeurs seuils permettant de prendre en considération les concentrations de référence de la masse d'eau souterraine lors de la fixation des valeurs seuils.

La directive-cadre « stratégie pour le milieu marin » ([directive 2008/56/CE](#)) (165) a pour objectif final « de maintenir la diversité biologique et de préserver la diversité et le dynamisme des océans et des mers et d'en garantir la propreté, le bon état sanitaire et la productivité. » Pour cela, les États membres doivent mesurer la pollution et prévoir des plans/actions pour préserver ce milieu fragile. Cette directive est indépendante, mais complémentaire à la directive-cadre de l'eau.

Concernant les eaux à destination de la consommation humaine, la [directive 2020/2184](#) (166) est une refonte de la [directive 80/778/CEE](#) modifiée par [directive 98/83/CE](#), et traite de la qualité des eaux par différentes fixations de valeurs paramétriques de composés comme l'aluminium, fer, chlorure... pour préserver la santé humaine. Cette directive exclut les eaux constituant les médicaments et les résidus de médicaments ne sont pas pris en compte. Les résidus de médicaments ne sont pas pris en compte, pour l'instant.

Cette directive est révisée en janvier 2023 avec d'autres directives comme celle relative au traitement des eaux urbaines résiduaires. Elle va de pair avec la directive relative aux boues d'épuration comme cela est mentionné dans le [plan d'action de l'UE : « Vers une pollution zéro dans l'air, l'eau et les sols » \(et annexes\)](#) (167) qui est un élément clé du pacte vert en Europe adoptée par la Commission. Cela se traduit par une pollution qui n'est plus nocive dans ces 3 milieux d'ici 2050 avec des [objectifs](#) clés d'ici 2030. Pour cela, 3 actions ont été mises en place avec :

- Une [stratégie pour la durabilité dans le domaine des produits chimiques](#) ayant abouti à la rédaction du document d'approche stratégique de l'UE concernant les produits pharmaceutiques dans l'environnement (cité dans la première partie de la législation).
- [Plan d'action « zéro pollution » pour l'air, l'eau et les sols](#)

- [Révision des mesures visant à lutter contre la pollution causée par les grandes installations industrielles](#) comme les producteurs de médicaments. Cela doit aboutir à une proposition de directive.

La [directive 86/278/CEE](#) modifiée par le [règlement \(UE\) 2019/1010](#) (168) a pour but réglementer l'utilisation des boues d'épuration en agriculture de manière à éviter des effets nocifs sur les sols, la végétation, les animaux et l'homme. Elle encourage également leur correcte utilisation. Les boues doivent être traitées afin qu'elles ne dépassent pas un certain seuil de concentration de métaux lourds. Malheureusement, aucune limite n'est fixée pour les résidus de médicament.

Enfin, le [règlement \(CE\) n° 470/2009](#) (169) du parlement européen et du conseil établit des procédures communautaires pour la fixation des limites de résidus des substances pharmacologiquement actives dans les aliments d'origine animale. Ce règlement abroge le [règlement \(CEE\) n° 2377/90](#) du Conseil et modifiant la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil et le règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil. Ce règlement est par la suite complété par le règlement 37/2010 relatif aux substances actives dans les médicaments et à une classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus dans les aliments d'origine animale.

Ces deux règlements sont importants, car l'injection de produits pharmaceutiques à des animaux destinés à la consommation humaine peut entraîner des résidus de médicaments dans les denrées alimentaires (lait, œufs, viandes et poissons). Les limites maximales de résidus sont fixées par la Commission européenne. Elles se basent sur des avis scientifiques et des valeurs de références sont données dans le cas où la limite n'a pas été calculée pour certaines molécules. En cas de dépassement de la valeur seuil, la denrée alimentaire n'est pas vendue et la responsabilité pénale du producteur est engagée. (169)

Une base législative est présente pour préserver les eaux, la faune et la flore. Cependant, comme le mentionne la communication de 2019 sur « [l'] [Approche stratégique de l'Union européenne concernant les produits pharmaceutiques dans l'environnement](#) » (161) la situation actuelle concernant les politiques de l'UE sur les micropolluants médicamenteux se diffusant dans la nature est encore trop peu documentée. Et ce malgré une législation présente, mais encore insuffisante.

Enfin, les résidus pharmaceutiques devraient s'inscrire dans un processus de pharmacovigilance.

c) En France

i) Pour lutter contre l'antibiorésistance

Lors de la présidence des Pays-Bas de l'UE en 2016, il a été décidé que les États membres adoptent un plan national. Ainsi, en France, une première feuille de route interministérielle avait été effectuée avec 40 actions réparties en 13 mesures phares. Cela s'est renouvelé avec la [stratégie nationale 2022-2025 de prévention des infections et de l'antibiorésistance santé humaine](#) (170). Dans les grandes lignes, cette stratégie a pour but d'effectuer des actions de prévention et de contrôle des infections d'une part et d'autre part de promouvoir le bon usage des antibiotiques. Ce plan se compose de 9 axes regroupant 42 actions au total.

En ce qui concerne la médecine vétérinaire, la France a mis en place un plan national [EcoAntibio pour réduire les risques d'antibiorésistance](#) (150). Ce plan de 2017-2022 doit évaluer les résultats du premier plan et se décline en 4 axes à savoir :

- Créer des outils partagés,
- Développer des mesures de prévention et des traitements alternatifs
- Communiquer sur l'antibiorésistance avec prescription raisonnable des antibiotiques
- Et effectuer des efforts partagés pour une bonne application de ce plan et du bon usage des antibiotiques.

En outre, une ONG à but non lucratif a vu le jour à Paris en 2011 : [ACdeBMR : Alliance contre le développement des bactéries multirésistantes ou WAAAR : World Alliance Against Antibiotic Resistance](#). Cette ONG fondée sur le concept One Health regroupe plus de 700 membres, dont 400, en France issues de 55 pays différents et soutenus par 125 sociétés savantes. Cette ONG a constitué plusieurs groupes de travail et de communication, national et européen.

Enfin, l'Institut Pasteur dans son [plan stratégique de 2019-2023](#) (171) a pour ambition de dynamiser la recherche fondamentale et d'accroître son impact sur les enjeux de santé avec un axe scientifique prioritaire sur la résistance aux agents antimicrobiens.

La France, grâce aux directives européennes, élabore de nombreuses actions. L'usage des antibiotiques en France chez les animaux est en constante diminution, mais le constat est tout autre chez l'homme puisque la consommation repart à la hausse en 2021.

ii) Pour minimiser le rejet des résidus de médicament

La plupart des directives et règlements européens se trouvent transposés dans le droit français avec le code de l'environnement pour les eaux de surfaces, souterraines, et de littorales. Les eaux destinées à la consommation humaine font partie du code de la santé publique. Cela passe par des arrêtés et est inclus dans ces différents codes. En plus de ces lois, certaines particularités françaises peuvent s'y retrouver.

La France élabore également, pour une durée de 5 ans, un plan national sur les micropolluants. Ce plan prend en compte l'ensemble des micropolluants, dont les résidus de médicament qui avaient fait l'objet d'un [plan national entre 2011 et 2015](#). Celui de [2016-2021](#) étant arrivé à son terme, un nouveau est en cours d'élaboration. [Le colloque national « Micropolluants dans l'eau, un enjeu pour le vivant »](#) ayant eu lieu le 11 juillet 2022 à Bordeaux permettra de réaliser ces nouveaux plans nationaux des micropolluants.

Le plan de [2016-2021](#) (107) avait pour but d'intégrer toutes les molécules susceptibles de polluer les eaux dans le but de protéger la faune, la flore et l'être humain tout en respectant les directives européennes. Ce plan s'articule autour de 3 objectifs composés de 14 leviers et de 39 actions.

Les 3 objectifs se déclinent ainsi :

- Réduire les émissions de polluants d'ores et déjà identifiés ;
- Réaliser des actions de R&D afin d'identifier les micropolluants présents dans les eaux et milieux aquatiques et de caractériser le danger associé,
- Le dernier objectif a pour but de dresser des listes de micropolluants pour lequel il est important d'agir en utilisant les méthodes trouvées dans le 2e objectif.

Partie III : Les médicaments non utilisés (MNU) chez les particuliers : origines, impacts et solutions

Dans les deux premières parties, il a été étudié l'impact écologique des industries pharmaceutiques et celle du consommateur. Mais au-delà de ces impacts, cette pollution s'arrête-t-elle vraiment là ? Qu'en est-il des médicaments non utilisés (MNU) en France ?

Les [MNU sont des « médicaments à usage humain non utilisés après leur dispensation, qu'ils soient périmés ou non. » \(172\)](#) Dans cette partie, seuls les médicaments à usage humain et les MNU issus des ménages seront abordés.

Dans cette partie, nous allons tenter de comprendre l'origine des MNU en France ainsi que les différentes réglementations dans le monde.

L'impact environnemental des MNU n'est peut-être pas aussi important que dans les deux premières parties décrites ci-dessus, mais il doit être minimisé autant que possible. Nous étudierons donc leurs prises en charge en Europe et aux États-Unis pour ensuite étudier les solutions existantes en France.

A) Quelles sont les origines des médicaments non utilisés (MNU) en France ?

Cette partie se concentre uniquement sur la consommation des médicaments en France. En effet, même si l'ensemble des pays consomment des médicaments, il existe une vraie disparité entre les pays développés et ceux en développement. Par exemple, dans les pays développés, on consomme plus de médicaments pour des pathologies chroniques alors que l'Afrique, elle, sera plus concernée par les antiparasitaires.

L'objectif de cette partie est de comprendre l'origine du gisement des MNU. Nous verrons que ce gisement dépend de plusieurs facteurs tels que la surconsommation de médicaments, le vieillissement de la population et une mauvaise observance médicamenteuse.

a. La consommation des médicaments en France

En France, le marché du médicament⁷ en 2020 en ambulatoire était de 32 592 millions d'euros. [Ce qui représente une consommation moyenne de 485 € par habitant \(12\). Cette consommation reste plutôt stable en comparant la consommation de 2018 qui s'élevait à 488 € par habitant \(12\).](#)

⁷ Incluant les autres produits pharmaceutiques, produits sanguins, préparations magistrales, honoraires spéciaux du pharmacien d'officine et hors médicaments hospitaliers

La Figure 21 ci-dessous nous montre qu'en 2019, la consommation de médicament en France était de 1 287 unités par habitant par an (12). Nous pouvons également voir que cette consommation a baissé de 16% depuis 2004. Contrairement à d'autres pays tels que l'Allemagne. Cette baisse peut s'expliquer par les nombreuses actions menées en France depuis quelques années (campagnes de sensibilisation, conseils de bonnes pratiques ...).

Cependant, nous verrons un peu plus bas, que malgré cette lutte contre la surconsommation, les Français restent de gros consommateurs de médicaments, en particulier d'antibiotiques.

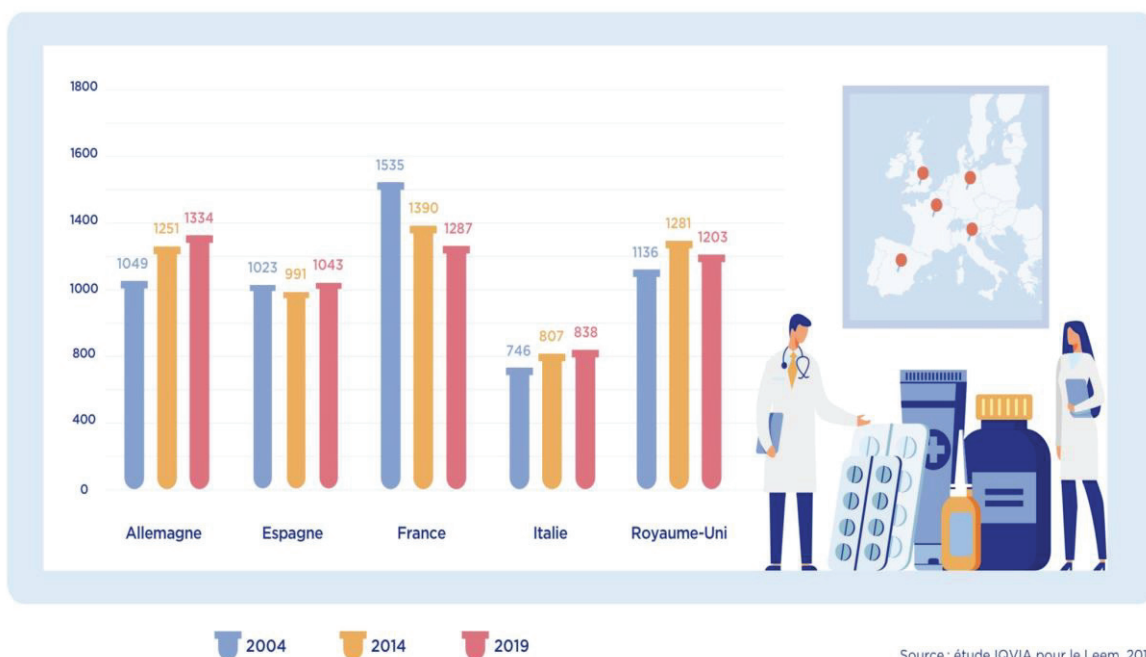


Figure 20: Évolution de la consommation de médicaments (toutes catégories confondues) en unité standard par habitant. Marché ville (2004-2014-2019) (173).

Le tableau 4 ci-dessous montre le classement des médicaments les plus délivrés en France en 2013 en valeur et en quantité (en nombre de boîtes vendues).

Tableau 4 : Classement des douze molécules actives les plus délivrées en ville et en France, en 2013, en valeur et en quantité (ANSM, 2014) (174).

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

Nous pouvons voir qu'en quantité, les antalgiques et analgésiques occupent les 4e premières de ce classement. Ce sont, pour la plupart, des médicaments disponibles en libre-service dans les pharmacies (jusqu'en 2019) ou régulièrement prescrits par les professionnels de santé.

À la 5e position, nous retrouvons l'amoxicilline, l'antibiotique le plus utilisé en France. Les Français sont souvent considérés comme de gros consommateurs d'antibiotique (175). Et pour preuve, selon Santé publique France, la France est le 4e pays le plus consommateur d'antibiotique. Nous consommons presque 30% de plus d'antibiotiques (176) que la moyenne européenne. Cette consommation peut s'expliquer par le fait que les antibiotiques sont prescrits de manière presque systématique avant une opération afin de prévenir tout risque d'infection (12).

En 2020, c'est 628 tonnes d'antibiotiques qui ont été vendues en France. Les pénicillines représentent à elles seules 54 % de la consommation totale des antibiotiques. L'amoxicilline quant à elle représente 32,1 % de la consommation des pénicillines (148).

Or, on estime qu'en France en janvier 2022 c'est 30% à 50% des antibiotiques qui ont été inutiles ou inadaptés (176).

Si l'on prend en compte ces informations chiffrées, nous pouvons donc extrapoler le nombre de tonnes d'amoxicillines non utilisées. Cela représenterait 29,28 millions à 48,8 millions de boîtes inutilisées sur les 97,6 millions de boîtes remboursées par l'assurance maladie (176).

À travers cet exemple sur les antibiotiques, on constate qu'en France la consommation de médicament est importante et que par conséquent celle des MNU aussi.

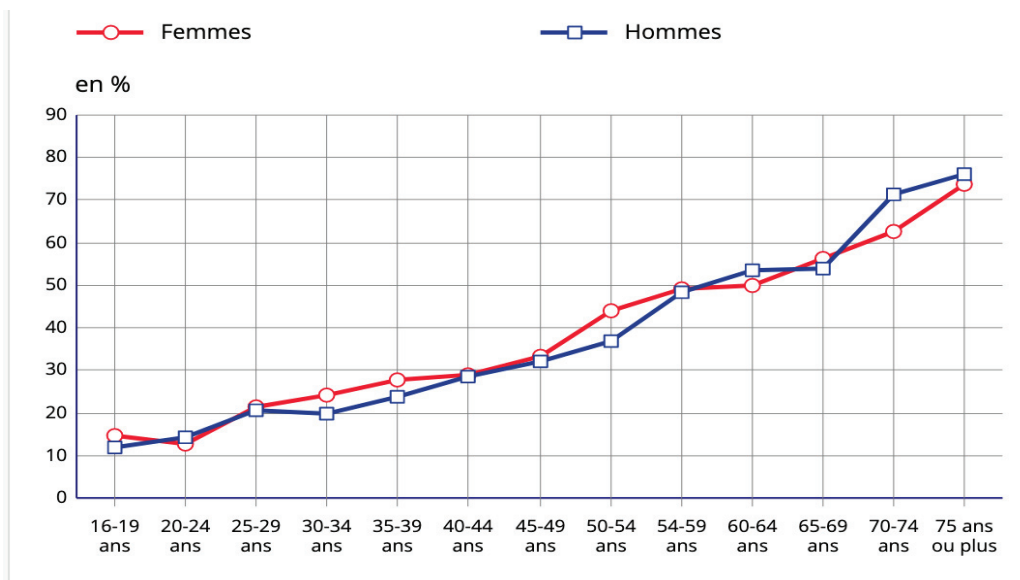
b. Une population française vieillissante

En 2017, l'Insee (Institut national de la statistique et des études économiques) montre que l'espérance de vie en France est de 85,3 ans pour les femmes et de 79,4 ans pour les hommes. Depuis 2007, cette espérance de vie augmente de +0,9 an pour les femmes et de +2,0 ans pour les hommes (177). Ainsi, la population française continue de vieillir.

En 2019, les personnes âgées (65 ans ou plus) représentaient 20,1 % de la population. Elles devraient représenter en 2070 plus de 28,7 % pour 76,4 millions d'habitants d'après l'Insee (177).

Or, les personnes âgées sont les plus consommatrices de médicaments. En effet, elles sont généralement davantage atteintes de pathologies multiples et chroniques. Une personne ayant entre 75 et 84 ans consommerait 4 comprimés quotidiennement (178).

La figure 21 ci-dessous montre que près de 60 % des personnes âgées de plus de 65 ans déclarent avoir au moins une maladie ou un problème de santé chronique (179).



Lecture : entre 16 et 19 ans, 14,7 % des femmes et 11,7 % des hommes déclarent avoir une maladie ou un problème de santé chronique ou durable en 2017.

Champ : France métropolitaine, personnes âgées de 16 ans ou plus résidant en ménages ordinaires.

Figure 21: Population française déclarant une maladie ou un problème de santé chronique ou durable selon le sexe et l'âge en 2017 (179).

Ces données chiffrées laissent donc à penser qu'une augmentation de l'espérance de vie en France augmenterait la consommation des médicaments dans les années à venir. De même, l'augmentation des pathologies implique de suivre un traitement sur le long terme, mais que l'observance des traitements chronique tend à diminuer sur la durée.

c. Observance médicamenteuse

D'après [A.J. Scheen et al., \(2010\) \(180\)](#), 30% à 60 % des personnes ayant des pathologies chroniques avec une prescription médicamenteuse sont peu ou non observant dans leurs traitements. Cela peut se refléter par exemple avec l'asthme et le diabète où le taux d'observance est le plus faible en France avec respectivement 30 % et 31% ([M. Baudrant-Boga, 2009 \(181\)](#)) comme le montre la figure 22.

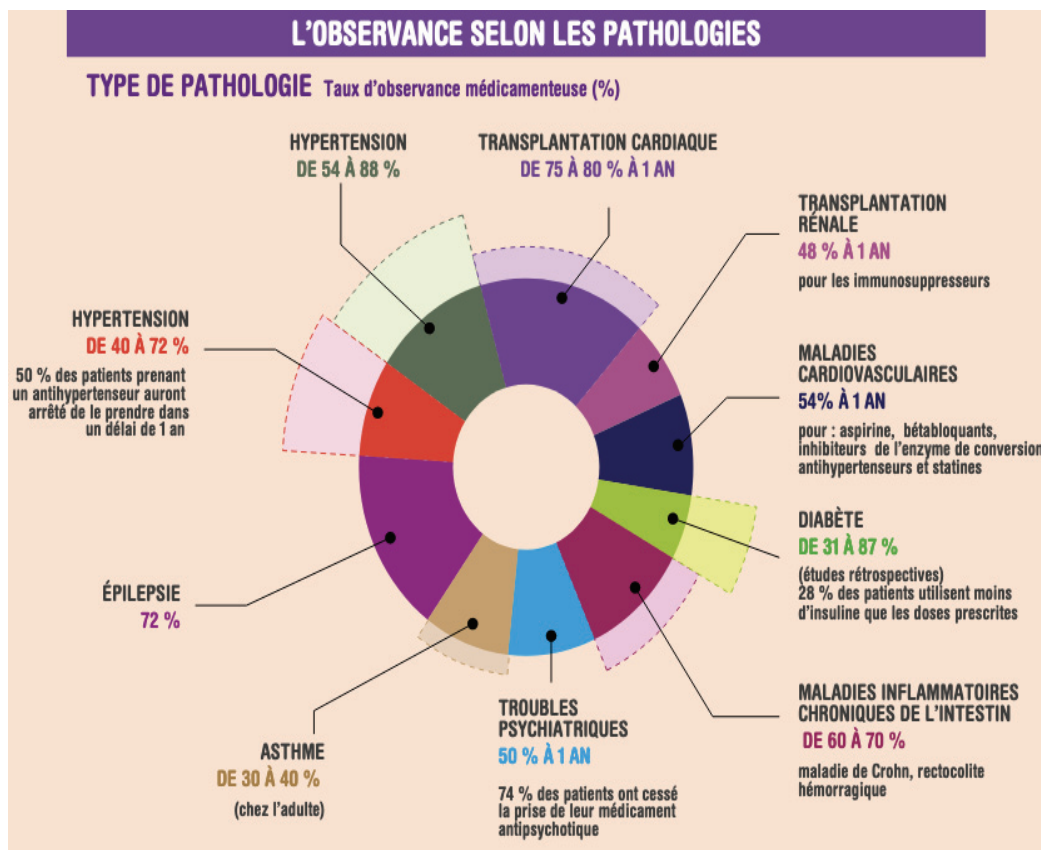


Figure 22: L'observance selon les pathologies chroniques (182)

De manière générale, c'est 1 patient sur 2 qui oublie de prendre ses médicaments, 1 patient sur 3 qui ne suit pas les traitements prescrits, 1 patient sur 4 qui ne suit pas les doses prescrites et 3 patients sur 10 qui ne vont pas au bout de leur traitement (183).

En se référant à la figure 22 et au tableau 4, cela laisse présager que ce sont ces médicaments qui participeront le plus au gisement des MNU dans les armoires à pharmacie de la population française.

De même, les patients avec des traitements lourds, polymédicamentés et des maladies avec de faibles chances de survie (comme certains cancers) augmentent également le gisement des MNU lors de leurs décès. La mort d'un patient, suivant un ou plusieurs traitements, peut ainsi augmenter les MNU.

Ces trois facteurs sociodémographiques décrits dans les trois sous-parties précédentes participent donc à l'origine du gisement des médicaments non utilisés. Cependant, cela ne veut pas dire que l'ensemble de ces MNU sont rapportés en pharmacies. En effet, certains patients préfèrent les garder pour se soigner ultérieurement. Cela représente un risque non négligeable pour la santé des patients effectuant de l'automédication.

Bien qu'une législation soit existante, assez bien encadrée pour leurs prises en charge, comme il est mentionné dans la sous-partie ci-dessous, il est impossible de gérer le comportement individuel des patients et certains MNU peuvent se retrouver dans les ordures ménagères pouvant participer à une pollution diffuse dans l'environnement.

B) Législation pour la prise en charge et l'élimination des médicaments non utilisés (MNU)

Dans cette partie, il sera détaillé les législations des MNU au niveau international, européen et français.

a) Instances et ONG internationales

À l'heure actuelle, il n'existe pas de lois internationales pour la prise en charge de la destruction des MNU.

En revanche, il existe de nombreux rapports donnant des recommandations pour une meilleure prise en charge des MNU. Par exemple, l'Organisation de coopération et de développement économique (OCDE) a publié en 2022 un rapport en collaboration avec Cyclamed. Ce rapport « Gestion des déchets pharmaceutiques des ménages : Limiter l'impact environnemental des MNU ou périmés » (184) émet des recommandations pour une meilleure gestion des MNU avec une bonne diffusion de l'information, de la prévention et de la collecte de ces derniers.

Il existe également des ONG, telles que l'ordre de Malte, médecins sans frontières ou encore pharmaciens sans frontières, qui sont autorisés à recevoir des MNU, sous certaines conditions, pour les redistribuer à des populations nécessiteuses.

b) En Europe

i) Recommandations des organisations non gouvernementales

En Europe, l'organisation [Health Care Without Harm Europe \(185\)](#) a réalisé en 2013 un mapping des pratiques de la gestion des MNU dans les pays européens. Ce rapport détaille les politiques mises en place et comment fonctionne ce système.

De plus, une enquête terrain a été réalisée auprès de la population pour savoir quel est son comportement vis-à-vis du recyclage des MNU, sa connaissance du système de recyclage et sa connaissance de l'impact environnemental des MNU [\(185\)](#).

Ainsi au Portugal et en Italie, la population est relativement bien informée des systèmes de collecte des MNU et l'utilise bien. À l'inverse la Lituanie et le Royaume-Uni ont des populations mal informées qui n'utilisent pas les systèmes de récolte de MNU. La majorité des répondants de ces deux pays se débarrassent des médicaments solides non utilisés en les jetant à la poubelle. Globalement peu de personnes jettent les médicaments solides non utilisés dans l'évier ou les toilettes. Mais ce n'est pas le cas pour les médicaments liquides non utilisés : 10% des personnes interrogées dans la plupart des pays se débarrassent des médicaments liquides dans les toilettes ou dans l'évier [\(185\)](#).

Ce rapport met également en lumière les principales raisons pour lesquelles les personnes interrogées dans leur enquête ont accumulé des médicaments à la maison. On retrouve alors l'arrêt de la thérapie avant la fin du traitement et le manque d'adhésion totale au traitement, en particulier pour les maladies chroniques. Cette dernière raison a été également identifiée comme un problème sanitaire et économique majeur. Ce manque d'adhésion pourrait représenter une grande quantité de médicaments inutilisés à long terme. Enfin, un nombre souvent trop important du nombre de pilules dans une boîte par rapport à la durée du traitement participe également au grandissement des MNU. Une meilleure communication entre les professionnels de santé et les patients peuvent contribuer à une réduction de la quantité des MNU [\(185\)](#).

Ce rapport propose donc de réaliser plus de campagnes de sensibilisation et d'éducation de la population, afin de mieux soutenir des mesures en amont. Cela permettrait de diminuer, voire d'éviter l'accumulation des MNU [\(185\)](#).

Au plus les MNU sont éliminés correctement, au plus les risques liés aux produits pharmaceutiques dans l'environnement sont réduits. Ce rapport propose donc de modifier le cadre réglementaire de l'Europe et d'harmoniser les pratiques au sein des pays. Bien que la législation européenne oblige les États membres d'éliminer correctement les MNU, il n'est pas certain que tous les pays membres de l'UE aient mis en œuvre des systèmes. Ceci est apparemment le cas pour Chypre, Malte et la Bulgarie, où aucune information n'a été trouvée indiquant que les systèmes de collecte existent. Un durcissement de la législation pourrait donc permettre de mieux responsabiliser chaque pays dans sa gestion des MNU.

De plus, ce rapport démontre également que la collecte des MNU dans un pays, les financements et les acteurs peuvent être nationaux, régionaux, locaux ou aux niveaux des officines. Ce qui peut complexifier les systèmes de collecte.

ii) Législation européenne des MNU

Au niveau européen, plusieurs directives, ordonnances ou règlements existent pour la gestion des MNU.

Actuellement, la législation en vigueur en Europe pour les médicaments à usage humain et vétérinaire est la [directive \(UE\) 2018/851 du parlement européen et du conseil du 30 mai 2018 modifiant la directive 2008/98/CE relative aux déchets \(186\)](#).

Cette directive définit les filières à responsabilités élargies des producteurs (REP). Elle définit les exigences auxquelles les producteurs du médicament et distributeurs de service doivent répondre (article 8), la définition exacte de la valorisation énergétique et les étapes à respecter (186).

Les REP sont des dispositifs pour la prévention et la gestion des déchets de certains produits. Les producteurs mettant sur le marché ces produits (dont les médicaments) sont rendus responsables de financer ou d'organiser la prévention, la gestion des déchets issus des produits en fin de vie ou leurs recyclages le cas échéant. Selon. Dans les pays européens et notamment en France, les producteurs doivent s'organiser collectivement pour assurer leurs obligations avec la création d'éco-organismes à but non lucratif, agréés par les pouvoirs publics. Pour la filière du médicament, différents systèmes ont été choisis selon les pays européens. Cependant, certains pays ont encore des efforts à fournir pour diminuer le gisement de MNU et faire en sorte que la filière soit plus efficiente (186).

Une deuxième loi existe également pour la gestion des emballages ; c'est la [directive 94/62/CE relative aux emballages et aux déchets d'emballages](#) modifiés par la directive (UE) [2018/852 \(187\)](#). La première version visait à harmoniser la gestion des emballages et des déchets d'emballages, tout en ayant un impact moindre sur l'environnement. La révision de cette directive a pour but de limiter la production d'emballages et de promouvoir la réutilisation de ces derniers. Pour les médicaments, cela est envisageable, mais le changement d'emballage implique de modifier l'AMM et cela est un processus long. La réduction des emballages de médicaments est expliquée dans la partie IV sous-partie A.

Enfin, la dernière directive européenne concerne la collecte et la destruction des MNU. Il s'agit de la directive [2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004](#) (188) modifiant la directive 2001/83/CE. L'article 127 ter institue un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, qui demande aux États membres de mettre en place des systèmes de collecte des MNU à usage humain approprié.

Pour les médicaments à usage vétérinaire, c'est le [règlement \(UE\) 2019/6 du parlement européen et du conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE](#), qui aborde la notion de reprise des médicaments dans l'article 117, demandant aux pays membres d'avoir des dispositifs appropriés pour la collecte des MNU vétérinaires (63).

Concernant les DM, il n'y a pas de règlements ou de directives mentionnant un quelconque recyclage à mettre en place par les pays membres. Seuls les DM à usage unique peuvent faire l'objet d'un recyclage ou d'un retraitement en vue d'être utilisés à nouveau et seulement si la législation du pays membre le permet. Les textes mentionnant cet aspect sont le [règlement \(UE\) 2017/745](#) relatif aux DM et le [règlement \(UE\) 2017/746 \(189\)](#) relatif aux DM de diagnostic in vitro.

c) En France

Dans cette partie, la législation applicable en France pour la gestion des MNU est passée en revue.

