



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Université des Frères Mentouri Constantine Faculté
des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département de Biologie Animale

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master 2

En toxicologie et santé

Intitulé :

L'analyse de la toxicité des médicaments qui s'accumulent dans notre environnement

Présenté et soutenue par : Metai Imene

Nouara Hadjer

Khelifi Touhami Boutheina

Le 19/09/2021

Président du jury :	Dr. Dalichaoeche Souhaila	Maitre de conférences .A. UNIV-Constantine 3.
Rapporteur :	Dr. Brik Nassima	MAHU UNIV-Constantine 3.
Examineur :	Dr. Atmani-Merabet Ghania	Maitre de conférences .A. UNIV-Constantine 3.

Année universitaire : 2020 - 2021



Remerciements

Louange à Dieu jusqu'à ce qu'il atteigne sa limite Louange, nos
Remerciements tout d'abord au «Dieu », qui nous a amené à ce niveau et
qui nous a donné la force pour terminer ce modeste travail.

Au terme de la réalisation de ce travail, nous avons l'honneur et le plaisir

D'exprimer notre profonde gratitude et nos sincères remerciements à

Dr Brik Nassima non seulement d'avoir accepté

L'encadrement de ce travail, mais aussi pour son aide, son orientation

Judicieuse, sa gentillesse, et sa grande disponibilité à toute épreuve. Nous
sommes très reconnaissantes pour sa grande contribution.

Nous remercions Dr Dalichaoeche Souheila pour l'honneur qu'elle

Nous a fait en acceptant de présider le jury de cette soutenance.

Nous remercions, également, Dr Atmani-Merabet Ghania pour avoir

Accepté de juger ce travail.

Nous exprimons aussi notre gratitude à tous les enseignants

rencontrés lors de notre cycle universitaire.

A toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation
de ce mémoire.

Dédicace

Avant toute chose je remercie Allah le tout puissant de m'avoir donné le courage, la volonté et la patience de mener à terme le présent travail.

A ma chère maman <NOURA>

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices puisse dieu, le très haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie Pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études.

A mon très cher père <HOUCINE>

Autant de phrases et d'expression aussi éloquentes soit-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance .tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie .tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi les soutiens indispensable que tu as toujours su m'apporter. je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir .que dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.

A Ma Belle-mère <Chahida>et beau-père< Larbi>

Merci pour votre soutien, pour votre aide et pour les moments heureux.

Mes chers frères <Hichem et Amine et Fares>

A mes belles sœurs <Nour el houda et Aya et Manar >

Amon cher mari <Hamza> et mes enfants <Rcime et Ayoub>

Merci pour tout... pour votre amour ,la confiance et l'énergie que vous m'aviez donnée...Merci beaucoup pour votre aide précieuse gentillesse bonne humeur .

Pour mes trinômes <Boutheina et Imane>

En souvenir de tout ce qu'on a vécu ensemble .j'espère que cette période reste inoubliable

Hadjer

Dédicace

A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon cœur celui qui s'est
toujours sacrifié

pour me voir réussir, à toi mon père « ABD Allah ».

A la lumière de mes jours, la source de mes efforts,

Ma vie et mon bonheur, ma mère « Sihem ».

A ma grand-mère «Sacia». Qu'elle m'a toujours

Accordé en

témoignage de ma reconnaissance envers sa confiance.

A la mémoire de mes grands pères«Noui et Chourafi».que dieu garde

Leurs âmes Dans son vaste paradis.

A mes chers frères «Okba ,Sajed et Rafik». Source de vie, de joie

Et d'amour.

A Mes très chères tantes chacune avec son prénom, qui me donnent

Un amour inconditionnel, Je ne saurai jamais remercier assez.

A mon beau père « Djamel » et A ma belle mère« Yamina ».

Source d'espoir et d'amours

A mon fiancé « Nassim ». Pour l'encouragement.

A mes belles sœurs «Mouna»et «Malak» pour l'amour qu'elles me réservent

A mon amie d'enfance «Zoulikha» qui m'as soutenue tout au long de ce travail

Je vous souhaite un avenir radieux et plein de bonnes

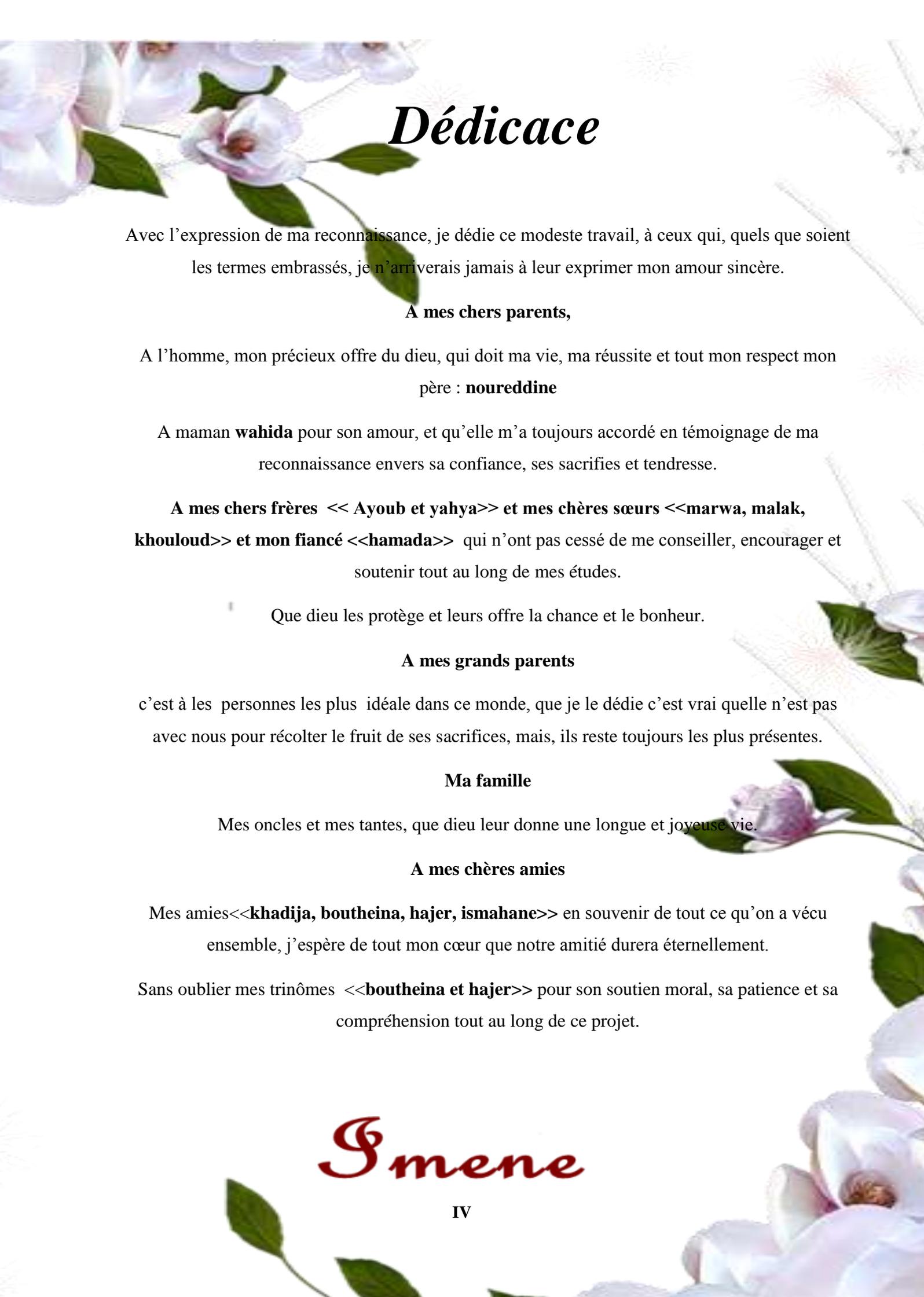
Promesses.

A Mon trinômes «Imen» et « Hadjer » et leurs petits enfants

au nom de l'amitié qui nous réunit,

Et au nom de nos souvenirs inoubliable.

Boutheina



Dédicace

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail, à ceux qui, quels que soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.

A mes chers parents,

A l'homme, mon précieux offre du dieu, qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect mon père : **noureddine**

A maman **wahida** pour son amour, et qu'elle m'a toujours accordé en témoignage de ma reconnaissance envers sa confiance, ses sacrifices et tendresse.

A mes chers frères << Ayoub et yahya>> et mes chères sœurs <<marwa, malak, khouloud>> et mon fiancé <<hamada>> qui n'ont pas cessé de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études.

Que dieu les protège et leurs offre la chance et le bonheur.

A mes grands parents

c'est à les personnes les plus idéale dans ce monde, que je le dédie c'est vrai quelle n'est pas avec nous pour récolter le fruit de ses sacrifices, mais, ils reste toujours les plus présentes.

Ma famille

Mes oncles et mes tantes, que dieu leur donne une longue et joyeuse vie.

A mes chères amies

Mes amies<<**khadija, bouthaina, hajer, ismahane**>> en souvenir de tout ce qu'on a vécu ensemble, j'espère de tout mon cœur que notre amitié durera éternellement.

Sans oublier mes trinômes <<**bouthaina et hajer**>> pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet.

Smene

Sommaire

Remerciements	I
Dédicaces	II
Sommaire	V
Liste des tableaux	VII
Liste des figures	VIII
Liste des abréviations.....	X
Introduction	2

Chapitre I : Résidus médicamenteux

1. Les résidus de médicaments dans l'environnement	5
1.1 Généralités.....	5
1.1.1 Caractéristiques d'un médicament.....	6
1.1.2 Consommation dans le monde	6
1.1.2.1 Médicament à usage humain.....	6
1.1.2.2 Médicament à usage vétérinaire.....	7
1.1.3 Classe pharmacologique d'intérêt.....	7
1.1.3.1 Analgésique ou Antalgique	7
1.1.3.2 Antibiotique	9
1.1.3.3 Antiépileptique.....	10
1.1.3.4 Anxiolytiques	12
1.1.3.5 Hypolipidémiants	14
1.1.3.6 Anticancéreux	14
1.1.3.7 Les hormones et les perturbateurs endocriniens	18
1.2 Les différents sources et voies d'introduction des résidus de Médicaments dans le milieu environnemental.....	20
1.2.1. Principales voies d'introduction liées à usages humains	21
1.2.1.1. Les stations d'épuration urbaines.....	21
1.2.1.2. Les centre de soins.	21
1.2.2 Principales voies d'introduction liées à usages vétérinaires.....	22
1.2.3. Les centre de stockage.	22
1.3. Devenir dans l'environnement aquatique	23
1.3.1. Le milieu naturel.....	23
1.3.1.1. Dégradation abiotique	23

1.3.1.2. Dégradation biotique.....	24
1.3.2. Les filières de traitement.....	24
1.3.2.1. Eaux résiduaires	24
1.3.2.2. Eaux destinées à la consommation humaine	25
1.4. Présence dans l'environnement.....	26
1.4.1. Les eaux résiduaires.....	26
1.4.2. Eaux potables.....	27
1.4.3. Les sédiments.....	27

Chapitre II : Impact sur l'environnement

1. Écotoxicologie	29
1.1. Toxicité aiguë	30
1.2. Toxicité chronique.....	30
2. Les effets potentiels	31
2.1 La perturbation endocrinienne.....	31
2.2. L'antibiorésistance.....	31
2.3. La génotoxicité	31

Chapitre III : méthodologies associées aux dosages des résidus

De médicaments dans la phase dissoute des compartiments aquatique.

1. Pré-concentration et extraction des résidus de médicaments.	34
1.1. Extraction sur phase solide.....	34
1.2. Autres techniques d'extraction.....	34
2. Analyse des résidus de médicaments.	35
2.1. La chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse.....	35
2.2. La chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse.....	37

Chapitre IV : Les solutions pour prévenir le risque environnemental.

1. Le bon usage des médicaments	39
2. Comment, Individuellement, Limiter les résidus médicamenteux	40
3. Efforts et solutions possibles.....	40
3.1. Sécuriser le médicament à domicile	40
3.2. Optimiser la communication	41
3.2.1. Modification de la locomotion.....	41

3.3. Collecter et éliminer les médicaments non utilisés (MNU)	42
3.4. Récompensé le retour de MNU	43
3.5. Un espace dédié dans les officines	44
3.5.1. L'espace extérieur	44
3.5.2. L'espace intérieur	44
Conclusion.....	47
Références bibliographiques	49
Résumé	

Figure 01 : Mode d'action des Antalgiques du palier I.....	8
Figure 02 : Mode d'action des Antalgiques du palier II	8
Figure 03 : Mécanismes d'action des AE	11
Figure 04 : Différentes voies d'entrées des médicaments humaines Dans l'environnement	21
Figure 05 : Devenir du métoprolol par unité utilisée après utilisation Dans des ménages anglais	23
Figure 06 : Schéma représentant les voies d'introduction des composés Pharmaceutiques dans l'environnement.....	29
Figure 07 : Principe de l'extraction sur phase solide	34
Figure 08 : schéma de formation des ions par ESI.....	36
Figure 09 : proposition d'une affiche de sensibilisation sur la modification De la locomotion d'escargot d'eau douce par certains médicaments	42
Figure 10 : le parcours du médicament	42

Tableau 01 : Évolution de la répartition des achats de médicaments par Les pharmacies dans le monde entre décembre 2005 et 2006	6
Tableau 02 : Réglementation des antalgiques.....	9
Tableau 03 : Type d'activité et modalités d'action des principales Classes d'antibiotiques	10
Tableau 04 : Classification des anxiolytiques.....	13

Liste des abréviations

- 5FU** : 5-fluorouracile.
- AC** : Anticorps.
- ADN** : Acide désoxyribonucléique.
- AE** : Antiépileptique
- ANP** : Académie Nationale de Pharmacie
- BZD** : Benzodiazépine
- CG** : La chromatographie en phase gazeuse
- CIPL** : Centre for Information Policy Leadership.
- CPL** : La chromatographie en phase liquide
- CSP** : Code de la Santé Publique
- DIM** : Déchets Issus de Médicaments.
- EDCH** : Eaux destinées à la consommation humaine
- EO** : Eco-Organisme.
- ESI** : Eléctrospray ionisation (ionisation par électronébulisation en français)
- IPK** : inhibiteur de protéine kinase
- MNU** : Médicament non utilisé
- OCDE** : Organisation de Coopération et de Développement Économique.
- OMS** : l'Organisation Mondiale de la Santé
- PE** : Perturbateurs endocrines.
- PMF** : médicaments à prescription médicale facultative
- PMO** : médicaments à prescription médicale obligatoire
- PUI** : Pharmacies à usages intérieur.
- RM** : Résidus de Médicaments
- SM** : Spectrométrie de masse
- SNAP** : Syndicat national algérien des pharmaciens d'officine
- SPE** : Extraction sur phase solide
- STEU** : Station de Traitement des Eaux Usées

Introduction

Respectée et bien gérée, la planète nous offre tout ce dont nous avons besoin pour vivre, mais le poids de l'activité humaine et la surexploitation de ses ressources, pèsent lourdement sur notre environnement. Un rapport de force avec la nature s'est donc installé, perturbant complètement l'équilibre naturel, mettant en péril la relation de l'Homme avec son environnement et ainsi la survie des espèces.

Une des conséquences majeures des activités intensives de l'homme : les résidus médicamenteux sont rejetés chaque jour dans l'environnement, contaminant alors différents milieux. **(Guillette, 2000 ; Tayler et al.,1998).**

Par conséquent, Les substances pharmaceutiques sont des molécules utilisées dans le but d'induire un effet biologique favorable à la santé dans l'organisme animal ou humain.

Par ailleurs, bien que le risque réel pour l'Homme et l'environnement demeure difficile à caractériser, des études montrent que certaines d'entre elles peuvent avoir des effets néfastes sur les écosystèmes. La contamination des milieux aquatiques par les substances pharmaceutiques fait pour cela l'objet d'études de plus en plus nombreuses depuis une dizaine d'années. **(Bocaly, 2010).**

Les Antibiotiques, les Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS), les B-bloquants, les hormones, et les Anticancéreux représentent les classes de médicaments les plus communément retrouvés dans l'environnement **(Miège et al., 2009).**

Les médicaments sont-ils dangereux une fois éliminés dans l'environnement ? Et qu'elles sont les solutions pour prévenir ce risque ?

Dans le but d'apporter des solutions à cette nouvelle problématique environnementale, notre travail s'est étalé en quatre chapitres distincts :

Chapitre 1 : Nous allons donc rappeler ce qu'un résidu de médicament, différentes classes pharmacologiques d'intérêt, différentes sources et voies d'introduction des résidus.

Chapitre 2 : Nous abordons l'impact des médicaments sur l'environnement.

Chapitre 3 : Nous expliquerons les méthodologies associées aux dosages des résidus de médicaments dans la phase dissoute des compartiments aquatique.

Chapitre 4 : Enfin, le dernier chapitre sera consacré aux solutions possibles pour prévenir ce risque de résidus de médicament.

On clôture ce travail par une conclusion dont laquelle on récapitule les connaissances acquises lors de ce travail suivis par des perspectives.

Chapitre I

Résidus médicamenteux

1. Les résidus de médicaments dans l'environnement

L'Académie nationale de Pharmacie rappelle que les médicaments apportent une contribution majeure à l'amélioration de la santé des populations humaines et à l'accroissement de l'espérance de vie ainsi qu'à la qualité des soins mais, alertée par les publications scientifiques nationales et internationales, elle exprime sa préoccupation sur les conséquences environnementales de leur utilisation humaine, mais aussi animale. ». Le 8 et 9 septembre 2016, l'Académie Nationale de Pharmacie (ANP) organisa la première conférence internationale sur les risques liés à la présence de résidus de médicaments dans l'environnement (ICRAPHE), à Paris. Ainsi, cette conférence avait pour objectif de réaliser une synthèse des données les plus récentes, permettant d'identifier, définir, mesurer, et gérer les risques environnementaux et sanitaires, liés à la présence de résidus de médicaments, issus de la pratique médicale et vétérinaire, dans l'environnement. Ce colloque rassemblait les Ministères chargés de la santé et de l'environnement, ce qui illustre la nécessité de prendre en compte cette problématique dans sa globalité.

