Contamination des milieux aquatiques par les résidus de médicaments : exposition, risques écotoxicologiques, antibiorésistance et leviers d'actions

Vivien Lecomte[1]
Joan Artigas[2]
Chloé Bonnineau[3]
Elodie Brelot[1]
Christophe Dagot[4]
Didier Hocquet[5]
Jérôme Labanowski[6]
Cécile Miège[3]
Leslie Mondamert[6]
Fabrice Martin-Laurent[7]
Stéphane Pesce[3]

[1] Groupe de recherche, animation technique et information sur l'eau (Graie)
Campus LyonTech La Doua
CS 52132 – 69603
Villeurbanne Cedex
France
<lecomte.vivien@hotmail.fr>
<elodie.brelot@graie.org>
[2] Université Clermont-Auvergne, CNRS, Laboratoire Microorganismes : génome et environnement
49, bd François Mitterrand
63001 Clermont-Ferrand
France
<joan.artigas_alejo@uca.fr>
[3] INRAE UR RiverLy
5, rue de la Doua
69625 Villeurbanne
France
<chloe.bonnineau@inrae.fr>
<cecile.miege@inrae.fr>
<stephane.pesce@inrae.fr>
[4] Université de Limoges, Inserm, CHU Limoges, RESINFIT, U1092
2, rue du Docteur Marcland
F-87000 Limoges
France
<christophe.dagot@unilim.fr>
[5] UMR CNRS 6249, Laboratoire chrono-environnement, Université de Franche-Comté
19, rue Paré
25000 Besançon
France
<dhocquet@univ-fcomte.fr>
[6] UMR CNRS 7285 IC2MP, Université de Poitiers
7, rue Marcel Doré

doi: 10.1684/ers.2023.1754

Résumé. Cet article est issu des travaux présentés au séminaire PharmaAQUA (9 au 11 mars 2022, Annecy). Il contribue à la connaissance de la problématique de la contamination des milieux aquatiques continentaux par les résidus de médicaments (RM) et les bactéries résistantes aux antibiotiques (BRA).
La pollution de ces milieux par les RM est d'ampleur mondiale. Les principales sources sont les effluents de stations de traitement des eaux usées (STEU) et l'épandage des produits résiduaires organiques d'origine animale (fumier et lisier). Les cours d'eau français ne sont pas épargnés, avec la présence de RM à des concentrations allant du nanogramme par litre au microgramme par litre selon les molécules.
Cette contamination chronique généralisée engendre des risques et des effets écotoxicologiques, auxquels les communautés microbiennes sont potentiellement vulnérables. Leur altération peut indirectement modifier la biodiversité et le fonctionnement des écosystèmes. L'approche PICT (*Pollution Induced Community Tolerance*) constitue un outil prometteur pour le diagnostic de la pression chimique par les RM.
Les milieux aquatiques sont pollués par des résidus d'antibiotiques et d'autres contaminants chimiques, qui créent des conditions favorables à la constitution d'un réservoir de gènes de résistance aux antibiotiques (GRA). Les biofilms bactériens et les sédiments sont des zones de piégeage de BRA et de GRA. Leur étude a notamment révélé un enrichissement en BRA et GRA en aval des STEU. La comparaison des effluents urbains et hospitaliers a montré des signatures spécifiques en termes de GRA.
L'amélioration du traitement des eaux usées par les STEU, la réduction des rejets à la source (information, sensibilisation et changements de pratiques) et un meilleur encadrement de la production des médicaments sont autant de leviers qui sont étudiés pour maîtriser cette pollution. Ils appellent des efforts multiples et coordonnés de l'ensemble des acteurs de cette problématique à l'interface des mondes de la santé humaine, de la santé animale et de l'eau.

Mots clés : effets des médicaments et substances chimiques ; pollution ; milieux aquatiques continentaux ; écotoxicologie ; antibiorésistance bactérienne ; *one health*.

Abstract

Pharmaceutical pollution in aquatic environments: exposure, ecotoxicological risks, antibiotic resistance and solutions

This article is the result of work presented at the PharmaAQUA seminar (9–11 March, Annecy, France). It contributes towards knowledge on the pollution of inland aquatic ecosystems by pharmaceutical residues (PR) and antibiotic resistant bacteria (ARB).
Pollution of these ecosystems by PR occurs around the world. The main sources are effluents from wastewater treatment plants (WWTP) and the spreading of organic waste products of animal origin (manure and slurry). French rivers are no exception and contain PR in concentrations ranging from nanograms per litre to micrograms per litre, depending on the molecule.