À noter que les directives européennes sur la collecte et la destruction des MNU ménagers s'appliquent également en France.

i) La législation des MNU en France

En France, il existe une loi pour définir qui porte la responsabilité de récupérer les MNU : la [loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992](#) (190) relative à la pharmacie et au médicament (art. 15 JORF 11 décembre 1992). Et cette tâche est confiée aux pharmaciens.

Cette loi a été rapidement suivie, par la [loi n° 94-43 du 18 janvier 1994](#) (art. 25 JORF 19 janvier 1994) (191), qui précise que les MNU peuvent être collectés par les ONG sous la responsabilité d'un pharmacien, présente dans les officines ou les Pharmacies à usages intérieurs (PUI). En effet, depuis les années 1970, les MNU étaient souvent collectés pour l'aide humanitaire.

Cependant, de nombreux problèmes relatifs aux dons de MNU dans [les pays en développement sont survenus : mal adapté aux besoins de la population, mauvaise qualité des médicaments, interférences avec les politiques pharmaceutiques locales, détournements...](#) (192) La loi [n° 2007-248 du 26 février 2007](#) (193) porte plusieurs mesures d'adaptation au droit communautaire (JORF, 27 février 2007) et mentionne l'arrêt d'envoi des MNU à des fins humanitaires. La seconde [loi n° 2008-337 du 15 avril 2008](#) avec l'article L4211-2 du Code de la santé publique mentionne que l'ensemble des MNU doivent être détruits de manière sécurisée (194).

Comme recommandé par l'OMS, la plupart des organisations humanitaires ont donc cessé de donner des médicaments non utilisés. En France, cette pratique est interdite depuis le 1er janvier 2009.

Enfin, un [décret n° 2009-718 du 17 juin 2009](#) (195) en lien avec l'[article L. 4211-2 du code de la santé publique](#) (196) oblige les pharmacies à récolter gratuitement les MNU. Si ce n'est pas le cas, les pharmaciens s'exposent à des amendes.

La collecte de MNU est donc confiée à l'association (loi de 1901 à but non lucratif) Cyclamed, agréée par les pouvoirs publics. Pour obtenir un agrément pour être un éco-organisme, il est nécessaire de suivre la procédure précisée aux articles R. 541-86 à R. 541-89 du code de l'environnement et les conditions d'exercice des éco-organismes sont précisées aux articles R. 541-90 à R. 541-132, et R. 541-146 à R. 541-157 du code de l'environnement.

La durée de validité d'un agrément est de 6 ans [\(197\)](#). L'[arrêté du 22 décembre 2021](#) (198) renouvelle celui de Cyclamed jusqu'en 2027.

Le dossier d'agrément spécifie que les produits pris en charge par l'éco-organisme incluent l'ensemble des éléments demandés et doit démontrer qu'il est en mesure de répondre aux exigences réglementaires fixées dans les textes de loi.

Un nouvel arrêté portant sur le [cahier des charges des éco-organismes et des systèmes individuels de la filière à REP de médicament publié le 29 octobre 2021](#) demande à Cyclamed « de challenger la méthodologie du gisement de MNU d'ici fin juin [2022] » avec une obligation de résultat à hauteur de 70 % de collecte de MNU en France et dans les départements d'outre-mer (DOM) (199).

Concernant DASTRI, l'éco-organisme en charge des déchets à risque infectieux, l'[arrêté du 2 novembre 2022](#) (200) définit le nouveau cahier des charges de l'éco-organisme et entrera en vigueur le 1er janvier 2023 avec un objectif de collecte de 83 % en 2023 et de 85 % en 2025.

Il est dorénavant possible de recycler certains DM grâce au [décret n° 2022-1228 du 13 septembre 2022 \(201\)](#). Ce décret donne les conditions à respecter pour bénéficier d'une autorisation de cette expérimentation par dérogation aux dispositions de l'[article R. 4211-27 du code de la santé publique \(202\)](#). Cette dérogation prévoit que les MNU soient détruits par incinération avec une valorisation énergétique. Ce décret de septembre 2022 est suivi par l'[arrêté du 10 novembre 2022](#) précisant les modalités pour participer à cette expérimentation (203).

Ainsi, l'[arrêté du 30 novembre 2022](#) autorise Novo Nordisk à une expérimentation de 5 ans pour le recyclage des stylos préremplis injectables en auto-traitement, ayant le statut de MNU (204). Cela concerne uniquement la partie plastique (le corps) du stylo. La partie perforante du stylo en est exclue.

Cette valorisation ne servira pas à fabriquer des médicaments ou de nouveaux DM. L'expérimentation donnera lieu à des rapports d'expertise pour voir s'il est possible d'en faire une généralisation.

ii) Loi anti-gaspillage et économie circulaire (AGEC)

La [loi n° 2020-105 du 10 février 2020 relative à la lutte contre le gaspillage et à l'économie circulaire](#) (AGEC) se décline en 130 articles avec 5 grands axes : sortir du plastique jetable, mieux informer les consommateurs, lutter contre le gaspillage et pour le réemploi solidaire, agir contre l'obsolescence programmée et mieux produire (205).

Cette loi fixe également les objectifs à atteindre d'ici plusieurs années comme en 2024, où il sera [interdit de vendre des DM contenant des microplastiques](#) (205).

De même, il est également possible de délivrer des médicaments à l'unité en officine. Un [décret n° 2022-100 du 31 janvier 2022 relatif à la délivrance à l'unité de certains médicaments en pharmacie d'officine](#) définit [les modalités particulières d'étiquetage, de conditionnement, d'information du patient et de traçabilité des médicaments délivrés à l'unité](#) (206).

Puis, l'[arrêté du 1er mars 2022 portant création de la liste des spécialités pouvant être soumises à une délivrance à l'unité en application de l'article R. 5132-42-2 du code de la santé publique](#) précise que seule la classe pharmacothérapeutique des antibactériens à usage systémique peut être délivrée à l'unité (207).

La finalité de cette loi est de diminuer le gisement de MNU, limiter l'antibiorésistance et permettre par la même occasion aux patients d'accéder rapidement à des soins sans attendre la prescription d'un médecin.

Une expérimentation avait été effectuée en France par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) entre 2014 et 2015 sur le sujet de la dispensation à l'unité de 14 antibiotiques ([Carole Treibich et al., 2017](#)) à la demande du ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes. Lors de cette expérimentation, 82,5 % des pharmaciens (l'expérimentation s'est effectuée dans 100 pharmacies) étaient pour la dispensation à l'unité malgré un temps de délivrance allongé (208).

La gestion des MNU en Europe est la plus aboutie d'un point de vue législatif pour gérer les risques liés à leur mésusage, mais aussi à la pollution qu'ils peuvent engendrer s'ils ne sont pas éliminés correctement. Malgré une réutilisation pour les populations les plus démunies, l'Europe a décidé à travers différentes lois d'arrêter l'envoi des MNU pour cause de dérives et de les valoriser. Cela permet d'alimenter en électricité et en chauffage de nombreux logements. La gestion des MNU n'est pas la seule option pour rendre la santé plus écologique, de nombreuses actions peuvent intervenir tout au long du cycle du médicament comme cela est mentionné dans la partie IV.

C) Prise en charge des médicaments non utilisés (MNU) à l'étranger

Dans cette partie, nous étudierons la gestion des MNU aux États-Unis et dans l'ensemble des pays européens ainsi que leurs spécificités. Nous verrons également le cas particulier de l'Europe avec la Grèce. Enfin, nous analyserons une étude de microcoûts sur la redistribution des MNU à température ambiante et réfrigérée sont également détaillés.

a) Prise en charge des médicaments non utilisés aux États-Unis.

i) Les différents moyens de collecte

Aux États-Unis, la collecte de MNU s'organise de manière différente qu'en France et les Américains sont souvent peu renseignés sur les différents modes de collecte de leurs MNU mis à leurs dispositions par les autorités. En effet, une enquête de 2021 menée par une société de gestion des déchets a interrogé 2 000 Américains : plus de la moitié n'avaient aucune idée de ce qu'ils devaient faire de leurs MNU (209).

La collecte et la gestion des MNU aux États-Unis s'effectuent de trois manières différentes. Tout d'abord, la Food And Drugs (FDA) recommande d'effacer toute trace d'identification du patient sur les flacons. Les patients doivent ensuite consulter le [site de la FDA](#) pour savoir si le médicament, en raison de sa nocivité en cas de mésusage pour l'homme, doit être éliminé en le jetant dans les toilettes.

Les molécules concernées sont les opioïdes, mais également des molécules contenant de l'oxybutate de sodium, un gel rectal contenant du diazépam et un système transdermique contenant du méthylphénidate.

Ce mode de destruction n'est pas systématique, et est utilisé seulement si la personne ne trouve pas de points de collecte, dans les pharmacies ou établissements de soin. Cette politique particulière peut s'expliquer notamment par la crise des opioïdes que connaissent les États-Unis depuis quelques années. Cette crise serait responsable de plus de 450 000 mort depuis 1999 (selon les estimations) (210) et d'environ 32 appels par jour à des centres antipoison pour des cas d'enfants ayant ingéré accidentellement des opioïdes entre 2000 et 2015 (211). Le gouvernement préfère donc éviter tout risque d'intoxication humaine aux dépens de la santé de l'environnement.

La FDA est consciente de cette pollution. Une publication scientifique (financée par le FDA) de Khan et al., (2017) (212) montre que le risque de pollution de ces molécules opioïdes est négligeable pour l'environnement. Des études supplémentaires doivent être réalisées pour démontrer que cette pollution n'a que très peu d'impact. Cela est contradictoire avec l'ensemble des éléments scientifiques déjà démontré auparavant par l'ensemble de la communauté scientifique à travers le monde.

Si les médicaments ne font pas partie de cette fameuse liste « flush list » et qu'il n'y a pas de points de collecte à proximité, les médicaments peuvent être jetés dans la poubelle. Pour cela, il convient de mettre les médicaments dans des sacs plastiques scellés mélangés avec des substances comme il est cité : « litière pour les chats ou marc de café » (213), comme indiqué sur la figure 23 ci-dessous.



Figure 23: Recommandations de la FDA pour les médicaments non utilisés (213)

[DisposeRx \(214\)](#) permet également aux Américains de se débarrasser de ses MNU. En effet, l'entreprise propose une poudre qui permet d'éliminer facilement les MNU à la maison. Cette poudre se dilue dans l'eau en présence des comprimés non utilisés, qui seront ensuite par le biais de réactions chimiques séquestrés au sein d'un gel polymère.

Il est également possible de [rapporter directement les MNU dans des points de collecte autorisés par la Drug Enforcement Administration \(DEA\), au sein des pharmacies et établissements de santé, afin qu'ils soient incinérés](#). De plus, la DEA organise périodiquement au mois d'octobre la journée « [National Prescription Drug Take Back](#) », permettant aux citoyens de venir déposer leurs médicaments dans des endroits prévus pour l'occasion. [En 2021, ce ne sont pas moins de 338 kilogrammes de MNU et cigarettes électroniques qui ont été collectés. Depuis la mise en place du dispositif en automne 2010, 5 561 tonnes de MNU et appareils de vapotage ont été récoltés \(216\)](#). Cette collecte permet donc de récolter une quantité importante de MNU.

De plus, la plus grande société d'incinérateurs de déchets médicaux aux États-Unis, [Stericycle](#), incinère plus de 18 144 tonnes de MNU pharmaceutiques en moyenne par an. Cette entreprise met à disposition plusieurs solutions pour collecter comme l'envoi des MNU par voie postale directement à l'entreprise (217).

ii) Cas particulier : le don de médicaments

Contrairement aux pays européens, il est également possible de réaliser des dons de certains MNU dans plus de 40 états, grâce à des lois qui ont été promulguées (dont 13 pour lesquelles le programme n'est pas encore opérationnel). Les MNU sont alors récoltés au sein des pharmacies et hôpitaux participants.

Douze états possèdent également des programmes où il est possible de réaliser des dons de médicaments anticancéreux. Il convient ensuite de respecter de nombreuses procédures administratives pour que ces médicaments soient redistribués : médicaments non ouverts et scellés, non périmés, etc.. L'ensemble de ces contrôles sont supervisés par un pharmacien (218).

Ainsi, l'Iowa propose le programme SafeNetRx créé en 2001 et qui a permis de redistribuer plus de 45,7 millions de dollars de médicaments et de fournitures (219). Le Wyoming a mis en place en 2007 un programme de don de médicament, permettant de délivrer plus de 150 000 ordonnances avec des MNU non périmés(220). L'Oklahoma possède également un système similaire mis en place en 2004 par Tulsa County Medical Society et permettant de délivrer plus de 269 000 ordonnances (221). En 2017, c'est au tour de la startup Sirum de voir le jour en Géorgie, et qui a permis de délivrer plus de 2 millions d'ordonnances avec ces dons de MNU non périmés (222).

Concernant les médicaments à usage vétérinaire, d'après les recherches effectuées, ces derniers ne possèdent pas de cycles qui leur sont propres. Ils peuvent être retournés dans les cliniques vétérinaires, donnés à des associations ou être jetés à la poubelle comme les MNU humains (223).

En revanche, les inhalateurs et les produits performants (aiguilles...) possèdent leur propre système de gestion des déchets.

Les États-Unis possèdent de nombreux circuits d'optimisation des MNU, parfois même un peu archaïque (poubelle ou dans les toilettes). Ils font cependant partie des rares pays qui autorisent le don de MNU. Sa population peut ainsi avoir accès à de précieux médicaments, ce qui est non négligeable au vu de la couverture sociale du Pays. La sous-partie suivante montre comment l'Europe gère le gisement de MNU.

b) Gisement des médicaments non utilisés (MNU) en Europe

Contrairement aux États-Unis, où le don de médicament est possible, les pays européens ne sont pas autorisés à faire le don et l'envoi de MNU comme cela a été mentionné dans la partie législation (partie III, sous partie B). De plus, les pays européens doivent suivre la directive de 2008 de la responsabilité élargie du producteur (REP). Cette directive est détaillée dans la (partie III, sous partie B).

i) Prise en charge dans les états membres de l'Union européenne

Entre les différents pays de l'UE, il existe des ressemblances, mais également de fortes contradictions. En effet, en 2011, une étude de l'Agence de la Transition écologique (ADEME) a été réalisée ([panorama européen sur l'harmonisation des pratiques et l'information autour de la collecte séparative](#)), dans 8 pays européens (Allemagne, Autriche, Belgique, Espagne, Italie, Portugal, Suède et France) pour étudier la gestion de leur MNU. Sur les 8 pays, seules l'Allemagne et l'Autriche n'avaient pas une REP réglementé en 2011 (224). Trois pays seulement possédaient un éco-organisme pour gérer les MNU : Portugal ([VALORMED](#)), Espagne ([SIGRE](#)) et la France ([Cyclamed](#)). Dans les autres pays, ce sont des associations professionnelles de producteurs et distributeurs qui prenaient en charge les MNU.

Dans la plupart des pays, les classes de MNU autorisés (comprimés, sirops, etc.) sont sensiblement les mêmes. En revanche, les points de collectes sont différents dans les pays européens et peuvent être basés sur la base du volontariat ou d'une obligation juridique au sein des officines. De même, au sein des officines, l'identification du contenant pour récupérer les MNU est différente. Ce sera une boîte jaune en Belgique, blanche en Espagne (boîtes et conteneurs en carton ou plastique), etc.

Le tableau 5 ci-dessous répertorie les différentes manières de récolter les MNU dans les pays européens.

Tableau 5: Gestion des MNU dans les différents pays d'Europe ((224) (225) (185)).

Pays	Couverture	Implémentation du système	Sites de collecte	Financement	Types et nom de l'organisme	Types de destruction
Allemagne	Seulement dans certaines régions	Local Pharmacies	Pharmacies Poubelles Centres d'élimination des déchets	Gouvernement local	Entreprises privées ou publiques selon la municipalité	Incinération (> 80 % dans le pays)
Autriche	Nationale	Local	Pharmacies Sites d'élimination des déchets ménagers	Gouvernement local Pharmacies	/	Incinération
Belgique		Régional (Bruxelles)	Pharmacies	Industries pharmaceutiques	Association Générale de l'Industrie du médicament : pharma.be	Incinération
Croatie		Local	Pharmacies Cliniques évènements	Industries pharmaceutiques	/	/
Danemark		Local	Pharmacies	Gouvernement local	Entreprises privées ou publiques selon la municipalité	Détruit sans précision (médicaments humains et vétérinaires)

Espagne		National	Pharmacies	Industries pharmaceutiques	Éco-organisme : SIGRE	Incinération pour les produits non dangereux
Estonie		Pharmacies	Pharmacies	Pharmacies	/	/
Finlande		Local	Pharmacies	Gouvernement local	Entreprises privées ou publiques selon la municipalité	Incinération (centralisé usine Riihimäelle Fortumin)
Grèce		National	Pharmacies	Gouvernement national Industries pharmaceutiques	IFET (filiale de l'Organisation nationale des médicaments)	/
Hongrie		National	Pharmacies et autres points de vente Sites d'élimination des déchets ménagers	Industries pharmaceutiques	Organisation à but non lucratif : RECYCLOMED	Incinération
Irlande		National Pharmacies	Pharmacies	Système de Santé Pharmacies	/	/

Italie		Local	Pharmacies Cliniques Sites d'élimination des déchets ménagers et conteneurs publics	Gouvernement local	Municipalité en relation avec un prestataire privé ou public. Taxe payée par les citoyens : TARES (Tributo communal sui rifiuti e sui servizi).	/
		National	Pharmacies, Distributeurs, industries pharmaceutiques	Industries pharmaceutiques	Assinde s.r.l	Indemnisation des produits invendus en pharmacies, distributeurs
Lettonie		Pharmacies	Pharmacies	Pharmacies	/	/
Lituanie		Pharmacies	Pharmacies Sites d'élimination des déchets ménagers	Pharmacies	Entreprise agréée pour les déchets pharmaceutiques : Farmacijos įstatymas nustato	/

Luxembourg		National	Pharmacies Sites d'élimination des déchets ménagers	Gouvernement national	Marque réalisée par différentes instances du gouvernement et des municipalités : SDK	Incinération
Malte		/	Pharmacies	/	/	Incinération
Pays-Bas		Local	Pharmacies Sites d'élimination des déchets ménagers	Gouvernement local et Pharmacies	Municipalité en relation avec un prestataire privé ou public.	/
Pologne		Pharmacies	Pharmacies Sites d'élimination des déchets ménagers	Gouvernement local et Pharmacies	/	/
Portugal		National	Pharmacies	Industries pharmaceutiques	Éco-organisme : VALORMED	Incinération
République tchèque		Local	Pharmacies	Gouvernement local	/	/
Roumanie		Pharmacies	Pharmacies	Pharmacies	/	/

Royaume-Uni*		Local	Pharmacies Cliniques événements	Gouvernement local	Récupéré par The National Health Service	Incinération
Slovaquie		National	Pharmacies	Gouvernement national	/	/
Slovénie		Local	Pharmacies Sites d'élimination des déchets ménagers et conteneur	Gouvernement local	/	/
Suède		National	Pharmacies	Gouvernement national	/	Incinération
Bulgarie	Aucune information					
Chypre						

ii) La particularité grecque

La Grèce possède une particularité contrairement aux autres pays européens. Nous allons étudier le cas particulier de la Grèce.

Sur près de 11 millions d'habitants, plus de 2 millions de Grecs n'ont pas accès aux médicaments (226).

Pour pallier cela, l'ONG [GIVMED](#) a été créée en 2016 pour faciliter l'accès aux soins, tout en évitant le gaspillage. Cette ONG permet, grâce à son réseau de 154 pharmacies partenaires, d'identifier les besoins à travers le pays. [Grâce à son programme MEDforNGO's, les donateurs de MNU \(particuliers ou entreprises du secteur de la santé\) peuvent scanner leurs boîtes de médicaments, via une application, qui leur indique où les déposer selon la demande. Les pharmaciens récupèrent, vérifient et redistribuent gratuitement les boîtes aux personnes dans le besoin. Depuis sa création, l'ONG a permis le don de plus de 327 000 boîtes de médicaments pour une valeur de 3,5 millions € \(226\).](#)

iii) Analyse des coûts pour la remise sur le marché des médicaments non utilisés

Quand on parle de MNU, on pense la plupart du temps aux médicaments périmés. Pourtant, une partie ne l'est pas même si les boîtes ont été ouvertes et que la plaquette est entamée.

Après avoir vérifié que les médicaments aient été correctement conservés, est-il intéressant de les reconditionner et les remettre sur le marché à un prix réduit ? Cela pourrait répondre à la crise des pénuries de médicaments que l'Europe vit actuellement.

Pour cela, une étude néerlandaise a réalisé une analyse de microcoûts sur la redistribution de MNU à température ambiante et réfrigérée.

Il est à noter que la dispensation des médicaments peut s'effectuer en préparation des doses à administrer (PDA) [pour 7, 14 ou 21 jours si le patient a de nombreux traitements. 50 % des médicaments sous ordonnances sont délivrés sous forme de PDA](#) (traitement hospitalier inclus). Cette étude est n'est donc pas entièrement applicable au système français. Cette étude permet néanmoins d'avoir un aperçu de ce que cela peut coûter pour remettre des médicaments sur le marché (227).

L'étude ([Bekker et al., 2019](#)) (228) s'est déroulée en 3 étapes :

- Les étapes de processus de sélection et les ressources supplémentaires (stockage des médicaments retournés, températures ambiantes ou réfrigérées) en pharmacie pour réaliser la distribution.
- Le temps passé à chaque étape pour permettre la délivrance de ces médicaments.
- Les coûts de la main-d'œuvre, d'achat de biens et marchandise et des ressources requises ont été calculés.

Enfin, différents modèles ont été étudiés pour calculer le prix global d'une boîte de MNU reconditionnée et redistribuée pour que cette dernière soit rentable (228).

Les résultats de cette étude montrent qu'il est nécessaire de reconditionner les produits en indiquant la qualité de ces derniers, à savoir l'intégrité de l'emballage, la date d'expiration (6 mois avant expiration) ainsi que la conservation de ce dernier. Il est tout aussi important de regarder la qualité de ces produits pour les garder ou les revaloriser (228).

En moyenne, l'ensemble de ces étapes prend 5,3 et 6,8 minutes, respectivement pour les médicaments à température ambiante et les médicaments réfrigérés (228). Les coûts associés directs et indirects et les prix ont été calculés avec différentes hypothèses et sont respectivement estimés à 5,54 € et 7,61 € pour restaurer une boîte de médicament (228). Des résultats similaires de temps et de coûts sont observés si le médicament est finalement éliminé.

En revanche, le prix d'un MNU reconditionné en prenant en compte l'ensemble des coûts (directs et indirects) varie selon la quantité retournée et la qualité. Dans la publication, les auteurs estiment que si 5 % d'un même médicament est retourné en pharmacie (MNU) et que 60 % d'entre eux sont gardés, le prix d'une boîte s'élève à 101 € pour ceux à température ambiante et de 215 € pour ceux au réfrigérateur (228).

Si 10 % sont gardés avec le même pourcentage de qualité, le prix diminue respectivement à 53 € et 109 € (228). Pour justifier ces prix, les auteurs se sont basés sur une formule mathématique prenant en compte divers paramètres et étapes de reconditionnement.

Les auteurs concluent que ce système est rentable uniquement pour les médicaments chers (228).

D) Quelles sont les solutions pour collecter les médicaments non utilisés (MNU) en France ?

Les [MNU hospitaliers](#), rebuts de fabrication, stocks non utilisés ou périmés de CHU et gaz médicaux ont été volontairement écartés de ce sujet de thèse. En effet, les médicaments au sein de ces établissements ne sont pas pris en charge par Cyclamed ou les autres startups mentionnées dans cette sous-partie. Ce sont d'autres entreprises privées, les éco-organismes ou l'établissement qui s'occupe de détruire ces MNU.

En France, il y a [20 787](#) (octobre 2022) officines et pharmacies à usage intérieur (PUI) (229) qui ont pour obligation ([article de loi L4212-2 du code de la santé publique](#)) (230) de récupérer gratuitement les MNU à usage humain. Les médicaments (hormis les [stupéfiants](#) et les PUI qui ont leur propre filière d'élimination des déchets) sont collectés par un seul éco-organisme : [Cyclamed](#).

a) Histoire de Cyclamed

Cyclamed est un éco-organisme, créé en 1993. Sa création est apparue après la parution du décret n° 92-377 du 1er avril 1992 prévoyant que tout fabricant de produits destinés au public devait participer à l'élimination des déchets d'emballage de ses produits par ses propres moyens ou en participant à un système commun, d'écoemballages. En effet, le médicament n'étant pas un bien de consommation comme les autres, il convient de l'éliminer dans des conditions appropriées pour éviter tout risque de pollution ou intoxication humaine. Ce décret est plus communément appelé Responsabilité élargie du Producteur (REP).

Cyclamed permet donc de récupérer les MNU humains des ménages français en mettant en place des points de collecte dans les pharmacies grâce à des cartons collecteurs, récupérés par la suite par les grossistes répartiteurs pour les incinérer dans des usines de valorisation énergétique (UVE).

Pour mettre en œuvre ce système, Cyclamed est financé par les laboratoires pharmaceutiques commercialisant des médicaments humains sur le territoire Français. [En 2021, ce sont plus de 200 laboratoires qui participent au financement et au fonctionnement de Cyclamed. L'éco-organisme touche 0,003 2 € hors taxes par boîte vendue en France par le laboratoire en question \(231\).](#) Cela permet, en outre, à Cyclamed de fournir les cartons aux officines pour que les MNU puissent être collectés.

Le système de collecte actuel et la vision de la consommation des produits de santé n'ont pas toujours été ainsi. Avant 2009, la prescription systématique de médicament était élevée, l'observance, le tri et le dépôt des médicaments dans les officines étaient faibles. De plus, Cyclamed réalisait le tri des médicaments périmés et non périmés. Les non périmés étaient donnés à une quinzaine d'ONG comme l'ordre de Malte par exemple.

Au fil des ans, grâce à une meilleure communication de Cyclamed sur le tri des médicaments, des campagnes de sensibilisation du gouvernement pour prescrire moins et mieux les médicaments, le gisement de MNU s'est appauvri auprès des ONG. Il est passé de 1 515 tonnes de médicaments en 1995 à 510 tonnes en 2003 (232). De même, les ONG participaient également à un second tri pouvant accepter entre 5 % pour l'ordre de Malte à 35 % pour d'autres associations, laissant transparaître un manque de rigueur de la part de ces dernières (232).

Ces médicaments étaient ensuite envoyés en France métropolitaine pour des personnes en situations irrégulières ne disposant pas de couverture sociale, en Afrique francophone, dans certains pays de l'Est, l'Inde ou encore quelques pays d'Amérique du Sud. Ces envois étaient effectués selon une situation de crise ou de manière récurrente (232).

Cette aide humanitaire faisait face à quelques difficultés du fait :

- Que les médicaments envoyés ne correspondent pas forcément aux besoins de la population. Par exemple, de nombreux antimicrobiens sont récoltés en France, mais les besoins en Afrique concernent surtout les antiparasitaires.
- Les dates de péremption peuvent être dépassées à l'arrivée des médicaments,
- Il n'y a pas de traçabilité de la part des associations et les conditions de stockage ne sont pas systématiquement respectées.
- La barrière de la langue, le nom des princeps, des génériques et différentes voies d'administration peuvent fausser l'administration et la bonne utilisation du médicament.
- Enfin, lors du transport, la disparition de certaines palettes de médicaments alimentant le marché noir, avec une revente et un mésusage de ces derniers.

L'ensemble de ces facteurs a abouti à une demande des pays receveurs de médicaments d'arrêter l'envoi des MNU, qui détournent et fragilisent les actions de santé des gouvernements locaux. Ces appels ont été ignorés, et les ONG ont continué d'envoyer des MNU non périmés jusqu'en 2009 (232).

C'est ainsi qu'en 1996, l'OMS, les croix rouges, le Conseil œcuménique des Églises, le Fonds des Nations Unies pour l'enfance, Médecin sans frontières, le Haut Comité pour les réfugiés et Oxfam International, ont rédigé une première version de : « [les principes directeurs applicables au don de médicaments](#) » (233). En 1999, une deuxième version est réalisée avec la collaboration supplémentaire de la Banque mondiale, pharmaciens sans frontières (n'existe plus en France depuis 2009), Caritas Internationalis, le Fonds des Nations Unies pour la population, la fédération internationale pharmaceutique, l'ONUSIDA et le programme des Nations unies pour le Développement.

Ce document contient douze principes pour une meilleure gestion des dons. Un des principes est que les pays en bénéficiant doivent donner leur aval pour les recevoir. De même, les dons doivent être adaptés au besoin du pays receveurs, être reçus par des établissements de soins et être encore valables un an.

Le don de médicament devenant plus contraignant, de nombreuses associations et pays européens comme les Pays-Bas, la Belgique et la France ont stoppé l'envoi de MNU.

Cela a abouti en France à différentes lois, dont celle du 15 avril 2008 entrée en vigueur le 1er janvier 2009 (mentionnée dans la partie législation de cette partie) avec une destruction sécurisée et une [valorisation énergétique](#) de l'ensemble des MNU collectés. À l'heure actuelle, la valorisation énergétique (prendre connaissance de l'annexe 4 valorisation énergétique des MNU) reste la meilleure solution pour se débarrasser des MNU.

b) Comment se fait la collecte des médicaments non utilisés (MNU) dans les officines par Cyclamed ?

Pour collecter les MNU, la pharmacie doit disposer d'un espace dédié permettant d'accueillir les cartons Cyclamed. Seuls les comprimés, gélules, ampoules, sirops, pommades, gels, crèmes, aérosols, sprays, flacons et inhalateurs sont jetés dans les cartons. Tout ce qui est cartons d'emballages et notices seront eux jetés dans les déchets papier ordinaires.

Les stupéfiants ne sont pas pris en charge par Cyclamed. Cependant, ils suivent un autre procédé : ils seront enfermés dans une armoire à clé dans la pharmacie. Un mois avant leur destruction, il faut prévenir l'ARS avec un document détaillant exactement le nom et la quantité. En revanche les « assimilés stupéfiants » retournés par le patient suivent le schéma classique des autres MNU (234).