La mise en évidence de la présence de Résidus de Médicaments (RM) dans les effluents de Station de Traitement des Eaux Usées (STEU) date des années 70. Depuis, l'amélioration des techniques analytiques a permis de quantifier des molécules pharmaceutiques utilisées en médecine humaine et/ou vétérinaire dans l'environnement, avec des concentrations allant du ng.L⁻¹ au µg.L⁻¹. Plus de 600 principes actifs ont été décelés dans l'environnement à l'échelle mondiale et les concentrations mesurées varient en fonction des molécules et des régions du globe. L'eau de surface est sans doute le milieu environnemental le plus concerné, mais la présence de médicaments a également été mise en évidence dans les eaux souterraines, ainsi que dans des eaux de consommation et dans les sols . Avec un meilleur accès aux soins de santé dans les pays développés et une population vieillissante dans les pays industrialisés menant à une polymédication, la production, l'utilisation et l'élimination des produits pharmaceutiques devraient augmenter (**Destrieux, 2018**).

1.1 Généralités

Les RM sont des rejets de médicaments dans l'environnement. Le terme RM recouvre : la molécule mère, ainsi que ses métabolites, qu'ils soient issus d'une dégradation lors de son passage rénal ou hépatique, ou lors d'une transformation dans l'environnement par hydrolyse, photolyse (**Schaff, 2012**).

L'Origine des molécules pharmaceutiques.

- La première voie, majoritaire, La molécule est administrée au patient, absorbée et métabolisée par son organisme pour être excrétée puis rejetée dans les eaux usées.
- La seconde voie d'apport est constituée par les rejets des établissements de soins.
- La troisième voie d'apport est constituée par les rejets des médicaments non utilisés à l'évier ou dans les toilettes.
- La dernière voie d'apport concerne les effluents des industries qui produisent les différentes molécules pharmaceutiques (Deblonde et al., 2012).

1.1.1 Caractéristiques d'un médicament

« Toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. » (Ghout, 2015).

1.1.2 Consommation dans le monde

1.1.2.1 Médicament à usage humain

Ce sont les pays industrialisés qui sont les plus gros consommateurs de produits pharmaceutiques puisque l'Europe, l'Amérique du Nord et le Japon représentent environ 80 % du marché mondial pour moins de 15 % de la population comme le précise le tableau I (Jaçon et al., 2008).

Tableau 1 : Évolution de la répartition des achats de médicaments par les pharmacies dans le monde entre décembre 2005 et 2006 (d'après IMS Health 2008).

ACHAT DE MEDICAMENTS PAR LES PHARMACIES DETAIL				
	Année 2006 En millions US \$	Année 2005 En millions US \$	% de croissance En US \$	% de croissance à taux constant d'échange
Monde (sélection)	388 281	370 015	5	5
Amérique Nord	211 521	196 190	8	7
USA	197 802	184 196	7	7
Canada	13 719	11 994	14	7
Europe	95 535	91 587	4	3
Allemagne	27 668	26 733	3	2
France	25 630	24 520	5	4
Royaume Uni	15 666	14 985	5	3
Italie	14 942	14 496	3	2
Espagne	11 629	10 852	7	6
Japon (Hôpital compris)	56 675	60 273	-6	-1
Amérique Latine (3pays)	18 747	16 277	15	11
Brésil	8 366	6 760	24	11
Mexique	8 096	7 481	8	8
Argentine	2 285	2 037	12	18
Australie- Nouvelle Zélande	5 803	5 688	2	4

1.1.2.2 Médicament à usage vétérinaire

Les différentes catégories de médicaments vétérinaires sont détaillées dans l'article L5141-2 du CSP :

- 1) Médicament vétérinaire immunologique, tout médicament vétérinaire administré en vue de provoquer une immunité active ou passive ou de diagnostiquer l'état d'immunité.
- 2) Médicaments vétérinaires antiparasitaires, tout produit antiparasitaire à usage vétérinaire, ainsi que les produits qui revendiquent une action antiparasitaire externe avec une action létale sur le parasite.
- 3) Préparation magistrale vétérinaire, toute préparation extemporanée vétérinaire réalisée selon une prescription destinée à un animal ou à des animaux d'une même exploitation.
- 4) Médicament homéopathique vétérinaire, tout médicament vétérinaire obtenu à partir de substances appelées, souches homéopathiques (**Deloison, 2019**).

1.1.3 Classe pharmacologique d'intérêt

1.1.3.1 Analgésique ou Antalgique

Les antalgiques sont des médicaments de la douleur utilisés dans le but de diminuer les sensations douloureuses. Ils sont généralement répartis en deux classes :

- Les analgésiques morphiniques ou narcotiques ou centraux atténuent ou suppriment la douleur d'une façon globale et leur point d'impact est central (thalamique et cortical).
- Les analgésiques non morphiniques (**Ghedadba, 2018**).

A. Les analgésiques morphiniques

L'analgésie morphinique est sélective. Elle supprime les sensations douloureuses, sans altérer les autres sensations en préservant l'état de conscience. La durée et l'intensité de l'analgésie sont en rapport direct avec la voie d'administration (**Ghedadba, 2018**).

B. Les analgésiques non morphiniques

Les analgésiques non morphiniques sont soit seulement sédatifs de la douleur (antalgiques purs), soit à la fois antalgiques et antipyrétique ou anti-inflammatoire.

Leurs effets analgésiques se manifestent dans les douleurs peu intenses (céphalées, arthralgie, maux de dents...). Certains sont antipyrétiques car normalisent une température élevée (**Ghedadba, 2018**).

Classification selon OMS (Organisation Mondiale de la Santé) :

Ils sont classés en trois groupes :

- Les antalgiques de palier I ou antalgiques dits périphériques avec le traitement fondamental des douleurs légères à modérées, le paracétamol.

Leurs mode d'action expliqué dans la figure 01

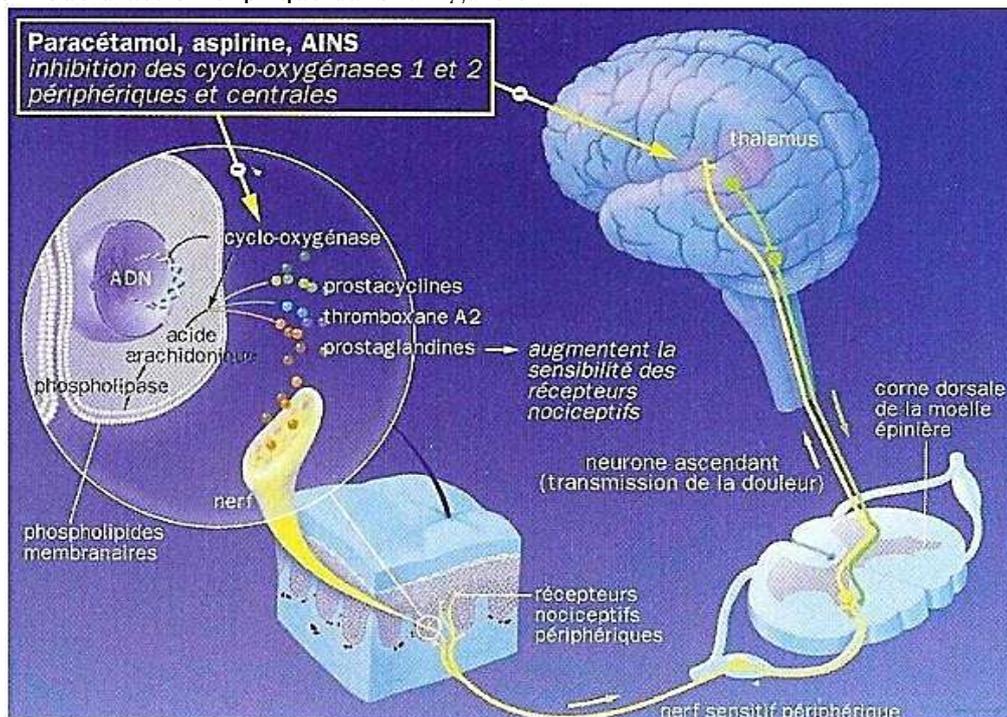


Figure 1 : Mode d'action des Antalgiques du palier I (Bensalah, 2016).

- Les antalgiques de palier II ou antalgiques opioïdes faibles très souvent en association avec le paracétamol, traitant les douleurs d'intensité modérée à intense, le tramadol.

Leurs mode d'action expliqué dans la figure 02.

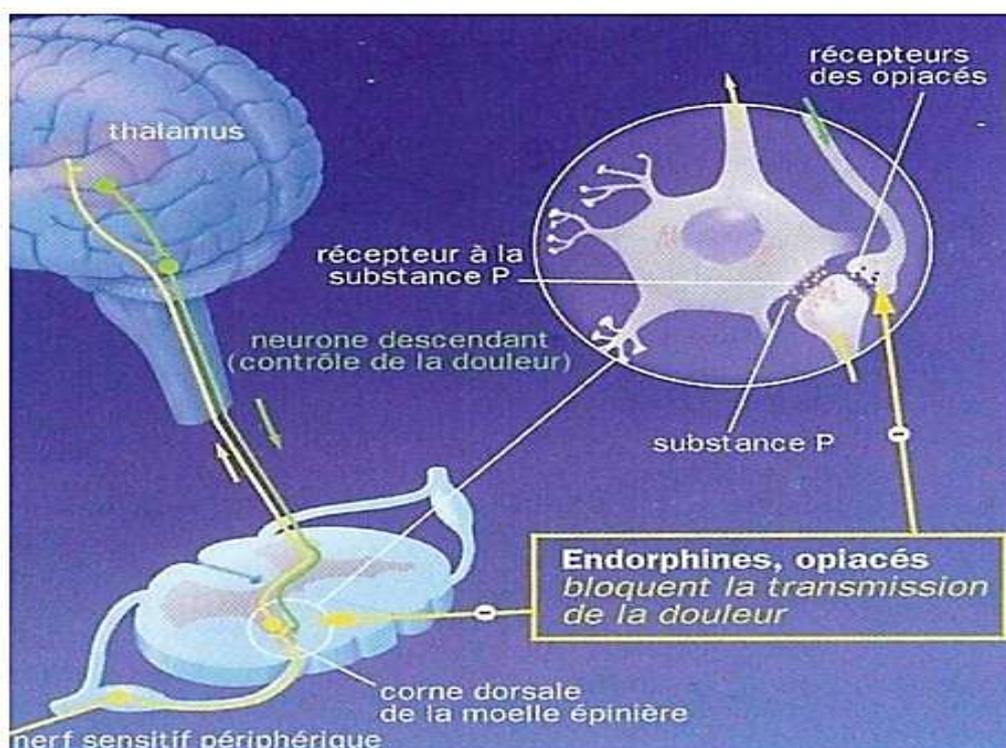


Figure 2 : Mode d'action des Antalgiques du palier II (Bensalah, 2016).

• Les antalgiques de palier III ou antalgiques opioïdes forts indiqués dans le traitement des douleurs sévères, intenses et/ou rebelles aux antalgiques des niveaux précédents, le fentanyl (Gosselin, 2014). Comme précisé dans le tableau 02

Tableau 02 : Réglementation des antalgiques (Gosselin, 2014).

Palier	DCI	liste
Palier de niveau I	Paracétamol	Non liste
	Ibuprofène	Liste II à partir de 400 mg et 20 cp par boîte
	AINS	Fonction de la molécule et du dosage
	Néfopam	Liste I
	Floctafénine	Liste II
Palier de niveau II	Tramadol	Liste I
	Codéine	Liste I à partir de 30 mg de codéine par comprimé
	Poudre d'opium	Liste II
Palier de niveau III	Morphine	Stupéfiant
	Fentanyl	Stupéfiant
	Oxycodone	Stupéfiant
	Buprénorphine	Liste I, assimilé stupéfiant
	Hudromorphone	Stupéfiant
	Nalbuphine	Liste I
	Péthidine	Stupéfiant

Effet indésirable

Réactions allergiques, éruptions cutanées, Nausées, vomissements, Constipation, somnolence, vertiges, transpiration.

1.3.2 Antibiotique

Un antibiotique est une substance thérapeutique qui a pour but de lutter contre des bactéries responsables d'infection. (Ait_Mouhoub, 2015).

Leur classification est multiple, elle peut se faire selon :

• La nature chimique car il existe souvent une structure de base sur laquelle il y a une hémisynthèse définissant ainsi une famille d'antibiotique (Ex : β -lactamines).

• Le site d'action spécifique à chacun :

Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne (β -lactamines, glycopeptides, fosfomycine).

Inhibition de la synthèse protéique (aminosides, cyclines, phénicolés, acide fusidique, macrolides, oxazolidinones, mupirocine, synergistines).

Action sur la synthèse des acides nucléiques (quinolones, nitroimidazolés, rifamycines, sulfamides triméthoprime).

Action sur les membranes (polymyxines, daptomycine). (Mangin, 2016).

•Le spectre antibactérien : il représente l'ensemble des bactéries sur lesquelles l'antibiotique est actif et permet de prévoir son potentiel ainsi que ses limites.

Les antibiotiques à spectre large sont efficaces sur un grand nombre de types d'agents pathogènes. Ainsi, l'antibiotique sera actif sur une grande partie de Toutes les cocci et tous les bacilles. Ils sont utilisés lorsque la bactérie n'est pas identifiée et que la pathologie peut être due à différents types d'agents pathogènes.

Les antibiotiques à spectre étroit sont efficaces sur un nombre limité d'agents infectieux leur permettant de cibler une pathologie en particulier.

Les modalités d'action :

Un effet bactériostatique provoque une inhibition réversible de la croissance de l'organisme cible. Un effet bactéricide entraîne la mort de celui-ci (Mangin, 2016).

Les types d'activités et modalités d'action des principales classes d'antibiotiques se représentent dans le tableau 03.

Tableau 3 : Types d'activités et modalités d'action des principales classes d'antibiotiques (Mangin, 2016).

Famille/Classe	BACTERICIDE Bactériostatique	Concentration ou Temps dépendant	Effet inoculum	Effet post- Antibiotique
Pénicillines Céphalosporines Carbapénèmes	Bactéricide	Temps-dépendant Temps-dépendant Concentration dépendant	Oui Oui Non	Faible ou nul Faible ou nul Oui
Monobactames Glycopeptides Polymyxines	Lentement bactéricide Bactéricide	Temps-dépendant Temps dépendant Concentration dépendant	Oui Oui oui	Faible ou nul Non NON
Fluoroquinolones	Bactéricide	Temps et Concentration dépendant	non	oui
MLK	Bactériostatique	Temps dépendant	oui	Non
Synergistines	Bactéricide	Temps dépendant	oui	Bactériopause
Aminosides	Bactéricide	Concentration dépendant	oui	non
Tétracyclines	Bactériostatiques	Concentration dépendant	non	non

1.1.3.3 Antiépileptique

L'épilepsie est une maladie neurologique non transmissible caractérisée par plusieurs types de crises, plusieurs syndromes et différentes étiologies. Elle a été définie comme « un trouble du cerveau caractérisé par une prédisposition persistante à générer des crises épileptiques avec des conséquences neurobiologiques, cognitives, psychologiques et sociales » (Mroueh, 2019).

Mécanisme d'action d'AE

- Diminution de l'excitabilité intrinsèque des neurones en bloquant les canaux sodiques voltage-dépendants, en bloquant les canaux calciques voltage-dépendants ou en favorisant l'ouverture des canaux potassiques voltage-dépendants.
- Renforcement du système inhibiteur GABAergique.
- Diminution de la transmission excitatrice glutamatergique par blocage de certains récepteurs au glutamate.
- Autre mécanisme : liaison aux protéines SV2A qui semblent jouer un rôle dans la fusion de la vésicule synaptique à la membrane. (Bergeron, 2015).

Ce mécanisme d'action présenté dans cette figure 03.

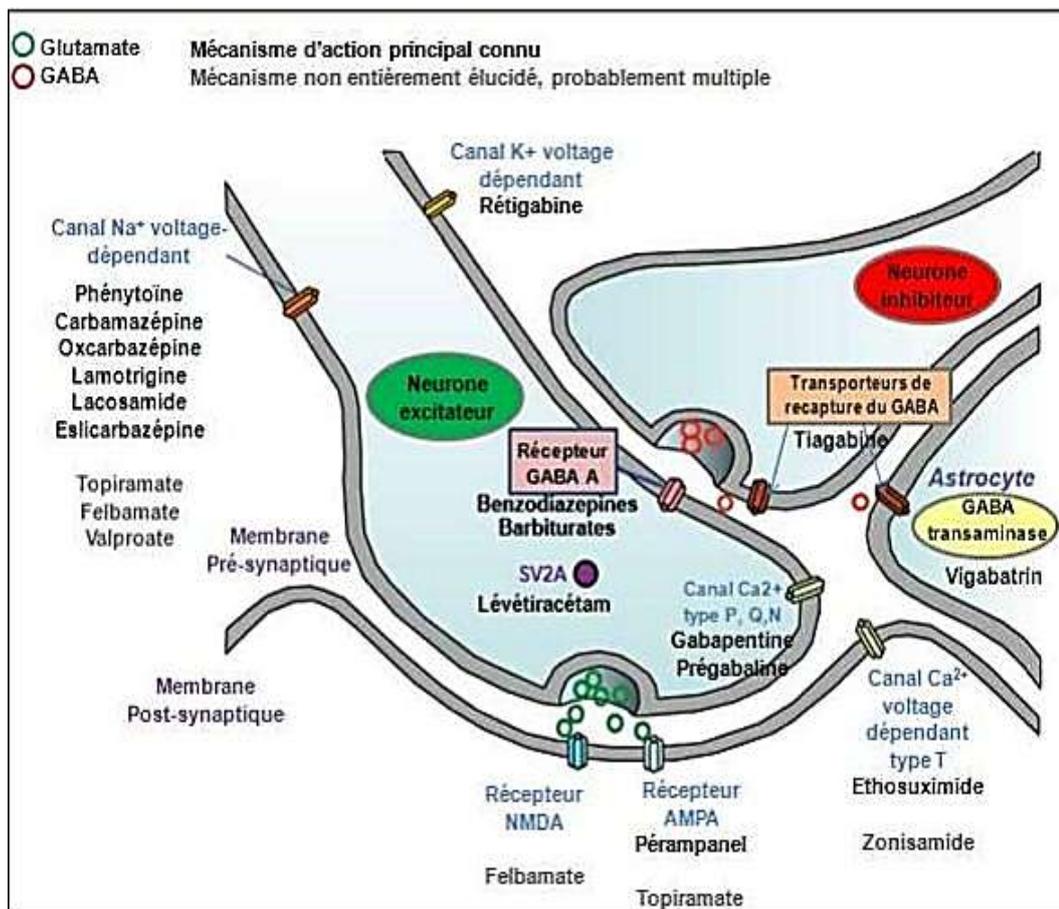


Figure 03 : Mécanismes d'action des AE, d'après (Bergeron, 2015).