Pour citer cet article : Lecomte V, Artigas J, Bonnineau C, Brelot E, Dagot C, Hocquet D, Labanowski J, Miège C, Mondamert L, Martin-Laurent F, Pesce S. Contamination des milieux aquatiques par les résidus de médicaments : exposition, risques écotoxicologiques, antibiorésistance et leviers d'actions. *Environ Risque Sante* 2023 ; 22 : 359-375. doi : 10.1684/ers.2023.1754

TSA 41105 86073
Poitiers cedex 9
France
<jerome.labanowski@univ-poitiers.fr>
<leslie.mondamert@univ-poitiers.fr >
[7] Institut Agro Dijon, INRAE, Université de Bourgogne, Agroécologie
26, bd Docteur Petitjean
21065 Dijon Cedex
France
<fabrice.martin@inrae.fr>

Tirés à part :
V. Lecomte

Article reçu le 9 février 2023, accepté le 3 mai 2023

This chronic contamination generates risks and ecotoxicological effects to which microbial communities are potentially vulnerable. Their alteration can indirectly affect the biodiversity and functioning of ecosystems. The Pollution Induced Community Tolerance (PICT) approach is a promising tool for diagnosing chemical pollution by PR.
Aquatic environments are polluted by antibiotic residues and other chemicals that promote the development of a reservoir of antibiotic resistance genes (ARG). Bacterial biofilms and sediments are trapping areas for ARB and ARG. rRecent studies have shown ARB and ARG accumulate downstream of WWTP. Urban and hospital effluents have specific signatures for ARG.
The improvement of wastewater treatment by WWTP, the reduction of discharges at source (through information, greater awareness, and changes in practices), and better control of pharmaceutical production are all levers that are being studied to control this pollution. They require multiple and coordinated efforts from all actors involved in this issue, at the intersection of human health, animal health, and water.

Key words: *drugs effects; pollution; inland aquatic ecosystems; ecotoxicology; antimicrobial resistance; one health.*

Les activités agricoles (amendement des sols avec des fertilisants organiques, traitements vétérinaires des animaux d'élevage, usage de pesticides sur des cultures, etc.) et les activités domestiques et urbaines (effluents de stations de traitement des eaux usées [STEU], surverse de réseaux, lessivage des routes, etc.) sont des sources connues de contaminations chimiques et microbiologiques des milieux aquatiques récepteurs (santé environnementale), pouvant impacter la santé humaine et animale. Les résidus de médicaments (RM) utilisés en médecine humaine et animale à des fins préventives, thérapeutiques ou de diagnostic font partie des contaminants chimiques d'intérêt émergent issus de ces différentes activités. En constante croissance, leur marché mondial a atteint, en 2021, environ 1 300 milliards de dollars (la France est en deuxième position sur le marché européen derrière l'Allemagne). Cette production et la consommation qui en découle ont des conséquences environnementales indésirables, puisque nombre de ces molécules se retrouvent dans les milieux aquatiques. Une étude récente portant sur 258 rivières réparties dans 104 pays des cinq continents a souligné l'ampleur mondiale de ce problème [1]. Ses résultats révèlent que les concentrations en RM dans les eaux de surface excèdent les seuils à risque pour les organismes aquatiques dans plus d'un quart des échantillons. Même s'il existe de très fortes disparités entre pays, les milieux aquatiques français ne sont pas épargnés par cette contamination, qui inclut des RM issus de différentes familles telles que les antibiotiques ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

La contamination généralisée des milieux aquatiques par les RM engendre des risques et des effets écotoxiques [2]. Comme la plupart des organismes aquatiques, les communautés microbiennes sont potentiellement vulnérables à ce type de pression chimique. C'est le cas notamment des communautés microbiennes benthiques (au fond des eaux) présentes dans les rivières sous forme de biofilms, assemblages microbiens (microalgues, bactéries, champignons, virus, microfaune) fixés sur divers supports immergés (roches, sédiment de surface, litières végétales, etc.) [3]. Ces communautés jouent un rôle écologique majeur dans le fonctionnement des écosystèmes aquatiques dans lesquels elles représentent une ressource nutritive importante pour de nombreux macro-organismes. Elles contribuent également à la régulation des cycles de nutriments *via* leur activité de décomposition et de minéralisation de la matière organique dissoute et particulaire. Elles jouent par ailleurs un rôle important dans le devenir des contaminants chimiques, incluant les RM, qu'elles peuvent accumuler (bioaccumulation) [4], voire parfois biodégrader [5]. Au sein des écosystèmes contaminés, l'exposition chronique à ces molécules peut modifier la diversité bactérienne et algale ainsi que certaines fonctions écologiques associées.