Une fois pleins⁸, les cartons sont scellés, puis récupérés par les 196 sites des grossistes répartiteurs (7 acteurs majeurs en France) participants au dispositif (sous la responsabilité du pharmacien de distribution) et stockés dans leurs locaux (231). Par la suite, les cartons sont acheminés dans des conteneurs spécifiques et incinérés dans les 53 usines d'incinération agréées et réparties partout sur le territoire et dans les DOM. Cette incinération permet d'alimenter sous forme d'électricité ou de chaleur des logements ou établissements publics (231).

En 2021, l'ensemble de la collecte s'élevait à 13 763 tonnes brut de déchets issus du médicament (contre 14 938 tonnes en 2019) et 9 883 tonnes de MNU (contre 10 675 tonnes en 2019) collecté. Ce qui représente soit 146 g/hab (159 g/hab) (231).

Ces chiffres sont en baisse constante, du fait d'une meilleure éducation du patient et d'une baisse des prescriptions en général. Cette baisse de tonnage s'explique également par un changement de comportement de la population qui est plus vigilante à ce qu'elle rapporte en pharmacie. Mais cela peut tout autant être un stockage accru des médicaments au fil des ans, comme cela s'est fait ressentir pendant le confinement de la COVID-19. Enfin, les nouvelles startups souhaitant diminuer le gisement de MNU peuvent en être à l'origine comme détaillées dans la sous-partie suivante.

Un nouvel arrêté portant sur le cahier des charges des éco-organismes et des systèmes individuels de la filière à REP de médicament publié le 29 octobre 2021 demande à Cyclamed « de challenger la méthodologie du gisement de MNU d'ici fin juin [2022] »(199). Cette méthodologie sera appliquée lors de la prochaine étude sur le gisement des MNU de Cyclamed. De même, à compter de 2024, l'objectif minimal de collecte des MNU doit être de 70%.

Cyclamed par l'arrêté du 22 décembre 2021 a reçu un renouvellement d'agrément par les pouvoirs publics de 6 ans (2022-2027). (198) Cet agrément donne à Cyclamed des obligations de moyens et de résultats. De même, Cyclamed doit faire preuve auprès d'un censeur d'État, du ministère de l'Écologie et de la commission d'agrément, du fonctionnement conforme de ses opérations.

Prendre connaissance de l'annexe 2 pour comprendre la méthode utilisée par Cyclamed pour calculer le gisement des MNU.

⁸ Les produits cosmétiques, de parapharmacie, pansements, substituts alimentaires, produits vétérinaires, radiographies, produits chimiques, thermomètres et lunettes/prothèses ne sont pas pris en charge par Cyclamed. Les déchets d'activités de soins à risques infectieux (DASRI) sont eux pris en charge par un autre éco-organisme : DASTRI.

c) Autres solutions pour revaloriser les médicaments non utilisés : éco-organismes et startups françaises

En France les éco-organismes sont des sociétés à but non lucratif, agréées par les pouvoirs publics et détenus par les producteurs et les distributeurs, pour prendre en charge la fin de vie des produits qu'ils mettent sur le marché dans le cadre de la [REP](#). Cyclamed est considéré comme un éco-organisme depuis 2009. Il doit donc être en conformité totale avec le cahier des charges réglementaire défini par l'État. En France, d'autres éco-organismes prennent également en charge les produits de santé.

i) Autres éco-organismes

- Adelphe

Adelphe est un éco-organisme créé en 1993 qui recycle à la base le verre des bouteilles de vin. Or en 2005, les laboratoires pharmaceutiques confient leur obligation environnementale liée à la [Responsabilité élargie du producteur](#) (REP) à Adelphe pour organiser la fin de vie de leurs emballages : la collecte, le tri et leur recyclage.

En 2011, un partenariat s'effectue entre Cyclamed, Adelphe et le leem pour que les industries du médicament financent le recyclage de leurs emballages ménagers à hauteur de 80 %. Le partenariat permet également de mettre en conformité les entreprises concernées par la gestion des emballages ménagers et des MNU. Enfin, une signalétique info-tri a également été apposée directement sur les emballages des médicaments ainsi que sur la notice (le logo Cyclamed y est également apposé), pour que les patients soient sensibilisés au tri.

Adelphe a également décidé de créer un groupe de travail pour améliorer la recyclabilité du blister en polychlorure de vinyle (PVC)/aluminium. [La consommation de boîtes de médicaments génériques en France s'élevait à 981 millions de boîtes vendues](#) (235) avec [plus de 40 000 tonnes de blisters plastiques ou aluminium sur le marché en 2018](#) (236).

Malgré le fait que les blisters correspondent à une part non négligeable des MNU, il n'existe pas encore un moyen de les recycler. Le PVC est un emballage peu courant dans les emballages ménagers et n'est pas accepté pour une valorisation complémentaire.

En attendant les résultats de ce groupe de travail, il est possible de se baser sur le [Bilan environnemental des emballages](#) (BEE) pour calculer l'impact sur l'environnement des blisters vendu par un laboratoire en particulier. Cela permet d'avoir un plan d'action d'écoconception personnalisé, comme l'a appliqué Sanofi en 2012 (237).

Cette démarche n'est cependant pas généralisée, car le changement de conditionnement primaire implique une modification de l'AMM du produit qui est un processus long.

- DASTRI

[DASTRI](#) est un éco-organisme créé en 2012 avec un agrément se terminant en 2022. Cette association à but non lucratif s'occupe des DASRI (soins perforants et autotests) réalisés par les patients atteints par l'une des 36 pathologies nécessitant l'administration d'un traitement perforant en ambulatoire (définis par des arrêtés du 23 août 2011, 4 mai 2016, 18 décembre 2017 et 22 avril 2022) (238). Les pharmaciens

commandent sur le site, des boîtes DASTRI (jaunes avec un couvercle vert) qu'ils distribuent ensuite aux patients qui les rempliront avec leurs déchets.

Ces patients doivent ensuite les rapporter dans les pharmacies ou points de collecte spécifiques pour être pris en charge par les grossistes répartiteurs. Ces déchets seront détruits dans des centres spécifiques. En effet, ces DASRI restent, quelle que soit l'étape de traitement, des déchets à risque infectieux et doivent être correctement incinérés (arrêté du 7 septembre 1999 et révisions).

Chaque année, ce sont plus de 3,5 millions de boîtes DASTRI distribuées aux patients avec plus de 65 laboratoires adhérents (238).

- Tulipe

[Tulipe](#) est une association loi 1901 créée par [Le leem](#) en 1982. Cette association est considérée comme un établissement pharmaceutique à vocation humanitaire autorisé par l'ANSM. Elle s'alimente en dons de médicaments et de DM excédentaires provenant d'entreprises pharmaceutiques. Puis Tulipe contrôle et prépare des [kits d'urgence qui sont redistribués en moins de 48 heures à 20 ONG dans 17 pays](#).

L'association est principalement financée par la cotisation de 55 laboratoires adhérents et le Syndicat national de l'industrie pharmaceutique. En 2021, Tulipe a distribué plus de 46 tonnes de produits (médicaments et DM) et en a fait bénéficier à plus de 400 000 patients (239).

- Dispositifs médicaux (DM)

Les DM sont considérés comme des Déchets d'Équipements Électriques et Électroniques professionnels (DEEE). Les équipements concernés sont les appareils respiratoires, de chirurgie, les appareils de diagnostic et de diagnostic in vitro, les appareils de dialyse, d'hygiène, de kinésithérapie et de soins dentaires.

En ce qui concerne leur recyclage, c'est pour l'instant l'éco-organisme [Ecosystem](#) qui s'en occupe. Ecosystem prend donc en charge les DM allant de l'IRM jusqu'au pousse-seringue. Ces équipements font l'objet d'une directive européenne ([directive 2012/19/UE du parlement européen et du conseil du 4 juillet 2012 relative aux DEEE](#)). Pour être recyclés à 84 % de leur poids, ils doivent d'abord être dépollués dans l'une des 111 usines spécialisées. (240). Certains appareils contiennent également des produits dangereux comme des fluides frigorigènes et d'autres du mercure.

Il existe également des fournisseurs qui récupèrent les appareils en vue d'un reconditionnement pour ensuite les revendre à des brokers (Codeo Medical, Alternup Medical, Value Medical, Agito Medical, Imax Medical, Aprim Medical) ou en faire dons à d'autres établissements et ONG.

Ecopharm est un éco-organisme, créé en 2019, qui s'occupe de la collecte et du recyclage des matériels et DM (lunettes, fauteuils roulants, radiographies, dispositifs électroniques, etc.). Il les récupère directement chez les patients, en officine, EHPAD ou dans des centres d'imagerie.

[Envie autonomie](#) propose quant à lui de collecter les matériels médicaux hors d'usage ou inutilisés. Puis, il les répare, les désinfecte et effectue des tests de contrôle qualité en amont de leur remise en circulation. La collecte s'effectue dans les établissements accueillant des personnes âgées ou en situation de handicap (241).

- Cyclavet

De même que les médicaments humains, les MNU vétérinaires doivent être rapportés dans les cliniques vétérinaires et seront pris en charge par des prestataires privés comme [Clycavet](#). C'est environ [500 tonnes récoltées chaque année](#). Dans ces 500 tonnes, 54% sont des DASRI (270 tonnes), 35% de fixateurs révélateurs (175 tonnes), 4,4% de MNU (22 tonnes), 1,6% de films radiologiques (8 tonnes) et 1% de substances cancérigènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction (5 tonnes) (242).

ii) Le comptoir des pharmacies

[Le comptoir des pharmacies](#) est une jeune entreprise créée en 2015 à Toulouse par un pharmacien, Charles Romier, qui emploie actuellement 18 collaborateurs.

Le comptoir des pharmacies est une plateforme web sur laquelle les pharmaciens titulaires s'inscrivent et publient des annonces de revente de médicament non loin de la date de péremption (interdiction de jeter son stock de médicament non périmés dans les cartons Cyclamed) avec des remises importantes. L'entreprise touche une commission à chaque transaction. Cela permet aux pharmacies de revendre à d'autres pharmacies des médicaments qui restent immobilisés dans leurs stocks et évite que ces derniers ne se retrouvent dans les cartons Cyclamed. L'entreprise propose également deux autres services comme l'aide à la trésorerie en gérant mieux son stock et l'achat direct de stock auprès de plus de 140 laboratoires partenaires (243).

L'entreprise revendique une communauté de plus de 8 000 pharmaciens d'officine avec plus de 25 000 références de produits (243).

iii) Trimed's

[Trimed's](#) est une startup créée en 2020 par un pharmacien, Jean-Nicolas Vincenti, à Nice. L'entreprise propose un service similaire au comptoir des pharmaciens. Elle propose en plus une marketplace pour les particuliers. Ils peuvent acheter sur la plateforme des produits en libre-service, non loin de la date de péremption, et vont ensuite les récupérer en pharmacie.(244)

Dans cette partie, il est intéressant de constater la différence de la prise en charge des MNU Aux États-Unis et en Europe. En effet, une divergence du don de médicament a eu lieu en Europe avec l'interdiction de l'envoi et de la réutilisation des MNU dans les pays étrangers et par conséquent au sein même de la population des pays européens. Cependant, les États-Unis prouvent que ce système de don fonctionne au sein même de sa population. En revanche, il convient aux États-Unis de mieux réglementer et informer sa population du risque de pollution à jeter les MNU dans les toilettes ou dans la poubelle.

Partie IV : Solutions émergentes pour un secteur de la santé plus respectueux de l'environnement

Bien que le [secteur pharmaceutique soit le 4e secteur le plus polluant devant l'automobile](#), la prise de conscience du secteur est bien présente (39). Certains laboratoires ont déjà entrepris ce virage en créant des filières RSE, se penchent sur de nouvelles manières plus écologiques de concevoir des médicaments. De même, repenser la R&D ou adopter des approches plus globales est également des solutions pour réduire l'impact de l'activité de l'homme sur notre environnement.

A) L'industrie du médicament écoresponsable

Le rapport du [cabinet Kearney](#) définit l'économie circulaire dans l'industrie du médicament selon 3 axes :

- Le fonctionnement de la chaîne de valeur grâce à l'écoconception, un approvisionnement durable, une production optimisée et un médicament service⁹
- Le comportement des patients et des professions de santé avec une consommation et prescription responsable, un recyclage des MNU par les filières spécialisées.
- Et une gestion des déchets avec un allongement de la durée de vie des produits (pour les DM), reconditionnement ou recyclage des médicaments.

De manière générale, c'est le chemin qu'empruntent la plupart des laboratoires pharmaceutiques pour atteindre une santé verte. Les deux premiers aspects sont étudiés (246).

a) Recommandations des organisations non gouvernementales

Depuis la crise de la COVID-19, les gouvernements ont pris conscience que la santé et le système de santé avaient besoin d'être plus résilients face à la mondialisation, mais également d'être plus respectueux de l'environnement. Les actions des gouvernements pour une santé plus verte passent par l'élaboration de rapports auprès d'ONG ou de cabinet de conseil, avec des entretiens auprès de la population. Cela peut aboutir à des propositions de loi.

C'est le travail d'une association internationale à but non lucratif : [Healthcare without Harm](#) qui travaille à rendre la santé plus verte en Europe. Cette association a pour vocation de créer un « secteur des soins de santé durable ». Pour cela, l'association s'appuie sur un réseau de milliers d'hôpitaux et de partenaires dans le monde. L'association a défini 4 objectifs stratégiques (soins de santé circulaire, soins de santé intelligents pour le climat, pharmacies plus sûres et une alimentation durable) définis sur cinq ans pour lesquels, des actions, rapports, avis sont réalisés.

⁹ Médicament service : Il résulte de la fusion de la thérapie et du médicament avec ce qui permet de l'injecter ou de l'administrer, et avec ce qui permet ensuite de mesurer et suivre le traitement, son efficacité et l'évolution des indicateurs clés de la pathologie du patient. (245)

À travers le rapport [Designing a net zero roadmap for healthcare : Technical methodology and guidance](#) publiée en août 2022, l'association propose une méthodologie pour que les états membres puissent mesurer l'impact carbone de leur système de santé en décomposant l'ensemble des parties prenantes (35). Le rapport propose quelles stratégies doivent être réalisées, calculer un budget à allouer pour diminuer son empreinte carbone et comment créer des projections à hauteur de 2050 en mettant en place des actions.

De même, le [rapport du shift project](#) émet six propositions détaillées avec des actions pour décarboner la santé en France en intégrant l'ensemble des professions et secteurs concernés, les freins et les leviers à chaque proposition mentionnée. Seul le volet de propositions sur les médicaments est mentionné.

Sur les 50 Mt CO₂e de notre système de santé, les médicaments et les réactifs émettent plus de 15,6 Mt CO₂e (35).

Pour réduire cet impact, une proposition consiste à réaliser des achats écoresponsables et plus durables en prenant en compte l'impact carbone du produit lors des appels d'offres.

De même, The Shift Project propose de refuser une AMM d'un médicament si l'impact carbone est trop important comparée à un traitement équivalent (35). Pour que cette mesure fonctionne, il est nécessaire de réaliser des analyses de cycle de vie des médicaments avec une dimension internationale, ce qui est un frein actuellement, car de nombreux produits sont conçus à l'étranger (35). Cela devra donc s'accompagner d'une relocalisation des usines de production. Cela est détaillé dans la sous-partie suivante.

Une autre proposition est une diminution des recours des médicaments et une diminution de la quantité des MNU. Cela passe donc par les différents moyens de prévention : primaire, secondaire, tertiaire et quaternaire (35).

Pour cela, l'ensemble des professionnels de santé, du secteur industriel et des patients sont concernés. Les freins à cette proposition selon les auteurs est le manque de formation initiale en faculté, une demande du patient d'avoir des médicaments prescrits ainsi que des enjeux économiques derrière la prescription (35). Des solutions à moyen long terme seraient de proposer une délivrance à l'unité avec une réorientation des officines vers une pratique clinique préventive à travers une reconnaissance financière et non plus une rémunération par la caisse nationale d'assurance maladie du volume de médicament (35).

En suivant les recommandations données par le rapport du shift project, les émissions carbone peuvent baisser de 47 % (35).

Ces rapports et propositions faites par les ONG sont des pistes intéressantes à suivre, mais il convient également d'avoir différentes études pour ne pas être biaisé par les partis pris de ces organismes. De même, les propositions de loi pouvant en émaner doivent être examinées et demandent du temps.

Les entreprises peuvent également faire appel à des experts ou créer de nouvelles divisions au sein de leurs filières pour rendre les industries pharmaceutiques plus écologiques. C'est ce qui est abordé dans la prochaine sous-partie.

Les entreprises peuvent également faire appel à des experts ou créer de nouvelles divisions au sein de leurs filières pour rendre les industries pharmaceutiques plus écologiques. C'est ce qui est abordé dans la prochaine sous partie.

b) Repenser la chaîne de valeur du médicament

Une étude réalisée par [IQVIA « Act for RSE 2021 »](#) dresse un état des lieux de 30 % du tissu des entreprises du médicament présent en France. Dans 25 % des cas, la fonction de RSE est en cours de définition et la fixation des objectifs et des feuilles de route est en train d'être mise en place dans ces entreprises. D'autres acteurs (42 %) sont au stade de formalisation. Le reste n'a pas encore entrepris cette démarche (247).

Les acteurs ont bien conscience de l'enjeu qui est surtout valorisé auprès du grand public et s'empressent donc d'établir ces politiques sans pour autant tomber dans le greenwashing. Le tableau 6 ci-dessous montre les avantages, les inconvénients et les risques de ne pas engager une politique environnementale.

Tableau 6: La mise en œuvre d'une politique écoresponsable (248).

Avantages	Inconvénients	Les risques de ne pas engager une politique environnementale
La mise en œuvre d'action pour protéger l'environnement (réduction de la consommation de matières premières et d'énergie, optimisation du transport ou du packaging...) permet de rationaliser les coûts et réaliser des économies sur le long terme.	Le médicament n'est pas un produit comme un autre et doit respecter des exigences fortes en termes de qualité et de sécurité. Tout changement impactant le produit entraîne une modification de son AMM.	Une absence de non-conformité réglementaire passible de sanctions.
Les solutions environnementales promues par l'entreprise constituent de plus en plus un critère de différenciation et un avantage concurrentiel.	Une stratégie se déployant sur le long terme, sans retour sur investissement immédiat.	Des coûts importants d'investissements par nécessité de rattraper le retard en cas d'impératifs réglementaires.
Une activité de R&D davantage orientée vers la conception de produits éco-responsables offre des opportunités en termes d'innovations.	Des contraintes lourdes d'un point de vue technique et organisationnel qui demandent d'adapter l'ensemble du processus de production tout en garantissant les mêmes standards de qualité et de sécurité des produits.	Un déficit d'image à l'extérieur, tant auprès du monde professionnel que du grand public, aux attentes de plus en plus fortes sur l'origine des produits consommés.
Un levier d'anticipation de l'évolution de la réglementation plus contraignante, à l'échelle nationale et internationale.	Existence de freins que l'entreprise ne peut pas toujours lever, lorsqu'ils sont extérieurs à son activité (ex. de fournisseurs dépourvus de politique éco-responsable).	Une faille qui peut devenir un handicap concurrentiel.
Un facteur d'implication et de motivation des salariés de plus en plus sensibles aux questions écologiques	/	/

Les industriels ont pour objectifs d'accélérer leur transition écologique selon 4 axes en agissant sur différents niveaux de la chaîne de valeur comme le montre le tableau 7 ci-dessous. L'ensemble de ces quatre aspects sont détaillés ci-dessous.

Tableau 7: Les objectifs définis par les industriels pour accompagner leur transition écologique (248).

/		Niveaux de la chaîne de valeur concernés
Diminuer l'empreinte carbone	Réduire les émissions de gaz à effet de serre (qui proviennent surtout de la consommation énergétique et de chauffage)	Tous les niveaux
	S'approvisionner à 100% en électricité renouvelable	
	S'équiper d'une flotte automobile neutre en carbone pour la force de vente	
	Optimiser la fonction transport et logistique	
Réduire le risque chimique	Faire évoluer les outils industriels afin de limiter les émissions de polluants dans l'air	Fabrication
Limiter l'impact environnemental	Réduire la consommation d'eau lors de la production	
	Optimiser la gestion des déchets industriels en les réutilisant, recyclant ou revalorisant	
Améliorer le profil environnemental des produits	Préserver la biodiversité des espèces naturels à proximité des usines et sites de production	Tous les niveaux
	Concevoir des produits plus éco-responsables	
	Améliorer les caractéristiques des emballages	
	Promouvoir la recyclabilité des produits pour réduire les déchets	

L'information « diminuer l'empreinte carbone » du tableau 7 ci-dessus relève plus des ressources humaines pour mettre en place de ces politiques auprès des collaborateurs. Les trois autres aspects sont développés ci-dessous. Un aspect supplémentaire qui n'est pas abordé dans ce tableau 7 pour réduire l'empreinte carbone est la relocalisation d'une partie du parc industriel sur le territoire national.

i) Relocalisation de l'industrie pharmaceutique

La délocalisation des usines de production a été abordée dans la partie I. Cela entraîne une augmentation de la dépendance aux pays producteurs et à une augmentation de l'empreinte carbone importée.

En réaction à cela et à cause de la pandémie, le gouvernement français s'est doté d'une enveloppe de 850 millions € grâce à son plan de « France relance » et avec son appel à projets « Relocalisation » relocaliser la production de certains médicaments. De même, le leem propose dans son rapport « Nos [propositions](#) pour 2022 - construire ensemble notre futur en santé » (249) un objectif de participer à la réindustrialisation de ce secteur. Pour cela, le leem souhaite consolider le tissu industriel existant, renforcer la compétitivité des territoires, accompagner la transformation des emplois engagés par le secteur et offrir un cadre d'investissement attractif pour promouvoir une décarbonation du tissu industriel.

Le doliprane (paracétamol) est l'un des exemples avec la crise COVID-19 ou la réimplantation se ferait avec la société pharmaceutique Seqens et son usine en Isère. D'autres projets vont suivre comme Pierre Fabre qui investit 4,5 millions € pour rapatrier 2 principes actifs en oncologie et Servier investit 100 millions € dans sa filiale commercialisant le Daflon (250). Ce sont des molécules stratégiques pour la France et encore détenues par des laboratoires français. Ce tissu industriel déjà présent et respectant les normes environnementales est un atout pour la France qu'il convient de mettre à profit pour acquérir une indépendance de production, mais aussi de réduire l'empreinte carbone.

En revanche, ces usines relocalisées devront respecter des normes environnementales strictes ; qui sont inexistantes dans les pays producteurs tels que l'Asie. Par exemple, la réglementation ICPE couvre les rejets gazeux, liquides et solides. De plus, des certifications internationales existent, telles que la norme ISO 9000 (qualité) ou encore la norme 14001 (environnement) (251). Ce tissu industriel déjà présent et respectant les normes environnementales est un atout pour la France qu'il convient de mettre à profit pour acquérir une indépendance de production, mais aussi de réduire l'empreinte carbone.

Cependant d'après le PDG de Novasep Michel Spagno, il serait contreproductif de réinstaller ces usines implantées en Chine ou en Inde où la technologie est vieille et polluante. En effet, si de nouvelles normes s'imposent dans ces pays, il convient de se mettre à jour en changeant les machines, mais de ne pas relocaliser les usines en Europe. Cela représenterait un coût exorbitant.

ii) Écoconception

L'écoconception consiste à réduire l'impact écologique du médicament sur l'environnement en concevant ces derniers de manière plus écologique. Pour cela, plusieurs leviers existent pour impacter l'ensemble de la chaîne de valeur soit l'approvisionnement en matière première avec une relocalisation au niveau national soit repenser la fabrication du produit (dont la R&D).

Ainsi, il conviendrait d'investir dans les besoins d'intensification de procédés et de technologies plus modernes. De même, améliorer le procédé de chimie en continu en s'appuyant sur des réacteurs plus petits et permettant de coupler plusieurs étapes de synthèse permettrait aux usines d'être plus écologiques. Cela diminuerait les déchets, les émissions et l'apport en solvant [d'un facteur 5, les émissions polluantes dans l'air et l'eau. \(252\)](#)

Par exemple, le travail d'Anaïs Espinosa : [Vers le développement de composés pharmaceutiques durables : Caractérisation de la dégradation et évaluation écotoxicologique d'un analogue d'anticancéreux écoconçu](#) (253) montrent à travers une étude comparative que la conception d'un analogue écoconçu du méthotrexate (O-méthotrexate) garde non seulement cette même activité cytotoxique, mais aussi que la molécule serait mieux dégradée dans l'environnement à travers différents traitements de dégradation (photodégradation, boues des STEU) . Des études complémentaires sont quand même nécessaires notamment in silico pour valider les limitations qu'on peut être rencontrées pendant l'étude.

iii) L'emballage (primaire et secondaire)

L'amélioration des emballages de médicament est la solution la plus simple à mettre en place même si cela demande une modification de l'AMM et des nouveaux processus au niveau de la logistique. En effet, sur le long terme, cela permet de réaliser des économies d'échelle. Ainsi, les industriels axent leur politique sur une réduction du plastique issu du pétrole avec une augmentation de matières biosourcées issu du végétal. Les industries se sont tournées vers les emballages secondaires qu'il est plus facile de modifier avec par exemple des e-notices réduisant la consommation de papier.

Un autre exemple, pour diminuer l'utilisation du papier, est l'utilisation de la réalité augmentée par le laboratoire Horus Pharma pour communiquer des informations supplémentaires sur ses produits. Ce concept de réalité augmentée est développé par la société POSQA.

Il est également possible grâce à l'outil BEE développé par Adelphe, de modifier ses conditionnements primaires et secondaires. C'est le cas de Santalya (Sanofi) qui a pu en retirer le blister plastique entourant la seringue des vaccins et en le remplaçant par un étui en carton (254) comme le montre la figure 24 ci-dessous.



Figure 24: Nouveau conditionnement de la société Santalya (Sanofi) (254).

Cela a permis de baisser de 50 % le volume de conditionnement des vaccins et cela permet de ne plus utiliser des palettes en PVC et une meilleure optimisation de la palettisation. De plus, les actions mises en place ont permis une réorganisation des éléments présents dans le carton avec la suppression d'un élément de l'unité de vente consommateur (UVC) (254).

L'impact sur l'emballage UVC a vu son volume divisé par trois et un allègement de 15 % tout comme une meilleure recyclabilité potentielle du produit (254).

L'ensemble de cette démarche a permis une réduction de 25 % de l'indicateur « émission des GES » et 20 % de l'indicateur « épuisement des ressources non renouvelables » (254).

iv) Gestion des MNU

Concernant la gestion des MNU, la solution déjà existante et performante est Cyclamed en France pour les médicaments des particuliers. Les laboratoires pharmaceutiques ont en plus communiqué sur les emballages secondaires et les notices en apposant le logo Cyclamed et une incitation au tri.

Il existe également des solutions émanant des laboratoires. Par exemple, le laboratoire Abbott a mis en place en 2021 Easycollect, un programme de recyclage des capteurs de glycémie agréée par le ministère de la Transition écologique et le ministère de l'Économie. Ce programme est réalisé en plus que celui organisé par DASTRI. Le patient met ses capteurs usagés dans une enveloppe de collecte préaffranchie et commandée gratuitement sur Internet. Lorsque l'enveloppe contient 26 capteurs usagés, le patient l'envoie à une UVE de l'entreprise [Terra Nova Développement](#) pour que les composants métalliques soient extraits et recyclés (255).

Un autre exemple mis en place en décembre par le laboratoire Novo Nordisk est la mise en place du programme [Returpen](#), qui recycle des stylos injecteurs jetables. Ce programme est agréé par le ministère de la Transition écologique et le ministère de l'Économie. Le patient met son stylo usagé (sans l'aiguille) dans une enveloppe de collecte préaffranchie et commandée gratuitement sur Internet ou disponible en officine. Lorsque l'enveloppe contient 5 ou 15 stylos usagés selon la taille de l'enveloppe, ils sont envoyés pour être recyclés en France. Grâce à ce recyclage, Novo Nordisk espère optimiser un gain de CO₂ de 10,6 g par stylo recyclé en supprimant le transport des stylos jusqu'au Danemark.

De même, en Allemagne à Erlangen, le pharmacologue Markus Heinrich possède une vision différente du cycle de fin de vie des MNU et les considère comme des matières premières, car ces médicaments contiennent toujours le principe actif. À l'aide d'une technologie innovante, son équipe est capable de récupérer les composés actifs d'anciens médicaments. Pour cela, les composés sont dissous dans l'eau chaude et la récupération de ces molécules est supérieure à 99,99 % permettant de continuer la recherche notamment sur l'antibiorésistance (256).

En revanche, il est interdit de fabriquer de nouveaux médicaments, car la réglementation l'interdit et les procédés de purification ne permettent pas d'obtenir uniquement le principe actif. L'entreprise allemande [Dr. Pflieger](#) s'intéresse à ce procédé mis en place par le pharmacologue. En effet, cela permet de réaliser des économies dans la fabrication de ses 200 tonnes de médicaments produits annuellement, mais dont 1 à 3 % de production sont des rebuts de fabrication dont il est impossible de réutiliser. Ils doivent donc être incinérés, ce qui augmente ses coûts. L'entreprise espère qu'il sera possible dans un futur proche d'extraire les composés conformes à la pharmacopée européenne en vue de les réutiliser. (256)

Enfin, selon une [étude menée par la FDA en 2012 \(257\)](#), les médicaments conservés dans de bonnes conditions et étant périmés depuis peu ont toujours leurs activités curatives sans pour autant devenir toxiques. Une recommandation de [Schneider et al., 2019 \(258\)](#) pour limiter les MNU seraient que les industries pharmaceutiques réalisent ces études de stabilité et les publient pour que les professionnels de

santé puissent recommander la meilleure attitude au patient à adopter face à un médicament périmé depuis peu.

En reprenant l'ensemble des éléments cités ci-dessus, voici une liste d'exemples concrets figurant dans le tableau 8 que les laboratoires pharmaceutiques mettent en place.

Tableau 8: Exemples d'initiatives des laboratoires pour améliorer la performance environnementale de leurs activités industrielles (248).