Principaux effets indésirables des antiépileptiques

Les effets indésirables sont une cause majeure d'échec d'un traitement antiépileptique.

Les AE présentent des profils de tolérance différents avec des effets indésirables communs à une grande majorité d'entre eux, dits effets classe, et des effets propres à chaque molécule, pouvant être modérés à graves (**Bergeron, 2015**).

1.1.3.4 Anxiolytiques

Un médicament qui vise à calmer ou diminuer les symptômes d'anxiété ou d'angoisse peut-être ou de stress. C'est un médicament aussi qui peut favoriser l'endormissement lorsqu'il a des problèmes de sommeil (**Cohen et al., 1997**).

Classification

La classification des médicaments anxiolytiques repose aujourd'hui sur la structure chimique, des différents modes d'action des molécules utilisées.

Le groupe des tranquillisants est dominé par la famille des BZD qui compte aujourd'hui une vingtaine de médicaments commercialisés. Les tranquillisants non BZD sont en nombre très restreint.

-Benzodiazépine

Toutes les molécules de cette famille possèdent en commun une diazépine, deux étant occupés par un azote, et un cycle benzénique. on distingue :

Les 1,4-BZD, parmi lesquels le chef de file, le chlordiazépoxyde, le diazépam ;

Les 1,5 BZD, par exemple le clobazam ;

Les 3,4 BZD, par exemple le tofisopam.

Cette structure accepte des modifications importantes sans perte sensible de son activité pharmacologique, ce qui permet de comprendre la multiplication des produits commercialisés.

-Carbamates

Ce groupe ne comprend aujourd'hui qu'un seul représentant encore commercialisé le méprobamate. De structure chimique simple, le méprobamate possède une activité voisine de celle des BZD. Toutefois, sa toxicité et un index thérapeutique faible.

-Pipérazines

Leur mécanisme d'action passe essentiellement par une activité anti-histaminique,

Ils possèdent par ailleurs des effets antisérotoninergiques et anticholinergiques modérés ainsi qu'une faible activité antibradykinine.

-Azapirones

Ce groupe n'est représenté que par un seul produit commercialisé, la buspirone. Cette molécule synthétisée comme un anti-psychotique d'une activité antidopaminergique.

-Imidazopyridines

Cette famille ne comprend plus qu'un composé commercialisé comme hypnotique, le zolpidem. De structure différente des BZD, mais de mécanisme d'action voisin de celle-ci.

-Betacarbolines

Ce groupe est formé de dérivés bêta-cce, Ces molécules possèdent des mécanismes d'action originaux antagonisme du récepteur des BZD pour certains, agonisme inverse pour d'autres (Kanadji, 2005).

Cette classification présentée dans le tableau suivant.

Tableau 4 : Classification des anxiolytiques (Elodie, 2020).

	DCI	Princeps	Effets thérapeutiques
Benzodiazépines (BZD)	Alprazolam	Xanax	-Anxiolytiques -Sédatives -Hypnotiques -Myorelaxantes -Anticonvulsivantes -Amnésiants Tolérance et dépendance
	Bromazepam	Lexomil	
	Diazepam	Valium	
	Prazepam	Lysanxia	
	Nordazepam	Nordaz	
	Oxazepam	Seresta	
	Lorazepam	Temesta	
	Clorazepate	Tranxene	
	Clobazam	Urbanyl	
	Hydroxyzine	Atarax	-Anxiolytique -Sédative -Antihistaminique Aucun tolérance ni dépendance
Autres	Buspirone	Buspar	Anxiolytique (anxiété légère chronique) Aucune tolérance ni dépendance
	Pregabaline	Lyrica	-Antiépileptique -Douleurs Anxiolytique (rouble anxieux généralisé)
Benzodiazépine antidote	Flumazénil	Anexate	Antidote utilisé lors de surdosage aux BZD

Mécanisme d'action

La plupart des anxiolytiques sont des benzodiazépines.

Les benzodiazépines amplifient le phénomène physiologique inhibiteur du Neurotransmetteur GABA.

Il existe d'autres molécules prescrites pour des troubles de faible intensité ou lors de situations particulières (Elodie, 2020).

En effet la diminution ou le blocage de son activité provoque un état d'anxiété et d'hyperexcitabilité (Ségolène, 2001).

Effets indésirables

Effet neurologique :

- Symptômes extra- pyramidaux = syndrome pseudo-parkinsonien
- Sédation, somnolence

Effet anti cholinergiques :

- Constipation
- Troubles visuels

Troubles endocriniens :

Baisse de libido

Aménorrhée

Prise de poids (Elodie, 2020).

1.1.3.5 Hypolipémiants

Les hypolipémiants sont utilisés pour la réduction du cholestérol sanguin. L'impact de cet ajustement permet de diminuer la fréquence des complications cardiovasculaires pour les patients ayant un niveau de cholestérol sanguin trop élevé.

Les principales molécules hypolipémiantes sont :

Les résines échangeuses d'ions (cholestyramine).

Les fibrates et inhibiteurs de l'HMG CoA réductase (bézafibrate, gemfibrozil...).

Les statines (pravastatine, atorvastatine...).

Et l'acide nicotinique (Idder, 2012).

1.1.3.6 Les agents Anticancéreux**Classification****A. Les alkylants****Définition**

Les agents alkylants sont des composés fortement électrophiles qui vont réagir avec des molécules possédant des radicaux nucléophiles tels que les groupements -SH, -OH, -COOH ou -NH₂ que l'on retrouve dans les acides nucléiques et les protéines (Gaëlle, 2010).

Mode d'action

Après métabolisation par le foie les alkylants sont activés et vont former des ponts entre 2 nucléotides d'un même brin ou de brin opposés responsable de la morte cellulaire (Hotaas, 2014).

Effets secondaires

- la myelosuppression.
- la stérilité.
- la leucémie non lymphocytaire.
- Troubles gastro intestinaux

(<http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.20.2.3.html>)

Exemples d'agents alkylants (Hontaas, 2014).

- les moutardes azotées (Cyclophosphamide).
- ifosfamide.
- chlorambucil.
- Pipobroman.
- Chlorambucil.

B. Anti métabolite**Définition**

Substance entravant les réactions qui aboutissent à la construction, à la multiplication et au développement d'éléments de l'organisme. On utilise par exemple des médicaments anti - métabolites contre les bactéries ou les cellules cancéreuses.

(<https://www.doctissimo.fr/sante/dictionnaire-medical/antimetabolite>).

Mode d'action

Ces composés vont bloquer la synthèse des acides nucléiques en phase S du cycle cellulaire, soit en inhibant les protéines nécessaire au métabolisme des bases purique et pyrimidique (Gaëlle, 2010).

Effets secondaires

- Toxicité cardiaque !
- l'angor.
- vasospasme coronaire.
- une atteinte endothéliale avec la 5-FU (Dembele ,2020).

- Exemples de molécules anti métabolites (Peters et al., 2000)

- les antipyrimidines (5FU, gemcitabine).
- les antipyrines (fludarabine).
- les antifolates (Méthotrexate).

C. anticorps monoclonaux**Définition**

Plus de 25 ans après leur découverte, les anticorps monoclonaux sont enfin parmi les produits pharmaceutiques qui se développent le plus rapidement lors des essais cliniques. Les immenses progrès réalisés en biotechnologie et en particulier avec les techniques transgéniques en sont responsables (**Ghalmane, 2018**).

Mode d'action

Ils ciblent un récepteur ou un mécanisme précis de la tumeur et donc bloquent le développement de la tumeur (**Ian et al., 2013**).

Exemples (Ian et al., 2013).

- Anti-VEGFR (Bevacizumab).
- Anti-EGFR (Cetuximab, Panitumumab, Alentuzumab) (**Ian et al., 2013**).

Effets secondaires (Dembele, 2020).

- Artériel
- toxicité cutanée
- Fièvre
- Hypotension

D. les inhibiteurs des topoisomérase I et II

Définition

Ces anticancéreux inhibent la topoisomérase de type I et la topoisomérase de type II ; La topoisomérase I serait impliquée dans des mécanismes de recombinaison de l'ADN et dans la signalisation des dommages de l'ADN. La topoisomérase II intervient aussi durant le cycle cellulaire où elle veille à la bonne conformation des chromosomes qui se dupliquent, et en fin de mitose lors de leur ségrégation (**Pourquier et al., 2011**).

Mode d'action

Ils inhibent la résolution des deux extrémités de l'ADN, maintenues par l'enzyme, formant un complexe au niveau de la fourche de réplication de l'ADN. Ils induisent un arrêt de la division cellulaire en G2 (<https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/>).

Exemples de molécules

- Epirubicine
- doxorubicine
- idarubicine (**Sinha et al., 1983**).

Effets secondaires

- par exemple : L'irinotécan : diarrhées, neutropénie (**Pfotzer, 2013**).

E. Poisons du fuseau

Définition

Les poisons du fuseau constituent un ensemble original de médicaments anticancéreux d'origine naturelle repartis en deux familles chimiques principales, les vinca-alcaloïdes et les taxanes, auxquelles il faut ajouter maintenant quelques nouveaux composés en développement (Robert, 2007).

Mode d'action

Inhibition de la polymérisation et de la dépolymérisation des microtubules (Samarcq, 2020).

Effets indésirables

- Toxique pour la moelle osseuse (baisse des leucocytes et des plaquettes)
- Des réactions d'hypersensibilité
- Une rétention d'eau avec œdèmes et épanchements
- Des troubles neurologiques (<https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-medicaments/les-poisons-du-fuseau/les-taxanes.html>).

Exemples de molécules

Les vinca-alcaloïdes : Vinblastine, Vincristine

Les taxanes : Paclitaxel, Docétaxe (Samarcq, 2020).

F. L'inhibiteur de la protéine kinase

Substance médicamenteuse utilisée dans le traitement du cancer et qui empêche les cellules, notamment les cellules cancéreuses, de se diviser en gênant la formation et le fonctionnement normal du fuseau

(https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/poison_du_fuseau/3444).

Mode d'action

IPK se lie à une protéine cytoplasmique. Ce complexe formé recrute la protéine kinase <<cible et l'empêche de fonctionner ; C'est-à-dire des molécules ayant pour but de bloquer la prolifération des cellules cancéreuses (Clapes, 2016).

Exemples de molécules (European Medicines Agency, 2015).

- Crizotinib
- Dasatinib
- Erlotinib

Effets indésirables (Clapes, 2016).

- Crizotinib : Troubles de la vision, diarrhée, œdèmes périphériques, vomissements

- Dasatinib Cytopénies (thrombopénie notamment), rétention hydrique (œdèmes, épanchements pleuraux).
- Erlotinib : Eruptions cutanées maculopapuleuses, diarrhées, asthénie, anorexie, dyspnée, toux, vomissements.

G. L'inhibiteur du protéasome

Définition

Le protéasome 26s est responsable de la dégradation des protéines chez les eucaryotes et parmi elles plusieurs protéines responsables de cycle cellulaire (**Adams, 2002**).

Mode d'action

Les inhibiteurs du protéasome sont un type de traitement par inhibiteur du facteur de croissance. Ils peuvent être utilisés pour aider à tuer des cellules cancéreuses, car lorsqu'ils bloquent les protéasomes, les protéines s'accumulent au sein des cellules et les détruisent. (<https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/th-rapies-cibl-es-bioth-rapies/les-inhibiteurs-du-proteasome.html/>)

Exemples de molécules

- Bortézomib.
- Carfilzomib.

(<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-du-proteasome>)

Effets indésirables

• Bortézomib

-Toxicité gastro-intestinale : nausées, diarrhées, vomissements et constipation sont très fréquents. Plus rarement, iléus paralytique,

-Toxicité hématologique : très fréquente, thrombopénie, neutropénie et anémie,

-Réactivation du zona.

• Carfilzomib

-Toxicité cardiaque ;

-Insuffisance rénale aiguë ;

-Réactions à la perfusion ;

-Hémorragies et thrombopénies ;

-Hépatotoxicité.

(<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-du-proteasome>).

1.1.3.7 Les hormones et les perturbateurs endocriniens (PE)

Définition

L'OMS en 2002 : « les perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle étrangère à l'origine qui peuvent interférer le fonctionnement du système endocrinien et induire ainsi les effets délétères sur celui-ci ou sur ses descendante (Ruaux, 2019).

Exemples de perturbateurs endocrines.

- Le cadmium ;
 - L'hydroxyanisobutylé(BHA) ;
 - Le butylhydroxytoluène(BHT) ;
 - Les alkyphénols ;
 - Les parabènes dans les médicaments et produit de beauté ;
 - Les phtalates dans les cosmétiques et emballages ;
 - Le bisphénol A (BPA) dans les emballages et produits courants.
- (<https://www.perturbateur-endocriniens/.com/liste-perturbateurs-endocriniens/>)

Classification

- ✓ Les substances naturelles : sont des hormones synthétisées par le corps, on les retrouve aussi dans les gonades des animaux et dans les végétaux, ne s'accumulent pas dans l'organisme, mais elles pourraient avoir un probable effet chez le nouveau-né notamment (El Khansa, 2016).
- ✓ les substances de synthèses : elles sont fabriquées et administrées à l'Homme pour accomplir 2 tâches :
 - Pallier au manque ou déficit d'hormones du système endocrinien
- ✓ Réguler le système endocrinien (Chaussinand, 2015).
- ✓ Les substances anthropiques : sont des substances chimiques utilisées par les industries cosmétiques, utilisées dans les produits cosmétiques, agro-alimentaires, phytosanitaires, automobile, du plastique à des fins propres en soi pour leur propriétés physico-chimiques recherchées et dont la fonction endocrine n'est à proprement parler non suspectée à priori (Chaussinand, 2015).

Mode d'action

Les perturbateurs endocriniens agissent selon trois mécanismes principaux. Ils peuvent :

- Imiter l'action des hormones endogènes (effet agoniste)
- Inhiber les interactions entre les hormones et leurs récepteurs (effet antagoniste).

-Par action sur la synthèse, le transport, le métabolisme et l'excrétion des hormones, en modifiant leur concentration (**El khansa, 2016**).

- Effets indésirables

- Les altérations sur la fonction de reproduction (baisse de la qualité du sperme, augmentation de la fréquence d'anomalies du développement des organes ou la fonction de reproduction).
- l'abaissement de l'âge de la puberté.
- le cancer hormonodépendant.
- la perturbation du fonctionnement de la thyroïde, du développement de la synthèse nerveuse et du développement cognitif ou troubles métaboliques tel que le diabète de type2 et l'obésité (**Institus national du cancer, 2019**).

1.2 Les différentes sources et voies d'introduction des résidus de médicament dans les milieux environnementaux.

En nos jours, environ 2000 molécules pharmaceutiques actives entrent dans la composition des médicaments administrés aux hommes ou aux animaux. Ces composés et leurs résidus semblent de plus en plus préoccupants pour l'environnement à mesure que la consommation augmente (**zind, 2020**).

Après l'absorption des médicaments (par l'homme ou l'animal) peuvent être excrétés sous forme initiale ou forme d'un ou plusieurs métabolites actifs, dans les fèces ou les urines (<https://ecotoxicologie.fr>).les recherches ont indiqué que jusqu'à 90% des résidus de médicaments peuvent être trouvé dans les effluents sortant de l'usine de traitement (**Couper et al., 2008**).

Ces résidus de médicament sont ensuite dispersés selon deux axes principaux de dissémination au niveau géographique : les rejets ponctuels et les rejets diffus (**Idder, 2012**).

- Les rejets ponctuels : liées aux rejets de l'industrie chimique fine, des industries pharmaceutiques, des établissements de soins, des élevages industriels animaux et piscicoles ou aux épandages des bouses de station d'épurations (**Académie National de pharmacie, 2008**).

- Les rejets diffus : concernant essentiellement le ruissellement agricole à la suite d'épandages des bouses ou fumier, les eaux pluviales, les ruissellements urbains, ou les fuites dans les réseaux d'égouts urbains (Zind, 2020). On les résume différentes voies d'entrées des médicaments humains dans l'environnement dans la figure 04.

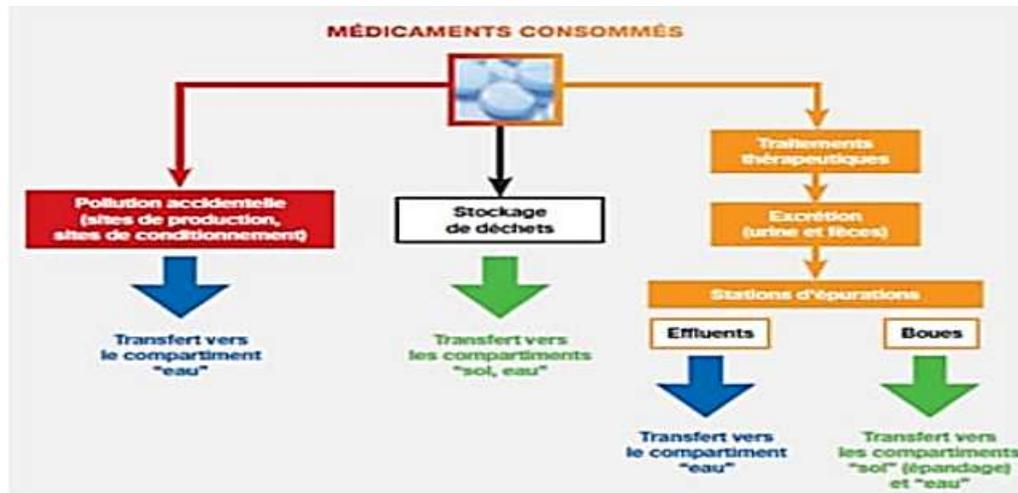


Figure 04 : Différentes voies d'entrées des médicaments humains dans l'environnement (Besse, 2010).