Les communautés microbiennes possèdent néanmoins de grandes capacités d'adaptation aux contaminants organiques, incluant les RM. Cela peut se traduire par le développement de capacités de tolérance et de résistance. Dans le cas des antibiotiques, ce dernier point s'avère problématique puisqu'il soulève la question du développement et de la dispersion des bactéries résistantes aux antibiotiques (BRA) et des gènes de résistance aux antibiotiques (GRA) dans les milieux aquatiques. Sous l'effet de l'accroissement de l'utilisation des antibiotiques en santé humaine et animale, les GRA sont ainsi devenus omniprésents dans ces écosystèmes, en particulier dans les biofilms [6] et les sédiments [7].

Les co-occurrences de RM (contaminants chimiques), GRA (contaminants génétiques) et BRA (contaminants microbiologiques), fréquemment rapportées dans les

milieux aquatiques (en particulier à proximité de rejets urbains ou hospitaliers), représentent donc un risque potentiel pour la qualité écologique de ces écosystèmes et pour la santé humaine et animale, en accord avec la notion « Une seule santé » (« *One Health* ») mise en avant par des institutions telles que l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [8]. Cependant, les interactions entre ces différents contaminants et leurs conséquences sur les communautés microbiennes aquatiques des milieux récepteurs sont encore mal comprises et peu prises en compte dans les mesures de suivi et de gestion de la qualité environnementale des milieux.

Dans ce contexte, et forts de résultats récents acquis sur des sites français dans plusieurs programmes collaboratifs de recherche financés par différentes agences (voir paragraphe « Remerciements »), nous avons organisé du 9 au 11 mars 2022 à Annecy, un séminaire intitulé PharmaAQUA (*figure 1*). Rassemblant scientifiques et acteurs socio-économiques, cet événement a permis de dresser un bilan des dernières connaissances sur le sujet de la contamination des milieux aquatiques continentaux par les RM et les BRA/GRA, et de discuter des différents enjeux et besoins pour réduire les risques associés. Sur la base des échanges qui ont eu lieu durant ce séminaire, le présent article dresse un état des lieux synthétique des connaissances concernant la contamination des écosystèmes aquatiques par les RM, les risques et impacts engendrés par cette contamination chimique, la présence de l'antibiorésistance dans ces milieux, et les leviers pour réduire cette contamination.

Contamination par les résidus de médicaments : sources et dissémination

Principales sources de contamination des milieux aquatiques par les RM

La présence de RM dans les sols et les eaux dépend de leurs usages thérapeutiques humain et vétérinaire (pisciculture, élevage terrestre), des quantités consommées, de leur taux de métabolisation dans l'organisme et de leur dégradabilité naturelle dans l'environnement ou forcée dans des STEU [9].

En France, l'excrétion *via* les urines ou les selles est la principale source de rejet de RM à usage humain dans l'environnement, loin devant l'élimination inappropriée des médicaments non utilisés (jetés dans l'évier, dans les toilettes, etc.) et les effluents des industries pharmaceutiques. La majeure partie de ces résidus est collectée dans des réseaux d'assainissement et transite vers des STEU (hors déversement par temps de pluie *via* les déversoirs d'orage et assainissement non collectif) (*figure 2*). Leur élimination dans les STEU dépend des molécules et de l'efficacité du traitement en place. Selon leurs propriétés physico-chimiques, les RM peuvent s'adsorber sur les boues (principal déchet du traitement des STEU) ou rester dans les eaux, et être plus ou moins dégradés. Les rejets liquides canalisés (sources ponctuelles) des RM en sortie de STEU se font en continu vers les milieux récepteurs (rivières ou lacs) ; ces contaminants sont qualifiés de pseudo-persistants [10-11].

Source : Cled'12 - Licence : Tous droits réservés.

Figure 1. Dessin élaboré lors du séminaire PharmaAQUA du 10 mars 2022, illustrant la problématique de la contamination des milieux aquatiques par les résidus de médicaments.