Acteurs	Consommation d'énergie	Outils de production	Risque chimique	Réduction des déchets	Infrastructures
Merck	/	Mise en œuvre d'un nouvel équipement visant à limiter les concentrations de solvants dans l'atmosphère (en 2021)	Gestion de la station d'épuration du site de Meyzieu confiée à un prestataire afin notamment de réduire les déchets	Optimiser la gestion des déchets en réduisant leur élimination via le recyclage	/
Aguettant	/	Changement de technologie de l'équipement groupe froid pour réduire la consommation en eau	/	/	/
Sanofi	/	/	Elaboration d'un programme de protection de la biodiversité en partenariat avec les acteurs locaux pour les sites à proximité d'espaces naturels sensibles	/	/
Pierre Fabre	/	/	/	/	Cinq sites ont obtenu la certification HQE Bâtiment Durable
Chiesi	Tous les sites italiens de Chiesi sont alimentés à 100% en énergie renouvelables	/	/	/	/

De même, un élément qui n'a pas été développé dans cette sous-partie serait de repenser le transport et la logistique en utilisant une flotte de véhicule électrique par exemple.

À l'heure actuelle, cette démarche d'écoconception à grande échelle est compliquée à mettre en place pour l'approvisionnement des matières premières et la fabrication du produit, car cela reviendrait à repenser totalement la chaîne de production de médicaments alors que le contexte montre des signes de tension d'approvisionnement pour certaines molécules. Repenser ces deux aspects à l'heure actuelle peut augmenter encore plus ces tensions d'approvisionnement.

Néanmoins, les laboratoires pharmaceutiques commercialisant des antibiotiques sont obligés de prendre en compte l'écoconception dans sa globalité pour pallier le problème de l'antibiorésistance.

B) L'antibiotique fait de la résistance

Pour trouver de nouveaux traitements contre l'antibiorésistance, il convient aux industriels de repenser la R&D en y intégrant l'aspect écologique et se décentrer de la santé humaine et y apporter une approche plus globale. Ces notions sont abordées dans cette sous-partie.

a) Le concept de One Health

La mondialisation permet l'échange et l'interconnectivité plus rapide des populations et donc d'accroître la transmission des maladies. La pandémie de la COVID-19 a montré qu'une épidémie en Chine en décembre 2019 peut se transformer en pandémie mondiale en moins de trois mois.

Cette pandémie a permis de mettre en lumière le concept One Health. Ce concept n'est pas nouveau et selon [Morand et al., \(2020\)](#) (259) c'est en 2004 que la World Conservation Society (ONG internationales sur la biodiversité) mentionne le concept de One World One Health et énonce les douze principes de Manhattan. Ces principes sont une approche plus holistique pour prévenir les maladies épidémiques/épizootiques et maintenir une intégrité de l'écosystème au profil des humains et de la faune.

Ainsi, le 3e principe considère que la prise en compte de la santé animale est fondamentale pour la surveillance, la prévention et le contrôle sanitaire international en santé humaine. En effet, en effet, 75 % des maladies infectieuses sont d'origine animale et cela s'est démontré avec les épidémies de SRAS et Ebola ayant des effets dévastateurs sur l'homme.

Le 5e principe considère qu'il convient d'adopter des approches plus intégratives et proactives pour comprendre et établir des préventions des maladies infectieuses en y incluant toutes les interconnexions complexes qui existent entre les espèces dans leur écosystème.

Le nom One Health est ensuite repris en 2008 par l'OMS, par l'[Organisation mondiale de la santé animale](#) (OMSA) et l'Organisation pour l'alimentation et l'agriculture pour une collaboration tripartite. De nombreux sujets de recherche sont créés comme l'écotoxicologie et rejoignent au fur et à mesure un autre concept développé auparavant l'Ecohealth qui englobe la santé de l'environnement et des plantes. Le concept de One Health devient plus inclusif et moins anthropocentré. (259). Ce concept se résume comme le montre la figure 25 ci-dessous.

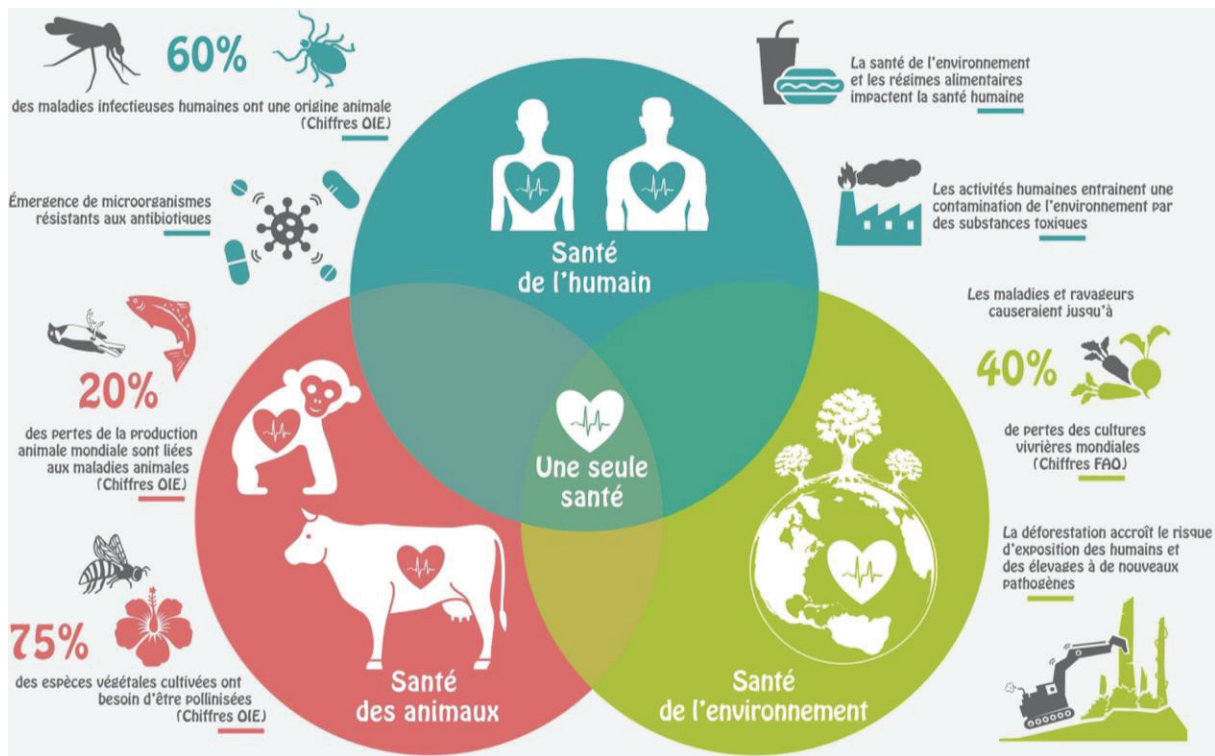


Figure 25: Le concept de One Health (260).

Ce concept est néanmoins marqué par son empreinte en infectiologie. Ainsi l'antibiorésistance est devenue un axe primordial permettant de relancer la R&D et de trouver de nouveaux traitements.

a) Repenser et relancer la R&D de l'antibiotique

Dans la deuxième partie sur l'antibiorésistance, nous avons mentionné que la majorité des laboratoires pharmaceutiques avaient fermé leurs unités de R&D de nouveaux antibiotiques pour se focaliser sur d'autres secteurs.

La tendance commence à s'inverser avec des programmes européens comme la Joint Programming Initiative on AMR (JPIAMR) qui débloquent plus de fonds publics pour la R&D dans les antibiotiques. Il y a également deux programmes (Biomedical Advanced Research & Development Agency (BARDA) et le Broad Spectrum Antimicrobials) aux États-Unis et le programme européen New Drugs For Bad Bugs (ND4BB) qui financent plus de 20 % des de la R&D de tous les antibiotiques en cours de dans le monde. (137)

De même, selon le rapport de l'ONG Access to Medicine Foundation, uniquement 17 laboratoires (ou filiales/start-ups) possédaient encore des unités de R&D pour sortir des nouveaux antibiotiques en 2021 (137).

Ainsi, parmi les 17 laboratoires, 8 effectuent plus de 92 projets de R&D sur des « agents pathogènes prioritaires » comme le mentionne la figure 26. Les 9 autres laboratoires sont des génériqueurs. L'intérêt de ces laboratoires est de pouvoir commercialiser les génériques dans les pays en développement. (137)

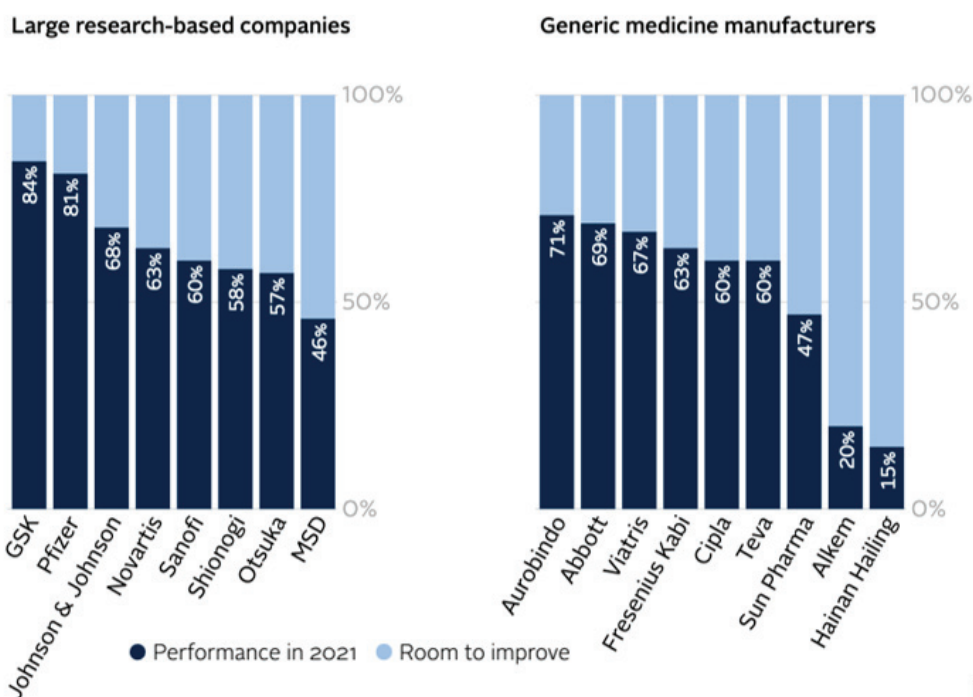


Figure 26: Laboratoires effectuant de la R&D et la commercialisation d'antibiotiques (137)¹⁰

GSK et Pfizer sont les leaders dans la recherche de médicaments princeps.

GSK possède le plus grand portefeuille de R&D avec 31 projets en cours dont la moitié sont des vaccins pour lutter contre l'antibiorésistance. Un tiers des produits ciblent des bactéries multirésistantes. De même, l'entreprise est également assez consciencieuse à la limite des rejets tout au long de la chaîne d'approvisionnement de ses fournisseurs. (137)

Pfizer a rattrapé en quelques années son retard en renforçant sa R&D sur les maladies infectieuses grâce à une de ses filiales Hospira, commercialisant une gamme d'antibiotiques à usage hospitalier. [Cette activité s'est également renforcée par le rachat en 2016 de l'activité d'AstraZeneca pour 1,5 milliard \\$ avec l'acquisition de Zinforo et Zavicefta \(2 produits associant 2 molécules et efficaces contre les bactéries résistantes aux carbapénèmes\).](#) (137)

Sanofi a mis en place un système de gestion de la santé, de la sécurité et de l'environnement (HSE) et un programme « Pharmaceuticals In the Environment ». Ces programmes comprennent des exigences environnementales destinées à minimiser l'impact des rejets d'antibactériens sur l'environnement.

La majorité des génériqueurs n'effectuent pas de R&D, mais pour pallier cela d'autres actions sont faites pour limiter l'antibiorésistance. Des efforts sont faits pour limiter la survente d'antimicrobiens et fixent des limites de rejet sur leurs sites de fabrication de leurs fournisseurs. Ils sont également plus présents dans les pays en développement, contrairement aux laboratoires princeps. (137)

Les leaders dans la commercialisation de génériques sont Aurobindo, Abbott et Viartis.

¹⁰ Le score des entreprises est évalué sur des paramètres qui sont pertinents pour leurs activités et ces scores sont ensuite convertis en pourcentage.

Aurobindo, le leader chez les génériques surveille et effectue des audits pour limiter les rejets de résidus sur ses sites de production et ceux de ses fournisseurs. Abbott préfère changer ses pratiques de ventes en limitant un excès de vente des produits et a testé pendant 3 mois un projet pilote pour changer les primes de performances de ses commerciaux en découplant les volumes.

Enfin, Viatrix (nouvelle entité par le regroupement de Mylan et Upjohn) et Abbott contrôlent également les résidus de bactéries présents dans les eaux usées de ses sites de production et introduisent de nouveaux contrats pour les fournisseurs d'IPA et de médicaments avec des clauses exigeant à leurs fournisseurs des normes environnementales liées aux bactéries multirésistantes. (137)

Il n'y a pas que les grands groupes pharmaceutiques effectuant de la R&D pour lutter contre l'antibiorésistance. Les startups le font également même si leurs moyens sont plus limités.

b) S'appuyer sur des startups innovantes

Les startups de biotechnologie peuvent effectuer la R&D grâce aux levées de fonds, mais ont des moyens plus limités pour la production à grande échelle. Ainsi, une stratégie des grands groupes est donc d'acheter ou réaliser des partenariats avec ces startups pour augmenter le développement de nouveaux traitements.

De même, le gouvernement français a lancé en janvier 2022, un programme prioritaire de recherche sur l'antibiorésistance d'un montant de 40 millions €. En effet, les recherches au sein des universités et programmes de recherche publics peuvent aboutir à des créations de startups incubées et accélérées dans les SATT.

Par exemple, à Lyon, la startup [Nosopharm](#) s'efforce de sortir de nouveaux antibiotiques issus de deux bactéries *Photorhabdus* et *Xenorhabdus*. Leurs traitements *first in-class* issus de ces bactéries sont encore à la phase de R&D. (261)

De surcroît, des thérapies alternatives voient le jour comme la [phagothérapie](#) consistant à utiliser des [bactériophages](#) qui sont des virus (ou aussi appelés phages) pouvant détruire les bactéries résistantes dans le corps. (262). Cette technique résulte de la découverte en 1917 de Félix Herelle à l'Institut Pasteur. Le seul pays où cette solution est commercialisée est la Géorgie.

Des thérapies humaines et animales sont en cours d'études dans le monde, en France et notamment aux [HCL](#). La startup la plus avancée dans le domaine en France s'appelle [Pherecydes Pharma](#) dans la médecine humaine et [Vétophage](#) (startup lyonnaise) dans la santé animale.

Cependant, de nombreux obstacles sont encore à surmonter, car la législation européenne et française n'est pas à jour sur le sujet. La législation belge étant la plus avancée dans le domaine avec le référencement de cette thérapie dans sa pharmacopée. Les problèmes majeurs sont le référencement du laboratoire auprès des instances de santé, le problème de brevetabilité des solutions contenant les phages, car étant des espèces vivantes cela pose un problème.

Ce regain de R&D pour trouver de nouveaux anti-infectieux est une source d'espoir pour lutter contre l'antibiorésistance. Mais pour que ces traitements soient efficaces, il convient également d'éduquer les professionnels de santé et les patients à une modération de l'utilisation des médicaments et à une meilleure gestion de leur MNU.

C) Impliquer les professionnels de santé et consommateurs pour une consommation plus raisonnées des médicaments

Cette sous-partie montre les différents moyens possibles pour éduquer les patients et le professionnel de santé à mieux gérer leur consommation de médicament et leur stock de MNU.

a) Sensibiliser les professionnels de santé

La consommation d'un médicament résulte de manière générale d'un acte médical. Pour cela, les professionnels de santé sont des atouts essentiels pour éduquer les patients et leur faire prendre conscience que la consommation de médicament a un impact sur notre écosystème.

Ainsi, les médecins peuvent influencer directement sur l'éducation du patient en prescrivant moins des médicaments, réaliser plus de prévention primaire, secondaire, etc.

Comme le mentionne l'article de [Schneider et al., 2019](#) (258) le médecin peut et doit réaliser une véritable discussion avec le patient pour connaître les médicaments qu'il a chez lui et voir s'ils peuvent être utilisés dans le cadre de sa consultation et de la pathologie pour laquelle il est venu. Par exemple, pour des pathologies chroniques avec une ordonnance de 6 à 12 mois, il est nécessaire de réaliser une stratégie de délivrance des médicaments entre le patient et le pharmacien pour éviter d'avoir des médicaments en trop si la pathologie disparaît avant la fin de la validité de l'ordonnance.

Le médecin peut également lui-même adopter des comportements plus écologiques en réalisant l'écoprescription. Cette tendance plus écoresponsable a pour origine une discipline qui est à l'intersection entre la chimie, la toxicologie et l'écologie : l'[écotoxicologie](#). Cette branche de la toxicologie s'intéresse au devenir des molécules issues des activités humaines dans l'écosystème allant de la cellule à l'organisme entier à la suite de l'exposition de cette molécule. L'écotoxicologie va encore plus loin puisqu'elle s'intéresse également à la relation des organismes entre eux.(263)

Ainsi, un [travail réalisé en 2016 dans la région de Stockholm](#) (264) permet aux médecins de connaître l'impact environnemental de nombreuses molécules et de prescrire des médicaments avec un impact environnemental moindre, mais à efficacité thérapeutique équivalente. Ce travail prend en compte 3 paramètres :

- La persistance de la molécule à rester dans le milieu aquatique,
- La bioaccumulation dans les tissus adipeux de la faune,
- Et la toxicité potentielle des organismes aquatiques.

Chaque paramètre est noté de 0 ou 3 (sauf le dernier paramètre pouvant obtenir les valeurs intermédiaires entre 0 et 3) définit par le résultat du rapport de la substance dans les systèmes d'eau suédois et la PNEC. Le score total varie de 0 à 9, 9 étant le plus nocif pour l'environnement (264).

En se basant sur ces travaux, une étude prospective multicentrique et comparative [sur l'écoprescription a été réalisée dans le bassin de Remiremont](#) (265) en France. L'ensemble de la population du bassin a été averti de l'étude par des flyers, différents moyens de communication et par les professionnels de santé formés à l'écoprescription et au MNU. Les vétérinaires faisaient également partie de l'étude pour sensibiliser les agriculteurs aux MNU vétérinaires et à un usage vertueux des médicaments.

Le médicament de cette étude d'écoprescription était la prescription de la desloratadine moins écotoxique que d'autres antihistaminiques. Pour la médecine vétérinaire, la molécule à étudier était l'ivermectine. Pendant les 4 ans de l'étude, il a été montré dans la région une chute de la détection d'antihistaminique dans les STEU et une augmentation des ventes de desloratadine grâce aux données fournies par la caisse primaire d'assurance maladie des Vosges (265).

Pour l'ivermectine, les résultats sont plus discutables du fait de l'utilisation de cette molécule en médecine humaine et une absence des résultats des prélèvements même s'il est mentionné l'absence de cette molécule dans les STEU (265).

Les résultats de cette étude ont démontré que par des informations fiables qu'il est possible de changer le comportement des praticiens et qu'en retour la population est réceptive à cette démarche (265).

Cette étude a également permis au pharmacien d'éduquer le patient sur le retour des MNU pour éviter que les médicaments se retrouvent dans la nature.

b) Tendances au sein des officines

Le pharmacien, grâce à son contrôle sur la délivrance des médicaments, peut également influencer le patient dans sa démarche de gestion des MNU. Ainsi, une étude de Cyclamed montre que les officinaux (sur 250 pharmaciens titulaires interrogés) considèrent qu'un quart des patients sont sensibilisés au retour des MNU et 90 % des pharmaciens considèrent que la sensibilisation est efficace auprès des patients. De même, 71 % des pharmaciens interrogés considèrent que le dispositif mis en place par Cyclamed est indispensable (266).

De plus, les motivations des pharmaciens à communiquer sur le dispositif s'élèvent à 90 % pour la protection de l'environnement, 89 % pour éviter les risques de pollution des eaux souterraines ou de surface (266).

Mais le rôle du pharmacien ne s'arrête pas là, il est possible d'orienter son officine sur des offres et prestations plus écologiques ou médicaments écoconçus.

Selon une enquête réalisée en 2021 par [Pharma Système Qualité](#) (267), 91 % des Français (sur un échantillon représentatif de 25 000 clients fréquentant des pharmacies engagées dans une démarche qualité avec l'entreprise) sont sensibles à l'engagement de leur officine dans une démarche écoresponsable.

De plus, une [enquête de Pharmed'Insight](#) (268) réalisée en 2019 auprès de 5000 pharmacies, $\frac{3}{4}$ d'entre elles avaient le sentiment d'agir en faveur du développement durable et 77 % étaient prêtes à s'y engager plus fortement.

Toutefois, lorsqu'une officine souhaite être plus écoresponsable, elle se retrouve rapidement confrontée à des limites dues au monopole des produits pharmaceutiques vendus par les laboratoires pharmaceutiques dont elle est tributaire. Elle peut pourtant en sortir avec des produits over the counter (OTC) qui ne répondent pas forcément à ce monopole lui permettant ainsi de se réinventer ou développer des concepts de « pharmacie naturelle ».

En revanche, être une pharmacie écoresponsable est différent d'une « pharmacie naturelle ». Une pharmacie naturelle commercialise des gammes de produits naturels ou labellisés bio, choisissent des marques respectueuses de l'environnement, qui prennent des marques propres de leur groupement pharmaceutique et surfent sur de nouveaux concepts.

À l'inverse, une pharmacie écoresponsable va plus loin dans la transition écologique. Elle élabore une politique d'achats écoresponsable, elle réorganise son point de vente avec du mobilier écologique par exemple. Elle déploie également, une politique zéro déchet, de tri et de recyclage avec des filières de collecte et œuvre pour un environnement de travail de qualité et plus écologique grâce à des dépenses d'énergies moindres.

Ce développement d'écoresponsable passe par plusieurs grands axes :

- Des achats responsables

Avec une spécialisation dans les produits « naturels » comme l'aromathérapie, la phytothérapie, des maquillages ou dermocosmétiques bio.

L'offre en vrac pour les tisanes et les produits d'hygiène est couramment proposée par les officines et permet d'être cohérente avec les nouvelles tendances des patients et améliore l'image de la pharmacie.

- Le tri/recyclage/économie d'énergies

Les cartons représentent 70 % des déchets en officine due aux livraisons de produits par les grossistes répartiteurs ou les commandes directes au laboratoire (248). Certaines pharmacies demandent aux grossistes de passer une charte pour une logistique plus écologique. Certaines pharmacies s'appuient sur des prestataires extérieurs pour obtenir un label THQSE proposé par l'agence de conseil [Primum Non Nocere](#)

- Le besoin d'accompagnement et de formation

D'après le paragraphe précédent, l'agence Primum Non Nocere est spécialisée dans le développement durable.

TerraCycle est une entreprise spécialisée dans la gestion des déchets difficilement recyclables. Certaines enseignes de pharmacies proposent des points de collectes dans les pharmacies adhérentes. Les pharmacies participantes gagnent ainsi des points TerraCycle convertibles en dons au profit d'associations.

Transipharm propose des sessions de formation RSE et de développement durable en officine.

- L'agencement des officines avec [Mobil Wood](#) proposant des meubles 100 % fabriqués et assemblés en France et utilisant des bois certifiés PEFC.

Cependant, pour qu'une pharmacie devienne écoresponsable, cette dernière doit tenir compte des nouvelles attentes des consommateurs tout en les fidélisant aux valeurs que la pharmacie souhaite atteindre. En effet, elle soutient une cause à fort impact social, réalise des économies sur le fonctionnement de la pharmacie. Cela participe à améliorer son image en se différenciant par rapport à la concurrence.

Il est à noter que cela demande un investissement important de la part du pharmacien pour former l'équipe et gérer la nouvelle politique de la pharmacie. Il faut également trouver du temps pour les formations alors qu'une crise du personnel a lieu. De plus, la rentabilité n'est pas immédiate d'autant plus qu'un surcoût est estimé à cause de la demande de formation pour cette nouvelle stratégie. (248)

Enfin, des groupements pharmaceutiques poussent le concept à l'extrême comme Anton & Willem qui est la seule enseigne à exclure tous les produits de parapharmacie non naturels.

Le tableau 9 ci-dessous fait un état des lieux des enseignes de pharmacies se tournant vers une démarche écoresponsable.

Tableau 9: Positionnement des enseignes de pharmacies engagées dans une démarche écoresponsable (248)

Enseignes	Référencement de gammes dites naturelles	Commercialisation de marques propres	Agencement de corners destinés à la naturalité	Concept global excluant les gammes non naturelles	Recyclage de produits périmés (hors filières de collecte classiques)	Autres services
Anton & Willem				✓		
Pharm O'naturel	✓	✓	✓		A l'étude	
Médiprix	✓	✓	✓		✓	Véhicule électriques pour la livraison à domicile
Pharmabest	✓	✓			✓	
Well & Well	✓	✓	✓			Offre de cosmétiques sur mesure
Boticinal	✓	✓			✓	
Pharmactiv	✓	✓	✓			
Hello Pharmacie	✓	✓	✓			
Aprium Pharmacie	✓	✓				
Univers Pharmacie	✓	✓				
Apothical	✓	✓	✓			
Elsie Santé	✓	✓	✓			
Le Gall Santé Services	✓	✓				
Pharmacie Lafayette	✓	✓				
Pharmacie Référence (PHR)			✓			

Les patients deviennent de plus en plus impliqués dans leur santé grâce à l'ensemble des informations qu'ils peuvent avoir à leurs dispositions sur Internet. Il est néanmoins nécessaire de les éduquer à une démarche plus écoresponsable.

c) Éducation et implication de la population

La population étant les consommateurs finaux des médicaments, il est important de les sensibiliser à l'utilisation des médicaments ainsi que leur gestion des MNU.

Le patient peut en premier lieu adopter un geste simple qui est d'avoir un seul médecin référent et une unique pharmacie évitant ainsi le manque d'information ou des informations multiples pouvant altérer la qualité de l'information et augmentant les prescriptions.

De même, les industries pharmaceutiques ou les éco-organismes comme Cyclamed peuvent communiquer à travers des spots publicitaires à la radio, télévision, Internet, etc. Ils peuvent aussi réaliser des campagnes de sensibilisation ou des enquêtes pour connaître l'étendue des connaissances et ainsi prendre les mesures nécessaires. L'état peut également être impliqué en organisant des journées de sensibilisation au tri, au bon usage des antibiotiques, etc.

Ainsi, concernant les MNU, [l'étude mandatée par Cyclamed \(269\)](#), montre que 9 Français sur 10 soit 87 % déclarent rapporter leurs MNU en pharmacie dont 51 % qui le font systématiquement. Parmi la population, ce sont ceux âgés de plus de 65 ans qui les rapportent le plus, soit 93 %. La préservation de l'environnement est la motivation majeure avec 38 % pour les personnes interrogées et 14 % le font pour assurer la sécurité sanitaire (269).

Enfin, l'éducation du patient ou de la population peut également passer par des associations réalisant des actions écologiques comme [Surfrider](#). C'est une association de surfeur européenne en collaboration avec une équipe de l'Ifremer et du CNRS de Bordeaux qui a réalisé le projet CURL. Dix surfeurs sont équipés d'un capteur passif fixé au mollet permettant de détecter des éléments chimiques comme les métaux et résidus de médicaments dans les eaux de littorale Française.

Le but étant de collecter, analyser, informer le grand public et alerter les décideurs sur les risques environnementaux et sanitaires tout en mettant en place des actions.

Les solutions présentées pour éduquer les patients et les professionnels ne sont pas exhaustives et il en existe de nombreuses autres. Elles répondent néanmoins aux problèmes exposés dans les trois parties précédentes. Néanmoins, même en réalisant l'ensemble de ces gestes écoresponsable cité dans le A, B et C de la partie IV, l'émission de résidus de médicaments sera toujours présente. Il convient donc également d'améliorer les stations d'épurations pour réduire encore plus l'impact des médicaments.

D) Les nouvelles générations de stations d'épuration des eaux usées des stations de potabilisation

Cette partie développe les méthodologies mises à dispositions des laboratoires souhaitant qualifier et quantifier les résidus de médicaments ainsi que les nouvelles technologies pour abattre plus efficacement les résidus de médicaments dans les eaux des STEU ou dans les stations de potabilisation.

a) Les référentiels pour quantifier et qualifier les résidus de médicaments

Des solutions existent pour quantifier et qualifier les médicaments dans les eaux. Aquaref produit des documents parvenant à un niveau de validation et de consensus suffisant pour que ces documents soient utilisés comme document de référence par les laboratoires d'analyses.

Ces documents concernent (270) :

- Les [guides techniques de chimie](#) regroupant « les recommandations techniques d'AQUAREF pour la réalisation des opérations d'échantillonnage et/ou d'analyse dans le cadre de la surveillance chimique des milieux aquatiques ou des rejets aqueux industriels et urbains. Ces recommandations visent la qualité des données et l'harmonisation des pratiques au niveau français. »
- Les guides techniques d'hydrobiologies,
- Des mémos techniques
- Les [fiches méthodes](#) servent pour les prélèvements ou analyses. De nombreuses fiches méthodes sont disponibles pour de nombreuses substances et notamment pour les résidus de médicaments :
 - [Néonicotinoïdes, macrolides, mercaptodiméthur, oxadiazon et diclofénac](#) (Méthode d'analyse dans les eaux brutes)
 - [Psychotropes et anti-inflammatoires non stéroïdiens](#) (méthode d'analyse dans l'eau en phase dissoute)
 - [Composés pharmaceutiques. Méthode d'analyse dans les eaux — Phase dissoute](#)
 - [Bêtabloquants. Méthode d'analyse dans les eaux — Phase dissoute](#)
 - [Hormones estrogéniques. Méthode d'analyse dans l'eau — Phase dissoute](#)

En plus de ces documents, permettant d'avoir une méthodologie et une harmonisation des pratiques de qualification et de quantification des micropolluants médicamenteux, ces méthodes permettront d'adopter les meilleures technologies dans STEU et les stations de potabilisation pour abattre en plus grandes quantités les résidus de médicaments

b) Techniques permettant d'augmenter l'abattement des résidus de médicament

Cette pollution chimique n'étant que très récemment qualifiée et quantifiée, très peu de STEU en France et dans les pays étrangers sont équipées pour traiter les micropolluants médicamenteux de l'ordre du microgramme ou du nanogramme.