1.2.1. Principales voies d'introduction liées à l'usage humain

1.2.1.1. Les stations d'épuration urbaines

Les eaux usées sont considérées comme l'une des sources plus importantes de produits pharmaceutiques dans le milieu aquatique (Glassmeyer *et al.*, 2005).

Ils sont possibles de retrouver les résidus médicaments en sortie de station d'épuration avec des concentrations plus ou moins diminuées (Jousseame, 2019).

Le passage en station d'épuration des effluents non domestiques peut parfois être inefficace pour le traitement de certaines pollutions caractéristiques qu'ils entraînent. C'est notamment le cas pour les micros polluants organiques et minéraux (https://www.actu-environnement.com/ae/dictionnaire_environnement/definition/station_d_epuration_des_eaux_usees_step.php4).

Les conditions climatiques influencent également l'efficacité des traitements (Idder, 2012). Ils ont estimé une augmentation du taux de contamination pendant la saison sèche par rapport à la période pluvieuse (Benajiba *et al.*, 2013 ; Boubakar Hassane, 2010).

Enfin l'effet saisonnier de la consommation du médicament joue un rôle important sur la variation des apports de certaines classes de médicaments dans la station d'épuration (McCardell *et al.*, 2003).

1.2.1.2 Les centres de soins

Des preuves récentes indiquent que l'utilisation et la consommation du produit pharmaceutique par l'union européenne ont doublé ou presque triplé sur une période de seulement 14 ans (**OECD, 2014**). La gestion des substances à risque fait partie des grandes préoccupations actuelles tant d'un point de vue sanitaire qu'environnemental. Dans ce contexte, on voit naître aujourd'hui un certain nombre d'études sur la caractérisation des effluents hospitaliers. Il apparaît toutefois que les premières études réalisées ne sont jamais parvenues à une caractérisation écotoxicologique approfondie de ces effluents. (**Deloffre-Bonnamour, 1995 ; Emmanuel, 2004 ; Hartemann et al., 2005 ; Leprat, 1999 ; Pauwels et Verstraete, 2006**).

Les effluents hospitaliers comptent parmi les voies d'introduction des résidus de médicaments dans les milieux. Ils contiennent de nombreux antibiotiques résistants et de faibles doses de radioactives. Les substances pharmaceutiques retrouvées dans les eaux usées de l'agglomération et gagnent les stations d'épuration de la ville avant le rejet d'une partie dans les milieux (**Gabet-Giraud, 2009 ; Pills, 2010**).

1.2.2. Principales voies d'introduction liées à usage vétérinaire

Les antibiotiques, les antiparasitaires et les hormones des médicaments vétérinaires essentiellement utilisés pour le traitement ; ils sont métabolisés et excrétés par les animaux et induit dans l'environnement (**Académie nationale de pharmacie 2008 ; Sadezki et al., 2008**). Les poissons traités éliminent le médicament métabolique et non métabolique directement dans les milieux aquatiques tandis que les animaux d'élevage l'éliminent directement sur le sol.

Il existe également d'autres sources qui peuvent provoquer le transfert de ces médicaments comme l'eau de pluie, la station d'épuration (médicaments hydrophiles)

(**Académie national de pharmacie, 2008**).

1.2.3. Les centres de stockage

Les centres de stockage sont des lieux pour stocker des déchets qui ne peuvent ni être recyclés ni valorisés (**Looser et al., 1999**).

Les établissements de santé sont de gros producteurs de déchets à risques biologiques, chimiques et infectieux importants pour l'environnement.

Les principaux déchets hospitaliers sont classés en fonction de leurs risque pour l'homme et l'environnement : radionucléide >agent infectieux>agent chimique>résidus de médicaments (**Jousseume, 2019**).

L'incinération des déchets a été largement pratiquée mais l'incinération imparfaite ou l'incinération de matériaux inadaptés à ce mode d'élimination entraîne le rejet de polluants et résidus de cendres dans l'atmosphère (OMS, 2008).

Aussi si condition de confinement sont insuffisantes, les déchets peuvent répandre des contaminations chimiques et microbiologiques dans l'environnement par infiltration ou formation de biogaz qui ont un effet sur l'homme par inhalation (l'air) ou d'eau contaminée (rivières) (<https://www.cancer-environnement.fr/93-Traitements-des-dechets-et-risques-associes.ce.aspx>).

Devenir du métoprolol par unité utilisée après utilisation dans des ménages anglais est clairement illustré dans la figure 05.

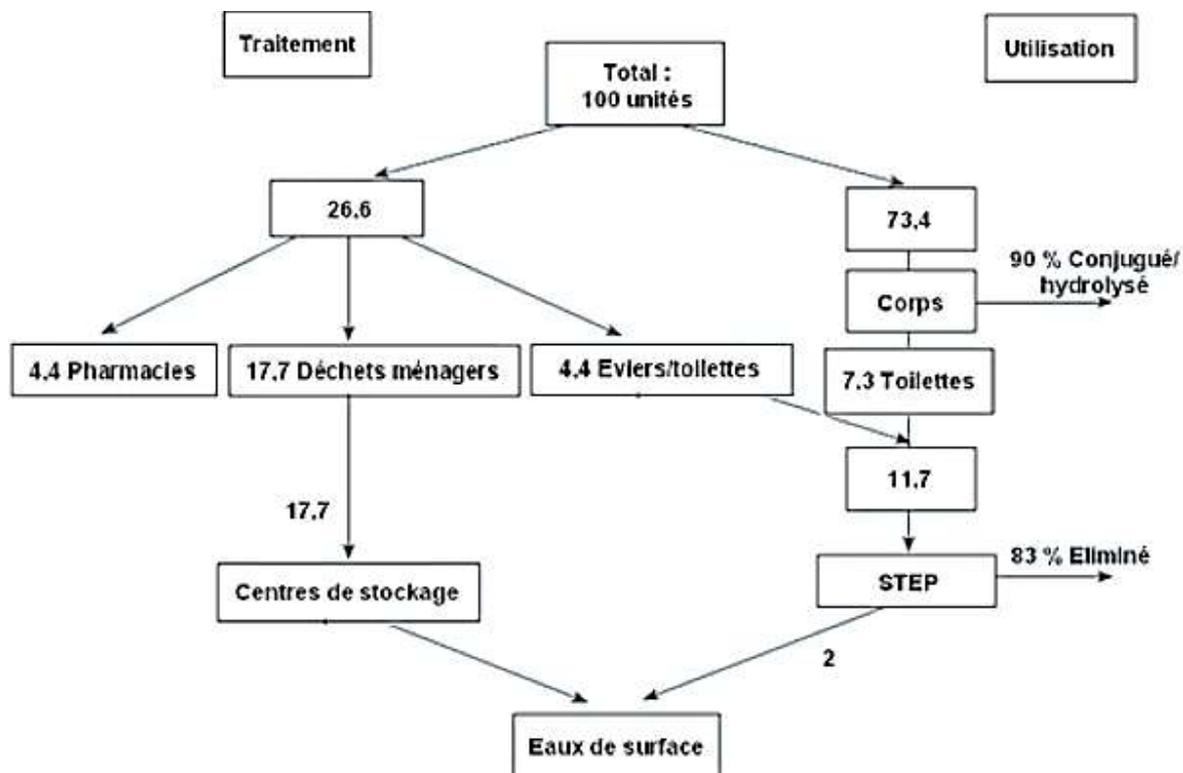


Figure 05 : Devenir du métoprolol par unité utilisée après utilisation dans des ménages anglais (Bound et Voulvoulis, 2005).

1.3. Devenir dans l'environnement aquatique

1.3.1. Le milieu naturel

1.3.1.1. Dégradation abiotique

La photolyse et l'hydrolyse sont deux phénomènes naturels qui participent à la dégradation des résidus de médicaments dans l'environnement aquatique (Idder, 2012).

Lorsque la réaction est initiée par la lumière du soleil la photolyse est qualifiée de directe, alors que lorsqu'elle s'opère en présence de radicaux libres ou d'oxygène singlet, il s'agit d'une photolyse indirecte.

Les radicaux qui permettent l'oxydation des contaminants sont générés par l'action des rayons UV sur la matière organique naturelle, les métaux ou des ions présents dans le milieu comme les métaux (Zind, 2020).

L'hydrolyse chimique est l'une des principales voies de transformation des contaminants organiques dans le milieu aquatique, car l'eau est un réactif omniprésent dans l'environnement qui peut déclencher des réactions successives (Hirte et al., 2016).

Bien que l'hydrolyse se produise en fonction du pH et de la température, d'autres substances présentes dans l'environnement comme la matière organique dissoute peuvent influencer l'hydrolyse des contaminants organiques dans les systèmes aquatiques (Noblet et al., 1996).

L'importance des processus abiotiques dans la dégradation des molécules est très dépendante de la nature des compositions du milieu naturel ainsi que des conditions climatiques (Idder, 2012).

1.3.1.2. Dégradation biotique

Les réactions intervenant lors des dégradations biotiques sont plus spécifiques que celles impliquées lors des dégradations abiotiques puisqu'elles sont l'œuvre d'enzymes. Elles dépendent.

De la diversité de la flore des sols et des eaux ainsi que du type et des fonctions des organismes qui la composent (Fatta-Kassinos et al., 2010).

Dans le milieu naturel, différencier réactions biotiques et abiotiques est assez complexe mais quelques publications décrivent le devenir de certaines molécules dans le milieu naturel.

Selon Yamamoto et al. (2009), l'aténolol, la carbamazépine, l'ibuprofène, l'ifenprodil,

l'indométhacine, l'acide méfénamique, le paracétamol et le propranolol sont faiblement

biodégradables (> 24 h) dans les eaux de surface. Les travaux de Lin et al. (2010) ont également montré que le propranolol était peu altéré par la biodégradation.

1.3.2. Les filières de traitement

1.3.2.1. Eaux résiduaires

Le traitement des eaux usées par station d'épuration (STEP) est essentiel pour la qualité environnementale des milieux aquatiques.

On distingue quatre grandes catégories d'eau usées : (Kohen et al., 2009).

- les eaux domestiques : activités humaines de tous les jours :
- les eaux industrielles : dépendent du type de l'industrie :
- les eaux d'infiltrations : se produites lorsque les conduites d'évacuation sont placées au-dessous du niveau hydrostatique :
- les eaux pluviales : dépendent de l'importance des précipitations.

Les STEP se composent de plusieurs niveaux de traitement dédiés à l'épuration des eaux résiduaires.

Les principaux processus se divisent en différentes étapes et sont explicités ci-après selon l'ordre dans lequel ils interviennent au sein d'une station (Techniques de l'ingénieur, 1974) :

- ✓ les prétraitements Cette étape est assurée par différentes opérations physiques et mécaniques

Comme le dégrillage, la dilacération, le dessablage, le déshuilage et le
Dégraissage

- ✓ le traitement primaire permet d'éliminer une partie de la pollution
Particulaire
- ✓ le traitement secondaire peut être réalisé par voies biologiques et/ou physicochimiques.
 - Le processus biologique permet la biodégradation des polluants par les Micro-organismes en reproduisant les phénomènes d'auto-épuration
Existant dans l'environnement.
 - Le processus physico-chimique sépare les polluants de l'eau par Coagulation et floculation.
- ✓ le traitement tertiaire Cette étape peut être assurée par des Procédés physico-chimiques (adsorption sur charbon actif, filtration sur sable, Etc.) Mais également par des procédés spécifiques pour l'élimination du Phosphore et de l'azote.

les deux premiers traitements tentent d'éliminer une partie des résidus de médicaments adsorbés sur les particules et traitements biologique permet, entre autres, d'éliminer la plupart des résidus de médicament biodégradables (Margot et al., 2011 ; Yang et al., 2017).

1.3.2.2 Eaux destinées à la consommation humaine

L'EDCH est considéré commun aliment qui doit satisfaire le consommateur et ne pas nuire à sa santé.

La production d'eau potable à partir d'eau prélevée dans l'environnement suit une filière classique de traitement composée d'une étape de désinfection précédée par trois types de traitements en fonction de l'origine de l'eau de pompage. (**Jousseaume, 2020**).

La filière de potabilisation de l'eau comporte plusieurs étapes :

- Le pompage : soit à partir d'eaux de surface, soit à partir d'eaux souterraines.
- Un prétraitement :
 - ✓ Dégrillage et tamisage : ces deux étapes sont réservées aux eaux de surface
 - ✓ La préoxydation : permet l'élimination du fer et du manganèse, de la couleur et des algues.
- La clarification : permet d'obtenir une eau limpide par élimination des matières en suspension. Elle peut être réalisée par différents procédés :
 - ✓ Coagulation/floculation
 - ✓ Décantation ou flottation
 - ✓ Filtration
- L'affinage : permet d'améliorer les qualités organoleptiques de l'eau. Différents procédés sont possibles :
 - ✓ Ozonation
 - ✓ Filtration sur charbon actif
 - ✓ Filtration sur membranes : ultrafiltration ou nanofiltration
- La désinfection : obligatoire quelle que soit l'origine de l'eau avec comme objectif de neutraliser tous les virus et bactéries pathogènes présents dans l'eau pompée. Elle peut être réalisée par plusieurs procédés différents qui peuvent être couplés :
 - ✓ Oxydation chimique : soit par des agents chlorés (chlore gazeux, eau de javel).
 - ✓ soit pas ozonation, soit par rayonnements ultraviolets.
 - ✓ Procédé physique par filtration sur membranes.

1.4. Présence dans l'environnement

Les eaux superficielles constituent la destination principale des résidus de médicaments dans l'environnement D'après herber (2002a) ; de 80 principes actifs et métabolites ont été retrouvés à des niveau de concentration supérieurs au ug/l dans les eaux résiduaires et les eaux surfaces situées à proximité d'effluent A partir de 2007, le nombre d'étude discutant de la présence des résidus de médicaments dans l'environnement à considérablement augmenté mais essentiellement au profit des eaux résiduaires (**Mompelat et al., 2009**).

Nous proposerons dans cette partie une synthèse bibliographique, non exhaustive, sur la présence des composés pharmaceutique dans les différentes eaux.

1.4.1. Les eaux résiduaires

Les études menées sur les effluents de station d'épuration se sont largement développées. **Miége et al (2009)** on recensé la présence de plus de 100 résidus de médicaments et produit de soin dans des stations européennes, brésiliennes et nord-américaines.

Comme cela a été abordé précédemment, les données de présence dépendent de plusieurs facteurs comme le système d'assainissement ou les conditions climatiques (**Idder, 2012**).

1.4.2. Eaux potables

En générale, les résidus pharmaceutiques sont peu retrouvés dans les eaux potables. Les concentrations rapportées sont de l'ordre de centaines pg/l à quelques ng/l. Les données d'occurrence des résidus de médicaments dans les eaux potables sont moins Renseignées que les autres compartiments aquatiques. Cette différence peut s'expliquer par la Présence de certains composés à l'état d'ultra-traces et des difficultés analytiques qui en découlent (**Mompelat et al., 2009**). Les concentrations mesurées sont variables d'un composé à un autre mais Aussi très dépendante de l'origine de l'eau et des filières de traitement utilisées dans la Potabilisation de l'eau.

1.4.3. Les sédiments

En raison de leurs propriétés physico-chimiques très variables, certains produits pharmaceutique présents dans les masses d'eau peuvent également s'accumuler dans les sédiments (**Koba et al., 2018**).

Varga et al (2010) on indique que cette accumulation dépend de la concentration en résidus de médicaments en phase aqueuse, des propriétés du composé (solubilité, PKa et log kow) et de la teneur totale en carbone organique des sédiments.

Le compartiment sédimentaire peut donc agir comme une source de pollution secondaire à partir de laquelle des produits pharmaceutique peuvent être libérés à cause de changements dans les conditions environnementales (par exemple, le PH) (**Liang et al., 2013**).

Les sédiments contaminés peuvent également être remis en suspension pendant des événements pluvieux, exposant à niveau le biote aquatique à ces composé (**Gow et al., 2014**).

Chapitre II

Impact sur l'environnement

1. Écotoxicologie

Les principales classes pharmacologiques détectés dans l'environnement sont les antibiotiques, les hypolipémiants, les analgésiques, les anti-inflammatoires, les antidépresseurs, les hormones et les anticancéreux (Deblonde, 2013).

Certaines classes de médicaments sont cependant identifiées comme présentant un risque pour les écosystèmes :

Les antibiotiques

Les antibiotiques et notamment l'amoxicilline, sont très toxiques envers les algues bleues (qui sont des cyanobactéries). La présence de résidus d'antibiotiques dans l'environnement pose la question plus vaste de la sélection de souches bactériennes résistantes.

Les anticancéreux

Le risque lié aux anticancéreux n'est pas encore défini mais ce sont des molécules très actives. Jusqu'à présent, elles ne sont que peu détectées dans les eaux de surface, mais elles sont potentiellement dangereuses pour l'environnement (Besse, 2010).

Dans les pays industrialisés, la majeure partie des causes industrielles et agricoles de pollution de l'eau sont identifiées, contrôlées et réglementées. Néanmoins, la pollution de l'eau par les médicaments est devenue un sujet de préoccupation plus tardif.

Celui-ci est issu d'une plus grande attention portée aux ressources en eau, d'une exigence croissante de la qualité de l'eau de consommation, de l'amélioration des techniques d'identification et des mesures des concentrations de substances médicamenteuses. (Malvoisin, 2018).

Ce schéma 06 représentant les voies d'introduction des composés pharmaceutiques dans l'environnement.