***Figure 1**. Cartoon drawn during the PharmaAQUA seminar on 10 March 2022, illustrating pharmaceutical pollution in aquatic environment.*

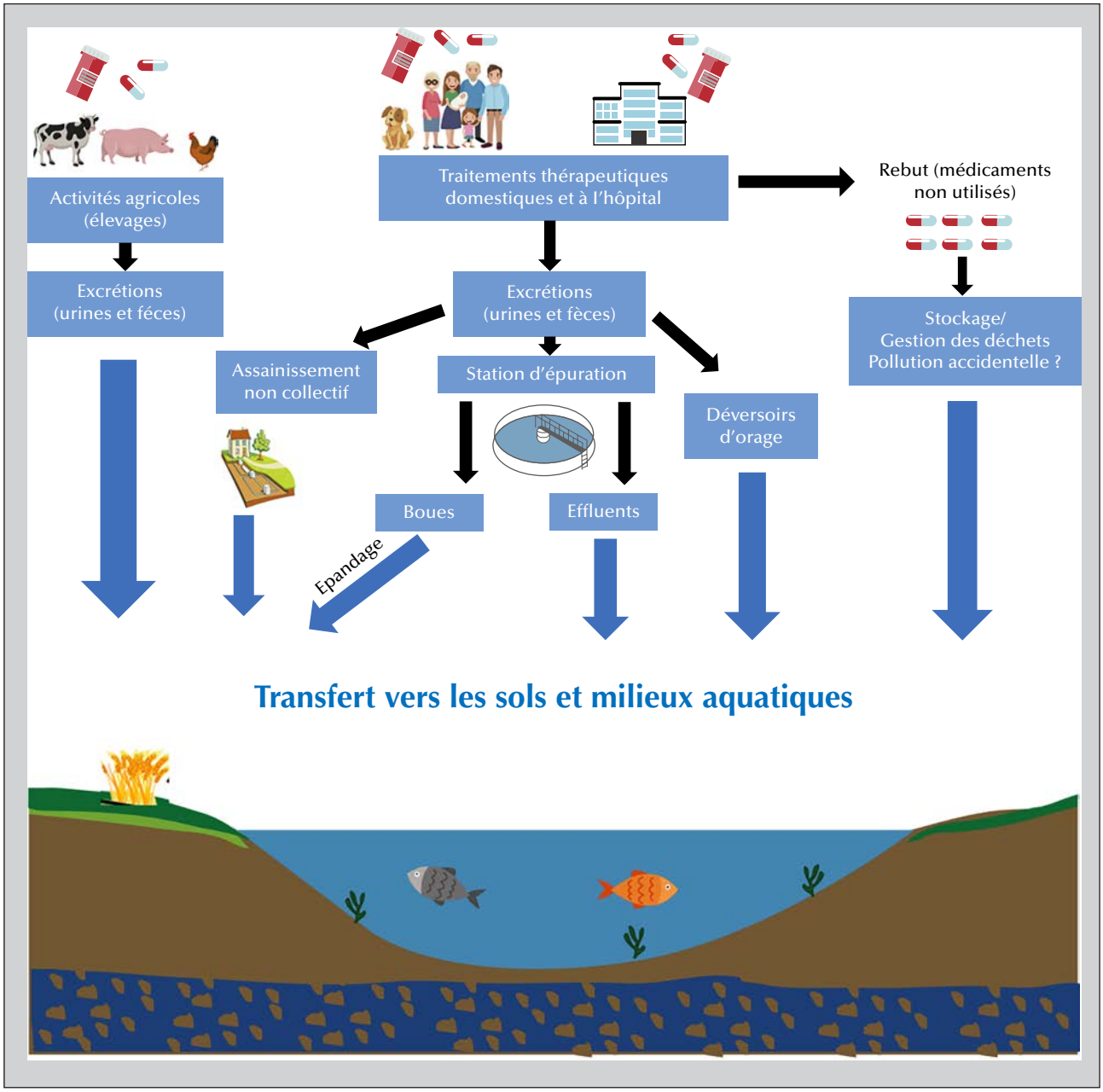

Figure 2. Principales sources de la contamination environnementale par les résidus de médicament.

***Figure 2**. The main sources of environmental pollution by pharmaceutical residues.*

Classiquement, les concentrations individuelles en RM dans ces rejets peuvent atteindre le ng.L^{-1} ou µg.L^{-1} selon les molécules. La contribution de ces rejets à la contamination des cours d'eau dépend de l'hydrologie (en période de fort débit et/ou fortes précipitations, la dilution est plus importante). Si les boues (rejets solides) sont destinées à être épandues (sources diffuses), les molécules peuvent transiter depuis les sols jusqu'aux eaux de surface par ruissellement. Les eaux souterraines peuvent être contaminées *via* l'infiltration des RM à travers les sols ou *via* des échanges d'eau entre les nappes et les eaux de surface.