Il existe pourtant des technologies permettant de réduire cette pollution. Pour le traitement des eaux usées, il existe : (271) (272)

i) Filtration sur media :

Cette technique peut être utilisée en prétraitement pour éliminer des résidus en suspension ou être utilisée pour éliminer directement certains micropolluants précipités préalablement traités en amont par d'autres techniques. Selon la finesse de filtration, il existe différents média de filtration : sable (de 100 μm à 1 mm), anthracite (de 100 μm à 1 mm) ou diatomées (de 1 μm à 50 μm) (272). Le choix du filtre permettra d'optimiser le cycle de lavage et/ou de décolmatage. L'ajout de minéraux comme les sels de fer ou d'aluminium, coagulants et floculants organiques peut permettre d'améliorer la performance de la filtration. La vitesse de filtration est différente selon le média choisi, de la qualité de l'eau traitée et de l'objectif qualitatif recherché.

ii) Filtration membranaire :

Les membranes sont des barrières physiques à base de céramique ou de polymères organiques. Il existe différentes tailles de membranes : les membranes de microfiltration (taille de pore proche de 0,1 μm), d'ultrafiltration (0,01 μm), de nanofiltration (1 nm) et d'osmose inverse (membrane dense) (272). La capacité de traitement varie selon la taille de la clarification pour les membranes de microfiltration, à la désinfection de l'eau pour les membranes d'ultrafiltration.

Les deux premières membranes sont utilisées en basse pression de l'ordre du bar et sont creuses alors que les deux dernières membranes sont utilisées avec des pressions de l'ordre de plusieurs dizaines de bars avec une géométrie spiralée.

Les membranes basse pression sont plus économes en énergie, la maîtrise et l'optimisation de leur procédé de fonctionnement leur permettent de fonctionner plus longtemps. Ces membranes peuvent être combinées avec du charbon actif en poudre ou en grain. Cela réduit le coût énergétique par rapport aux membranes hautes pressions qui pourtant peuvent sélectionner des molécules de l'ordre de 500 Daltons voire moins.

iii) Charbon actif :

Le charbon actif possède une grande surface spécifique et peut absorber de grandes quantités de polluants organiques, des molécules hydrophobes, des hormones, pesticides ou encore perturbateurs endocriniens dissous dans l'eau. Il se présente sous forme de poudre pour retenir l'ensemble des molécules citées ci-dessus. Selon la forme du charbon et de sa concentration, cela déterminera son efficacité de traitement. Cette technologie est déjà employée pour la fabrication de l'eau potable.

iv) Ozonation :

Le gaz ozoné est injecté dans l'eau sous forme de fines bulles grâce à un diffuseur poreux immergé au fond de la cuve où se trouve l'eau. Une oxydation chimique des composés organiques a lieu en phase aqueuse et se fait de 2 manières :

- Par une oxydation directe qui est sélective et qui concerne majoritairement des composés aromatiques, les phénols, les composés soufrés, les molécules ayant de doubles liaisons carbone et les amines.
- Par une oxydation indirecte par l'intermédiaire de radicaux hydroxyles non sélectifs ayant un pouvoir oxydant fort. Cette oxydation peut dégrader tous les types de molécules et même celles minéralisées.

Pour le traitement des eaux usées, les deux oxydations ont lieu simultanément.

L'ozonation est un procédé assez efficace pour les résidus de médicaments par exemple, une dose d'ozonation minimale c'est-à-dire < 5 mg/L pendant moins de trois minutes permet de réduire la concentration de 98 % de bêtabloquants et résidus de médicaments (272).

Il est également possible d'associer l'ozone avec d'autres technologies comme le peroxyde d'hydrogène ou les UV pour que les molécules réagissent mieux avec l'ozone.

v) Réacteurs à lampes UV (mercure à basse ou moyenne pression) :

Ces lampes sont biocides. En fonction de la pression utilisée, elles seront monochromes ou polychromes autour d'une longueur d'onde de 254 nm. Les micropolluants sont dégradés :

- Par photolyse avec une dégradation des groupements aromatiques ayant de doubles et triples liaisons.
- Par oxydation avancée avec des oxydants ou catalyseurs (oxyde de titane, ozone, peroxyde d'hydrogène) créant des radicaux libres très réactifs et éliminant par la suite les micropolluants par oxydation radicalaire.

vi) Chloration : Chlore gazeux, dioxyde de chlore et hypochlorites

Ces produits sont utilisés comme oxydants et désinfectants rémanents. Ces derniers sont précipitants et sont éliminés par une filtration sur média.

[La Suisse a par exemple décidé de moderniser ses 120 STEU d'ici 2035 pour avoir un abattement de 80 % des micropolluants en utilisant deux méthodes décrites ci-dessus : l'ozonation couplée avec du charbon actif \(273\).](#)

Enfin, des solutions sont amenées à arriver dans les prochaines années en France avec une amélioration des STEU pour produire des eaux de grande qualité. C'est par exemple le cas du [programme Jourdain de Vendée eau](#) en s'appuyant sur les différentes techniques disponibles ci-dessus pour améliorer la filtration des résidus de médicament (274). Ce projet vise à réutiliser les eaux usées pour l'agriculture pour pallier le manque d'eau à cause des sécheresses excessives.

Les usines de potabilisation utilisent déjà ce genre de technologie étant donné qu'elle sera pour un usage humain. Il est cependant possible d'augmenter le rendement de la qualité de cette eau en couplant plusieurs technologies.

Les solutions présentées ne sont pas exhaustives et il en existe de nombreuses autres. Par exemple, il existe des techniques de purification des eaux usées basées sur des méthodes naturelles comme la phytoremédiation. Cette technique consiste à utiliser des plantes comme des algues ou des roseaux pour dépolluer les eaux usées de certains résidus de médicaments.

Elles répondent néanmoins aux problèmes exposés dans les trois parties précédentes. Ces solutions sont les plus plausibles à mettre en place même si cela demande du temps et des investissements. Pourtant cela est nécessaire pour réduire les micropolluants pharmaceutiques et les conséquences qui peuvent en découler.

Si l'ensemble des différents acteurs appliquent les solutions décrites dans cette partie, en modifiant et rendant plus écologique l'ensemble de la chaîne de production des médicaments, que les professionnels de santé éduquent les patients aux bons gestes à adopter et que les STEU soient mises aux normes, l'impact des résidus de médicament serait moindre sur notre écosystème. Il est important de prendre ce problème de résidus de médicament dans sa globalité en réalisant cependant chacun à son échelle des actions individuelles. Cet effet cumulé d'actions individuelles pourra aboutir à un résultat collectif. Il est encore temps d'agir et si on commençait maintenant ?

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

THÈSE SOUTENUE PAR : M.DELANNOY Adrien

Le but de cette thèse bibliographique est de connaître l'impact environnemental du cycle de vie du médicament sur notre écosystème. Des solutions et concepts émergents sont également évoqués pour rendre l'industrie et le système de santé plus respectueux de l'environnement.

La consommation des médicaments humains ou vétérinaires génère des résidus dans les sols et les eaux usées que les stations d'épuration ne sont pas en mesure d'éliminer totalement. Ils sont ensuite retrouvés dans notre écosystème et cela peut entraîner des conséquences sur la faune et la flore. Ils peuvent se retrouver à l'état de traces dans l'eau de consommation.

Les résidus d'antibiotiques peuvent favoriser l'émergence de l'antibiorésistance. La surconsommation et le mésusage des antibiotiques en sont aussi en partie responsables. Enfin, le mésusage des médicaments et la non-observance des traitements entraînent un gisement important de médicaments non utilisés.

Nous évoquons également le bilan carbone de l'industrie pharmaceutique (émission CO₂ et CH₄) responsable du réchauffement climatique qui se répartit souvent par bilan carbone sur notre territoire et bilan carbone importé (synthèse du principe actif et transport)

Cependant, le secteur pharmaceutique n'est pas le seul responsable de cette pollution atmosphérique et d'autres secteurs sont plus émetteurs que le secteur pharmaceutique.

Face à l'urgence climatique et la prise de conscience collective, les gouvernements émettent des lois pour quantifier ces émissions.

Les industries pharmaceutiques tendent à réaliser des diminutions de leurs émissions en qualifiant et quantifiant ces émissions.

La pollution chimique résultant des rejets de production et notamment ceux des antibiotiques dans les eaux est beaucoup plus importante dans ces pays (Inde, Chine...). Cependant, le cadre législatif actuel est insuffisant pour limiter ces rejets.

Pour limiter d'autres rejets que ceux issus de la production, les médicaments non utilisés sont pris en charge par différents acteurs aux États-Unis et en Europe. En France, c'est l'éco-organisme Cyclamed qui est chargé de détruire les médicaments non utilisés par valorisation énergétique. Il existe également des startups qui agissent en amont pour réduire le gisement des médicaments non utilisés. De même, le cadre législatif de l'Europe oblige la destruction des médicaments non utilisés par valorisation énergétique.

Elle impose également des mesures à l'industrie agroalimentaire en interdisant de donner systématiquement des antibiotiques aux animaux d'élevages. Un regain d'activité est également réalisé par les laboratoires pharmaceutiques pour trouver de nouveaux anti-infectieux.

Enfin, adopter une approche plus large de la santé en y incluant la santé animale et végétale (One Health), permet de mieux appréhender les futures pandémies et de trouver de nouveaux traitements déjà présents dans la nature. La phagothérapie est l'une des solutions pour lutter contre l'antibiorésistance. Les industries du médicament peuvent également adopter une autre approche en repensant entièrement leur chaîne de valeur en y incluant un volet d'écotoxicologie et en concevant des médicaments écoconçus (chimie verte...).

Les solutions ne se limitent pas qu'aux industriels. Les acteurs de santé, grâce à l'écoprescription, peuvent prescrire une molécule à équivalence thérapeutique et moins nocive pour l'environnement. Les pharmaciens peuvent proposer des gammes de produits pharmaceutiques plus écologiques et éduquer le patient.

Pour finir, l'implémentation de nouvelles techniques au sein des stations d'épurations des eaux usées ou de potabilisation permet d'éliminer davantage de résidus et de rendre les eaux plus propres.

Avec l'ensemble de ces solutions, il est possible de rendre la santé plus respectueuse de l'environnement, mais il convient d'y mettre les moyens nécessaires pour que cette transition de santé polluante à une santé verte ne se transforme pas en écologie punitive et au détriment des patients.

Les établissements de santé n'ont pas été abordés dans cette thèse, mais il serait intéressant d'étudier l'impact carbone et les rejets de micropolluants de ces établissements. Il est possible de trouver en annexes quelques pistes de réflexion sur le sujet.

De même, les traitements issus des biotechnologies, les bactériophages peuvent être des sujets intéressants à étudier au niveau de l'impact environnemental sur notre écosystème.

Cette thèse a été imprimée à partir de papier recyclé pour limiter l'impact écologique.

La Présidente de la thèse,

Nom : Nora Moumjid

Signature :



Vu et permis d'imprimer, Lyon, le 21 FEV 2023
Vu, le Directeur de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et
Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,

Professeur C. DUSSART



Annexes :

Annexe 1 : Comment mesurer l'impact carbone ?

Comment mesurer l'impact Carbone ou les émissions de CO₂ pour un secteur particulier ?

Tout d'abord pour mesurer l'impact carbone, il convient de définir les gaz qui sont mesurés. Cinq types de gaz sont naturellement présents dans l'atmosphère. Cependant, en se limitant uniquement à l'impact humain, on ne prend pas en compte la vapeur d'eau.

- La **vapeur d'eau** (H₂O) ;
- Le **dioxyde de carbone** (CO₂) responsable à hauteur de 65 % des émissions

Ces deux gaz existent naturellement depuis la création de la terre et une régulation se fait de manière que les concentrations restent les mêmes. Cette régulation se fait par la pluie pour H₂O et par la photosynthèse pour le CO₂. Puis nous avons ces trois gaz aussi naturellement présents, mais auxquels l'homme impacte directement avec ses différentes activités.

- Le **méthane** (CH₄) : 15 % ;
- Le **protoxyde d'azote** (N₂O) : 5 % ;
- L'**ozone** (O₃) : 10 %.

Enfin, nous avons les gaz industriels avec les **halocarbures**. Ils sont obtenus en remplaçant une molécule d'hydrocarbure par un halogène. Ces gaz sont responsables d'un peu moins de 10 % de l'effet de serre.

L'élimination de ces gaz varie de 12 ans pour le méthane, de 100 ans pour le CO₂, 120 ans pour l'azote et plus de 50 000 ans pour les halocarbures. (275) (276)

En France, l'agence responsable de mesurer l'impact des gaz à effets de serre est l'ADEME (établissement public à caractère industriel et commercial français créé en 1991). Pour mesurer les émissions de gaz à effets de serre d'une entreprise, on se base sur un [Bilan d'émission des gaz à effet de serre \(GES\) \(aussi appelé bilan carbone par abus de langage¹¹\) qui est « une évaluation de la quantité de GES émise \(ou captée\) dans l'atmosphère sur une année par les activités d'une organisation ou d'un territoire](#). Les émissions de l'entité sont ordonnées selon des catégories prédéfinies appelées "postes". Ce classement permet d'identifier les postes d'émissions où la contrainte carbone est la plus forte. C'est sur ces postes que doivent porter les stratégies énergétiques et environnementales de l'entité réalisant son bilan pour réduire ses émissions. » (275)

Il existe différents types d'émissions réparties en différents postes (différents selon la méthodologie proposée) permettant de voir où la consommation est la plus forte. (277)

¹¹ Le "bilan carbone" renvoie une méthodologie de quantification des émissions de GES pour les organisations recommandées par l'ADEME, appelée Bilan Carbone® qui est coordonnée et diffusée par l'Association Bilan Carbone.

Tableau 10: Les 3 périmètres du bilan GES (277)

Catégories d'émissions	n°	Postes
Périmètre 1 / Émissions directes de GES	1	Émissions directes des sources fixes de combustion
	2	Émissions directes des sources mobiles à moteur thermique
	3	Émissions directes des procédés hors énergie
	4	Émissions directes fugitives
	5	Émissions directes issues de la biomasse (sols et forêts)
Périmètre 2 / Émissions indirectes associées à l'énergie	6	Émissions indirectes liées à la consommation d'électricité
	7	Émissions indirectes liées à la consommation de vapeur, chaleur ou froid
Périmètre 3 / Autres émissions indirectes de GES	8	Émissions liées à l'énergie non incluse dans les catégories "émissions directes de GES" et "émissions de GES à énergie indirectes"
	9	Achat de produits et de services
	10	Immobilisation de biens
	11	Déchets
	12	Transport de marchandises amont
	13	Déplacements professionnels
	14	Actifs en leasing amont
	15	Investissements
	16	Transport des visiteurs et des clients
	17	Transport des marchandises aval
	18	Utilisation des produits vendus
	19	Fin des produits vendus
	20	Franchise aval
	21	Leasing aval
	22	Déplacement domicile travail
	23	Autres émissions indirectes

Dans notre cas, nous nous intéressons aux émissions d'une organisation (les entreprises, les établissements publics et les collectivités territoriales).

Puis, en prenant l'ensemble ou une partie de ces postes, il est possible d'effectuer différents calculs (GHG Protocol est la plus répandue), décrits dans le tableau 10 pour mesurer ses GES :

Tableau 11: Les différentes méthodes de calculs pour mesurer les émissions carbone (277)

	Méthode réglementaire	ISO 14064-1	Bilan Carbone©	GHG Protocol
Origine	France Article 75 - Loi ENE	Norme internationale ISO	France Association Bilan Carbone	USA - développée par le WBCSD et WRI
Date	2011	2018	2004	1998
Spécificités	Couvre les périmètres 1 et 2. Méthode complémentaire dédiée aux collectivités (patrimoines et compétences)	Principes généraux s'appliquant à l'ensemble des méthodes. Couvre l'ensemble des périmètres	Couvre l'ensemble des périmètres. Méthodes disponibles pour les entreprises, les établissements publics, les collectivités (Patrimoine et compétences) et les territoires.	Couvre l'ensemble des périmètres depuis 2014, méthode disponible pour les territoires (Global Protocol for community).

Pour réaliser un bilan GES d'une entreprise, il convient de définir 3 critères :

- 1) Les principales **étapes** d'un bilan, à savoir comment le préparer, collecter les données d'activités, les calculer, etc.

Il est possible de récupérer les données d'activités de différentes manières :

- Approche ascendante ou *bottom-up* : récupérer des données de terrains ou microéconomiques. Pour cette approche, il existe encore 3 catégories de données.
 - Les données de terrain granulaires
 - Les données de terrain pré-agrégées
 - Les données d'activités déduites à partir d'autres données terrain
- Approche descendante ou *top-down* : récupérer des données macroéconomiques
- Une approche hybride combinant les deux approches décrites ci-dessus.

- 2) Quels périmètres à prendre en compte ? Pour cela, il faut prendre en compte :

- Le périmètre organisationnel (quelles installations sont concernées par l'étude ?),

Le bilan GES d'une entreprise peut varier selon les critères retenus par l'entreprise concernant la définition du périmètre organisationnel. L'entreprise peut choisir entre ce qui lui appartient ou ce qui est contrôlé par l'entreprise. Cela change ce qui rentre dans les périmètres 1 et 2 comme mentionné ci-dessous.

Si une entreprise décide de retenir ce qui lui appartient, cela sera comptabilisé dans le périmètre 1, les autres sources seront dans le périmètre 3. (275)

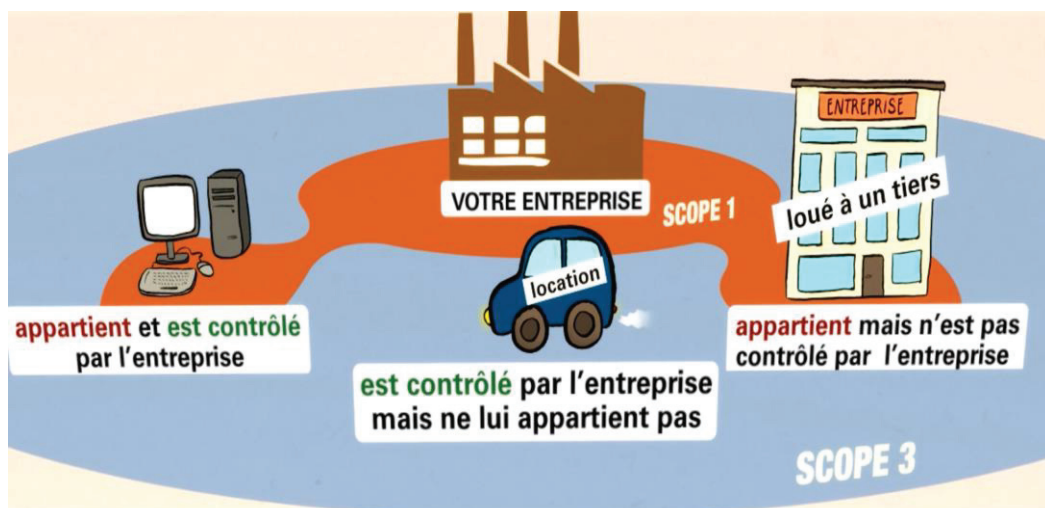


Figure 27: Prise en compte dans le périmètre 1 de ce qui appartient à l'entreprise (277)

En revanche, si une entreprise décide de retenir ce qu'elle contrôle sur le plan opérationnel, cela sera comptabilisé dans le périmètre 1. Les autres sources sont comptabilisées dans le périmètre 3.

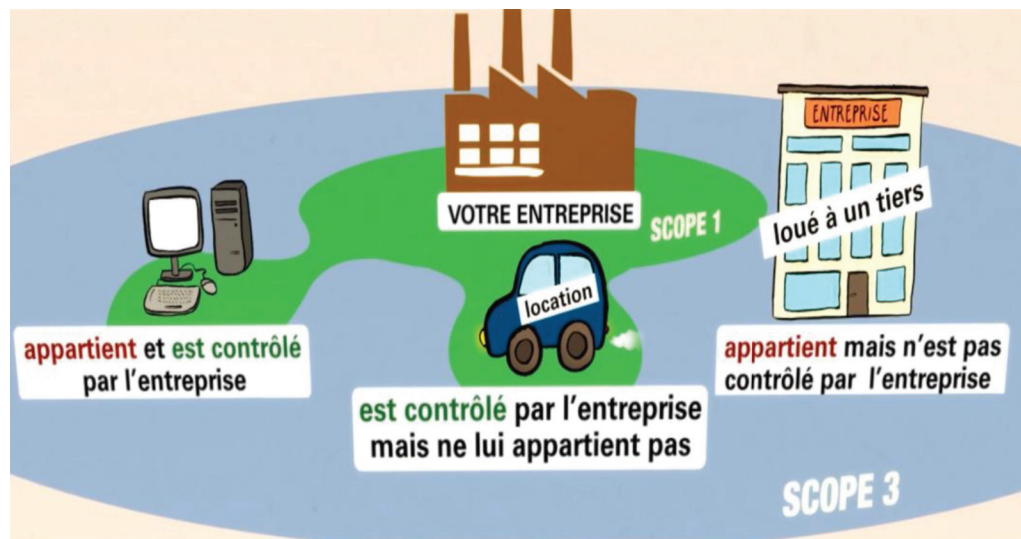


Figure 28: Prise en compte dans le périmètre 1 de ce que l'entreprise contrôle d'un point de vue opérationnel (277)

Il en va de même quand une entreprise possède des filiales pour définir le périmètre organisationnel. 3 options sont possibles :

L'approche « part de capital » : L'organisation consolide les émissions de ses filiales à hauteur de sa prise de participation dans leur capital.

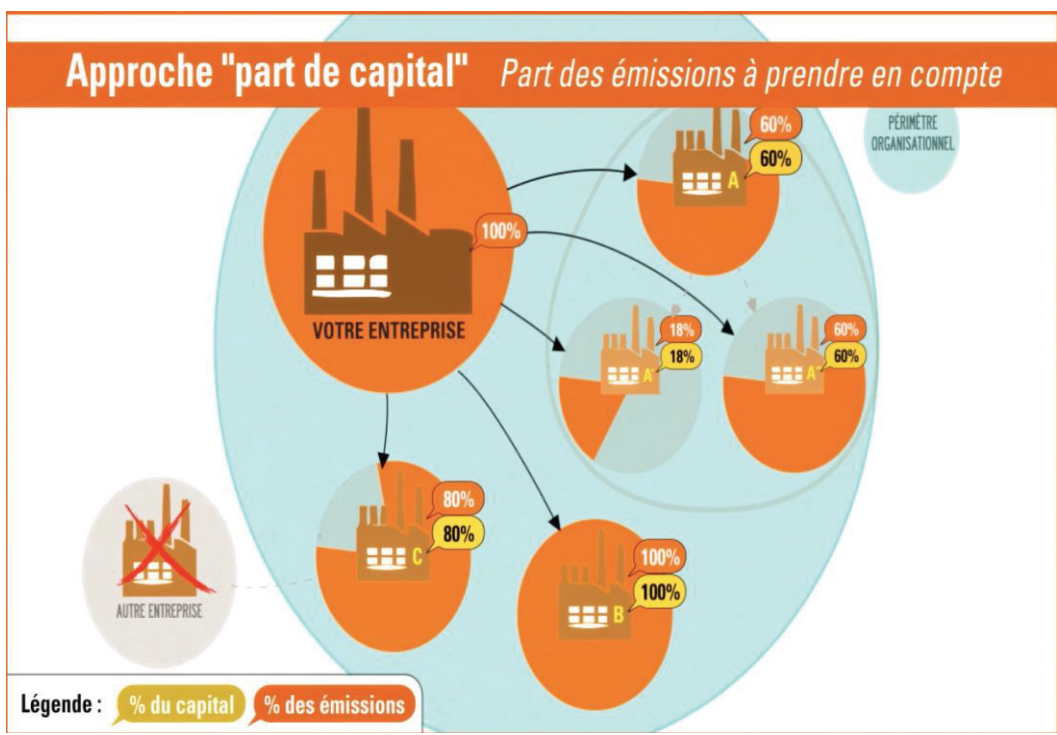


Figure 29: Approche "part de capital" (277)

L'approche « contrôle financier » nécessite de détenir au moins 50 % du capital d'une filiale. Dans ce cas, l'organisation doit consolider 100 % des émissions des filiales concernées.

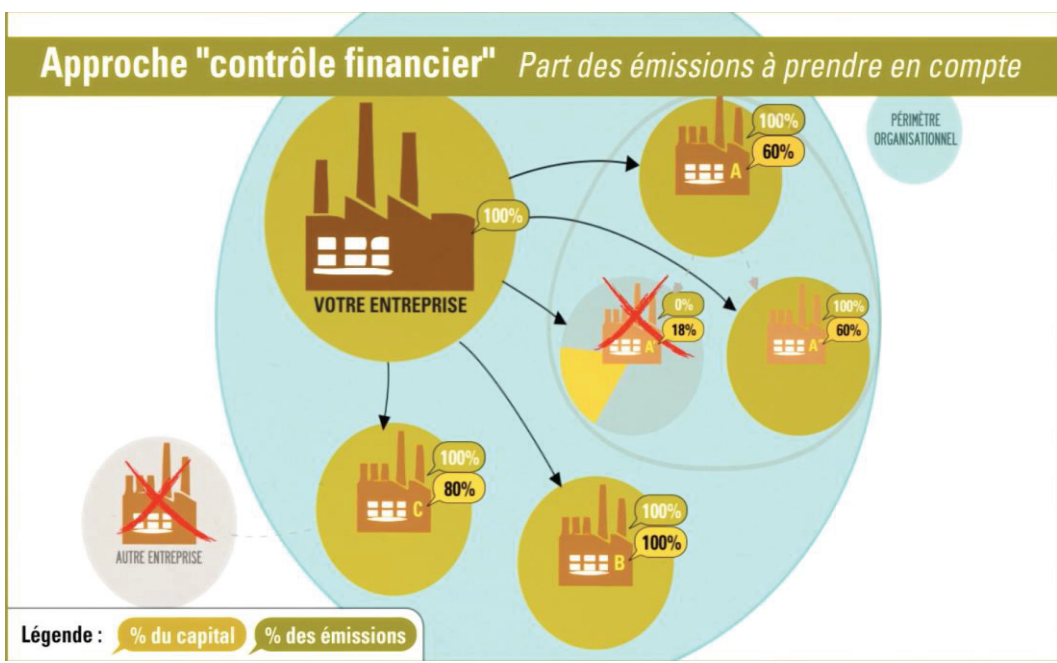


Figure 30: Approche "contrôle financier" (277)

Enfin l'approche « contrôle opérationnel » : l'organisme possède le contrôle opérationnel sur une entité s'il a une pleine autorité pour lancer ou mettre en œuvre ses politiques opérationnelles. L'organisme consolide dans ce cas 100 % des émissions des filiales concernées.

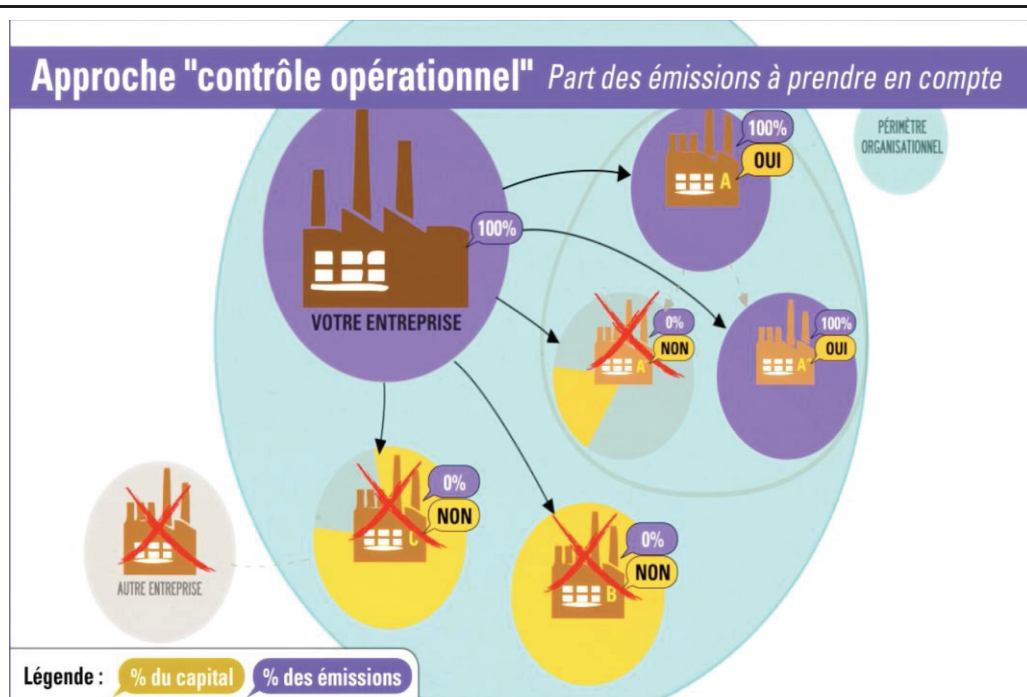


Figure 31: Approche "contrôle opérationnel" (277)

- Le périmètre opérationnel (quelles sont les sources générant des émissions au sein du périmètre organisationnel?). Les normes internationales définissent 3 catégories d'émissions décrites dans le tableau 10. (275)

3) Le calcul des données.

Au préalable, il convient d'utiliser un facteur d'émission qui permet de transformer une donnée d'activité physique (nombre le litre consommé) en une quantité d'émission GES exprimé en « équivalent CO₂ (CO₂e) ». On obtient donc les émissions carbone d'un secteur comme celui de la santé par exemple.

En effet, avec les valeurs d'activité physique, il n'est pas possible de mesurer les émissions GES émises par une entreprise.

Pour calculer la quantité de GES, l'ADEME d'une organisation (entreprise), deux calculs sont possibles en se basant sur ce qui a été mentionné auparavant :

- Les calculs basés sur des ratios physiques (s'expriment dans l'unité des produits) :
Quantité GES = Quantité consommée x Facteurs Émission physiques
- Les calculs basés sur des ratios monétaires (exprimé en tonnes de CO₂e par euro et cela permet d'estimer l'empreinte carbone d'un produit/service, à partir de son prix) :

$$\text{Quantité GES} = \text{Prix} \times \text{Facteurs Émission monétaires} \quad (275) \quad (278)$$

Annexe 2 : Calcul du gisement des médicaments non utilisés (MNU)

En 2021, Cyclamed a revu sa méthode d'estimation du gisement des MNU fondées sur les données collectées au sein des foyers (tirés au sort aléatoirement par randomisation), des entretiens en face à face et avec des enquêteurs se rendant dans les foyers pour effectuer les pesées des MNU. En effet, avec la crise COVID-19, les deux dernières études se sont faites uniquement en ligne engendrant plusieurs biais comme :

- Biais de recrutement excluant les foyers n'ayant pas Internet
- Biais dans l'évaluation au foyer : la balance n'est pas bien tarée, les répondants collectent eux-mêmes les MNU
- Biais au niveau du tri des MNU à savoir que ce sont bien des médicaments qui ne seront plus jamais utilisés.