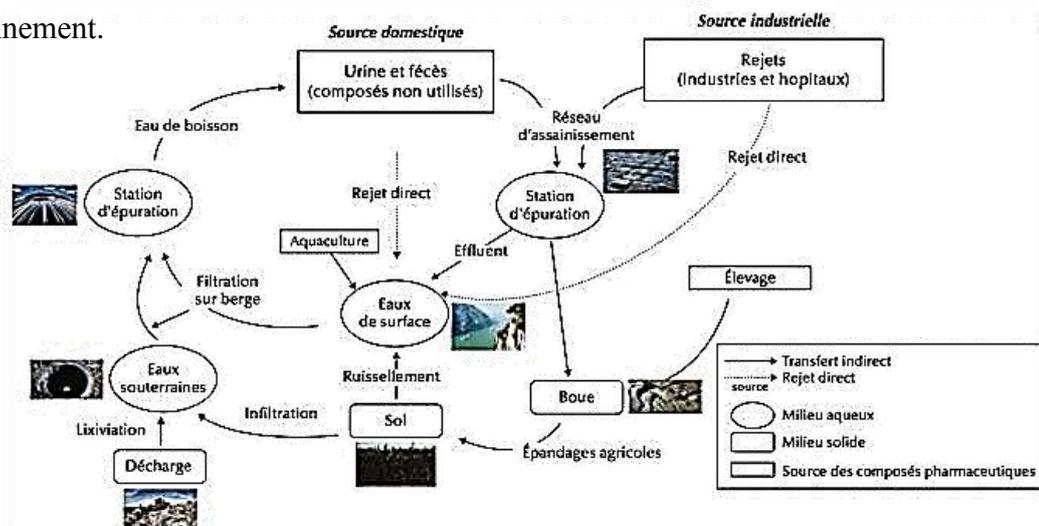


Figure 06 : Les voies d'introduction des composés pharmaceutiques dans l'environnement (Malvoisin, 2018).

1.1 Toxicité aiguë

C'est une étude qualitative (effet sur le comportement général) et quantitative (détermination de la dose létale 50) du pouvoir toxique résultant d'une administration unique de la substance ou des substances actives contenues dans le médicament.

Classiquement en présence d'une substance inconnue, la première étape la recherche d'une activité pharmacologique débute par l'étude de la toxicité et en particulier l'évaluation de la toxicité aiguë.

La toxicologie doit donc veiller à l'innocuité des plantes médicinales. Elle doit apporter à la phytothérapie et à la consommation des plantes une certaine garantie et une certaine caution **(Al Namer, 2014)**.

Les résidus de médicament induisent rarement de la toxicité aiguë. Toutefois, la connaissance des effets de la toxicité aiguë peut être utile en cas de déversement accidentel.

De plus, elle peut aider à cibler des effets à rechercher lors des études de toxicité chronique (à plus long terme et à des concentrations plus faibles). Les études de toxicité aiguë ne peuvent pas écarter la possibilité de toxicité chronique par extrapolation. **(Esther, 2012)**.

1.2 Toxicité chronique

La toxicité chronique regroupe l'ensemble des effets délétères qui touchent un organisme vivant suite à une exposition ou à une administration habituelle d'un toxique à des doses multiples-non létales, l'exposition doit être répétée sur une longue période pour causer des effets néfastes. **(Bensakhria, 2018)**.

Rodrigues et al(2019) ont étudié l'exposition chronique de poissons marins (*Sparusaurata* L) aux Erythromycine(ERY) (antibiotique) à concentration allant de 0.7-8.8 µg /L et sur une période de 28 jours ils ont constaté que Erythromycine(ERY) provoque une augmentation des narines aussi une augmentation de l'activité granulomateuse hépatique. **(Rodrigues et al., 2019)**.

Une autre étude sur l'effet de l'ibuprofène sur la production d'oryziaslatipes rapporte qu'une exposition de 6 semaines à des concentrations supérieures ou égales à 1µg/L d'ibuprofène provoque une diminution du nombre de jours de ponte mais une augmentation parallèle du nombre d'œufs pondus par jour. **(Besse, 2010)**.

2 Les effets potentiels

2.1 La perturbation endocrinienne

Les perturbateurs endocrines sont omniprésents .ces substances se trouvent dans l'environnement mais aussi dans la nourriture les cosmétiques, les vêtements les jouets etc.

On considère qu'en moyenne (chaque enfant né dans nos régions a été exposé à plus de cent perturbateurs endocriniens). <https://www.ecoconso.be/fr/content/comment-les-perturbateurs-endocriniens-affectent-ils-la-santé-et-l'environnement>

Aussi les cytostatiques sont reconnus pour leurs effets négatifs sur le système endocrinien elles peuvent causer une mutation des cellules, des problèmes de fertilité des problèmes liés aux naissances et même des cancers (**Boulay, 2018**)

Enfin, plus récemment les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont pointés du doigt comme perturbateurs endocriniens de testostérone au niveau des testicules chez l'adulte (**Cardenas, 2014**).

2.2. l'antibiorésistance

Les antibiotiques sont des polluants dans l'environnement qui ont un effet différent des xénobiotiques communs, puisque les bactéries en sont les cibles directes. L'utilisation accrue des antibiotiques ces dernières décennies a causé entre une sélection génétique de bactéries plus nuisibles (**Amenu, 2014; Jorgenden&Hilling-Sorensen, 2000**). Bien qu'il semble que le développement de résistance aux antibiotiques soit favorisé par la pollution de manière générale, les concentrations d'antibiotiques dans les eaux ou les sédiments peuvent également en être la cause (**Attrassi et al., 1993 ; Kummerer&Henninger, 2003 ; da silva et al., 2005 ; Szczepanowski et al., 2009**). De ce fait, il pourrait par exemple y avoir des conséquences négatives importantes sur la capacité microbiologique des STEP à épurer les effluents. Toutefois, la quantité d'informations disponibles étant encore trop faible, il est difficile de conclure avec certitude de l'impact de ces composés pharmaceutiques sur les populations bactériennes dans l'environnement (**Nicolas, 2014**).

2.3. La génotoxicité

Il y a eu un intérêt grandissant ces dernières années pour la recherche des effets génotoxiques liés à la l'exposition à des génotoxines dans l'environnement. La génotoxicité représente la capacité d'une substance à induire des dommages à l'ADN et aux chromosomiques des cellules (**Nicolas, 2014**).

De par leurs caractéristiques chimiques intrinsèques et leur effet thérapeutique, de nombreuses substances pharmaceutiques sont génotoxiques. Du fait qu'un cancer est supposé être provoqué à n'importe quel niveau d'exposition à un composé génotoxique, le risque réside dans l'absence d'une dose seuil en-dessous de laquelle aucun effet cancérigène ne puisse pas se produire (**Webb et al., 2003**). De plus, certaines études ont montré que la toxicité pouvait être influencée par des effets additifs et/ou de synergie (**Daughton & Ternes, 1999 ; Pomati et al., 2006 ; 2007**). Ceci soulève des questions concernant la capacité de composés pharmaceutiques potentiellement génotoxiques à induire des altérations génétiques ou mutagènes aux doses environnementales détectées, et notamment lorsqu'elles sont mélangées (**Anway et al, 2005**).

Chapitre III

**Méthodologie associées aux dosages des résidus de
médicaments dans la phase dissoute des
compartiments aquatique**

1. pré-concentration et extraction des résidus de médicaments

1.1 Extraction sur phase solide

L'extraction sur (SPE) est une technique simple, rapide et efficace qui permet d'extraire les composés d'intérêt en les retenant sur une phase solide. la polyvalence de la SPE réside dans son utilisation à de nombreuses fins, comme la purification, l'enrichissement de traces, le dessalage et le fractionnement de classe (Mokh, 2013).

Le protocole d'extraction par SPE comprend 4 étapes, qui sont résumées en Figure 07.

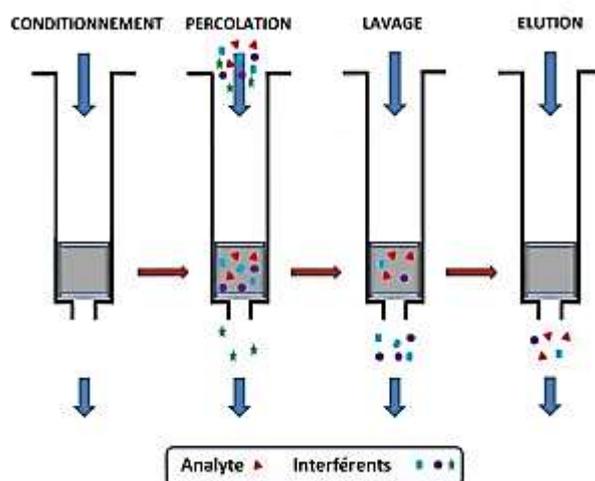


Figure 07 : Principe de l'extraction sur phase solide (Brothier, 2014).

1.2 Autres techniques d'extraction

L'extraction liquide- liquide consiste à extraire les composés cibles d'une matrice aqueuse vers un solvant organique non miscible avec l'eau par agitation et dans une ampoule à décanter. Elle demande de nombreuses manipulations (agitation, reconcentration et évaporation), entraînant de faibles rendements par perte de composés et des risques de contamination de l'échantillon (Mokh, 2013).

La micro-extraction sur phase solide (solid phase Microextraction-SPME en anglais) la SPME est une technique de préconcentration de l'échantillon sur phase polymérique dite phase solide ne nécessitant ni préparation de l'échantillon, ni extraction par solvants contrairement aux méthodes analytiques conventionnelles [PAW1997]. Elle regroupe les étapes de prélèvement, de traitement de l'échantillon et permet de plus un transfert direct des analyses vers la chromatographie via une désorption thermique. (Comte, 2008).

L'extraction à l'aide d'un barreau aimanté (Stir Bar Sorptive Extraction-SBSE en anglais) introduite dans les années 1999 par Baltussen (**Baltussen et al., 1999**). Cette technique repose sur la partition des analytes entre la matrice de l'échantillon et une phase stationnaire absorbante recouvrant un barreau aimanté. La phase stationnaire utilisée est le polydiméthylsiloxane (PDMS) les composés vont venir s'absorber dans PDMS en fonction de leur polarité l'agitation favorise le transfert de masse et l'extraction des composés d'intérêt. (**Clisson et al., 2015**).

La lyophilisation est un processus de séchage à basse température permettant de retirer l'eau contenue dans un produit. Cela consiste en trois étapes : la congélation de ce dernier puis sa sublimation et en fin la désorption (**Watson et al., 2016**).

La micro-extraction liquide assistée par fibre creuse (Hollow Fiber Liquide Phase Microextraction HF-LPME en anglais), développée en 1999 par Pedersen-Bjergaard et Rasmussen repose sur l'utilisation d'une fibre creuse poreuse dans laquelle est inséré un solvant pour l'absorption des composés d'intérêt. Cette technique peut être réalisée en mode biphasique avec même solvant (**Triaux, 2019**).

2 Analyse des résidus de médicaments

La CIPL veille depuis plusieurs décennies à la présence de micropolluants dans les eaux. Les programmes de surveillance se sont renforcés dès 2004 grâce à des techniques analytiques plus performantes, permettant de rechercher aujourd'hui chaque année près de 400 pesticides et 58 résidus médicamenteux. (**Geneve, 2015**).

Différentes techniques analytiques dans le domaine de l'analyse physico-chimique organique (CG-SM (/SM), CG-SM (/SM) et ...) ont permis de mettre en évidence une réelle contamination du milieu aquatique par ces composés quel que soit le système étudié. Les concentrations mesurées vont, selon les stations et les saisons de quelque ng/L à quelque µg/L pour les eaux de rivière ou l'eau marine (**Budzinski et al., 2006**).

2.1 La chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse

La chromatographie en phase liquide (CPL) se base sur le partage de l'analyte entre une phase liquide mobile et une phase stationnaire solide finement divisée. En se basant sur la nature des analytes à séparer et les différents types de colonnes utilisées, plusieurs types de la CPL sont souvent utilisés (**Tlili, 2016**).

La chaîne chromatographique est principalement constituée de quatre modules injecteurs, pompe, colonne et détecteurs.

La spectrométrie de masse (MS) est une technique de détection très puissante qui permet l'identification et la quantification des composés d'un mélange complexe à partir de leur rapport masse/charge (m/z) et caractériser leur structure chimiques par fragmentation. Son principe réside dans la séparation sous vide des molécules chargées (ions) en fonction de leur rapport masse sur charge (m/z) (Mokh, 2014).

La détection des résidus de médicaments est majoritairement réalisée par spectrométrie de masse. Cette technique est dissociée en trois parties :

- la source qui forme les ions ;
- l'analyseur qui sépare les ions selon le rapport de leur masse sur leur nombre de charge (m/z)
- le détecteur qui mesure et amplifie le signal. (Idder, 2012).

Ce procédé figure 08 consiste à produire un champ électrique (E) qui va pénétrer dans la solution. Les cations ou anions formés s'accumulent à l'extrémité d'une aiguille. Les charges sont fortement attirées par la contre électrode et conduisent à l'élongation en forme de cône de la solution chargée (cône de Taylor). La solution va se disperser en gouttelettes (spray) et l'utilisation d'un gaz séchant (N) va permettre l'évaporation du solvant. Progressivement, la taille des gouttelettes chargées va diminuer et lorsque la densité de charge est trop importante, des gouttelettes plus petites sont formées jusqu'à obtention d'ions en phase gazeuse (explosion coulombienne) (Idder, 2012).

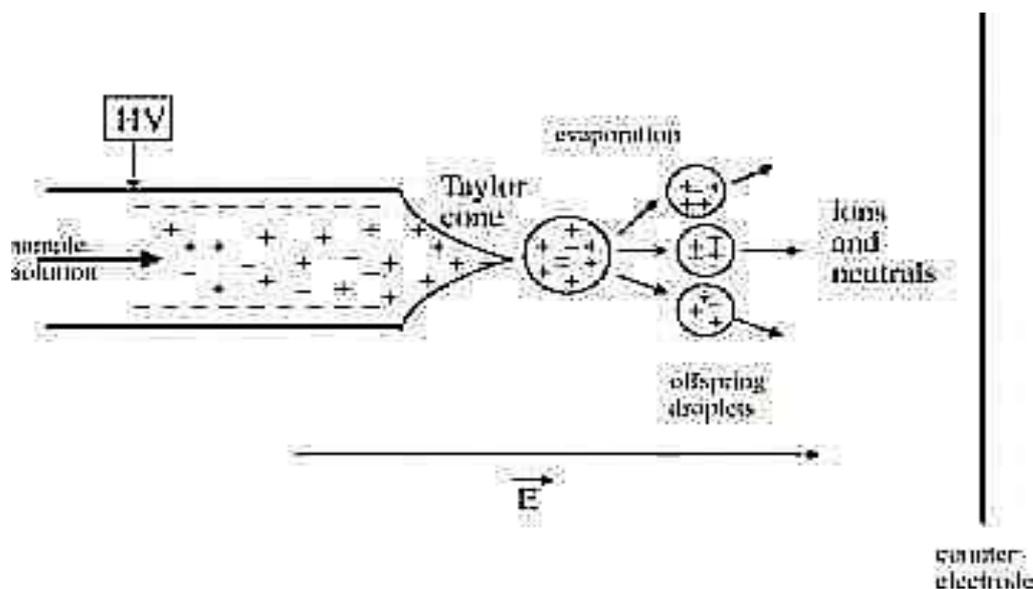


Figure 08 : Schéma de formation des ions par ESI (Manisali et al., 2006).

2.2 La chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse

La chromatographie en phase gazeuse (CG) est une technique analytique séparative fréquemment utilisée pour la caractérisation et l'identification des composés organiques volatils et semi-volatils.

Le principe fondamental de la séparation GC se trouve sur le partage des composés entre une phase mobile qui est un gaz vecteur inerte et une phase stationnaire solide ou liquide, qui est immobilisée à l'intérieur de la colonne chromatographie. Le mécanisme de séparation est dynamique : les molécules entre la phase mobile et la phase stationnaire pour un constituant en particulier (**Perez Vasquez, 2015**)

Les analyseurs des spectromètres de masse couplés aux chromatographes en phase gazeuse sont similaires à ceux utilisés avec un chromatographe en phase liquide. Ainsi, le piège ionique, le simple quadripôle et, maintenant, le triple quadripôle sont fréquemment retrouvés pour le dosage des résidus de médicaments (**Mullot et al., 2009 ;Sebok et al., 2009 ; Togola et Budzinski , 2008 ; Trenholm et al., 2006 ; Verenitch et al., 2006 ; Yu et al., 2007**).

Depuis l'essor de la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse, l'utilisation de la chromatographie en phase gazeuse pour les dosages multi-résidus a été quelque peu délaissée. De plus, une étape supplémentaire de dérivation est souvent nécessaire pour améliorer le caractère volatil des molécules. Malgré ces inconvénients, l'impact électronique et l'ionisation chimique sont moins sujets aux effets de matrice ce qui permet d'obtenir des limites de détection plus sensibles (**Buchberger, 2011**).

Chapitre IV

Les solutions pour prévenir le risque environnemental

1. Le bon usage des médicaments

Un médicament contient un (ou plusieurs) principe (s) actif (s) ayant des effets sur l'organisme.

L'objectif est qu'ils soient thérapeutiques et donc bénéfique. Par nature, un médicament est un produit dangereux qui, mal utilisé, peut avoir des conséquences graves, c'est pourquoi il est important de suivre ses règles de bon usage (**Taret, 2020**).

Par définition, ne sont pas conformes au bon usage :

- Les cas de mésusage. le mésusage étant défini comme « une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonne pratique) (**Article R5121-152 du code**).
- Les cas d'abus. L'abus est défini comme « un usage excessif intentionnel, persistant ou Sporadique, de médicaments ou de produits mentionnés à l'article R.5121-150, accompagné De réactions physiques ou psychologiques nocives (**Article R5121-152 du code**).
- Le surdosage, correspondant à « l'administration d'une quantité de médicament ou de Produit, quantité par prise ou cumulée supérieur à la dose maximale recommandée par le Résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R.5121-1 ».

Le respect du bon usage des produits pharmaceutiques fait partie intégrante d'une bonne pratique médicale.