Le paracétamol, anti-inflammatoire délivrable sans prescription médicale, est souvent retrouvé dans les rivières du fait de sa forte consommation, et ce, malgré une dégradation conséquente dans les STEU. De même, la carbamazépine (anticonvulsivant) est systématiquement

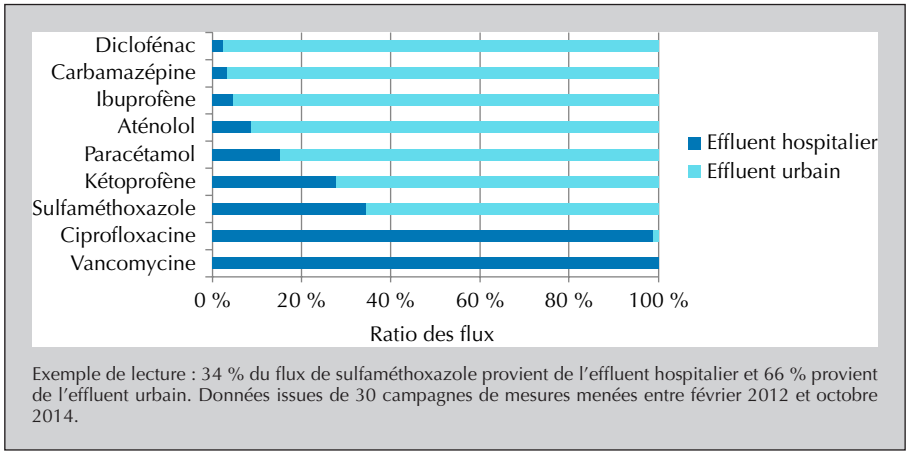

Figure 3. Ratio moyen des flux de résidus de médicaments apportés par les effluents hospitaliers et urbains entrant à la station de traitement des eaux usées (STEU) de Bellecombe (SIPIBEL) (adapté de [14]).

***Figure 3**. Average ratio of pharmaceutical residues in hospital and urban waste entering the Bellecombe WWTP (SIPIBEL) (adapted from [14]).*

retrouvée dans les effluents liquides de STEU, et fréquemment dans les eaux de surface, car elle n'est pas dégradée par les traitements et a une forte affinité pour l'eau. À l'inverse, la colistine et les ß-lactamines sont peu retrouvés dans l'environnement en raison respectivement de leur faible administration et de leur dégradation rapide.

Les sources liées aux élevages sont discontinues, les rejets n'intervenant qu'après des périodes de traitements. Les niveaux de contamination associés sont moins bien connus que pour les sources urbaines et dépendent du type et de la taille des élevages. Les molécules concernées se retrouvent directement apportées dans l'environnement *via* leur présence dans les fèces utilisées comme engrais. Pour comparaison, chaque année sont épandues en France 300 millions de tonnes de matières fertilisantes organiques d'origine animale contre 1,1 millions de tonnes d'origine humaine [12]. La multiplicité et la diversité des élevages au fil des bassins-versants contribuent ainsi à une pollution diffuse de RM [13].

Comparaison des flux générés par les hôpitaux et par les rejets domestiques urbains sur le site pilote de SIPIBEL

Les suivis en RM, réalisés sur le site pilote de Bellecombe (SIPIBEL) à Scientrier (Haute-Savoie), ont mis en évidence l'absence de changement significatif de leurs niveaux de concentrations dans la rivière réceptrice (l'Arve) en aval de la STEU de Bellecombe après la création d'un nouvel hôpital de 500 lits. Finalement, l'essentiel de ces molécules retrouvées dans la rivière provient des effluents domestiques traités et apportés par les différentes STEU du bassin-versant. En effet, les sources domestiques contribuent à la majorité (~80 %) des flux de RM en entrée de STEU. À l'exception de certains antibiotiques réservés à l'usage hospitalier (par exemple, vancomycine) (*figure 3*), les apports hospitaliers sont peu importants car leurs effluents ne représentent que de faibles volumes relatifs d'eau usée rejetés, bien qu'ils soient plus concentrés en RM que les effluents domestiques.