De plus, un nouvel arrêté portant sur le [cahier des charges des éco-organismes et des systèmes individuels de la filière à REP de médicament publié le 29 octobre 2021](#) demandent à Cyclamed « de challenger la méthodologie du gisement de MNU d'ici fin juin [2022] ».

Malgré ces biais et cette nouvelle méthodologie, on constate que le tonnage se réduit d'année en année et cela s'explique selon les études de caractérisation (SODAE) par une baisse de la présence des emballages en cartons et notices en papier. Pour avoir une caractérisation des MNU, voici comment il est décomposé en 14 catégories des déchets non médicamenteux (divers) et des notices d'emballages. (231)

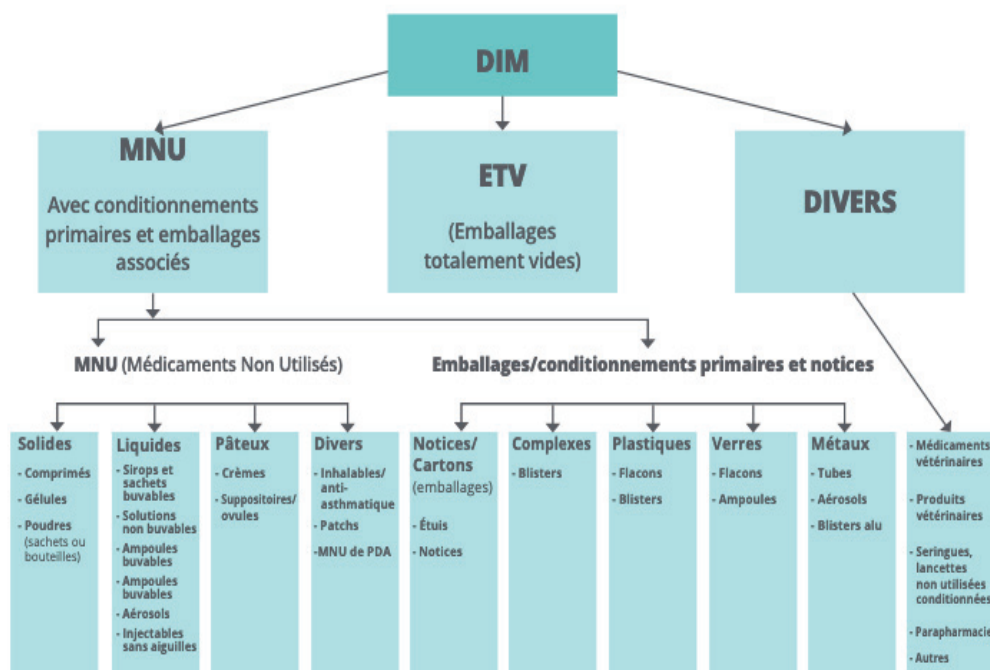


Figure 32: Composition des cartons pleins de Cyclamed (231) *DIM : Déchets issus du médicament

Depuis 2016, on observe une baisse drastique des emballages totalement vides, des MNU avec emballages (blisters, etc.). Au total, en 2021, la caractérisation de la collecte faisait état des lieux de 77,70 % de MNU (82,5 % en 2016) dont 1,7 % d'emballages totalement vides (8,6 % en 2016) et de 22,30 % de non MNU (17,5 % en 2016). Ces chiffres étaient les mêmes qu'en 2019.

Comparées aux années précédentes, les 9 833 tonnes sont composées de :

- 215 tonnes d’emballages totalement vides contre 521 tonnes en 2019
- 5 277 tonnes de substances pharmaceutiques contre 5 063 tonnes en 2019
- 4 342 tonnes d’emballages de médicaments contre 5 091 tonnes en 2019.

Cela s’explique grâce aux campagnes de publicités faites par Cyclamed et par les professionnels de santé éduquant les patients à réaliser les bons gestes de tri. (231)

Tableau 12: Évolution de la composition de la collecte depuis 2016 (231)

Caractérisation de la collecte		Tonnages					
		2016	2017	2018	2019	2020	2021
A	Emballages totalement vides (ETV)	1239	724	1018	521	484	215
B	MNU avec emballages (blisters, etc.)	10645	10358	9809	10154	9468	9618
C	MNU avec emballages + ETV (A + B)	11884	11083	10827	10675	9953	9833
D	Autres déchets (NON MNU)	2521	2685	2573	3046	2155	2822
E	DIM (collecte brute)	15874	15168	14653	14938	13213	13763
F	Réceptacles de collecte vides	1469	1401	1253	1217	1105	1108

Annexe 3 : Méthodologie pour mesurer l'impact carbone du shift Project

Pour calculer l'émission totale du secteur de la santé, il a fallu définir un périmètre de l'étude et ainsi considérer si telle ou telle donnée rentrait dans quel périmètre. Pour cela, le rapport a défini ce périmètre :

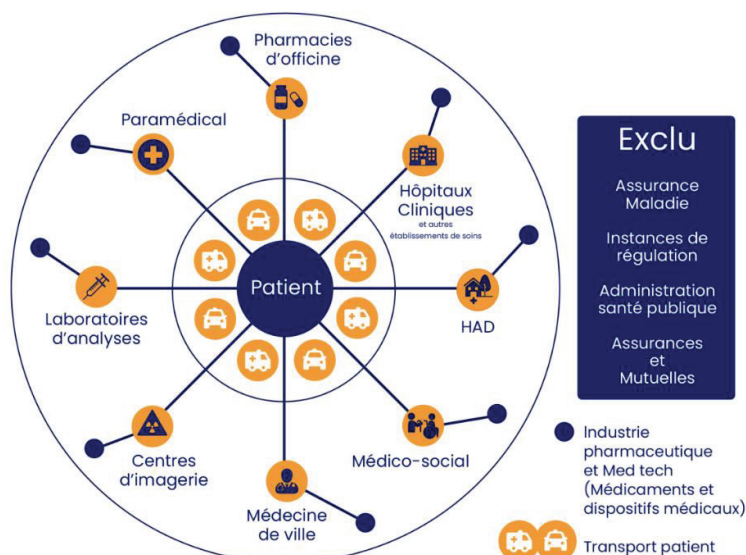


Figure 18 - Schéma du périmètre retenu
Source : The Shift Project

Figure 33: Schéma du périmètre retenu par le rapport de Shift Project (36)

Pour calculer les émissions, il a été décidé de retenir la méthode de calcul hybride (voir l'annexe 1) en se basant sur la récupération de données d'activité bottom-up et top-down. Cependant, il manquait de nombreuses données pour certains postes (cf. annexe 1) et pour l'ensemble des établissements sanitaires, médico-sociaux et le secteur de la ville. Les données non couvertes sont : la consommation de vapeur, chaleur, ou froid, fournitures administratives, déplacements professionnels et sources mobiles de combustion. Certaines données étaient également partiellement couvertes. (36)

Annexe 4 : Valorisation énergétique pour les médicaments non utilisés (MNU)

À l'heure actuelle, la valorisation énergétique des MNU est la méthode la plus sûre pour éliminer les médicaments et éviter la propagation de résidus de médicaments au sein de la faune et la flore.

Dans le cadre de la valorisation des MNU, l'incinération se fait par traitement thermique dans une chambre de combustion où la température se situe entre 800 °C et 1000 °C. (279)

Cette chaleur dégagée permet d'alimenter une chaudière produisant de la vapeur d'eau qui alimente à son tour un réseau de chauffage et/ou permet la production d'électricité. Les fumées et poussières qui se dégagent de cette incinération sont traitées par un processus de lavages et de filtrations pour extraire les molécules polluantes et les fumées sont ensuite envoyées dans l'atmosphère. Une fois terminées, les matières non combustibles sont refroidies et traitées. D'éventuels résidus peuvent rester au fond des cuves incinérant les médicaments et blisters, mais également des flacons de sirop en verre avec les bouchons en plastique peuvent produire des mâchefers qui sont recyclés pour des remblais routiers ou autoroutiers. (279,280)

En France en 2012, la France (métropole) disposait de 128 unités de valorisation traitant plus de 13 600 tonnes de déchets comparés à l'Allemagne qui ne disposaient que de 80 unités de valorisations pour plus de 21 300 tonnes des déchets. En moyenne, l'incinération d'une tonne de DASRI émet 934 kgCO_{2e} alors que l'impact d'une tonne de déchets ménagers en émet près de trois fois moins, de l'ordre de 362 kgCO_{2e} selon l'ADEME. (280)

Cette technique présente des avantages et des inconvénients pour le traitement des déchets, de la production d'énergie et des impacts sur la santé, l'environnement et le climat. Concernant les médicaments, le premier point ne sera pas abordé. (280)

- Production d'énergie :

Cela présente l'avantage d'éviter des importations de gaz. En 2012, la valorisation correspond à l'équivalent de 19 % de gaz russes par exemple.

Cependant, les déchets ne peuvent pas concurrencer les combustibles fossiles étant donné leur faible teneur énergétique et la composition hétérogène qui rend le traitement des fumées compliqué. (280)

- Impact sur la santé, l'environnement et le climat :

L'incinération aurait un impact bénéfique sur la santé, l'environnement et le climat, contrairement à jeter les médicaments dans une décharge à ciel ouvert ou enfoui. Le GIEC indique que la valorisation énergétique des déchets peut être considérée comme neutre pour le climat si certains critères sont respectés et permettent d'éviter des émissions de méthane produites dans les décharges et des émissions de CO₂. (280)

Les détracteurs de la valorisation énergétique ont réalisé plusieurs publications. Ces publications sont citées, mais peuvent manquer de preuves, être biaisées d'un point de vue de la méthodologie ou les auteurs, avoir des conflits d'intérêts. Une étude, parue dans la revue *Environmental Science & Technology* écrite par [Cook et al., \(2012\)](#) (281) compare trois types de cycle de fin de vie des médicaments : l'incinération après une reprise en pharmacie, le traitement des eaux usées après les avoir jetés dans les toilettes et la mise en décharge ou incinération après élimination des déchets.

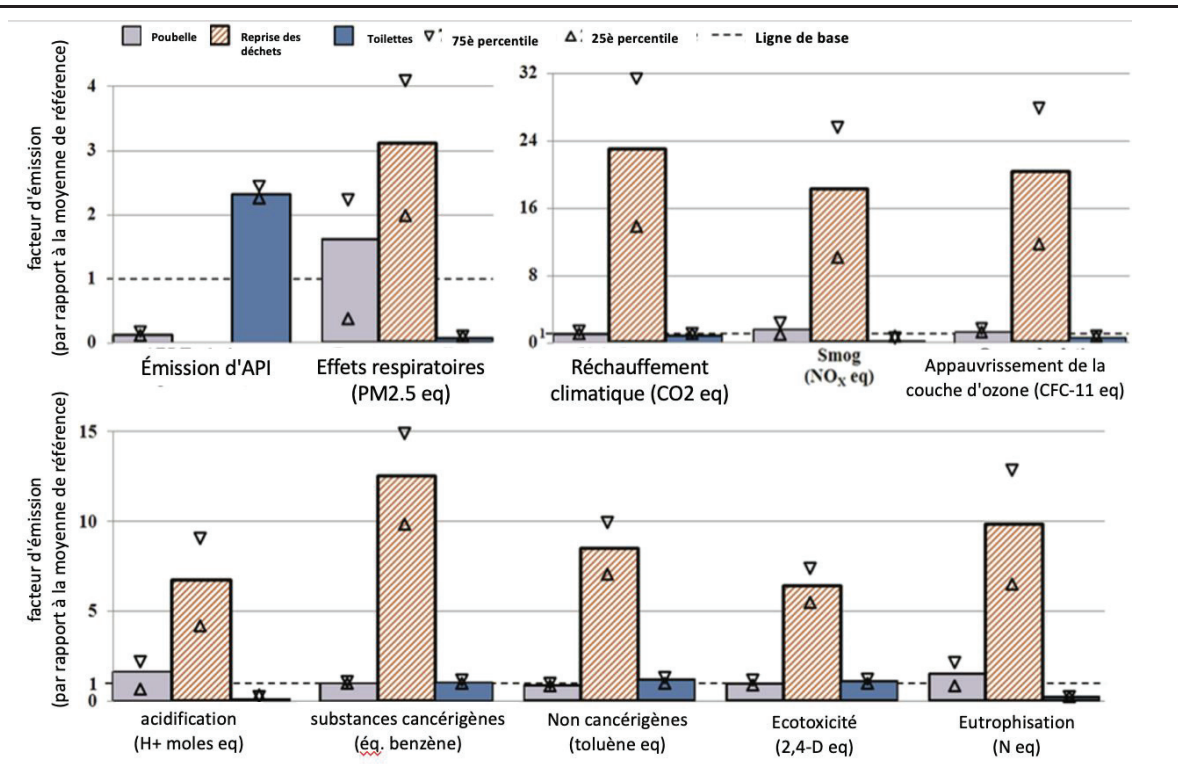


Figure 34: Différence entre les MNU incinérés, jetés dans les toilettes ou mise à la poubelle. (281)

Explication de la figure 34 : Les résultats pour les 10 catégories d'émissions présentées avec une participation de 100 % à chaque option d'élimination. Les barres sont des valeurs moyennes et les triangles représentent les 75e et 25e percentiles ; tous sont relatifs au scénario de base (40 % toilettes, 60 % poubelles). (281)

Pour chaque scénario, les émissions des IPA dans l'environnement sont estimées ainsi que 9 autres critères d'émissions des non-IPA dans l'air et dans l'eau (effets respiratoires, réchauffement climatique, smog, appauvrissement de l'ozone, acidification, substance cancérigène et non cancérigène, écotoxicité et eutrophisation). En prévoyant des taux dans chaque scénario de 100 %, le scénario le moins polluant est celui qui consiste à jeter les médicaments à la poubelle. Selon les auteurs, les médicaments sont par la suite assimilés aux autres produits solides et sont donc contenus dans la décharge puis évacués par lixiviation. Cette étude reste cependant discutable en Europe, car ces types de destruction des MNU ne sont pas utilisés, excepté pour l'incinération ou là encore, en Europe, les fumées sont traitées avant d'être rejetées et les auteurs prennent aussi en compte l'ensemble, la globalité du parcours des MNU de chez le patient qui le rapporte en pharmacie avec son véhicule personnel jusqu'à la destruction totale du médicament par les usines. (281)

De même, lors de l'allumage et la mise à l'arrêt, peut survenir une émission de dioxines. Une étude de [Franchini et al., \(2004\) \(282\)](#) compilant plusieurs études scientifiques montre qu'une exposition aux émissions d'incinérateurs peut être associée à une baisse des hormones thyroïdiennes, à des cancers et à de très faible risque à des malformations congénitales.

À l'heure actuelle en Europe et en France pour éviter tout mésusage, automédication, intoxication humaine et animale et pollution environnementale, la valorisation énergétique est la meilleure option pour se débarrasser des MNU.

Annexe 5 : Les émissions CO₂ du laboratoire Sanofi

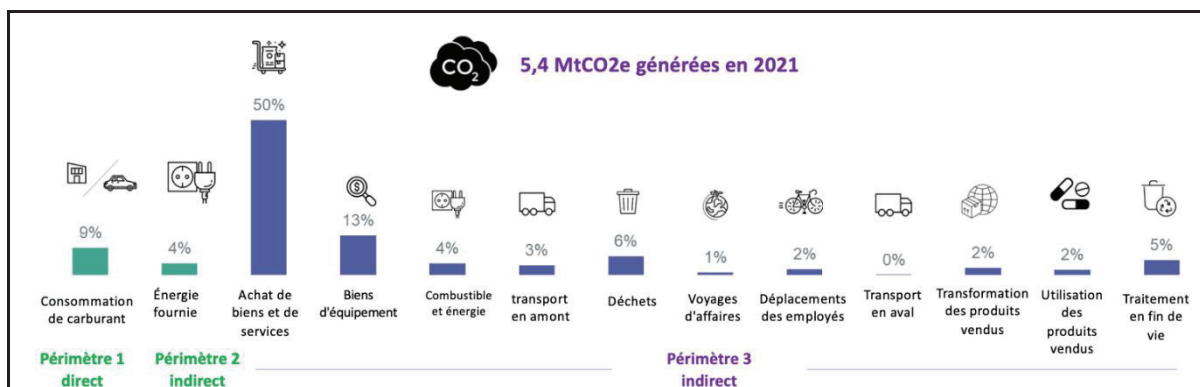


Figure 35: Bilan GES du laboratoire Sanofi (283)

Le groupe français présente les mêmes éléments que le groupe Roche avec l'ambition d'atteindre la neutralité carbone en 2030. Depuis 2021, le groupe est alimenté par 100 % de l'énergie renouvelable, mais comme le groupe Roche, cette consommation entraîne un impact carbone lors de son utilisation. De même, le groupe s'appuie sur ses collaborateurs pour faire baisser son empreinte carbone en les invitant à être écoresponsables. En 2021, Sanofi a généré plus de 5,4 Mt de CO₂e selon la méthode internationale GHG. Sanofi s'engage à réduire de 55 % ses émissions carbone en 2030 et atteindre la neutralité d'ici 2050. Comparé à l'année 2019, le groupe a diminué respectivement de 25 % et 47 % de ses émissions d'activité et de sa flotte de voitures. Ainsi, les périmètres 1 et 2 ne représentent que 660 481 tonnes de CO₂e. (283)

Comme pour le laboratoire Roche, c'est le périmètre 3 qui est le plus gros émetteur de CO₂ comptabilisant 4,7 Mt de CO₂e. Sont comptabilisés dans ce périmètre 3, les émissions indirectes liées au champ, associé aux activités de la chaîne de valeur (transport et distribution, biens et services achetés, production de déchets, etc.). (283) Étant donné que le laboratoire soustrait une partie de la fabrication de ses génériques et importe de nombreux API, le poste pour achat de biens et services (fabrication de médicaments) les émissions carbone comptabilise 50% des émissions du poste 3. De même, le laboratoire ne peut avoir qu'un contrôle partiel sur ces émissions bien que des audits puissent être demandés par Sanofi.

Comme mentionné dans l'annexe 1, le bilan GES d'une entreprise peut varier selon les critères retenus par l'entreprise concernant la définition du périmètre organisationnel et cela impacte directement la manière de calculer et comptabiliser les différents périmètres d'une entreprise pharmaceutique. Cela permettra ainsi aux entreprises pharmaceutiques de mentionner la production de médicament dans le périmètre 3. Cependant, étant de leurs initiatives, certaines données peuvent être absentes et donc avoir des émissions plus basses que la réalité.

Bibliographie :

1. Larousse É. Définitions : écotoxicologie [Internet]. Dictionnaire de français Larousse. [cité 3 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/%C3%A9cototoxicologie/27690>
2. Persson L, Carney Almroth BM, Collins CD, Cornell S, de Wit CA, Diamond ML, et al. Outside the Safe Operating Space of the Planetary Boundary for Novel Entities. *Environ Sci Technol*. 1 févr 2022;56(3):1510-21.
3. Wang-Erlandsson L, Tobian A, van der Ent RJ, Fetzer I, te Wierik S, Porkka M, et al. A planetary boundary for green water. *Nat Rev Earth Environ*. 26 avr 2022;3(6):380-92.
4. Carson R. Printemps silencieux [Internet]. le DoTank; 2022 mars p. 16. (Lu pour vous). Report No.: 14. Disponible sur: https://ledotank.com/IMG/pdf/2022321421385_22_03_08_ldt_lpv_nao14__printemps_1p.pdf
5. Hayes TB, Khoury V, Narayan A, Nazir M, Park A, Brown T, et al. Atrazine induces complete feminization and chemical castration in male African clawed frogs (*Xenopus laevis*). *Proc Natl Acad Sci*. 9 mars 2010;107(10):4612-7.
6. Arnaud F, Lefebvre G, Mikou M, Portela M. Les dépenses de santé en 2021 – édition 2022 - Résultats des comptes de la santé [Internet]. France: Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques; 2022 sept [cité 14 févr 2023] p. 272. Disponible sur: https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2022-11/CNS2021_MAJ101122.pdf
7. global-use-of-medicines-2022-outlook-to-2026-12-21-forweb.pdf [Internet]. [cité 13 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/the-global-use-of-medicines-2022/global-use-of-medicines-2022-outlook-to-2026-12-21-forweb.pdf>
8. Leem. Marché mondial [Internet]. le leem les entreprises du médicament. 2022 [cité 8 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.leem.org/marche-mondial>
9. IQVIA i360 Le marché du médicament : bilan 2020 et perspectives 2021 [Internet]. [cité 8 janv 2023]. Disponible sur: https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/france/presentation/le-marche-du-medicament-bilan-2020-et-perspectives-2021.pdf?_=1660660110759
10. Pharmerging : quand les pays émergents bouleversent l'industrie pharmaceutique : épisode 1/4 du podcast Médicaments [Internet]. Culture monde. France Culture; 2017 [cité 8 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.radiofrance.fr/franceculture/podcasts/cultures-monde/pharmerging-quand-les-pays-emergents-bouleversent-l-industrie-pharmaceutique-2290114>
11. Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci*. 10 avr 2018;115(15):E3463-70.
12. Leem, Direction des affaires économiques, Direction de la communication. Bilan économique Edition 2021 [Internet]. France: le leem; 2020 [cité 19 sept 2022] p. 108. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2021-10/BilanEco2021.pdf>
13. Le leem. Consommation : répartition et financement [Internet]. le leem. 2021 [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.leem.org/consommation-repartition-et-financement>
14. Leem. Marché français [Internet]. le leem les entreprises du médicament. 2022 [cité 9 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.leem.org/marche-francais>

15. Market Research Future. Global Veterinary Medicine market research report. Market Research Future; 2021 p. 140.
16. Wasley A, Stockton B, Jones N, Heal A. Crucial antibiotics still used on US farms despite public health fears. The Guardian [Internet]. 19 sept 2018 [cité 10 janv 2023]; Disponible sur: <https://www.theguardian.com/environment/2018/sep/19/crucial-antibiotics-still-used-on-us-farms-despite-public-health-fears>
17. David. La santé animale en 2022 : chiffres-clés et perspectives [Internet]. IPAC Traductions. 2022 [cité 9 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.ipac-traductions.com/blog/les-chiffres-cles-de-la-sante-animale-en-2022/>
18. Michaud D, Lemesle O. L'industrie du médicament vétérinaire. France: Xerfi; 2020 août p. 135.
19. Cavalié P, Le Vu S, Maugat S, Jezewski-Serra D, Berger-Carbonne A. La consommation d'antibiotiques en secteur de ville en France 2009-2019. Synthèse préliminaire des indicateurs disponibles sous Géodes [Internet]. France: Santé Publique France; 2020 [cité 9 janv 2023] p. 7. (Données de surveillance). Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/la-consommation-d-antibiotiques-en-secteur-de-ville-en-france-2009-2019.-synthese-preliminaire-des-indicateurs-disponibles-sous-geodes>
20. Muaz K, Riaz M, Akhtar S, Park S, Ismail A. Antibiotic Residues in Chicken Meat: Global Prevalence, Threats, and Decontamination Strategies: A Review. J Food Prot. avr 2018;81(4):619-27.
21. Le leem. Recherche et développement [Internet]. le leem les entreprises du médicament. 2023 [cité 13 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.leem.org/recherche-et-developpement>
22. Médicaments : une pollution fleuve [Internet]. La méthode scientifique, France culture. 2022 [cité 10 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.radiofrance.fr/franceculture/podcasts/la-methode-scientifique/medicaments-une-pollution-fleuve-7386452>
23. Reker D, Blum SM, Steiger C, Anger KE, Sommer JM, Fanikos J, et al. "Inactive" ingredients in oral medications. Sci Transl Med. 13 mars 2019;11(483):eaau6753.
24. Baricault A. Validation de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique: cas pratique d'un projet de changement d'agent de nettoyage. Université de Bordeaux 2; 2014.
25. Leclerc J. Stratégie de validation de procédés de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique: évolution de l'annexe 15 des BPF, introduction de la notion de PDE et gestion de la transition sur un site de production de médicaments liquides non stériles. Université de lorraine; 2019.
26. L'Organisation mondiale du commerce. Examen statistique du commerce mondial 2020 [Internet]. 154, rue de Lausanne CH-1211 Genève 2 Suisse: Organisation mondiale du commerce; 2020 [cité 10 janv 2023] p. 158. Disponible sur: https://www.wto.org/french/res_f/statis_f/wts2020_f/wts2020_f.pdf
27. EMA. European and US regulators agree on mutual recognition of inspections medicines manufacturers [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 13 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/european-us-regulators-agree-mutual-recognition-inspections-medicines-manufacturers>
28. Sharma G. Industrie pharmaceutique en Inde : investir dans le secteur ph... [Internet]. Invest India National Investment promotion & Facilitation agency. 2023 [cité 13 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.investindia.gov.in/fr-fr/sector/pharmaceuticals>

29. Chiappini R, Coupaud M, Viaud F. Does attracting FDI affect population health? New evidence from a multi-dimensional measure of health. *Soc Sci Med.* mai 2022;301:114878.
30. EFCG. The API Market [Internet]. EFCG European Fine Chemicals Group. 2019 [cité 13 févr 2023]. Disponible sur: <https://efcg.cefic.org/active-pharmaceutical-ingredients/the-api-market/>
31. Cottineau J. La carte de France des usines de fabrication de principes actifs des médicaments. L'usine nouvelle [Internet]. 24 juin 2020 [cité 14 févr 2023]; Disponible sur: <https://www.usinenouvelle.com/article/exclusif-la-carte-de-france-des-usines-de-fabrication-de-principes-actifs-des-medicaments.N978831>
32. Morin B. Médicaments : où en est la production de paracétamol en France ? [Internet]. *Europe 1.* 2023 [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.europe1.fr/societe/la-france-veut-relocaliser-toute-la-chaine-la-production-du-paracetamol-dici-trois-ans-3975779>
33. OMS. Des systèmes de santé renforcés sauvent plus de vies [Internet]. Organisation mondiale de la santé; 2005 [cité 12 sept 2020] p. 14. Disponible sur: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/78915/healthsys_savelives_fre.pdf
34. Healthcare without Harm, Arup. Health Cares Climate Footprint - How the health sector contributes to the global climate crisis and opportunities for action [Internet]. Healthcare without Harm; 2019 sept [cité 14 févr 2023] p. 48. Disponible sur: https://noharm-global.org/sites/default/files/documents-files/5961/HealthCaresClimateFootprint_092319.pdf
35. Parker Z, Ashby B, Tuddenham A, Brady S, Steele K, Boyd R. Designing a net zero roadmap for healthcare - Technical methodology and guidance [Internet]. HCWH Europe Rue de la Pépinière 1, 1000 Brussels, Belgium: Healthcare without Harm & Arup; 2022 juill [cité 14 févr 2023] p. 73. Disponible sur: <https://noharm-europe.org/sites/default/files/documents-files/7186/2022-08-HCWH-Europe-Designing-a-net-zero-roadmap-for-healthcare-web.pdf>
36. Marraud L, Sattler M, Rambaud T, Sarfati M, Egnell M, Geist JN, et al. Décarbonner la santé pour soigner durablement - Dans le cadre du plan de transformation de l'économie française [Internet]. France: The shift Project; 2021 [cité 14 févr 2023] p. 155. Disponible sur: <https://theshiftproject.org/wp-content/uploads/2021/11/211125-TSP-PTEF-Rapport-final-Sante.pdf>
37. Olivier A. Infographies : les émissions de gaz à effet de serre dans l'Union européenne [Internet]. *Touteurope.eu.* 2022 [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.touteurope.eu/environnement/les-emissions-de-gaz-a-effet-de-serre-dans-l-union-europeenne/>
38. Eckelman MJ, Sherman J. Environmental Impacts of the U.S. Health Care System and Effects on Public Health. Ahmad S, éditeur. *PLOS ONE.* 9 juin 2016;11(6):e0157014.
39. Belkhir L, Elmeligi A. Carbon footprint of the global pharmaceutical industry and relative impact of its major players. *J Clean Prod.* mars 2019;214:185-94.
40. Roche. Roche | Minimise our environmental footprint [Internet]. Roche. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.roche.com/about/sustainability/fighting-climate-change>
41. Roche. Roche en France - Notre contribution à la société - Rapport 2021 [Internet]. Roche SAS 4, cours de l'Île Seguin 92650 Boulogne-Billancourt Cedex: F. Hoffmann-La Roche; 2021 [cité 14 févr 2023] p. 49. Disponible sur: https://www.roche.fr/content/dam/rochexx/roche-fr/roche_france/fr_FR/rse/2021/Rapport-RSE-One-Roche-2021.pdf
42. Rafiqi F, Cesari E, Dinar-Farjon D, van Gerven M, Hellamand M, Pascua TS, et al.

Antimicrobial Resistance Benchmark 2021 [Internet]. Naritaweg 227-A 1043 CB, Amsterdam The Netherlands: Access to medicine foundation; 2021 [cité 26 sept 2022] p. 189. Disponible sur: https://accesstomedicinefoundation.org/medialibrary/resources/61ee760d03810_Antimicrobial%20Resistance%20Benchmark%20report%202021.pdf

43. Larsson DGJ. Pollution from drug manufacturing: review and perspectives. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 19 nov 2014;369(1656):20130571.

44. Wilkinson JL, Boxall ABA, Kolpin DW, Leung KMY, Lai RWS, Galbán-Malagón C, et al. Pharmaceutical pollution of the world's rivers. *Proc Natl Acad Sci.* 22 févr 2022;119(8):e2113947119.