La responsabilité du médecin à assurer l'usage rationnel des médicaments réside principalement dans son acte de prescription. Premièrement, il est nécessaire que le recours à un traitement médicamenteux soit justifié. Il doit être fondé sur des données scientifiques validées et adapté à la situation clinique du patient qu'il examine (<https://www.has-santte.fr/jcms/c.2615258/fr/ue10-le-bon-usage-du-medicament-et-des-therapeutiques-non-medicamenteuses>).

La collaboration entre les médecins et les pharmaciens est bénéfique pour le bon usage des Médicaments . parmi les leviers participant au bon usage des médicaments à mettre en place par les professionnels de santé, on peut identifier :

- La communication, pour sensibiliser les utilisateurs
- L'identification des médicaments, qu'ils soient prescrits ou pris en automédication

(<https://reflexeiatrogenie.com/des-cause-connues>).

2. Comment, Individuellement, Limiter les résidus médicamenteux :

Il est nécessaire de sensibiliser les consommateurs aux bonnes pratiques environnementales en les incitant à : **(Surbled, 2018)**.

- Inviter son médecin à prescrire le médicament qui, à efficacité égale, aura le moins d'effet nocif sur l'environnement.
- Accepter de recevoir une quantité dispensée correspondant au besoin réel en utilisant des conditionnements adaptés.
- Rapporter systématiquement les médicaments non utilisés à la pharmacie de ville.
- Ne pas consommer de médicaments en excès.
- Ne jamais jeter les médicaments dans les éviers, les toilettes.

Ces actions, bien que modestes, constituent un premier pas vers une réduction à la source des rejets de médicaments potentiellement dangereux pour l'environnement.

3. Efforts et solutions possibles

Dans la suite de ce chapitre, nous avons imaginé de nouveaux moyens à mettre en place en pharmacie pour favoriser le retour des MNU et donc de limiter leur rejet dans l'environnement. Pour cela nous proposons de créer un nouvel espace, dédié à l'environnement et la sécurisation du médicament au domicile dans les officines. **(Fradin, 2019)**.

3.1 sécuriser le médicament à domicile

Concrètement, les patients devraient rapporter, dès la fin de leur traitement, leur MNU, ne serait-ce qu'un comprimé ou une gélule, dans leur emballage si possible **(Sardain, 2013)**.

Les MNU sont donc la conséquence d'une utilisation non raisonnée et constitue un gaspillage économique. La sur-prescription des médecins, la sur-dispensation par les pharmaciens ou encore le niveau de protection sociale élevé (Sécurité Sociale, mutuelles, Couverture Maladie Universelle, Aide Médicale d'Etat) constituent des sources susceptibles d'engendrer des MNU **(El kolli, 2017)**.

D'après la déclaration de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la plupart des déchets liés aux soins sont comparables aux ordures ménagères et ne représentent pas de danger. Cependant, 15% d'entre eux sont considérés comme dangereux et potentiellement infectieux **(Malvoisin, 2018)**.

D'autre part, l'officine doit disposer de systèmes de sécurité suffisants pour protéger les médicaments et autres produits détenus dans les locaux, ainsi que le personnel, notamment à l'occasion des gardes de nuit.

Des emplacements de rangement des médicaments respectant les conditions suivantes :

- En nombre suffisant pour éviter tout stockage au sol
- A l'abri de toute source de chaleur directe
- Dont les surfaces sont faciles à nettoyer (**Mazaleyrat, 2013**).

3.2 Optimiser la communication

Au cours du XIXe siècle, l'industrie pharmaceutique voit le jour, Les laboratoires ont très tôt cherché à se démarquer de leurs concurrents, et à faire connaître leurs médicaments par le biais de la communication médicale et de la publicité. Afin d'éviter tout abus et garantir une information exacte et objective, des règles sont peu à peu venues encadrer la communication pharmaceutique. (**Coupevent, 2014**).

On s'en rend compte tous les jours à l'officine, lorsque des patients demandent si le pharmacien récupère toujours les MNU. Il paraît donc nécessaire de leur expliquer que tous les médicaments collectés seront désormais détruits par Cyclamed et de leur rappeler qu'il s'agit d'un bon geste pour protéger l'environnement (**Baaklini, 2009**).

Une publicité pour un médicament doit donc comporter plusieurs éléments obligatoires et être validée en amont par les autorités. De même, l'identification du produit par le public comme étant un médicament doit être claire (**Taret, 2020**).

3.2.1. Modification de la locomotion

Il a été démontré que les antidépresseurs humains comme fluoxétine, sertraline, venlafaxine perturbe la locomotion et d'autres mécanismes de médiation du pied chez les escargots aquatiques, les effets étant principalement observés aux concentrations d'exposition les plus faibles et à des durées plus courtes (**Fong et al., 2017**).

Les antidépresseurs Stimulent le détachement du pied du substrat chez les escargots aquatiques avant la séparation du pied. Elles affectent également la vitesse à laquelle l'escargot rampe (**Fong et al., 2015**). A partir de ce constat, ils ont créé une mise en situation pour illustrer le problème lié à ce rejet. Une bande dessinée a été élaborée à ce sujet et incorporée à une affiche créée. Le résultat est présenté dans la figure 09 (**Fradin, 2019**).



Figure09 : Proposition d’une affiche de sensibilisation sur la modification de la locomotion d’escargot d’eau douce par certains médicaments (dessinateur : Pierre Claret). (Fradin, 2019).

3.3. Collecter et éliminer les médicaments non utilisés (MNU) :

Les médicaments achetés et non utilisés (MNU) sont des déchets spéciaux. Légalement, ils ne doivent être remis qu’à un centre habilité à les réceptionner (ex : pharmacies, déchèteries) (Office fédéral de l’environnement, 2012) et non pas jetés à la poubelle, dans l’évier ou les toilettes (Beyler et al., 2017). On les explique le parcours du médicament dans le schéma suivante 10.

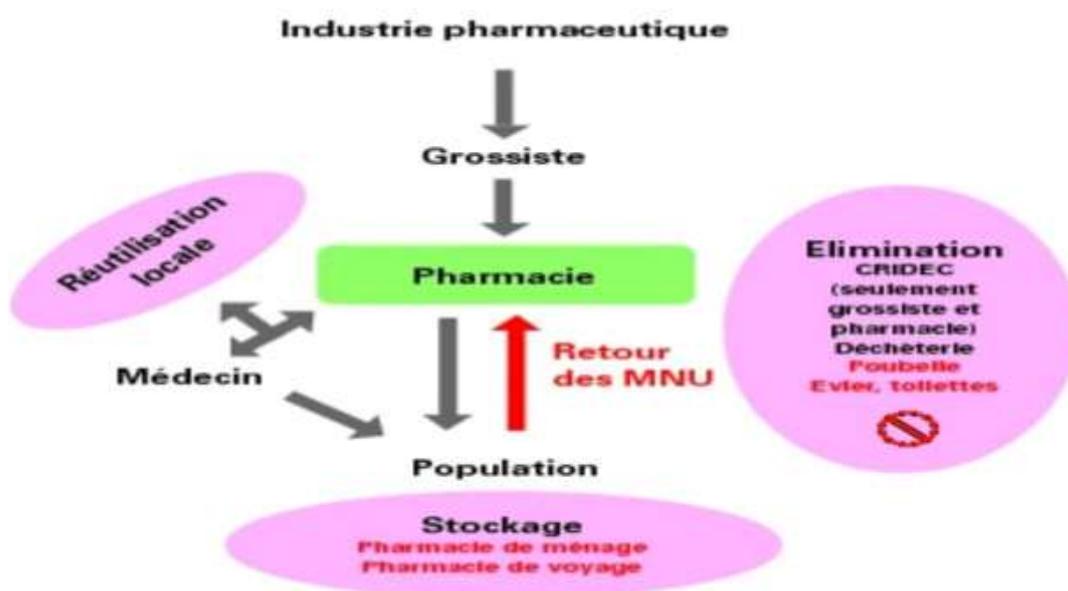


Figure10 : Le parcours du médicament (Beyler et al., 2017).

La loi française fait obligation aux officines et aux pharmacies à usages intérieur (PUI) de les collecter gratuitement afin de les faire détruire dans des conditions sécurisées. En France ces MNU peuvent connaître divers devenir. Si ces médicaments sont périmés, ils sont collectés par Cyclamed[®], association de loi 1901 créée en 1992, à but non lucratif composée de pharmaciens d'officine, de grossistes répartiteurs et de laboratoires pharmaceutiques ([https://www.santemagazine.fr/traitements /ne –jetez-pas-les –médicaments-non utilises –ou-perimes-196561](https://www.santemagazine.fr/traitements/ne-jetez-pas-les-medicaments-non-utilises-ou-perimes-196561)), pour la collecte et l'élimination des médicaments et des Déchets Issus de Médicaments (DIM). (Marchiset et al., 2004). Afin de les revaloriser énergétiquement et d'assurer leur élimination propre par des moyens appropriés visant à préserver l'Environnement.

Si les MNU ne sont pas périmés et si les conditionnements attestent du bon état de conservation des produits, ils peuvent être valorisés et réutilisés pour des actions humanitaires. Toutefois, cette pratique doit se faire obligatoirement sous le contrôle de professionnels de santé (pharmaciens, médecins). (Marchiset et al., 2004).

Afin de permettre la collecte des MNU, l'EO (a utilisé, dès octobre 2013, des collecteurs en cartons fabriqués à partir de matériaux recyclés.

En mars 2015, de nouveaux collecteurs ont fait leur apparition. Ceux-ci s'avèrent plus solides, plus étanches et plus sûrs pour les acteurs qui sont amenés à les manipuler. (Bertoux, 2019).

Algérie-Eco déclaré que les médicaments périmés a été un grand problème pour le secteur pendant un bon moment dans lequel snapo a toujours milité pour l'incinération des médicaments

M.Belambri dit : pour l'incinération aujourd'hui est un problème totalement réglé et ce grâce à la convention signée par Snapo avec Lafarge et green sky sous la supervision du ministère de l'environnement. Cette convention prend en charge selon les normes nationales et internationales actuelles tous les médicaments non utilisés à travers les 48 wilayas du pays. (<https://www.algerie-eco.com/2016/09/19/messaoud-belambri-president-syndicat-national-algerien-pharmaciens-dofficine-snapo-a-algerie-eco-probleme-medicaments-perimes-totalement-regle/>).

3.4. Récompensé le retour de MNU

Les médicaments non utilisés (MNU), se définissent comme tout médicament acquis ou non consommé, après ou non prescription médicale (Marchiset-Ferlay N, 2004).

Les MNU proviennent d'un stockage de médicaments dans l'armoire à pharmacie pour plusieurs raisons (**Olivier, 2003**) :

- ✓ Des conditionnements non adaptés à la durée du traitement
- ✓ Une modification du traitement à l'initiative du patient, ou par apparition d'effets

Indésirables

- ✓ Un renouvellement d'ordonnances sans tenir compte des stocks restants

Cela peut refléter une accumulation importante de MNU chez le patient ainsi qu'un gaspillage financier.

LES MNU sont des médicaments à usage humain non utilisés après leur dispensation, qu'ils soient Périmés ou non. Leur réutilisation, y compris à des fins humanitaires est interdite, sous peine de Sanctions pénales (**Article L. 4211-2 et L. 4212 DU CPS et ordonnance 2008-7177 du 17 juillet 2008**).

La loi fait obligation aux officines et aux pharmacies à usage intérieur de les collecter gratuitement afin de les faire détruire dans des conditions sécurisées (**Article R. 4211-23 et suivants du CPS et Décret n°2009-718 du 17 juin 2009**).

L'officine doit comporter un emplacement destiné spécifiquement à leur stockage (**Article R. 5125-9 Du CPS**)

3.5. Un espace dédié dans les officines

Dans les officines afin de valoriser l'action du pharmacien en tant que protecteur de L'environnement et de la sécurité des patients vis-à-vis des MNU, des espaces dédiés à ces deux Thématiques pourraient être créés.

3.5.1. L'espace extérieur

Pour les officines, la façade est un signe de reconnaissance fort.

Les pharmacies doivent faire face à des contraintes particulières en termes de publicité et de Communication. Ces faibles possibilités publicitaires les conduisent à privilégier tout particulièrement la devanture de leur pharmacie.

En effet, la façade de l'officine concentre tout l'impact visuel (**Rogeur, 2016**).

3.5.2. L'espace intérieur

Dans la réglementation de l'aménagement intérieur, l'accès libre à certains rayons que nous allons détailler dans cette partie ne doit pas permettre le contact direct avec les médicaments stockés.

En effet, dans une officine, les médicaments mis sur le marché sont classés en deux catégories :

- ✓ Les PMO : médicaments à prescription médicale obligatoire
- ✓ Les PMF : médicaments à prescription médicale facultative (ordre nationale des Pharmaciens, 2013).

Enfin l'espace dédié à l'environnement et la sécurité ne perd pas totalement sa capacité de générer du chiffre d'affaires par la présence de boîtes de stockage de médicaments sécurisées disponibles à la vente (**Fradin, 2019**).

Conclusion

Les médicaments sont un besoin indispensable pour le traitement et la prévention des maladies chez les humains et les animaux. Toutefois, leur utilisation et leur consommation peuvent se révéler risquées, au niveau individuel et collectif. Plus précisément, ce sont des risques engendrés par l'impact environnemental, causé par ces résidus, qui dégradent l'environnement et de surcroît la santé de l'humain et des espèces. En effet, les médicaments se trouvent dans l'environnementaux potentiels de cette exposition aux produits pharmaceutiques sont pris en considération.

Nous avons commencé ce mémoire en indiquant les nombreuses voies d'introduction des résidus de médicaments dans l'environnement. Celles-ci comprennent principalement, la consommation de médicaments, l'élimination non adéquate des médicaments non utilisés, et les déversements des industries pharmaceutiques. Nous avons constaté que le milieu aquatique exige une attention particulière car il est principal réservoir des résidus de médicaments dans l'environnement.

Réduire à la source les résidus de médicaments est relativement compliqué puisque ces molécules, aux propriétés préventives et curatives, sont difficilement substituables. Cependant, des axes d'amélioration sont envisageables comme la réduction à la source incluant la lutte contre la sur-médication, par exemple. Néanmoins, une élimination plus efficace de ces micropolluants nécessite l'amélioration des systèmes d'assainissement actuels qui n'ont pas été conçus pour traiter ce type de pollution.

De plus, l'un des aspects de la problématique des résidus de médicaments dans les milieux aquatiques encore peu développé concerne l'identification et le devenir des métabolites. Ces molécules parfois excrétées à des taux supérieurs à celui de la molécule mère peuvent également impacter les systèmes aquatiques. Les produits de dégradation générés par l'assainissement des eaux résiduaires (dé-conjugaison, biodégradation), la potabilisation des eaux destinées à la consommation (oxydation par le chlore ou l'ozone) ainsi que les dégradations des résidus dans le milieu naturel (biotique et abiotique) sont parfois identifiés mais également encore peu recherchés actuellement par manque d'échantillons authentiques commerciaux. Approfondir ces différents axes de recherche mènera à une vision plus globale de la problématique et donc à une meilleure compréhension du devenir des résidus de médicaments dans l'environnement. L'impact environnemental engendré par ce type de micropolluants organiques en serait ainsi mieux évalué.

Références

Bibliographiques

A

- Académie National de pharmacie.** 2008. Médicaments et environnement, rapport, Septembre, 9-21p.
- Académie nationale de pharmacie.** 2008. Médicaments et Environnement. Paris, 103p.
- Adams J.** 2002. Proteasome inhibition: a novel approach to cancer therapy. trends in molecular medicine .8 :No.4 (suppl.).
- Agents of subtle change? Environmental Health Perspectives, 107(Supplement 6), 907-938.
- Ait-mouhoub S.** 2015. L'automédication aux antibiotiques en médecine générale : étude quantitative auprès de patients. Thèse de Doctorat en médecine. Université de Picardie Jules Verne. France, 28p.
- Al Namer R.** 2014. Valorisation pharmacologique de *rosmarinus officinalis* et de *lavandula officinalis* : toxicité aiguë, potentiel psychotrope et antibactérien. Thèse de Doctorat. Université Mohammed V – Agdal. Maroc, 54-55p.
- Amenu D.** 2014. Assessment of disinfectant and antibiotic resistant bacterian in hospital wastewater. World journal of life sciences research, 1(1), 1-7.9.
- Anway M.D.,** Cupp A.S., Uzumcu M., Skinner M.K. 2005. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. Science, 308, 1466–1469.
- Attrassi B.,** Saghi M., Flatau G., 1993. Multirésistance bactérienne aux antibiotiques en milieu marinaux (cote atlantique, maroc). Environmental technology, 14, 1179-1186.

B

- Baaklini J.** 2009. Les problèmes engendrés par les médicaments non utilisés (MNU) en France et l'étranger. Thèse de Doctorat en pharmacie. Université Paris- Sud XI. France, 156P.
- Baltussen B.,** Sandra P., David F., Cramers C. 1999. Stir Bar Sorptive Extraction (SBSE), a Novel Extraction Technique for Aqueous Samples : Theory and principles. Journal Microcolumn Separation 11 :737-747.
- Benajiba M.H.,** Saouad Y., Lamribah A., Ahrikat M., Amajoud N., Ouled –Zian O. 2013. Evaluation de la qualité microbienne des eaux de la nappe phréatique de Martil au Maroc. Revue de Sciences de l'Eau/journal of Water Science.26(3) :233-233.
- Bensakhria A.** 2018. Universidad católica San Antonio de Murcia. Toxicologie Générale. Spain, 29p.
- Bensalah S.** 2016. L'utilisation des antalgiques et risque de dépendance. Thèse de Doctorat en pharmacie. Université de Lille 2. France, 49-56p.

Bergeron S. 2015. Epilepsie pharmaco-résistante : vers une prise en charge personnalisée et multidisciplinaire analyse préliminaire des données de l'étude résistant. Thèse de Doctorat en pharmacie. Université de Lille 2. France, 17-19p.

Bertoux C. 2019. Les Déchets issus de l'activité officinale : organisation des filières, mise en place d'outil et perspectives d'évolution. Université de Bourgogne UFR des Science de Santé Circonscription pharmacie, 33p.