Réglementation et surveillance

Les concentrations des RM sont mesurées dans les matrices environnementales par des techniques chromatographiques couplées à la spectrométrie de masse. Au niveau européen, ce n'est que depuis 2015 que plusieurs RM sont surveillés dans le cadre d'une liste de vigilance. Le programme de suivi associé à cette liste a pour objectif de qualifier le niveau de contamination des eaux de surface continentales par des substances d'intérêt émergent, avant de statuer sur le besoin de les prioriser sur des listes réglementaires. Depuis 2022, cette liste comprend quatre antibiotiques (clindamycine, ofloxacine, sulfaméthoxazole, triméthoprime), trois antifongiques (clotrimazole, fluconazole, miconazole), un antidiabétique (metformine), un antidépresseur (venlafaxine), un antiparasitique (fipronil), et deux produits de transformation (o-desméthylvenlafaxine, guanylurée) [15]. En France, l'arrêté du 26 avril 2022 [16] a listé les « substances pertinentes à surveiller » (SPAS) dans les eaux de surface ou souterraines comprenant, entre autres, un antiépileptique (carbamazépine) et son métabolite (carbamazépine époxyde), quatre anti-inflammatoires/analgésiques (diclofénac, ibuprofène, kétoprofène, paracétamol), deux métabolites de l'ibuprofène (hydroxy- et carboxy-), trois antibiotiques (sulfaméthoxazole, ofloxacine, ciprofloxacine),

deux anxiolytiques (oxazépam, diazépam), un hypolipémiant (acide fénofibrique), un anticancéreux (cyclophosphamide), et un bêta-bloquant (sotalol). Huit de ces molécules précitées font partie de la liste des micropolluants pouvant être suivis « de façon optionnelle » dans les eaux usées brutes et traitées des STEU, dans le cadre des campagnes de mesures RSDE (recherche de substances dangereuses dans l'environnement) [17]. En revanche, il n'existe à ce jour aucune valeur limite réglementaire de rejet de médicaments par les STEU.

Distribution des RM entre l'eau, les sédiments et les biofilms microbiens : les empreintes et l'imprégnation chimiques dans l'environnement

Dans les eaux de surface, les niveaux de contamination en RM peuvent atteindre le $ng.L^{-1}$ ou $\mu g.L^{-1}$ selon les molécules [1, 18].

Ce niveau de contamination varie à la fois selon la distance aux rejets et selon les phénomènes de dilution (hydrologie et précipitations), d'adsorption sur les particules (en suspension ou sédiments), de bioaccumulation et de dégradation/transformation des RM.

Les études menées sur plusieurs compartiments du milieu aquatique (*i.e.* eau de surface, sédiment et biofilms microbiens) montrent des différences en termes d'empreintes et de gradients de contamination en RM. Ces différences d'imprégnation sont régies par des équilibres physico-chimiques entre chaque compartiment, ainsi que par des processus de sorption/désorption et de biodégradation qui varient selon les molécules. Ainsi, les distributions en RM entre les biofilms, les eaux (par échantillonnage passif[1]) et les sédiments de la rivière Arve (Haute-Savoie) sont différentes selon les molécules (*figure 4*) : les RM hydrophobes s'accumulent préférentiellement dans les sédiments et les biofilms, alors que les RM hydrophiles vont s'accumuler dans les eaux. Des observations similaires ont été faites dans des rivières de plaine en Nouvelle-Aquitaine [19].

Toutefois, la présence/imprégnation de RM dans les sédiments et le biote environnemental a été beaucoup moins explorée que dans l'eau.

Un risque différent selon les molécules et les niveaux de concentration

Pour évaluer le risque écotoxicologique lié à la présence de ces molécules dans l'environnement, une démarche classique est la comparaison des concentrations mesurées (*Measured Environmental Concentration* [MEC]) ou prédites (*Predicted Environmental Concentration* [PEC]) à des concentrations seuils, estimées comme sans effet (*Predicted No Effect Concentration* [PNEC]) sur plusieurs niveaux de la chaîne trophique [20]. Ce type de démarche a été mis en œuvre pour 53 antibiotiques dans les rivières réceptrices en aval de 13 rejets de STEU couvrant sept pays européens [11] et pour quatre bêta-bloquants (propranolol, aténolol, acébutolol et métoprolol) dans les rivières réceptrices en aval de 15 rejets de STEU en France [21]. Au final, trois antibiotiques, la ciprofloxacine, l'azithromycine et la céfalexine (PNEC à 60, 20 et 80 $ng.L^{-1}$, respectivement), apparaissent comme présentant un risque écotoxicologique pour 4, 8 et 2 rivières sur 13. Pour les bêta-bloquants, le propranolol (PNEC à 10 $ng.L^{-1}$) présente un risque pour 5 rivières sur les 15 étudiées.

Cependant, cette démarche « molécule par molécule » ne prend pas en compte le potentiel toxique global dû à l'ensemble des contaminants chimiques présents dans l'environnement (effets additifs ou synergiques possibles).