45. Nations U. L'Accord de Paris | Nations Unies [Internet]. United Nations. United Nations; [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.un.org/fr/climatechange/paris-agreement>

46. Parlement européen, Conseil européen. Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. *OJ L* mars 31, 2004 p. 33. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2004/726/oj/fra>

47. Nations U. Objectifs de développement durable : 17 objectifs pour transformer notre monde | Nations Unies [Internet]. United Nations. United Nations; [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.un.org/fr/exhibit/odd-17-objectifs-pour-transformer-notre-monde>

48. ISO. ISO/TC 146 - Qualité de l'air [Internet]. ISO. 2019 [cité 15 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.iso.org/fr/committee/52702.html>

49. ISO. ISO/TC 147 - Qualité de l'eau [Internet]. ISO. 2018 [cité 15 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.iso.org/fr/committee/52834.html>

50. ISO. ISO 9001:2015 [Internet]. ISO. 2021 [cité 15 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.iso.org/fr/standard/62085.html>

51. ISO. ISO 14001:2015(fr), Systèmes de management environnemental — Exigences et lignes directrices pour son utilisation [Internet]. ISO. [cité 15 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:14001:ed-3:v1:fr>

52. ISO - ISO 26000 — Responsabilité sociétale [Internet]. ISO. 2021 [cité 23 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.iso.org/fr/iso-26000-social-responsibility.html>

53. ISO. ISO - ISO 50001 — Management de l'énergie [Internet]. ISO. 2021 [cité 15 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.iso.org/fr/iso-50001-energy-management.html>

54. ISO. ISO - ISO/TC 301 - Management de l'énergie et économies d'énergie [Internet]. ISO. [cité 15 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.iso.org/fr/committee/6077221/x/catalogue/p/1/u/0/w/0/d/0>

55. European Commission. Pacte vert: Moderniser les règles de l'Union relatives aux émissions industrielles [Internet]. European Commission - European Commission. [cité 15 févr 2023]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/ip_22_2238

56. Commission européenne. Un pacte vert pour l'Europe [Internet]. Commission européenne. 2021 [cité 15 févr 2023]. Disponible sur: https://commission.europa.eu/strategy-and-policy/priorities-2019-2024/european-green-deal_fr

57. Commission européenne. la Commission vise le «zéro pollution» dans l'air, l'eau et les sols [Internet]. European Commission - European Commission. 2021 [cité 15 févr 2023]. Disponible sur:

https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/ip_21_2345

58. Parlement européen, Conseil européen. Directive 2010/75/UE du Parlement européen et du Conseil du 24 novembre 2010 relative aux émissions industrielles (prévention et réduction intégrées de la pollution) (refonte) (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L nov 24, 2010 p. 103. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2010/75/oj/fra>

59. Parlement européen, Conseil européen. Directive 2012/18/UE du Parlement européen et du Conseil du 4 juillet 2012 concernant la maîtrise des dangers liés aux accidents majeurs impliquant des substances dangereuses, modifiant puis abrogeant la directive 96/82/CE du Conseil Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE [Internet]. OJ L juill 4, 2012 p. 37. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2012/18/oj/fra>

60. Ministère de la Transition écologique et de la Cohésion des territoires, Ministère de la Transition énergétique. Risques technologiques: la directive SEVESO et la loi Risques [Internet]. Ministères Écologie Énergie Territoires. [cité 15 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/risques-technologiques-directive-seveso-et-loi-risques>

61. Commission européenne. Directive 2003/94/CE de la Commission du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L oct 8, 2003 p. 5. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2003/94/oj/fra>

62. Commission européenne. Directive 91/412/CEE de la Commission, du 23 juillet 1991, établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments vétérinaires [Internet]. OJ L juill 23, 1991 p. 4. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/1991/412/oj/fra>

63. Parlement européen, Conseil européen. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L déc 11, 2018 p. 125. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj/fra>

64. Commission européenne. Règlement délégué (UE) 2017/1569 de la Commission du 23 mai 2017 complétant le règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil en ce qu'il précise les principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments expérimentaux à usage humain et fixe les modalités d'inspection (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE.) [Internet]. OJ L mai 23, 2017 p. 10. Disponible sur: http://data.europa.eu/eli/reg_del/2017/1569/oj/fra

65. Commission européenne. Directive (UE) 2017/1572 de la Commission du 15 septembre 2017 complétant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE.) [Internet]. OJ L sept 15, 2017 p. 7. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2017/1572/oj/fra>

66. Parlement européen, Conseil européen. Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L mars 31, 2004 p. 24. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2004/27/oj/fra>

67. EMA. Environmental risk assessment of medicinal products for human use - Scientific

guideline [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 15 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/environmental-risk-assessment-medicinal-products-human-use-scientific-guideline>

68. EMA. Questions and answers on the guideline environmental risk assessment of medicinal products for human use [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 15 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/questions-answers-guideline-environmental-risk-assessment-medicinal-products-human-use>

69. Parlement européen, Conseil européen. Rectificatif au règlement (CE) n o 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), instituant une agence européenne des produits chimiques, modifiant la directive 1999/45/CE et abrogeant le règlement (CEE) n o 793/93 du Conseil et le règlement (CE) n o 1488/94 de la Commission ainsi que la directive 76/769/CEE du Conseil et les directives 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE et 2000/21/CE de la Commission (JO L 396 du 30.12.2006) [Internet]. OJ L mai 29, 2007 p. 278. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2006/1907/corrigendum/2007-05-29/oj/fra>

70. Service national d'assistance réglementaire REACH. Doit-on enregistrer les substances qui entrent dans la composition des médicaments ? | REACH INFO [Internet]. Service national d'assistance réglementaire REACH. [cité 15 févr 2023]. Disponible sur: <https://reach-info.ineris.fr/faq/29363>

71. CNRS. REACH | Schémas [Internet]. prc CNRS. [cité 15 févr 2023]. Disponible sur: <http://www.prc.cnrs.fr/reach/fr/diagrams.html>

72. ANSM. Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain - ANSM [Internet]. ANSM. 2023 [cité 15 févr 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain>

73. ANSM. Réglementation relative aux AMM et Enregistrements - ANSM [Internet]. ANSM. 2021 [cité 15 févr 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/reglementation-relative-aux-amm>

74. Légifrance. Article L229-25 - Code de l'environnement - Légifrance [Internet]. code de l'environnement. Sect. 4 nov 9, 2020. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000039369665

75. entreprendre service public. Installations classées protection de l'environnement (ICPE) [Internet]. entreprendre service public. 2022 [cité 15 févr 2023]. Disponible sur: <https://entreprendre.service-public.fr/vosdroits/F33414>

76. 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. Plan micropolluants 2016-2021 pour préserver la qualité des eaux et la biodiversité [Internet]. Paris: 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; 2020 [cité 15 févr 2023] p. 80. Disponible sur: https://www.ecologie.gouv.fr/sites/default/files/Plan_micropolluants_def_light.pdf

77. IPAC Groupe International. La santé animale en 2022 : chiffres-clés et perspectives [Internet]. IPAC Groupe International. 2022 [cité 23 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.ipac-traductions.com/blog/les-chiffres-cles-de-la-sante-animale-en-2022/>

78. Laperche D. L'amélioration du suivi des micropolluants nécessite une évolution des techniques. Environnement & technique. nov 2016;(Hors-série):3.

79. H. Jones OA, Voulvoulis N, Lester JN. Human Pharmaceuticals in Wastewater Treatment Processes. *Crit Rev Environ Sci Technol*. juill 2005;35(4):401-27.
80. Brown AK, Wong CS. Distribution and fate of pharmaceuticals and their metabolite conjugates in a municipal wastewater treatment plant. *Water Res*. nov 2018;144:774-83.
81. aus der Beek T, Weber FA, Bergmann A, Grüttner G, Carius A. Pharmaceuticals in the environment: Global occurrence and potential cooperative action under the Strategic Approach to International Chemicals Management (SAICM) [Internet]. Berlin: German Environment Agency; 2016 sept p. 96. Disponible sur: file:///Users/adriendelannoy/Downloads/iww_abschlussbericht_saicm_arzneimittel_final-1.pdf
82. Norman. NORMAN Ecotoxicology Database [Internet]. Norman. 2023 [cité 15 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.norman-network.com/nds/ecotox/>
83. Hignite C, Azarnoff DL. Drugs and drug metabolites as environmental contaminants: Chlorophenoxyisobutyrate and salicylic acid in sewage water effluent. *Life Sci*. janv 1977;20(2):337-41.
84. Chapuis F, Pichon V, Hennion MC. Méthode de préconcentration par extraction en phase solide : principe et application aux industries environnementales et pétrolières. *Oil Gas Sci Technol*. nov 2005;60(6):899-912.
85. Miège C, Choubert JM, Ribeiro L, Eusèbe M, Coquery M. Fate of pharmaceuticals and personal care products in wastewater treatment plants – Conception of a database and first results. *Environ Pollut*. mai 2009;157(5):1721-6.
86. Amalric L, Bados P, Charpentier R, Lardy-Fontan S, Strub MP. Résultats de l'essai inter-laboratoires «résidus de médicaments dans les eaux» Rapport final 2012 - Amélioration des connaissances sur les substances émergentes [Internet]. France: BRGM; 2012 [cité 15 févr 2023] p. 88. Disponible sur: https://www.aquaref.fr/system/files/2012_IIA%2801%29_EIL%20Médicaments_RP61863.pdf
87. Martínez Bueno MJ, Boillot C, Fenet H, Chiron S, Casellas C, Gómez E. Fast and easy extraction combined with high resolution-mass spectrometry for residue analysis of two anticonvulsants and their transformation products in marine mussels. *J Chromatogr A*. août 2013;1305:27-34.
88. Huerta B, Jakimska A, Llorca M, Ruhí A, Margoutidis G, Acuña V, et al. Development of an extraction and purification method for the determination of multi-class pharmaceuticals and endocrine disruptors in freshwater invertebrates. *Talanta*. janv 2015;132:373-81.
89. Institut de l'environnement et du développement durable (Centre commun de recherche), Tavazzi S, Schwesig D, Gans O, Paracchini B, Voorspoels S, et al. EU wide monitoring survey on waste water treatment plant effluents [Internet]. LU: Office des publications de l'Union européenne; 2012 [cité 15 févr 2023]. 138 p. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2788/60663>
90. 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.
91. Coquery M, Choubert JM, Miège C. Synthèse des travaux du projet AMPERES | AQUAREF - Laboratoire national de référence pour la surveillance des milieux aquatiques [Internet]. AQUAREF. 2009 [cité 16 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.aquaref.fr/domaine/chimie/synthese-des-travaux-du-projet-amperes>

92. Aemig Q, Hélias A, Patureau D. Impact assessment of a large panel of organic and inorganic micropollutants released by wastewater treatment plants at the scale of France. *Water Res.* janv 2021;188:116524.
93. Verlicchi P, Zambello E. Pharmaceuticals and personal care products in untreated and treated sewage sludge: Occurrence and environmental risk in the case of application on soil — A critical review. *Sci Total Environ.* déc 2015;538:750-67.
94. Actu-Environnement. Traitement des boues en station d'épuration [Internet]. Actu-Environnement. Actu-environnement; 2010 [cité 16 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.actu-environnement.com/ae/dossiers/traitement-des-boues/traitement-boues-station-epuration.php4>
95. Choubert JM, Pomies M, Miege C, Coquery M, Martin-Ruel S, Budzinski H, et al. Élimination des micropolluants par les stations d'épuration domestiques: *Sci Eaux Territ.* 19 déc 2012;Numéro 9(4):6-15.
96. Bourdat-Deschamps M, Ferhi S, Bernet N, Feder F, Crouzet O, Patureau D, et al. Fate and impacts of pharmaceuticals and personal care products after repeated applications of organic waste products in long-term field experiments. *Sci Total Environ.* déc 2017;607-608:271-80.
97. Patureau D, Luneau M, Delgenes N, Houot S, Deschamps M, Leang S. Evaluation des flux de micropolluants prioritaires et émergents sur les sols via les apports de produits résiduels organiques : efficacité des procédés de traitement et impact potentiel sur les plantes et les écosystèmes aquatiques. France: INRA; 2013 mai p. 96.
98. Houot S, Pons MN, Pradel M, Caillaud MA, Savini I, Tibi A. Valorisation des matières fertilisantes d'origine résiduelle sur les sols à usage agricole ou forestier : Impacts agronomiques, environnementaux, socio-économiques. Résumé de l'expertise scientifique collective. 5 mai 2020;9.
99. Lindqvist N, Tuhkanen T, Kronberg L. Occurrence of acidic pharmaceuticals in raw and treated sewages and in receiving waters. *Water Res.* juin 2005;39(11):2219-28.
100. GIP Seine-Aval. Les substances pharmaceutiques [Internet]. GIP Seine-Aval. 2023 [cité 16 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.seine-aval.fr/publication/ft-substances-pharma/>
101. Pal A, Gin KYH, Lin AYC, Reinhard M. Impacts of emerging organic contaminants on freshwater resources: Review of recent occurrences, sources, fate and effects. *Sci Total Environ.* nov 2010;408(24):6062-9.
102. Balakrishna K, Rath A, Praveenkumarreddy Y, Guruge KS, Subedi B. A review of the occurrence of pharmaceuticals and personal care products in Indian water bodies. *Ecotoxicol Environ Saf.* mars 2017;137:113-20.
103. Madikizela LM, Tavengwa NT, Chimuka L. Status of pharmaceuticals in African water bodies: Occurrence, removal and analytical methods. *J Environ Manage.* mai 2017;193:211-20.
104. Andreozzi R, Raffaele M, Nicklas P. Pharmaceuticals in STP effluents and their solar photodegradation in aquatic environment. *Chemosphere.* mars 2003;50(10):1319-30.
105. Botta F, Dulio V. Etude sur les contaminants émergents dans les eaux françaises Résultats de l'étude prospective 2012 sur les contaminants émergents dans les eaux de surface continentales de la métropole et des DOM [Internet]. Parc Technologique Alata B.P. 2 60550 Verneuil-en-Halatte: INERIS; 2014 juin [cité 10 oct 2022] p. 139. Disponible sur: <https://www.ineris.fr/sites/ineris.fr/files/contribution/Documents/onema-2012-drc-13-136939-12927a-rapport-%C3%A9tude-prospective-esc-vf-avec-signatures-1435305513.pdf>

106. Ministère de l'Écologie, de l'Énergie, du Développement durable et de la Mer en charge des Technologies vertes et des Négociations sur le climat. Plan micropolluants 2010-2013 Un plan d'action national pour lutter contre la pollution des milieux aquatiques [Internet]. France: Ministère de l'Écologie, de l'Énergie, du Développement durable et de la Mer; 2010 oct [cité 16 févr 2023] p. 47. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/sites/default/files/Plan%20micropolluants%20201-2013.pdf>
107. Ministère de l'Écologie, de l'Énergie, du Développement durable et de la Mer en charge des Technologies vertes et des Négociations sur le climat. Plan national sur les résidus de médicaments dans les eaux [Internet]. France: Ministère de l'Écologie, de l'Énergie, du Développement durable et de la Mer en charge des Technologies vertes et des Négociations sur le climat; 2011 mai [cité 16 févr 2023] p. 40. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_national_sur_les_residus_de_medicaments_dans_les_eaux_PNR_M_.pdf
108. Charuau L. Résidus de médicaments vétérinaires dans les eaux destinées à la consommation humaine en zone d'élevage intensif Cas de bassins versants bretons [Internet]. [France]: Université de Rennes 1; 2019 [cité 16 févr 2023]. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304389418307623>
109. Lapworth DJ, Baran N, Stuart ME, Ward RS. Emerging organic contaminants in groundwater: A review of sources, fate and occurrence. *Environ Pollut.* avr 2012;163:287-303.
110. Lopez B, Laurent A. Campagne exceptionnelle d'analyse des substances présentes dans les eaux souterraines de métropole - Exploitation des résultats à l'échelle de la métropole [Internet]. BRGM; 2013 juin [cité 16 févr 2023] p. 193. Disponible sur: <http://infoterre.brgm.fr/rapports/RP-61853-FR.pdf>
111. Lopez B, Laurent A, Ghestem JP, Courbin A, Croiset N, Ducreux L, et al. Recherche de contaminants organiques dans les eaux souterraines des DOM en 2012- 2013 [Internet]. Départements d'Outre-Mer: BRGM; 2013 oct [cité 12 oct 2022] p. 190. Disponible sur: <http://infoterre.brgm.fr/rapports/RP-62810-FR.pdf>
112. Arpin-Pont L, Bueno MJM, Gomez E, Fenet H. Occurrence of PPCPs in the marine environment: a review. *Environ Sci Pollut Res.* mars 2016;23(6):4978-91.
113. Gaw S, Thomas KV, Hutchinson TH. Sources, impacts and trends of pharmaceuticals in the marine and coastal environment. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 19 nov 2014;369(1656):20130572.
114. Tröger R, Klöckner P, Ahrens L, Wiberg K. Micropollutants in drinking water from source to tap - Method development and application of a multiresidue screening method. *Sci Total Environ.* juin 2018;627:1404-32.
115. Furlong ET, Batt AL, Glassmeyer ST, Noriega MC, Kolpin DW, Mash H, et al. Nationwide reconnaissance of contaminants of emerging concern in source and treated drinking waters of the United States: Pharmaceuticals. *Sci Total Environ.* févr 2017;579:1629-42.
116. Bertrand A. Contamination des ressources d'Eau Destinée à la Consommation Humaine par des Résidus de Médicaments en France : état des lieux de la situation et moyens mis en œuvre pour traiter les eaux usées et collecter les Médicaments Non-utilisés. Université de bourgogne; 2021.
117. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Campagne nationale d'occurrence des résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine [Internet]. France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de

l'environnement et du travail; 2011 mars [cité 16 févr 2023] p. 36. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/LABO-Ra-EtudeMedicamentsEaux.pdf>

118. Tracol R, Duchemin J. Evaluation de l'occurrence des résidus de médicaments dans un échantillon de nappes souterraines vulnérables du bassin Sein-Normandie utilisées pour la production d'eau destinée à la consommation humaine [Internet]. France: DDASS - DRASS DE BASSE NORMANDIE; 2009 [cité 16 févr 2023] p. 15. Disponible sur: https://sigessn.brgm.fr/IMG/pdf/medicaments_aesn_ars.pdf

119. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). Évaluation des risques sanitaires liés à la présence de résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine : méthode générale et application à la carbamazépine et à la danofloxacine [Internet]. Maisons-Alfort: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES); 2013 févr [cité 16 févr 2023] p. 82. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX2009sa0210Ra.pdf>

120. Lardy-Fontan S, Le Diouon V, Drouin C, Lalere B, Vaslin-Reimann S, Dauchy X, et al. Validation of a method to monitor the occurrence of 20 relevant pharmaceuticals and personal care products in 167 bottled waters. *Sci Total Environ.* juin 2017;587-588:118-27.

121. Le Coadou L, Le Ménach K, Labadie P, Dévier MH, Pardon P, Augagneur S, et al. Quality survey of natural mineral water and spring water sold in France: Monitoring of hormones, pharmaceuticals, pesticides, perfluoroalkyl substances, phthalates, and alkylphenols at the ultra-trace level. *Sci Total Environ.* déc 2017;603-604:651-62.

122. Biel-Maeso M, Corada-Fernández C, Lara-Martín PA. Monitoring the occurrence of pharmaceuticals in soils irrigated with reclaimed wastewater. *Environ Pollut.* avr 2018;235:312-21.

123. Wu X, Dodgen LK, Conkle JL, Gan J. Plant uptake of pharmaceutical and personal care products from recycled water and biosolids: a review. *Sci Total Environ.* déc 2015;536:655-66.

124. Sanchez W, Sremski W, Piccini B, Palluel O, Maillot-Maréchal E, Betoulle S, et al. Adverse effects in wild fish living downstream from pharmaceutical manufacture discharges. *Environ Int.* nov 2011;37(8):1342-8.

125. Reisinger AJ, Reisinger LS, Richmond EK, Rosi EJ. Exposure to a common antidepressant alters crayfish behavior and has potential subsequent ecosystem impacts. *Ecosphere* [Internet]. juin 2021 [cité 16 févr 2023];12(6). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ecs2.3527>

126. Bouly L. Evaluation des effets chroniques du diclofénac sur un mollusque gastéropode avec des approches physiologiques, comportementales, transcriptomiques et métabolomiques [Internet]. Université Fédérale Toulouse Midi-Pyrénées; 2022 [cité 22 oct 2022]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-03714705/document>

127. pampa8. Projet ResMed : résidus médicamenteux en mer [Internet]. Conseil Scientifique Des îles De Lérins. 2020 [cité 16 févr 2023]. Disponible sur: <https://csilfreefr.wordpress.com/2020/01/16/de-la-sante-de-lhomme-a-celle-de-lenvironnement-surveillance-et-sensibilisation-aux-residus-medicamenteux-en-zone-littorale/>

128. Margalida A, Green RE, Hiraldo F, Blanco G, Sánchez-Zapata JA, Santangeli A, et al. Ban veterinary use of diclofenac in Europe. *Science.* 14 mai 2021;372(6543):694-5.

129. Gléonec A. Un médicament toxique menace la survie des vautours en France [Internet]. Reporterre, le média de l'écologie. 2021 [cité 16 févr 2023]. Disponible sur: <https://reporterre.net/Un-medicament-toxique-menace-la-survie-des-vautours-en-France>

130. VIDAL. Les familles d'antibiotiques [Internet]. VIDAL. 2022 [cité 16 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/antibiotiques/familles.html>
131. Santé publique France. Résistance aux antibiotiques [Internet]. Santé publique France. 2022 [cité 16 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques>
132. Leroux T. Variabilité pharmacocinétique des antibiotiques. Focus sur l'association pipéracilline/tazobactam chez des patients de réanimation présentant un sepsis [Internet]. Université de Rouen Normandie; 2020. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03212118/document>
133. Marshall BM, Levy SB. Food Animals and Antimicrobials: Impacts on Human Health. Clin Microbiol Rev. oct 2011;24(4):718-33.
134. Ruan W, Engevik MA, Spinler JK, Versalovic J. Healthy Human Gastrointestinal Microbiome: Composition and Function After a Decade of Exploration. Dig Dis Sci. mars 2020;65(3):695-705.
135. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. PLOS Biol. 19 août 2016;14(8):e1002533.
136. Vernet A. L'ère post-antibiotique : une catastrophe sanitaire annoncée [Internet]. Polytechnique Insights. 2022 [cité 16 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.polytechnique-insights.com/dossiers/sante-et-biotech/comment-surmonter-la-resistance-aux-antibiotiques/ere-post-antibiotique-une-catastrophe-sanitaire-annoncee/>
137. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations [Internet]. Review on Antimicrobial Resistance (AMR); 2016 mai [cité 9 janv 2023] p. 84. Disponible sur: https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf
138. Ducruet C. Antibiotiques : l'industrie pharmaceutique peine à proposer de nouveaux traitements. Les Echos [Internet]. 11 févr 2020 [cité 16 févr 2023]; Disponible sur: <https://www.lesechos.fr/industrie-services/pharmacie-sante/antibiotiques-lindustrie-pharmaceutique-peine-a-proposer-de-nouveaux-traitements-1170899>
139. Institut Pasteur. Résistance aux antibiotiques [Internet]. Institut Pasteur. 2017 [cité 16 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/resistance-aux-antibiotiques>
140. Inserm. Résistance aux antibiotiques [Internet]. Inserm. 2017 [cité 16 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/resistance-antibiotiques/>
141. Organisation mondiale de la Santé (OMS). L'OMS publie une liste de bactéries contre lesquelles il est urgent d'avoir de nouveaux antibiotiques [Internet]. Organisation mondiale de la Santé (OMS). 2017 [cité 16 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
142. Walia K, Ohri V, Bansal N, Vijay S, Kaur J. Antimicrobial Resistance Research and Surveillance Network [Internet]. Indian council of medical research (icmr); 2021 [cité 16 févr 2023] p. 207. Disponible sur: https://main.icmr.nic.in/sites/default/files/upload_documents/AMR_Annual_Report_2021.pdf
143. Antibiotiques, la fin du miracle : - Documentaire inédit ARTE [Internet]. Broadview pictures; 2020 [cité 16 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=9TfRNDYbLxc>
144. Sengeløv G. Bacterial antibiotic resistance levels in Danish farmland as a result of treatment

with pig manure slurry. Environ Int. janv 2003;28(7):587-95.

145. Santé publique France. La consommation d'antibiotiques en secteur de ville en France 2009-2019. Synthèse préliminaire des indicateurs disponibles sous Géodes [Internet]. Santé publique France. 2020 [cité 16 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/la-consommation-d-antibiotiques-en-secteur-de-ville-en-france-2009-2019-synthese-preliminaire-des-indicateurs-disponibles-sous-geodes>

146. Nour M, Mastouri M, Ben Nejma M. Le staphylocoque doré résistant à la méticilline : émergence et bases moléculaires de la résistance. Pathol Biol. juill 2005;53(6):334-40.

147. Veziris N, Robert J. Tuberculose multirésistante : prise en charge. Mise Au Point. 2003;7.

148. Santé publique france et partenaires, Maugat S, Berger-Carbonne A. Antibiotiques et résistance bactérienne : pistes d'actions pour ancrer les progrès de 2020 [Internet]. Santé Publique France; 2020 [cité 2 nov 2022] p. 13. Disponible sur: https://antibioresistance.fr/ressources/prevention_RATB/2021_Brochure-Antibioresistance_BAT.pdf

149. Ministère de l'agriculture de l'agroalimentaire et de la forêt. Ecoantibio - Réduire l'utilisation des antibiotiques vétérinaires - Le plan écoantibio 2012-2016 [Internet]. France: Ministère de l'agriculture de l'agroalimentaire et de la forêt; 2016 sept [cité 16 févr 2023] p. 24. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/synthese-ecoantibio.pdf>

150. Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire. Le plan Écoantibio 2 (2017-2022) [Internet]. Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire. 2017 [cité 16 févr 2023]. Disponible sur: <https://agriculture.gouv.fr/le-plan-ecoantibio-2-2017-2022>

151. WAAR, ACdeBMR. La politique de lutte contre l'antibiorésistance: Mode d'emploi - Un enjeu de santé publique et de développement durable majeur pour les générations futures [Internet]. Paris: Alliance Contre le développement des Bactéries Multi-Résistantes (ACdeBMR / WAAAR); 2018 nov [cité 16 févr 2023] p. 24. Disponible sur: <https://waaar.org/wp-content/uploads/2020/11/RPP-ACdeBMR-Mode-demploi-compressed.pdf>

152. Santé publique france et partenaires, Maugat S, Berger-Carbonne A. Antibiotiques et résistance bactérienne : une menace mondiale, des conséquences individuelles. [Internet]. Santé Publique France et partenaires; 2019 nov p. 24. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/2019_brochure_antibioresistance_consommation_et_resistance.pdf

153. OECD. Policy Recommendations on addressing pharmaceutical residues in freshwater [Internet]. OECD; 2019 nov [cité 17 févr 2023] p. 14-6. (OECD Studies on Water). Disponible sur: https://www.oecd-ilibrary.org/environment/pharmaceutical-residues-in-freshwater_45d8f439-en

154. Ministère de la Santé et de la Prévention. La mobilisation européenne et internationale dans la lutte contre la résistance aux antibiotiques [Internet]. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/mobilisation-europeenne-et-internationale/article/la-mobilisation-europeenne-et-internationale-dans-la-lutte-contre-la-resistance>

155. Parlement européen, Conseil européen. Directive 2008/97/CE du Parlement européen et du Conseil du 19 novembre 2008 modifiant la directive 96/22/CE du Conseil concernant l'interdiction d'utilisation de certaines substances à effet hormonal ou thyrostatique et des substances β -agonistes dans les spéculations animales (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L nov 19, 2008 p. 3. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2008/97/oj/fra>

156. Commission européenne. Règlement délégué (UE) 2021/1760 de la Commission du 26 mai

2021 complétant le règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil en définissant les critères pour la désignation des antimicrobiens qui doivent être réservés au traitement de certaines infections chez l'homme (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L mai 26, 2021 p. 5. Disponible sur: http://data.europa.eu/eli/reg_del/2021/1760/oj/fra

157. Commission européenne. Règlement d'exécution (UE) 2022/1255 de la Commission du 19 juillet 2022 désignant des antimicrobiens ou groupes d'antimicrobiens réservés au traitement de certaines infections chez l'homme, conformément au règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L juill 19, 2022 p. 3. Disponible sur: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2022/1255/oj/fra

158. Parlement européen, Conseil européen. Directive 2000/60/CE du Parlement européen et du Conseil du 23 octobre 2000 établissant un cadre pour une politique communautaire dans le domaine de l'eau [Internet]. OJ L oct 23, 2000 p. 73. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2000/60/oj/fra>

159. Parlement européen, Conseil européen. Directive 2008/105/CE du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 établissant des normes de qualité environnementale dans le domaine de l'eau, modifiant et abrogeant les directives du Conseil 82/176/CEE, 83/513/CEE, 84/156/CEE, 84/491/CEE, 86/280/CEE et modifiant la directive 2000/60/CE [Internet]. OJ L déc 16, 2008 p. 14. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2008/105/oj/fra>

160. Parlement européen, Conseil européen. Directive 2013/39/UE du parlement européen et du conseil du 12 août 2013 modifiant les directives 2000/60/CE et 2008/105/CE en ce qui concerne les substances prioritaires pour la politique dans le domaine de l'eau [Internet]. OJ L. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32013L0039>

161. Commission européenne. Communication de la commission au parlement européen, au conseil et au comité économique et social européen - Approche stratégique de l'Union européenne concernant les produits pharmaceutiques dans l'environnement [Internet]. mars 11, 2019 p. 15. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52019DC0128&from=EN>

162. Parlement européen, Conseil européen. Règlement (CE) n o 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n o 1907/2006 (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L déc 16, 2008 p. 1355. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1272/oj/fra>

163. Commission européenne. Directive 2009/90/CE de la Commission du 31 juillet 2009 établissant, conformément à la directive 2000/60/CE du Parlement européen et du Conseil, des spécifications techniques pour l'analyse chimique et la surveillance de l'état des eaux (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L juill 31, 2009 p. 3. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2009/90/oj/fra>

164. Commission européenne. Directive 2014/80/UE de la Commission du 20 juin 2014 modifiant l'annexe II de la directive 2006/118/CE du Parlement européen et du Conseil sur la protection des eaux souterraines contre la pollution et la détérioration Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE [Internet]. OJ L juin 20, 2014 p. 4. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2014/80/oj/fra>