Besse J.P. 2010. Impact environnemental des médicaments à usage humaine sur le milieu récepteur : évaluation de l'exposition et des effets biologique pour les écosystèmes d'eau douce. Sciences de l'Environnement. Thèse de doctorat. Université de Metz. Français, 35-76p.

Besse J-Ph. 2010. Impact environnemental des médicaments à usage humain sur le milieu récepteur : évaluation de l'exposition et des effets biologiques pour les écosystèmes d'eau douce. Thèse de Doctorat. Université de Lorraine. France, 13p.

Beyeler A., Horisberger G., le Bloc'h A., Rossinger O., Sadiku A. 2017. Assurer. Le retour des médicaments non utilisés. DOI : <https://doi.org/10.14414/phc-f.2017.01595> ; 17(17) :329-330.

Bocaly M. 2010. Impacts des substances pharmaceutiques sur l'eau et les milieux aquatiques. Synthèse Documentaire. Université de Limoges. France, 39p.

Boubakar Hassane A. 2010. Aquifères superficiels et profonds et pollution urbaine en Afrique : cas de la communauté urbaine de Niamey (NIGER) .Thèse de doctorat. Niger l'Université, Abdou Moumouni de Niamey (Niger), 198p.

Boulay S. 2018 .Moyens de Réduction des perturbateurs endocriniens présents dans les effluents hospitaliers. Université de sherbrooke. 47p.

Bound J.P., Voulvoulis N. 2005. Household Disposal of pharmaceuticals as a Pathway for Aquatic Contamination in the United Kingdom. Environmental Health Perspectives 113,1705-1711.

Brothier F. 2014. Développement d'outils bioanalytiques miniaturisés greffage de biomolécules sur monolithes en capillaire couplés à la nano chromatographie pour l'analyse d'échantillons complexes. Thèse de Doctorat. Université Pierre et Marie Curie. France, 23p.

Buchberger w. w. (2011). Current approaches to trace analysis of pharmaceuticals and personal care products in the environment. Journal of Chromatography A 1218, 603 – 618.

Budzinski H., Togola A. 2006. Présence des résidus de médicaments dans les différents compartiments du milieu aquatique. Environment Risque & santé ; 5(4) :248-253.

C

Cardenas J, 2014. Le principal perturbateur endocrine.

<https://www.doctissimo.fr/html/dossiers/perturbateur-endocriniens/16032-perturbateur-endocrinien-liste.html>.

Chaussinand L. 2015. Monographie Les perturbateurs endocrines. Université Québec chicoutoumi, DESS DE Cosmétologie. p12_13. Sur : <https://www.scc-quebec.org> .

Clapes V. 2016. Risque des thérapies ciblées chez le sujet âgé : exemple des inhibiteurs de protéine kinase. Université Toulouse III Paul Sabatier. Faculté des Sciences Pharmaceutiques France, 44-77p.

Clisson C., Lestremau F. 2015. Evaluation de l'extraction sur barreau absorbant (SBSE) pour la mesure de pesticides à des niveaux traces dans les eaux brutes pour la surveillance des milieux aquatiques .amélioration des opérations d'analyse physico-chimiques. Programme scientifique et technique. Rapport d'étape, 15p.

Cohen D., Karsenty S. 1997. Les représentations sociales des effets secondaires des anxiolytiques - une étude comparative Québec- France. Université de Montréal. Québec, 302p.

Comte J. 2008.Mise au point d'une méthodologie d'échantillonnage utilisant la microextraction sur phase solide pour la quantification de goudrons sur des procédés de thermolyse de la biomasse. Océan, Atmosphère. Université Joseph-Fourier - Grenoble I. Français, 41p.

Cooper E.R., Siewicki TC., Phillips K. 2008. Preliminary risk assessment database and risk ranking of pharmaceuticals in the environment. Science of the total environment, 398(1), 26-33p.

Coupevent M. 2014. La communication sur le médicament. Thèse de Doctorat en pharmacie. Université Angers. France, 39p.

D

Daughton C.G., Ternes T.A. 1999. Pharmaceuticals and personal care products in the environment. Thèse de Doctorat en Pharmacie. Université Bordeaux. France, 155p.

Deblonde T. 2013. Evaluation des risques sanitaires de la consommation d'eaux potentiellement chargées en résidus de médicaments anticancéreux. Thèse de Doctorat. Université de Lorraine. France, 22p.

Deblonde T., Dreyer M., Hartemann Ph. 2012. Résidus médicamenteux et eau destinée à la consommation humaine. *Hegel*. 3 (3), 14p. 12-20.

Deloffre-Bonnamour N. 1995. Les rejets des établissements de santé : des effluents liquides aux déchets solides. Mémoire de maîtrise - IUP Génie de l'Environnement - Ecodéveloppement Université Claude Bernard - Lyon 1. Lyon, 75p.

Deloison E. 2019. La pharmacie vétérinaire à l'officine : actualités et perspectives de développement. Thèse de Doctorat en pharmacie. Université d'Aix-Marseille. France, 8-10p.

Dembele I. 2021. Revue de la littérature portant sur les interactions médicamenteuses entre les Anticancéreux et les Antirétroviraux. Thèse de Doctorat en pharmacie .université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako. Mali, 25-30p.

Destrieux D. 2018. Résidus de médicaments d'un cours d'eau urbain : constitution d'une base de données pour la gestion des risques écotoxicologiques. Thèse de Doctorat. Université de Toulouse III Paul Sabatier. France, 15p.

E

El kolli R. 2017. Gestion des médicaments non utilisés : sur-stockage et danger de l'automédication. Thèse de Doctorat en pharmacie. Université GRENOBLE Alpes. France, 15-17p.

ElKhansa Y. 2016. Effet de certain perturbateurs endocriniens (pesticides) sur la reproduction chez le rat Wistar. Thèse de doctorat. Université Badji Mokhtar. Faculté des sciences département de biologie. Alger, 6-7p.

Elodie B. 2020. Intoxication médicamenteuses aux psychotropes enquête aux urgences du CHU de Poitiers. Thèse de Doctorat en pharmacie. Université de Poitiers. France, 15-16p.

Emmanuel E. 2004. Évaluation des risques sanitaires et écotoxicologiques liés aux effluents hospitaliers. Thèse INSA de Lyon - Spécialité Sciences et Techniques du Déchet. Lyon, 259p. Environmental Science and Technology, 40(7), 2442-2447.

Environmentally Relevant Mixture of Pharmaceuticals. Toxicological Sciences, 102, 129-137. environnement.com/ae/dictionnaire_environnement/definition/station_d_epuration_des_eaux_usees_step.php4.

«**European Médecines Agency.**». 11 Mai 2015. <http://www.ema.europa.eu> (accès le Novembre 12, 2015).

Esther A-R. 2012. Evaluation de l'impact environnemental de l'Ibuprofène et de Diclofénac dans le milieu aquatique. Mémoire de Master en science et gestion de l'environnement. Université libre de Bruxelles. France, 36p.

F

Fatta-kassinos D., Vasquez M. I. & KÜmmerer K. 2011. Transformation products of pharmaceuticals in surface waters and wastewater formed during photolysis and advanced oxidation processes-degradation, elucidation of byproducts and assessment of their biological potency. Chemosphere 85, 693-709.

Fong P.P., Bury T.B.S., Donovan E.E., Lambert O.J., Palmucci J.R., Adamczak S.K. 2017. Exposure to SSRI-type antidepressants increases righting time in the marine snail *Ilyanassa obsoleta*. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2017 Jan ; 24(1) :725-731. Doi: 10.1007/s11356-016-7855-y. Epub 2016 Oct 17. PMID : 27752949.

Fong P.P., Bury T.B., Dworkin-Brodsky A.D., Jasion C.M., Kell R.C. 2014. The antidepressants venlafaxine (« Effexor ») and fluoxetine (« prozac ») produce different effects on locomotion, the oyster drill (*Urosalpinx cinerea*) and the star snail (*Lithopoma americanum*). *Mar Environ Res.* 2015 Feb; 103:89-94. doi: 10.1016/j.marenvres.2014.11.010. Epub 2014 Nov 25. PMID: 25481651.

Fradin D. 2019. Résidus médicamenteux dans l'eau environnementale : le rôle du pharmacien d'officine. Thèse de Doctorat en pharmacie. Université de Poitiers. France, 75-77-84P.

G

Gabet-Giraud V. 2009. Distribution d'estrogènes et de bêtabloquants dans les stations d'épuration des eaux résiduaires et dans l'eau de surface. Thèse de doctorat. Université Claude Bernard Lyon.

Gaëlle L. 2010. Mécanisme d'action de nouveaux agents alkylants ciblant l'ADN ou protéines. Médicament humaine et pathologie. Thèse de Doctorat Université du droit et la santé Lille. Faculté de Pharmacie. France, 24-26p.

Gaw S., Thomas K. V., & Hutchinson T. H. (2014). Sources, impacts and trends of pharmaceuticals in the marine and coastal environment. *Philosophical transactions of the royal society B: biological science*, 369 (1656), 20130572. <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0572>

Geneve et Annemasse. 2015. Les médicaments dans le cycle urbain de l'eau. État des connaissances et stratégies de réduction, 127p.

Ghalmane M. 2018. Médicaments biotechnologiques : développement et challenges. Université Mohamed V-Rabat. Faculté de médecine et de pharmacie. Thèse de Doctorat en pharmacie. Rabate.

Ghedadba N. 2018. Contribution à l'étude de l'activité biologique des deux espèces de *Marrubium vulgare* L et *Marrubium deserti* de Noé in vitro et in vivo. Thèse de Doctorat. Université Mustapha Ben-Boulaïd, Batna 2. Algérie, 26p.

Ghout T. 2015. Maîtrise de la libération pharmaceutique des lots de production industrielle. Thèse de Doctorat en pharmacie. Université de Toulouse III Paul Sabatier. France, 11p.

Glassmeyer S.T., Furlong E.T., Kolpin D.W., Cahill J.D., Zaugg S.D., Werner S.L., Kryak D. 2005. Transport of Chemical and Microbial Compounds from Known Wastewater Discharges:

Potential for Use as Indicators of Human Fecal Contamination. *Environmental Science & Technology*. 39(14), 5157-5169. <https://doi.org/10.1021/es048120K>.

Gosselin S. 2014. Antalgiques : du bon usage à l'abus. Thèse de Doctorat en pharmacie. Université de Limoges. France, 28-44p.

Guillette L.J.Jr., 2000. Contaminat-induces endocrine disruption in wildlife. *Growth Horm IGF Res* 10 (Suppl B) : 45-50p.

H

Hartemann P., Hautemaniere A., Joyeux M. 2005. La problématique des effluents hospitaliers. *Hygiène* .13, 5, pp. 369-374.

Hirte K., Seiwert B., Schüürmann G., & Reemtsma T. (2016). New hydrolysis products of the beta-lactam antibiotic amoxicillin, their ph-dependent formation and search in municipal waste. *Water research*.

Hontaas A. 2014. Prise en charge des patients cancéreux à l'officine. Thèse de doctorat en pharmacie Université de Toulouse III. Faculté de pharmacie. France, 61-62p.

I

Ian N., Foltz, Margaret K., Scot M., Wasserman M.D., Amgen B.C. 2013. Evolution and Emergence of Therapeutic Monoclonal Antibodies. *Circulation*. 127: 2222-30 sur <http://doi.org/10.1161/>.

Idder S. 2012. Etat de la contamination des eaux du département de la dordogne par les résidus de médicaments. Thèse de Doctorat des sciences chimiques. Université Bordeaux 1. France, 9-10-11p.

Institut national du cancer. 2019. Perturbateurs endocrines état des lieux et des connaissances. Fichier Repères, 4p.

J

Jaçon Gh., Parvy Ph., Body C., Sibenaler C., Aumonier J., Bisson M. 2008. Médicament et environnement. Rapport de l'academy nationale de pharmacie. France, 13-14p.

Jorgensen S.E., Halling-Sorensen B. 2000. Drugs in the environment. *Chemosphere*, 40, 691-69

Jousseume P. 2019. Présence de résidus humaine dans les eaux en France. *Sciences du Vivant [q-bio]*.

Jousseume P., 2020. Présence de résidus de médicaments humains dans les eaux France. Thèse de Doctorat en pharmacie. Université Bordeaux, 155p.

K

Kanadji M. 2005. Etude de la prescription et de la consommation des anxiolytiques dans le district de Bamako. Thèse de Doctorat en pharmacie. Université de Bamako. Mali, 24-26p.

Koba O., Grabicova K., Cervený D., Turek J., Kolarova J., Randak T., ... Grabic R. (2018). Transport of pharmaceuticals and their metabolites between water and sediments as a further potential exposure for aquatic organisms. *Journal of hazardous materials*, 342, 401-407.

Kohen I., Fraiha I., 2008/2009. Le transport des eaux usées.

Kryak D. 2005. Transport of chemical and microbial compounds from known wastewater discharges : potential for use as indicators of human fecal contamination. *Environmental science & Technology*. 39(14), 5157-5169. <https://doi.org/10.1021/es048120k>

L

Leprat P. 1999. Caractéristiques et impacts des rejets liquides hospitaliers. *Techniques hospitalières*, 634, pp. 56- 57.

Liang X., Chen B., Nie X., Shi Z., Huang, X., & Li, X. (2013). The distribution and partitioning of common antibiotics in water and sediment of the Pearl River estuary, south china. *Chemosphere*, 92(11), 1410-1416.<http://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.03.044>

Lin A. Y.-C., Lin C.-A., Tung H.-H. & Chary N. S. (2010). Potential for biodegradation adsorption of acetaminophen, caffeine, propranolol and acebutolo in lab-scale aqueous environments. *Journal of hazardous materials* 183, 242 – 250.

Looser M O., Parriaux A., Bensimon M. 1999. Landfill underground pollution détection and characterization using inorganic traces. *Water Research* 33, 3609 – 3616.

M

Malvoisin L. 2018. La perception du pharmacien d'officine dans le retour des Médicaments Non Utilisés (MNU) à travers une enquête. Thèse de Doctorat en pharmacie. Université de Lille. France, 35-37p.

Mangin L. 2016. Antibiotiques et résistances : enquête sur les connaissances et les comportements du grand public. Thèse de Doctorat en pharmacie. Université de Lorraine. France, 5-7p.

Manisali I., Chen D. D. Y. & Schneider B. B. 2006. Electrospray ionization source geometry for mass spectrometry: past, present, and future. *Trends in Analytical Chemistry* 25, 243 –256.

Marchiset-Ferlay N., Sauvant M-P., Jaffeux P., Manhès G., Leblanc N., Andriollo O. 2004. Profils et motivations des personnes déposant des Médicaments Non Utilisés (MNU) dans les officines du Puy-de-Dôme (France), Summary. *Santé Publique*. ; 16(3) :435-466.

Mazaleytrat S. 2013. Le pharmacien d'officine, véritable acteur de santé publique : mise en place de différents outils pour la prise en charge du patient à l'officine et la coopération interprofessionnelle. Thèse de Doctorat en pharmacie. Université de Limoges. France, 17-18p.

Mcardell C.S., Molnar E., Suter M J.-F., Giger W. 2003. Occurrence and Fate of Macrolide Antibiotics in Wastewater Treatment Plants and in the Glatt Valley Watershed, Switzerland Environmental. Science & Technology, p37, 5479 – 5486.

Meddtl. 2011. Ministère de l'Environnement, du développement Durable, des transports et du Logement-plan National sur les résidus de médicaments dans les eaux (PNRM)- mai 2011. Médicaments et leurs produits de dégradation. Chimie analytique. L'université de Poitiers, 2020. Français.

Miège C., Choubert J. M., Ribeiro L., eusèbe M. & Coquery M. (2009). Fate of pharmaceuticals and personal care products in wastewater treatment plants – Conception of a database and first result. *Environmental Pollution* 157, 1721 – 1726.

Mokh S. 2013. Optimisation de techniques analytiques pour caractériser les antibiotiques dans les systèmes aquatiques. Thèse de Doctorat. Université Bordeaux I. Français, 38-149p.

Mompelat S., Le bot B. & Thomas O. 2009. Occurrence and fate of pharmaceutical products and by-products, from resource to drinking water. *Environment International* 35, 803 – 814.

Mroueh L. 2019. Facteurs de risque et prise en charge de l'épilepsie au Liban : Enquête auprès de la population Libanaise à Beyrouth. Thèse de Doctorat. Université Limoges. France, 17p.

Mulot J.-U., Karolak S., Fontova A., Huart B. & Levi Y. 2009. Development and validation of a sensitive and selective method using GC/MS-MS for quantification of 5fluorouracil in hospital wastewater. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 394, 2203 –2212.

N

Nicolas M. 2014. Evaluation de l'impact (eco) toxicologique de résidus médicamenteux présents dans les effluents hospitaliers, urbains et dans l'environnement à l'aide d'une batterie de bioessais et de biomarqueurs. Thèse de doctorat. Université de Toulouse.

Noblet J. A., Smith, L. A., & Suffet I. H. (Mel). (1996). Influence of Natural Dissolved Organic Matter, Temperature, and Mixing on the Abiotic Hydrolysis of Triazine and Organophosphate Pesticides. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 44(11), 3685-3693

O

OECD. 2014. Healthat a Glance: Europe 2014. OECD PUBLISHING 2. Paris: OECD.

Olivier B. 2003. Statut des Médicaments Non Utilisés (MNU) [Mémoire de l'Ecole Nationale de la Santé Publique].

Ordre National de la pharmacie. Accueil pharmaceutique des patients sans ordonnance. 2013, p45

P

Paul Jousseume. 2019. Présence de résidus humains dans les eaux en France .Sciences du vivant [q-bio].

Pauwels B. Verstraete W. 2006. The treatment of hospital wastewater: An appraisal. *Journal of Water and Health* .4, 4, 405-416p.

Perez vasquez N. 2015. Contribution au profilage des acides organiques urinaires, chez l'enfant. Thèse de doctorat en chimie. Université paris-sud. P33.

Peters GJ., Vanderwilt CL., Vanmoorsel CJ., Kroep JR, Bergman AM., Ackland SP. 2000. Basis for effective combination cancer chemotherapy with antimetabolites. *Pharmacol.* 87(2-3):227-53. Sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11008002>.