Effets des RM sur les communautés microbiennes aquatiques

Des impacts sur les communautés microbiennes des cours d'eau

L'écotoxicité aiguë des RM sur différentes communautés biologiques (phytoplancton, zooplancton, poissons, etc.) des écosystèmes aquatiques fait l'objet d'études depuis près de 30 ans [22]. Quelques travaux emblématiques ont notamment permis de démontrer que la contamination chronique de cours d'eau par certains de ces RM était source de fortes perturbations endocriniennes chez diverses populations naturelles de poissons [23]. Ceux-ci peuvent notamment induire une féminisation des poissons qui peut contribuer à la disparition d'espèces locales.

À ces effets marquants s'ajoutent des effets parfois moins visibles, qui peuvent impacter les communautés aquatiques exposées de manière chronique aux RM et avoir des répercussions sur la biodiversité et le fonctionnement des écosystèmes [2, 24]. Les communautés microbiennes benthiques se développant dans le lit des rivières peuvent être particulièrement vulnérables aux effets écotoxiques de certains RM. Plusieurs expériences *in vitro* ont ainsi démontré l'impact de certaines de ces molécules sur la structure, la diversité et l'activité microbienne dans des biofilms et des sédiments (*tableau 1*).

Par exemple, de par leur mode d'action, les antibiotiques peuvent inhiber la croissance et/ou l'activité des bactéries des biofilms. Bien qu'inférieures aux doses utilisées dans le cadre des traitements médicamenteux,

[1] Un échantillonneur passif est un outil de petite taille (2 à 10 cm de diamètre), qui permet d'obtenir une concentration dissoute en contaminant dans l'eau « intégrée » dans le temps, c'est-à-dire moyennée sur la durée d'exposition. Il est plongé dans le milieu à échantillonner pendant quelques jours à quelques semaines, puis analysé en laboratoire.

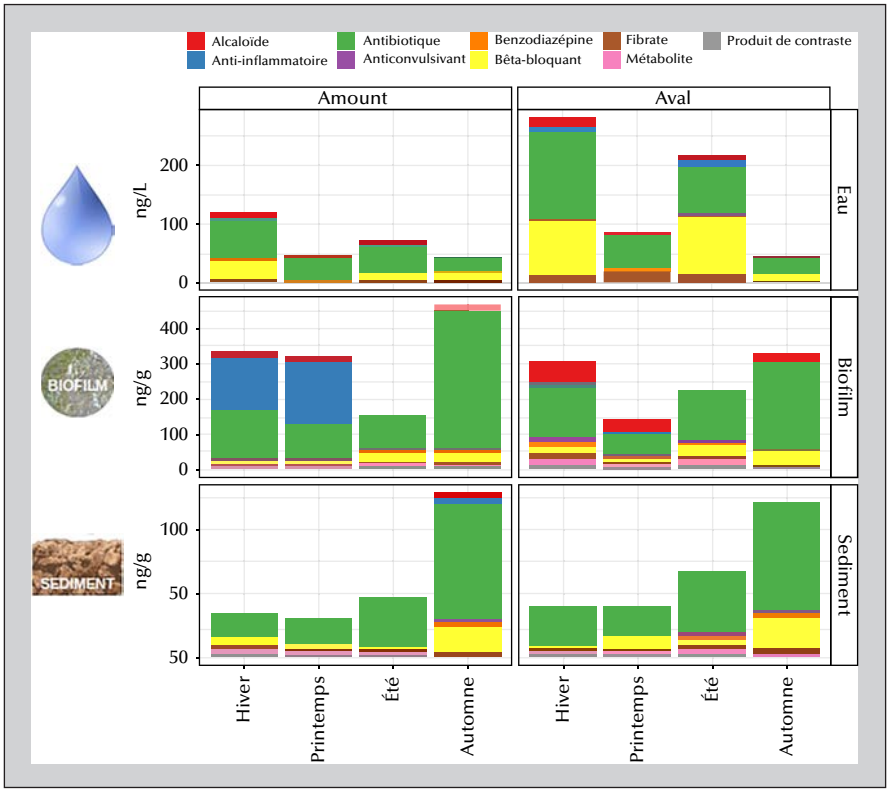

Figure 4. Concentrations des résidus de médicaments dans l'eau (ng/L), le biofilm (ng/g de poids sec) et les sédiments (ng/g de poids sec) de l'Arve en amont et en aval de la station de traitement des eaux usées (STEU) de Bellecombe en 2019 dans le cadre du programme Antibiotools. Les concentrations dans l'eau ont été obtenues par échantillonnage passif. Dans ces trois matrices, 24 médicaments et un métabolite (carbamazépine époxyde) ont été recherchés : alcaloïde (caféine), anti-inflammatoire (diclofénac), antibiotiques (amoxicilline, azithromycine, ciprofloxacine, clarithromycine, enrofloxacine, érythromycine, fluméquine, lévofloxacine, métronidazole, norfloxacine, oxytétracycline, roxythromycine, sulfaméthazine, sulfaméthoxazole, sulfaquinoxaline, triméthoprime), benzodiazépine (diazépam), bêta-bloquants (aténolol, propranolol), fibrate (acide clofibrique), produit de contraste (Iohexol), et anticonvulsivant (carbamazépine).