165. Parlement européen, Conseil européen. Directive 2008/56/CE du Parlement Européen et du Conseil du 17 juin 2008 établissant un cadre d'action communautaire dans le domaine de la politique pour le milieu marin (directive-cadre stratégie pour le milieu marin) (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L juin 17, 2008 p. 22. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2008/56/oj/fra>

166. Parlement européen, Conseil européen. Directive (UE) 2020/2184 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2020 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine (refonte) (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L déc 16, 2020 p. 62. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2020/2184/oj/fra>
167. European Commission. Communication from the commission to the european parliament, the council, the european economic and social committee and the committee of the regions - Pathway to a Healthy Planet for All EU Action Plan: « Towards Zero Pollution for Air, Water and Soil » [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A52021DC0400&qid=1623311742827>
168. Parlement européen, Conseil européen. Règlement (UE) 2019/1010 du Parlement européen et du Conseil du 5 juin 2019 sur l'alignement des obligations en matière de communication d'informations dans le domaine de la législation liée à l'environnement et modifiant les règlements (CE) no 166/2006 et (UE) no 995/2010 du Parlement européen et du Conseil, les directives 2002/49/CE, 2004/35/CE, 2007/2/CE, 2009/147/CE et 2010/63/UE du Parlement européen et du Conseil, les règlements (CE) no 338/97 et (CE) no 2173/2005 du Conseil et la directive 86/278/CEE du Conseil (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L juin 5, 2019 p. 13. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2019/1010/oj/fra>
169. Parlement européen, Conseil européen. Règlement (CE) n o 470/2009 du Parlement européen et du Conseil du 6 mai 2009 établissant des procédures communautaires pour la fixation des limites de résidus des substances pharmacologiquement actives dans les aliments d'origine animale, abrogeant le règlement (CEE) n o 2377/90 du Conseil et modifiant la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil et le règlement (CE) n o 726/2004 du Parlement européen et du Conseil (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L mai 6, 2009 p. 12. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2009/470/oj/fra>
170. Le ministère des Solidarités et de la Santé. strategie nationale 2022-2025 prévention des infections et de l'antibiorésistance [Internet]. France: Le ministère des Solidarités et de la Santé; 2022 févr [cité 21 févr 2023] p. 90. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/strategie_nationale_2022-2025_prevention_des_infections_et_de_l_antibiorésistance.pdf
171. Institut Pasteur. Plan stratégique 2019-2023 [Internet]. France: Institut Pasteur; 2019 [cité 22 févr 2023] p. 74. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/file/22768/download>
172. Ordre National des Pharmaciens. Médicaments non utilisés [Internet]. Ordre National des Pharmaciens. 2023 [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: <https://recherche.ordre.pharmacien.fr/myapps/apps/onp/?constraint=onp&query=M%C3%A9dicaments+non+ur>
173. le leem. Les Français consomment - ils trop de médicaments ? [Internet]. le leem. [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.leem.org/100-questions/les-francais-consomment-ils-trop-de-medicaments>
174. Paitraud D. Ventes de médicaments en France : l'ANSM publie son rapport annuel d'analyse [Internet]. VIDAL. 2014 [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/13853-ventes-de-medicaments-en-france-l-ansm-publie-son-rapport-annuel-d-analyse.html>
175. Le ministère des Solidarités et de la Santé, Le ministère des Solidarités et de la Santé. Le ministère des Solidarités et de la Santé présente la Stratégie nationale 2022-2025 de Prévention des Infections et de l'Antibiorésistance [Internet]. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-communiques-de>

presse/article/le-ministere-des-solidarites-et-de-la-sante-presente-la-strategie-nationale

176. Carlet J, Le Coz P. Propositions du groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques - Tous ensemble sauvons les antibiotiques [Internet]. Paris: Alliance Contre le développement des Bactéries Multi-Résistantes (ACdeBMR / WAAAR); 2015 juin. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_antibiotiques.pdf
177. Besbes M, Betti C, Caste F, Fidani G, Leduc C, Mezzasalma B, et al. Population par âge – Tableaux de l'économie française | Insee [Internet]. Insee. 2020 [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4277619?sommaire=4318291>
178. le leem. Les 100 questions : Tout sur le médicament et ceux qui le font 2020 [Internet]. France: le leem; 2020 [cité 17 févr 2023] p. 220. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/002049284451fd809ee13>
179. le leem. Comment vont les Français ? [Internet]. le leem. 2018 [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.leem.org/comment-vont-les-francais>
180. Scheen AJ, Giet D. Non-observance thérapeutique : causes, conséquences, solutions. Rev Med Liège.
181. BAUDRANT-BOGA M. Penser autrement le comportement d'adhésion du patient au traitement médicamenteux : modélisation d'une intervention éducative ciblant le patient et ses médicaments dans le but de développer des compétences mobilisables au quotidien - Application aux patients diabétiques de type 2 - [Internet]. [Grenoble]: Université JOSEPH FOURIER; 2009 [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-00488730/document>
182. Errard. Les 100 questions -éditions 2015 [Internet]. Paris: le leem; 2015 p. 111. Disponible sur: https://biogaran.fr/wp-content/uploads/2021/05/1.-Leem_100Questions.pdf
183. efpia. health growth working together for a healthy europe - A vision towards a life sciences strategy for Europe [Internet]. Brussels: efpia; 2014 juin [cité 17 févr 2023] p. 36. Disponible sur: <https://www.efpia.eu/media/15503/health-growth-working-together-for-a-healthy-europe-june-2014.pdf>
184. OECD. Management of Pharmaceutical Household Waste: Limiting Environmental Impacts of Unused or Expired Medicine [Internet]. OECD; 2022 [cité 22 févr 2023]. Disponible sur: https://www.oecd-ilibrary.org/environment/management-of-pharmaceutical-household-waste_3854026c-en
185. Amaral MJ, Fop L. Unused Pharmaceuticals Where Do They End Up? A Snapshot of European Collection Schemes [Internet]. Brussels: Healthcare without Harm; 2013 déc [cité 17 févr 2023] p. 36. Disponible sur: <https://noharm-europe.org/sites/default/files/documents-files/4646/2013-12%20Unused%20pharmaceuticals.pdf>
186. Parlement européen, Conseil européen. Directive (UE) 2018/851 du Parlement européen et du Conseil du 30 mai 2018 modifiant la directive 2008/98/CE relative aux déchets (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L mai 30, 2018 p. 32. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2018/851/oj/fra>
187. Parlement européen, Conseil européen. Directive (UE) 2018/852 du Parlement européen et du Conseil du 30 mai 2018 modifiant la directive 94/62/CE relative aux emballages et aux déchets d'emballages (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L mai 30, 2018 p. 14. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2018/852/oj/fra>

188. Parlement européen, Conseil européen. Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L mars 31, 2004 p. 24. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2004/27/oj/fra>
189. European Parliament, European Council. Regulation (EU) 2017/746 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on in vitro diagnostic medical devices and repealing Directive 98/79/EC and Commission Decision 2010/227/EU (Text with EEA relevance)Text with EEA relevance [Internet]. OL J mai 5, 2017 p. 204. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2017/746/2017-05-05/eng>
190. Code de la santé publique. Loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992 modifiant le livre V du code de la santé publique et relative à la pharmacie et au médicament. 92-1279 juin 22, 2000.
191. Légifrance. Loi n° 94-43 du 18 janvier 1994 relative à la santé publique et à la protection sociale [Internet]. 94-43 janv 18, 1994. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000728979>
192. Aloy B, Siranyan V, Dussart C. Arrêt de la valorisation humanitaire des médicaments non utilisés: enjeux et perspectives. Ann Pharm Fr [Internet]. 1 nov 2009;67. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/250767056_Arret_de_la_valorisation_humanitaire_des_medicaments_non_utilises_enjeux_et_perspectives
193. Légifrance. Loi n° 2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament [Internet]. 2007-248 févr 26, 2007. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000613381/>
194. Légifrance. LOI n° 2008-337 du 15 avril 2008 ratifiant l'ordonnance n° 2007-613 du 26 avril 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament. 2008-337 avr 15, 2008.
195. Légifrance. Décret n° 2009-718 du 17 juin 2009 relatif à la collecte et à la destruction des médicaments à usage humain non utilisés [Internet]. 2009-718 juin 17, 2009. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000020756470>
196. Légifrance. Article L4211-2 - Code de la santé publique [Internet]. déc 31, 2008. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000018652359
197. Légifrance. Article L541-10 - Code de l'environnement [Internet]. Sect. 2 févr 12, 2020. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041599099
198. Légifrance. Arrêté du 22 décembre 2021 portant agrément d'un éco-organisme de la filière à responsabilité élargie des producteurs de médicaments [Internet]. 0304 déc 22, 2022. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000044638533>
199. Légifrance. Arrêté du 29 octobre 2021 portant cahiers des charges des éco-organismes et des systèmes individuels de la filière à responsabilité élargie des producteurs de médicaments [Internet]. 0260 oct 29, 2022. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000044293924>
200. Légifrance. Arrêté du 2 novembre 2022 portant cahiers des charges des éco-organismes et des systèmes individuels de la filière à responsabilité élargie des producteurs de dispositifs médicaux perforants utilisés par les patients en autotraitement et les utilisateurs d'autotests [Internet]. 0262 nov 2, 2022. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000046548437>
201. Légifrance. Décret n° 2022-1228 du 13 septembre 2022 relatif à l'expérimentation du recyclage

des stylos préremplis injectables pour l'administration en auto-traitement de médicaments ayant le statut de médicament non utilisé [Internet]. 0213 sept 13, 2022. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000046285336>

202. Légifrance. Article R4211-27 - Code de la santé publique [Internet]. janv 1, 2021. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000042962901

203. Légifrance. Arrêté du 10 novembre 2022 relatif aux modalités d'inscriptions à l'expérimentation du recyclage des stylos préremplis injectables pour l'administration en auto-traitement de médicaments ayant le statut de médicament non utilisé [Internet]. 0274 nov 10, 2022. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000046618137>

204. Légifrance. Arrêté du 30 novembre 2022 portant autorisation de la société Novo Nordisk à participer à l'expérimentation du recyclage des stylos préremplis injectables pour l'administration en auto-traitement de médicaments ayant le statut de médicament non utilisé [Internet]. déc 2, 2022. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000046672758>

205. Légifrance. LOI n° 2020-105 du 10 février 2020 relative à la lutte contre le gaspillage et à l'économie circulaire [Internet]. 2020-105 févr 10, 2020. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000041553759/>

206. Légifrance. Décret n° 2022-100 du 31 janvier 2022 relatif à la délivrance à l'unité de certains médicaments en pharmacie d'officine [Internet]. 2022-100 janv 31, 2022. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000045100197>

207. Legifrance. Arrêté du 1er mars 2022 portant création de la liste des spécialités pouvant être soumises à une délivrance à l'unité en application de l'article R. 5132-42-2 du code de la santé publique [Internet]. 0057 mars 1, 2022. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000045316943>

208. 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.

209. Staples J. More than two-thirds of Americans don't know how to properly dispose medications, new research reveals [Internet]. digitalhub US. 2021 [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: <https://swnsdigital.com/us/2021/04/more-than-two-thirds-of-americans-dont-know-how-to-properly-dispose-medications-new-research-reveals/>

210. Food and Drugs Administration. Drug Disposal: FDA's Flush List for Certain Medicines [Internet]. FDA. FDA; 2020 [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/disposal-unused-medicines-what-you-should-know/drug-disposal-fdas-flush-list-certain-medicines>

211. Allen JD, Casavant MJ, Spiller HA, Chounthirath T, Hodges NL, Smith GA. Prescription Opioid Exposures Among Children and Adolescents in the United States: 2000–2015. Pediatrics. 1 avr 2017;139(4):e20163382.

212. Khan U, Bloom RA, Nicell JA, Laurenson JP. Risks associated with the environmental release of pharmaceuticals on the U.S. Food and Drug Administration "flush list". Sci Total Environ. déc 2017;609:1023-40.

213. Food and Drugs Administration. Drug Disposal: Dispose « Non-Flush List » Medicine in Trash [Internet]. Food and Drugs Administration. FDA; 2019 [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/disposal-unused-medicines-what-you-should-know/drug-disposal-dispose-non-flush-list-medicine-trash>

214. Disposerx. DisposeRx® — Solving the Problem of Drug Disposal [Internet]. Disposerx. 2023 [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: <https://disposerx.com/>
215. Research C for DE and. Drug Disposal: Drug Take Back Locations. FDA [Internet]. 30 oct 2022 [cité 17 févr 2023]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/disposal-unused-medicines-what-you-should-know/drug-disposal-drug-take-back-locations>
216. cossap ressources. Comprehensive Secure and Responsible Drug Disposal Program Issued by the Institute for Intergovernmental Research With Guidance and Support From the Bureau of Justice Assistance [Internet]. cossap ressources. 2023 [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: https://www.cossapresources.org/Content/Documents/Funding/Drug_Disposal_Grant_Solicitation_2022.pdf
217. Stericycle. Medical Waste Disposal & Compliance Training [Internet]. stericycle. 2022 [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.stericycle.com/en-us>
218. ncs1. State Prescription Drug Repository Programs [Internet]. ncs1. 2023 [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.ncsl.org/health/state-prescription-drug-repository-programs>
219. SafeNetRX. Drug Donation Repository [Internet]. SafeNetRX. 2021 [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: <https://safenetrx.org/drug-donation-repository>
220. Wyoming Department of Health. Wyoming Medication Donation Program [Internet]. Wyoming Department of Health. 2023 [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: <https://health.wyo.gov/healthcarefin/medicationdonation/>
221. Tulsa County Pharmacy. Drug Recycling Program | Tulsa County Medical Society | United States [Internet]. Tulsa County Pharmacy. [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.tcmsok.org/drug-recycling-program>
222. Sirum. Reimagining access for those in need [Internet]. Sirum. 2022 [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: <http://sirum.org/>
223. BCP Veterinary Pharmacy. Can you donate unused pet medication | BCP Blog [Internet]. BCP Veterinary Pharmacy. 2019 [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: <https://bcpvetpharm.com/news/item/can-you-donate-unused-pet-medication>
224. Delavelle C. Panorama européen sur l'harmonisation des pratiques et de l'information autour de la collecte séparative [Internet]. ADEME; 2011 avr [cité 17 févr 2023] p. 18. Disponible sur: https://aquitaine-ademe.typepad.fr/files/synth%C3%A8se_harmonisation_collecte_s%C3%A9parative.pdf
225. Meds Disposal. Disposal of medicines in Europe [Internet]. Meds Disposal. 2020 [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: <https://medsdisposal.eu/>
226. GIVMED. Donate the medicines & health products you no longer need | GIVMED [Internet]. Share medicine share life | GIVMED. 2023 [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: <https://givmed.org/en/>
227. KNMP Apothekersorganisatie. Geïndividualiseerde Distributievorm (GDV) [Internet]. KNMP. 2023 [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: <http://www.knmp.nl/richtlijnen/geindividualiseerde-distributievorm-gdv>
228. Bekker CL, Gardarsdottir H, Egberts ACG, Molenaar HA, Bouvy ML, van den Bemt BJB, et al. What does it cost to redispense unused medications in the pharmacy? A micro-costing study. BMC Health Serv Res. déc 2019;19(1):243.

229. Ordre National des Pharmaciens. Ordre National des Pharmaciens [Internet]. Ordre Pharmacien. 2023 [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/>
230. Article L4211-2 - Code de la santé publique [Internet]. Code de la santé publique déc 31, 2008. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000018652359
231. Cyclamed. Rapport activité 2021 [Internet]. Boulogne-Billancourt: Cyclamed; 2022 [cité 17 févr 2023] p. 31. Disponible sur: https://www.cyclamed.org/wp-content/uploads/2022/07/Rapport-activite%CC%81-2021_A4_60-page-Vdef-08-06-2022.pdf
232. Grass E, Lalande F. Enquête sur le dispositif de recyclage des médicaments « Cyclamed » [Internet]. Inspection générale des affaires sociales; 2005 janv [cité 17 févr 2023] p. 74. Report No.: 2005 001. Disponible sur: https://www.recyclage-recuperation.fr/comptes/jcamille/rapport_igas_cyclamed.pdf
233. Achu ND, Andersen MG, Anderson S. Principes directeurs applicables aux dons de médicaments [Internet]. Organisation Mondiale de la Santé et ses partenaires; 1999 [cité 17 févr 2023] p. 31. Disponible sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/63038/WHO_EDM_PAR_99.4_fre.pdf?sequence=1
234. Meddispar. Médicaments stupéfiants et assimilés [Internet]. Meddispar. 2015 [cité 18 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles/Destruction#nav-buttons>
235. Adjerad R, Bergonzoni A, Boiguérin B, et al.,. Les dépenses de santé en 2018 Résultats des comptes de la santé [Internet]. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques; 2019 sept [cité 18 févr 2023] p. 158. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2020-07/cns2019.pdf>
236. Adelphe. Emballage de médicaments_blisters | Adelphe [Internet]. Adelphe. 2023 [cité 18 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.adelphe.fr/emballage-medicaments-blisters.html>
237. Adelphe. Eco-conception de vos emballages ménagers [Internet]. Adelphe. [cité 18 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.adelphe.fr/nos-services-aux-entreprises/eco-conception.html>
238. DASTRI. Principaux textes régissant la filière | Dastri [Internet]. DASTRI. 2023 [cité 19 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.dastri.fr/ce-que-dit-la-loi/>
239. Tulipe. Savoir répondre aux urgences sanitaires - Qui sommes nous [Internet]. Tulipe. 2023 [cité 19 févr 2023]. Disponible sur: <https://tulipe.org/>
240. ecosystem. Une deuxième vie pour vos équipements électriques [Internet]. ecosystem. [cité 19 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.ecosystem.eco/>
241. ENVIE Autonomie. Matériel médical reconditionné en France [Internet]. ENVIE Autonomie. 2023 [cité 19 févr 2023]. Disponible sur: <https://envieautonomie.org/>
242. Cyclamed. Que faire des Médicaments Non Utilisés vétérinaires ? | Cyclamed [Internet]. Cyclamed. 2023 [cité 19 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.cyclamed.org/que-faire-des-mnu-veterinaires-9916/>
243. Le Comptoir Des PharmaciesTM. La marketplace au service des Pharmacies [Internet]. Le Comptoir Des Pharmacies. [cité 18 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.lecomptoirdespharmacies.fr/>
244. TriMed's. Bientôt périmés ? Achetez-les ou vendez-les ! [Internet]. Trimed's. 2023 [cité 18 févr

- 2023]. Disponible sur: <https://trimed.fr/fr/>
245. Le leem. « Médicament service » : un modèle à créer ? [Internet]. le leem. [cité 23 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.leem.org/100-questions/medicament-service-un-modele-creer>
246. Kearney. Enseignements du Covid et orientations stratégiques pour l'industrie du médicament en France [Internet]. Kearney; 2020 sept p. 25. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2020-09/Note-de-synth%C3%A8se-Kearney.pdf>
247. Pharmaceutiques. La pharma, engagée mais peu visible dans ses démarches RSE - actualités. 13 avr 2019 [cité 19 févr 2023]; Disponible sur: <https://pharmaceutiques.com/actualites/entreprises/la-pharma-engagee-mais-peu-visible-dans-ses-demarches-rse/>
248. Les Échos études, éditeur. Les enjeux du développement durable dans la santé: comment capter les opportunités d'une croissance plus verte et relever les défis du développement durable ? Éd. 2021. Paris: « Les Échos » études; 2021.
249. le leem. Les propositions du Leem pour la présidentielle 2022 - Construire ensemble notre futur en santé [Internet]. le leem; 2022 janv [cité 19 févr 2023] p. 16. Disponible sur: <https://www.leem.org/presse/les-propositions-du-leem-pour-la-presidentielle-2022>
250. Cottineau J. La France a une carte à jouer dans la relocalisation de la chimie des médicaments. 23 juin 2020 [cité 19 févr 2023]; Disponible sur: <https://www.usinenouvelle.com/article/la-belle-carte-a-jouer-de-la-chimie-fine.N977691>
251. Académie nationale de Pharmacie. Médicaments et environnement [Internet]. Académie nationale de Pharmacie; 2019 mars [cité 10 août 2022] p. 59. Disponible sur: https://www.acadpharm.org/dos_public/Rapport_Medicaments_Environnement_2019.04.24_VF.pdf
252. Cottineau J. Relocaliser la production de principes actifs de médicaments, une urgence vitale. L'usine nouvelle [Internet]. 4 févr 2021 [cité 21 févr 2023]; Disponible sur: <https://www.usinenouvelle.com/article/relocaliser-la-production-de-principes-actifs-de-medicaments-une-urgence-vitale.N1041984>
253. Espinosa A. Vers le développement de composés pharmaceutiques durables: Caractérisation de la dégradation et évaluation écotoxicologique d'un analogue d'anticancéreux eco-conçu [Internet]. Agro Paris Tech; 2022. Disponible sur: <https://pastel.archives-ouvertes.fr/tel-03710362/document>
254. Adelphe. Emballage et responsabilité sociétale Des entreprises - Comment démontrer votre engagement ? [Internet]. Adelphe; 2014 [cité 21 févr 2023] p. 6. Disponible sur: https://www.adelphe.fr/sites/default/files/documentation/emballages_et_rse_2018.pdf
255. TND. Le recyclage de capteurs médicaux [Internet]. tndmetal. 2022 [cité 21 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.tndmetal.net/post/terravainindustrie>
256. Le secteur de la santé se met au vert | ARTE Regards [Internet]. Allemagne: IFAGE; 2022 [cité 21 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=CevKgUGOT4c>
257. Cantrell L, Suchard JR, Wu A, Gerona RR. Stability of Active Ingredients in Long-Expired Prescription Medications. Arch Intern Med. 26 nov 2012;172(21):1685.
258. Schneider MP, Sommer J, Senn N. Sustainable drug prescription: shared perspectives between physicians and pharmacists. Rev Med Suisse. 8 mai 2019;15(650):942-6.
259. Morand S, Guégan JF, Laurans Y. De One Health à Ecohealth, cartographie du chantier inachevé de l'intégration des santé humaine, animale et environnementale. Inst Dév Durable Relat Int.

2020;(04):4.

260. INRAE. One Health, une seule santé [Internet]. INRAE Institutionnel. 2023 [cité 21 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.inrae.fr/alimentation-sante-globale/one-health-seule-sante>
261. Nosopharm. Nosopharm | First-in-class Anti-Infectives [Internet]. Nosopharm. [cité 21 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.nosopharm.com/fr/accueil/>
262. INSERM. Bataille de microbes : C'est quoi la phagothérapie ? · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 21 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/c-est-quoi/bataille-de-microbes-cest-quoi-la-phagotherapie/>
263. INRAE. L'écotoxicologie, vous connaissez ? [Internet]. INRAE Institutionnel. [cité 21 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.inrae.fr/actualites/lecotoxicologie-vous-connaissiez>
264. Stockholm County Council. Environmentally classified pharmaceuticals [Internet]. Stockholm: Stockholm County Council; 2013 [cité 21 févr 2023] p. 29. Disponible sur: <https://politiquedesante.fr/wp-content/uploads/2014/05/PBT-2014-2015-copie.pdf>
265. Bastien P, Curien E, Petit A. Ecoprescription, se soigner sans polluer [Internet]. Territoire environnement santé. 2019 [cité 21 févr 2023]. Disponible sur: <https://territoire-environnement-sante.fr/actions-et-projets/ecoprescription-se-soigner-sans-polluer>
266. IMAGO. L'implication des pharmaciens dans la sensibilisation du grand public aux MNU | Cyclamed [Internet]. 2022 [cité 21 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.cyclamed.org/limplication-des-pharmaciens-dans-la-sensibilisation-du-grand-public-aux-mnu-11017/>
267. pharma systeme qualite. Une certification pour la qualité de l'officine [Internet]. pharma systeme qualite. 2023 [cité 21 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.pharmasystemequalite.com/>
268. Nadjar-Leguy C. Les Pharmaciens seraient favorables au développement durable | Pharmaradio, votre dose d'information au quotidien | La Radio des Professionnels de la Pharmacie [Internet]. Pharma radio. [cité 21 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.pharmaradio.fr/article/les-pharmaciens-seraient-favorables-au-developpement-durable-619>
269. Cyclamed. Les Français et le tri des Médicaments Non Utilisés (MNU) : le rôle clef des pharmaciens | Cyclamed [Internet]. Cyclamed. 2022 [cité 21 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.cyclamed.org/les-francais-et-le-tri-des-medicaments-non-utilises-mnu-le-role-clef-des-pharmaciens-11002/>
270. Aquaref. Guides de recommandations (chimie) | AQUAREF - Laboratoire national de référence pour la surveillance des milieux aquatiques [Internet]. Aquaref. 2023 [cité 21 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.aquaref.fr/guides-recommandations-chimie>
271. Limoges Métropole. Station d'épuration des eaux usées de Limoges Métropole [Internet]. Limoges Métropole. 2020 [cité 21 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.step-lm.fr/technologies-2/>
272. SIET - Les entreprises des technologies de l'eau. Les technologies de traitement des micropolluants dans les eaux usées [Internet]. SIET - Les entreprises des technologies de l'eau; 2014 [cité 21 févr 2023]. Disponible sur: https://www.siet-info.com/wp-content/uploads/2014/12/SIET-FT-micropolluants_BD.pdf
273. Roussel F. La Suisse généralise le traitement des micropolluants dans ses stations d'épuration [Internet]. Actu-Environnement. Actu-environnement; 2016 [cité 21 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.actu-environnement.com/ae/dossiers/micropolluants-ue/suisse-generalise-traitement-micropolluants-stations-epuration.php>

274. Veolia. Une première pierre pour la future unité d'affinage du programme Jourdain [Internet]. Veolia France. 2022 [cité 21 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.veolia.fr/medias/actualites/premiere-pierre-future-unite-daffinage-du-programme-jourdain>
275. notre environnement. Qu'est-ce qu'un gaz à effet de serre ? [Internet]. notre-environnement. 2023 [cité 22 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.notre-environnement.gouv.fr/rapport-sur-l-etat-de-l-environnement/themes-ree/defis-environnementaux/changement-climatique/comprendre-le-changement-climatique/article/qu-est-ce-qu-un-gaz-a-effet-de-serre>
276. Jancovici JM. Quels sont les gaz à effet de serre ? [Internet]. Jean-Marc Jancovici. 2007 [cité 22 févr 2023]. Disponible sur: <https://jancovici.com/changement-climatique/gaz-a-effet-de-serre-et-cycle-du-carbone/quels-sont-les-gaz-a-effet-de-serre-quels-sont-leurs-contribution-a-leffet-de-serre/>
277. Bilan GES, Ademe. Bilans GES [Internet]. Bilan Ges - Ademe. 2023 [cité 22 févr 2023]. Disponible sur: <https://bilans-ges.ademe.fr/>
278. Ministère de l'économie des finances et de le souveraineté industrielle et numérique. Comment établir le bilan carbone d'une entreprise ? [Internet]. Ministère de l'économie des finances et de le souveraineté industrielle et numérique. 2023 [cité 6 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/cedef/bilan-carbone-entreprise>
279. Cyclamed. Pourquoi les médicaments non utilisés ou périmés (MNU) sont-ils valorisés plutôt que recyclés ? [Internet]. 2022 [cité 22 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.cyclamed.org/pourquoi-les-medicaments-non-utilises-ou-perimes-mnu-sont-ils-valorises-plutot-que-recycles-11040/>
280. Parlement européen. Valorisation énergétique des déchets: opportunités et défis [Internet]. Parlement européen; 2015 p. 8. Disponible sur: [https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/BRIE/2015/554208/EPRS_BRI\(2015\)554208_FR.pdf](https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/BRIE/2015/554208/EPRS_BRI(2015)554208_FR.pdf)
281. Cook SM, VanDuinen BJ, Love NG, Skerlos SJ. Life Cycle Comparison of Environmental Emissions from Three Disposal Options for Unused Pharmaceuticals. *Environ Sci Technol*. 15 mai 2012;46(10):5535-41.
282. Franchini M, Rial M, Buiatti E, Bianchi F. Health effects of exposure to waste incinerator emissions: a review of epidemiological studies. *Ann Ist Super Sanita*. 2004;40(1):101-15.
283. Sanofi. Carbon Footprint – GHG Emissions (Scopes 1, 2 & 3) [Internet]. France: Sanofi; 2022 juin [cité 25 sept 2022] p. 11. Disponible sur: <https://www.sanofi.com/dam/jcr:6dc91a23-b57a-447a-a80f-5ed2c44bf6e0/CarbonfootprintScopes123.pdf>

DELANNOY Adrien

Quels sont les impacts environnementaux du cycle de vie du médicament sur notre écosystème ? Solutions et concepts émergents pour rendre l'industrie et le système de santé plus respectueux de l'environnement.

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2023, 182 p.

RÉSUMÉ

La santé est un secteur émettant des rejets de production dans l'environnement et la consommation de médicament engendre des résidus dans notre écosystème. L'objectif de cette thèse est donc de connaître quels sont les impacts environnementaux du cycle de vie du médicament sur notre écosystème.

Dans une première partie, nous quantifions le marché pharmaceutique. L'impact environnemental du secteur de la santé est qualifié à travers ses émissions carbone et ses rejets de production. L'aspect législatif en vigueur est abordé pour limiter son incidence environnementale.

L'impact de la consommation des médicaments par les patients est étudié, car celle-ci engendre des micropolluants contaminant notre écosystème et tout particulièrement le milieu aquatique. Cela peut engendrer entre autres l'antibiorésistance.

Cette consommation excessive par les patients est source de stock de médicaments non utilisés. Ces restes de médicaments peuvent être jetés dans les déchets ménagers d'où l'intérêt de sensibiliser les patients à retourner les médicaments non utilisés chez le pharmacien.

Nous abordons les solutions existantes et des pistes d'amélioration afin de réduire tout au long du cycle du médicament l'impact environnemental et ainsi contribuer à un système de santé plus respectueux de l'environnement.

MOTS CLÉS

Résidus de médicament, Écotoxicité, Santé environnementale

JURY

Présidente du jury : Mme FERDJAOUI MOUMJID Nora, MCU-HDR

Directeur de thèse et tuteur pédagogique : M. Bruno FOUILLET, MCU

Autre membre du jury :

M. BEROULLE Constant, co-fondateur de Transipharm

M. MONTREUIL Laurent, Docteur en pharmacie

M. WILMOUTH Laurent, Directeur de Cyclamed

DATE DE SOUTENANCE : Jeudi 2 mars 2023

CONTACT : adriendelannoy0@gmail.com