Pfotzer A. 2013. Education thérapeutique autour du xeloda dans le cadre du cancer colorectal métastatique et mise en place d'un fichier de suivi personnalisé informatisé mutualisé. Thèse de doctorat en pharmacie Université Toulouse III-Paul Sabatier. Faculté des sciences pharmaceutiques. France, 37p.

Pills. 2010, Projet de coopération européenne Pills – Les résidus pharmaceutiques dans le système aquatique – un défi pour l'avenir – Novembre 2010.

Pomati F., Castiglioni S., Zuccato E., Fanelli R., Vigetti D., Rossetti C., Calamari D. 2006. Effets of a complexe mixture of therapeutic drugs at environmental levels on human embryonic cells. *Environmental Science and Technology*, 40(7), 2442-2447.

Pomati F., Cotsapas C.J., Castiglioni S., Zuccato E., Calamari D. 2007a. Gene expression profiles in zebrafish (*Danio rerio*) liver cells exposed to a mixture of pharmaceuticals at environmentally relevant concentrations. *Chemosphere*, 70, 65-73

Pomati F., Orlandi C., Clerici M., Luciani F., Zuccato E. 2007b. Effects and Interactions in an Environmentally Relevant Mixture of Pharmaceuticals. *Toxicological Sciences*, 102, 129-137.

Pourquier P., Lansiaux A. 2011. Mécanismes moléculaires et déterminants de la réponse processes – Dégradation, elucidation of byproducts and assessment of their biological potency.

R

Robert J. 2007. Les poisons du fuseau. *Oncologie*9, 766-772(2007).DIO :

Rodrigues S., Antunes S.C., Correia A.T., Golovko O., Žlábek V. 2019. Assessment of toxic effects of the antibiotic erythromycin on the marine fish gilthead seabream (*Sparus aurata* L.) by a multi-biomarker approach. *Chemosphere* 216,234-247.

Roger C. 2016. Comment l'aménagement officinal peut-il participer à la réduction de l'iatrogénèse ? Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Lille 2. 45p.

Romestaing C. 2006. Impact sur les écosystèmes des résidus de substances médicamenteuses. Dans les eaux. OIEau, ENGREF, 57p.

Rosset M., Caude M., Jary A. 1991. Chromatographie en phase liquide et supercritique, Lavoisier.

Ruau N. 2019. Les perturbateurs endocriniens : Comprendre où en est la recherche. Les perturbateurs endocriniens, 2019. ffanses-02289024f, 5p.

S

Sadezky A., Loffler D., Ternes T. 2008. KNAPPE: Proposal of an environmental indicator and classification system of pharmaceutical product residues for environmental management. Bruxelles, Commission Européenne, 92 p.

Samarq P. 2020. Effets indésirables des anticancéreux à l'officine. Thèse de Doctorat en pharmacien. Université de Lille. Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille. France, 14p.

Sardain L. 2013. Pour une gestion plus responsable des médicaments non utilisés : enquête et analyse dans une officine de la Vienne pendant cinq mois. Thèse de Doctorat en pharmacie. Université de Poitiers. France, 13p.

Schaff S. 2012. Résidus médicamenteux : Prise en compte dans la prescription du devenir environnemental des résidus médicamenteux. Thèse de Doctorat. Université de Lorraine. France, 20p.

Sebok A., Vasanits-zsigrai A., Helenkar A., Zaray gy. & Molnar-perl i. (2009). Multiresidue analysis of pollutants as their trimethylsilyl derivatives, by gas chromatography–mass spectrometry. *Journal of Chromatography A* 1216, 2288 – 2301.

Ségolène F. 2001. Activité anxiolytique de molécules d'origine naturelle : contribution à l'étude du kawa, du Millepertuis et de l'Eschscholtzia. Université Henri Poincaré – Nancy1. Université Henri Poincaré – Nancy1. France, 15p.

Sinha B.K., Trush M.A., Balaraman K. 1983. Free radical metabolism of VP-16 and inhibition of Anthracyclines-induced lipid peroxidation. *Biochemical pharmacology*. Vol 32(22) : p 3495-8. Sur : <https://fr.m.wikipedia.org/wiki/Anthracycline>.

Surbled M. 2018. Disponible sur : [https://reporterre.net/les –médicaments-polluent-les-eaux-mais-il-y-a-des-solutions?](https://reporterre.net/les-medicaments-polluent-les-eaux-mais-il-y-a-des-solutions?fbclid=IwAR3VrZAX64gemt1itvFj0NYHDrA_dQIMbpyrs1ZgtTXzVLvIm-Tpugiuxfo)

Fbclid=IwAR3VrZAX64gemt1itvFj0NYHDrA_dQIMbpyrs1ZgtTXzVLvIm-Tpugiuxfo.

T

Taret E. 2020. La promotion du bon usage des médicaments de prescription médicale facultative par les laboratoires pharmaceutiques – L'exemple du paracétamol. Thèse de Doctorat en pharmacie. Université de Lille. France, 25, 41,42p.

Techniques de l'ingénieur. 1974. Traitements des eaux usées. Réf. c670, 23 – 69.

Tlili I. 2016. Développement analytique et suivi dans l'environnement des traces des antibiotiques à usages humain et vétérinaire. Thèse en cotutelle. Université de LILLE. 44p.

Togola A., Budzinski H. (2008). Multi-residue analysis of pharmaceutical compounds in aqueous samples. *Journal of Chromatography a* 1177, 150 – 158.

Trenholm R. A., Vanderford B. J., Holady J. C., Rexing D. J. & Snyder S. A. (2006). Broad range analysis of endocrine disruptors and pharmaceuticals using gas chromatography and liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Chemosphere* 65, 1990 – 1998.

Triaux Z. 2019. Développement de méthodes d'extraction et d'analyse de molécules terpéniques à activité anti-inflammatoire. Chimie analytique. Thèse de doctorat. Université de Strasbourg, Français, 77p.

Tyler C.R., Jobling S & Sumpter J.P., 1998. Endocrine disruption in wildlife. *Critical Reviews in Toxicology* 28(4) : 319-361p.

V

Varga M., Dobor J., Helenkár A., Jurecska L., Yao J., & Záray, G. (2010). Investigation of acidic pharmaceuticals in river water and sediment by microwave-assisted extraction and gas chromatography–mass spectrometry. *Microchemical Journal*, 95(2), 353-358p.

<https://doi.org/10.1016/j.microc.2010.02.010>

Verenitch S. S., Lowe C. J., Mazumder A. (2006). Determination of acidic drugs and caffeine in municipal wastewaters and receiving waters by gas chromatography–ion trap tandem mass spectrometry. *Journal Chromatography a* 1116, 193 – 203p.

W

Watson JJ., Pati S., Schreiber MA. 2016. Plasma transfusion : History, Current Realities, and Novel Improvements. *Shock*. Nov ; 46(5) :468-479. doi :10.1097/SHK.0000000000000636. PNID :27380536

Webb S., Ternes T., Gibert M., Olejniczak K. 2003. Indirect human exposure to pharmaceuticals via drinking water. *Toxicological Letters*. 142,157-167p.

Y

Yamamoto H., Nakamura Y., Moriguchi S., Nakamura Y., Honda Y., Tamura I., HIRATA Y., Hayashi A. & Sekizawa J. (2009). Persistence and partitioning of eight selected pharmaceuticals in the aquatic environment: Laboratory photolysis, biodegradation, and sorption experiments. *Water Research* 43, 351 – 362p.

Yu Z., Peldszus S. & Peter M. Huck P. M. (2007). Optimizing gas chromatographic–mass spectrometric analysis of selected pharmaceuticals and endocrine-disrupting substances in water using factorial experimental design. *Journal of Chromatography A* 1148, 65 – 77p.

Z

Zind H. 2020. État d'imprégnation de différents compartiments du milieu aquatique par des résidus de médicaments et leurs produits de dégradation .chimie analytique. Université de Poitiers Faculté des sciences Fondamentales et Appliquées .France. p2-15-21.

- ✓ <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.20.2.3.html>
- ✓ <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-du-proteasome>
- ✓ <https://www.actu-environnement.com/au/dictionnaire-environnement/déffinition/station d epuration des eaux usée step.pfp4>
- ✓ <https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-medicaments/les-modificateurs-de-l-adn/les-inhibiteurs-des-topoisomereses-i.html/>
- ✓ <https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-medicaments/les-poisons-du-fuseau/les-taxanes.html>.
- ✓ <https://www.cancer.be/lexique/i/inhibiteurs-du-prot-asome>
- ✓ <https://www.cancer-environnement.fr/93-Traitements-des-dechets-et-risques-associes.ce.aspx>
- ✓ <https://www.doctissimo.fr/sante/dictionnaire-medical/antimetabolite>
- ✓ <https://ecotoxicologie.fr>
- ✓ https://algrie-eco.com/2016/9/19_messauod-belambri-president-syndcat-national-algerien-farmaciens-d'officine-snapo-a-algerie-eco_probleme-medicament-totalement-regle/
- ✓ <https://www.ecoconso.be/fr/content/comment-les-perturbateurs-endocriniens-affectent-ils-la-sante-et-lenvironnement>
- ✓ <https://sntemagazine.fr/traitements/ne-jetez-pas-les-medicaments-non-utilises-ou-perimes-196561>.

- ✓ https://www.has-sante.fr/jcms/c_2615258/fr/ue-10-le-bon-usage-du-medicament-et-destherapeutiques-non-medicamenteuses
- ✓ <https://doi.org/10.4414/phc-f.2017.01595>. Date de publication: 13.09.2017. PrimHosp Care (fr). 2017;17(17):329-330.
- ✓ <https://www.santemagazine.fr/traitements/ne-jetez-pas-les-medicaments-non-utilises-ou-perimes-196561>.
- ✓ https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/poison_du_fuseau/3444.
- ✓ <https://www.perturbateur-endocrinien.com/liste-perturbateurs-endocriniens/>
- ✓ <https://reflexeiatrogenie.com/des-causes-connues/>

(Article L. 4211-2 et L. 4212 DU CPS et ordonnance 2008-7177 du 17 juillet 2008).

(Article R. 5125-9 du CPS)

(Article R5121-152 du code).

(Article R5121-152 du code).

Résumé

L'utilisation intensive des médicaments en médecine humaine et vétérinaire au cours de ces dernières décennies, est à l'origine de quantités non négligeables de substances actives accumulées dans les milieux naturels, engendrant ainsi, fortement la dégradation de la qualité des milieux, ce qui présente inévitablement un risque éco-toxicologique non négligeable.

Notre travail de recherche a pour objectif d'étudier l'effet des résidus de médicaments (RM) vu cette prise de conscience récente de leurs conséquences dans l'environnement qui s'est développée. Le médicament étant défini comme toute substance ou composition possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, sa présence dans l'environnement peut induire des effets sur les écosystèmes.

Les substances pharmaceutiques sont produites et consommées en très grande quantité dans le monde. Plusieurs catégories de médicaments sont plus préoccupantes : les anticancéreux, les antibiotiques, les transferts d'anti-bio-résistance, ainsi que les dérivés hormonaux qui contribuent, à côté d'autres molécules, aux effets perturbateurs endocriniens dans l'environnement.

Les voies d'entrée des médicaments dans l'environnement sont parfaitement identifiées. Il existe deux sources principales : les médicaments à usage humain, les médicaments à usage vétérinaire. Selon leurs propriétés physico-chimiques, ces substances sont plus ou moins dégradées naturellement et par l'intermédiaire d'autres voies d'introduction.

Nous réalisons un grand nombre d'analyses de ces résidus de substances et de leurs métabolites dans différentes matrices.

Pour faire face à ce risque éco toxicologique, plusieurs projets cherchent à déterminer des mesures de maîtrise de la contamination. La plupart des entreprises pharmaceutiques du monde visent à obtenir des améliorations à ce niveau. Du côté public, des militants locaux et des organisations communautaires ont commencé à lancer des programmes de sensibilisation et des collecte de médicaments usagés ou périmés.

Mots clés :

L'Environnement, médicaments, médicaments à usage humain, médicaments à usage vétérinaire, les voies d'introduction, les analyses et mesures.

Abstract

The intensive use of drugs in human and veterinary medicine over the past decades has resulted in significant quantities of active substances accumulating in natural environments, thus strongly degrading the quality of the environment, which inevitably presents a significant eco-toxicological risk.

The aim of our research work is to study the effect of drug residues (RM) in view of the recent awareness of their consequences in the environment that has developed. As a drug is defined as any substance or composition with curative or preventive properties for human or animal diseases, its presence in the environment can lead to effects on ecosystems.

Pharmaceutical substances are produced and consumed in very large quantities around the world. Several categories of drugs are of particular concern: anticancer drugs, antibiotics, anti-bio-resistance transfers, and hormonal derivatives which contribute, along with other molecules, to endocrine disrupting effects in the environment.

The routes of entry of drugs into the environment are well identified. There are two main sources: medicines for human use and medicines for veterinary use. Depending on their physico-chemical properties, these substances are more or less degraded naturally and through other routes of introduction.

We carry out a large number of analyses of these substance residues and their metabolites in various matrices.

In order to address this ecotoxicological risk, several projects seek to identify measures to control contamination. Most of the world's pharmaceutical companies are aiming to achieve improvements in this area. On the public side, local activists and community organisations have started to launch awareness programmes and collections of used or expired medicines.

Key words:

The Environment, pharmaceutical, veterinary drugs, medicines for humane use, the routes of entry, analyses and measures.

الملخص

يعد الاستخدام المكثف للعقاقير في الطب البشري والبيطري على مدى العقود الماضية مصدرا لكميات كبيرة من المواد الفعالة المتراكمة في البيئات الطبيعية، مما يؤدي إلى تدهور كبير في جودتها والتي تشكل حتما مخاطر سمية بيئة كبيرة.

يهدف عملنا البحثي إلى دراسة تأثير بقايا الأدوية نظرا إلى تطور الوعي بعواقبها. يتم تعريف الدواء على أنه مادة أو تركيبة علاجية أو وقائية فيما يتعلق بأمراض الإنسان أو الحيوان، ويمكن أن يؤدي وجودها إلى إحداث تأثيرات في النظم البيئية.

يتم إنتاج واستهلاك المواد الصيدلانية بكميات ضخمة حول العالم. هناك عدة فئات دوائية ذات أهمية أكبر: الأدوية المضادة لسرطان، والمضادات الحيوية، وكذلك المشتقات الهرمونية التي تساهم إلى جانب الجزيئات الأخرى في إحداث تأثيرات معطلة للغدد الصماء.

تحدد طرق دخول الأدوية إلى البيئة بوضوح. بحيث هناك نوعان من المصادر الرئيسية: عقاقير بشرية وعقاقير بيطرية. اعتمادا على خصائصها الفيزيائية والكيميائية تتحلل هذه المواد بشكل طبيعي ومن خلال مصادر إدخال أخرى.

يتم اجراء عددا كبيرا من التحليلات لبقايا هذه المواد ومستقبلاتها في مصفوفات مختلفة. لمواجهة هذه المخاطر تسعى العديد من المشاريع لتحديد تدابير السيطرة على التلوث. تهدف معظم شركات الأدوية في العالم إلى إدخال تحسينات على هذا المستوى. على الجانب العام بدأ النشاط المحليون والمنظمات المجتمعية إلى إطلاق برامج توعوية وجمع الأدوية المستعملة أو منتهية الصلاحية.

الكلمات المفتاحية:

البيئة، الأدوية، عقاقير بشرية، عقاقير بيطرية، بقايا الادوية، طرق الادخال، التحليلات والتدابير.

Année universitaire : 2020-2021	Rédiger par : Metai Imene Nouara Hadjer Khelifi Touhami Boutheina
L'analyse de la toxicité des médicaments qui s'accumulent dans notre environnement	
<p style="text-align: center;">Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie</p>	
<p>Résumé</p> <p>L'utilisation intensive des médicaments en médecine humaine et vétérinaire au cours de ces dernières décennies, est à l'origine de quantités non négligeables de substances actives accumulées dans les milieux naturels, engendrant ainsi, fortement la dégradation de la qualité des milieux, ce qui présente inévitablement un risque éco-toxicologique non négligeable.</p> <p>Notre travail de recherche a pour objectif d'étudier l'effet des résidus de médicaments (RM) vu cette prise de conscience récente de leurs conséquences dans l'environnement qui s'est développée. Le médicament étant défini comme toute substance ou composition possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, sa présence dans l'environnement peut induire des effets sur les écosystèmes.</p> <p>Les substances pharmaceutiques sont produites et consommées en très grande quantité dans le monde. Plusieurs catégories de médicaments sont plus préoccupantes : les anticancéreux, les antibiotiques, les transferts d'anti-bio-résistance, ainsi que les dérivés hormonaux qui contribuent, à côté d'autres molécules, aux effets perturbateurs endocriniens dans l'environnement.</p> <p>Les voies d'entrée des médicaments dans l'environnement sont parfaitement identifiées. Il existe deux sources principales : les médicaments à usage humain, les médicaments à usage vétérinaire. Selon leurs propriétés physico-chimiques, ces substances sont plus ou moins dégradées naturellement et par l'intermédiaire d'autres voies d'introduction.</p> <p>Nous réalisons un grand nombre d'analyses de ces résidus de substances et de leurs métabolites dans différentes matrices.</p> <p>Pour faire face à ce risque éco toxicologique, plusieurs projets cherchent à déterminer des mesures de maîtrise de la contamination. La plupart des entreprises pharmaceutiques du monde visent à obtenir des améliorations à ce niveau. Du côté public, des militants locaux et des organisations communautaires ont commencé à lancer des programmes de sensibilisation et des collecte de médicaments usagés ou périmés.</p>	
<p>Mots clés: L'Environnement, médicaments, médicaments à usage humain, médicaments à usage vétérinaire, les voies d'introduction, les analyses et mesures.</p>	
<p style="text-align: center;">Département: Biologie Animale.. قسم: بيولوجيا الحيوان</p>	
Président du jury : Dr. Dalichaoeche S	UFM-Constantine 3.
Rapporteur : Dr. Brik Nassima	UFM-Constantine 3.
Examineur : Dr. Atmani – Merabet Ghania	UFM-Constantine 3.
<p style="text-align: right;">Le 19/09/2021</p>	