***Figure 4**. Concentrations of pharmaceutical residues in water (ng/L), biofilm (ng/g of dry weight) and sediment (ng/g of dry weight) of the Arve down and upstream of the Bellecombe WWTP in 2019, as part of the Antibiotools programme. Water concentrations were obtained by passive sampling. In these three matrices, 24 drugs and one metabolite (carbamazepine epoxide) were sought : alkaloid (caffeine), anti-inflammatory (diclofenac), antibiotics (amoxicillin, azithromycin, ciprofloxacin, clarithromycin, enrofloxacin, flumequine, sulfamethoxazole, sulfaquinoxaline, trimethoprim), benzodiazepine (diazepam), β-blockers (atenolol, propranolol), fibrate (clofibric acid), contrast products (iohexol), and anticonvulsants (carbamazepine).*

les concentrations retrouvées dans l'environnement peuvent réduire l'abondance des espèces les plus sensibles au profit des plus résistantes et modifier ainsi la composition de la composante bactérienne des biofilms. Ces effets directs ont par exemple été observés pour des antibiotiques de la famille des sulfonamides (sulfaméthoxazole et sulfaméthazine) sur les communautés microbiennes colonisant les litières végétales en décomposition dans les cours d'eau. Des faibles concentrations en sulfonamides dans l'eau peuvent entraîner une chute de la densité bactérienne et un stress métabolique au sein de ces mêmes communautés sans pour autant affecter la biomasse des champignons [25].

De possibles effets en cascade

Au sein de l'écosystème, l'altération de la composante bactérienne du biofilm est susceptible d'entraîner des effets indirects en cascade altérant la biodiversité et le fonctionnement d'autres (micro-)organismes. C'est particulièrement vrai pour les micro-organismes ayant des interactions fortes avec les bactéries. C'est le cas notamment des protozoaires, les plus abondants des prédateurs des bactéries. Friman *et al.* [26] ont ainsi observé dans une étude expérimentale en microcosmes qu'une population bactérienne exposée chroniquement aux antibiotiques devenait plus résistante à ces molécules mais aussi, de manière plus surprenante, plus résistante à la prédation par deux espèces de protozoaires, entraînant ainsi une

Tableau 1. Exemples d'effets des résidus de médicaments sur les communautés microbiennes aquatiques et leurs potentielles conséquences le long de la chaîne alimentaire.

Table 1. *Examples of the effects of pharmaceutical residues on aquatic microbial communities and potential consequences on the trophic chain.*

Famille de médicaments	Effets sur des micro-organismes cibles	Effets sur des micro-organismes non-cibles	Répercussion des effets le long de la chaîne alimentaire
Antibiotiques – sulfonamides	Réduction de la biomasse bactérienne [25]	Augmentation des taux de mortalité et de déformation des diatomées [20]	
Mélange d'antibiotiques	Réduction de la biomasse bactérienne [27]		Augmentation de la biomasse fongique => augmentation du taux de dégradation des feuilles par les gammares [27]
Bêta-bloquants		Inhibition de la photosynthèse des biofilms, augmentation de la mortalité bactérienne [30]	
Diclofénac		Altération de la structure des communautés microbiennes [29]	
Mélange de résidus de médicaments		Acquisition de la tolérance du biofilm, diminution de la richesse algale et bactérienne [31]	

réduction du rapport d'abondance prédateur-proie, une diminution de la diversité de la communauté des prédateurs et une instabilité accrue des populations. Cependant, l'importance des effets indirects des antibiotiques est parfois difficile à évaluer. Ainsi, Bundschuh *et al.* [27] ont montré que l'inhibition de la croissance bactérienne sur des litières de feuilles due à l'exposition à un mélange d'antibiotiques, caractéristique des cours d'eau recevant des effluents de STEU (contenant sulfaméthoxazole, triméthoprime et des macrolides), accélérait la croissance fongique sur ces feuilles. Ce conditionnement des feuilles par les champignons avait un effet plutôt positif sur la chaîne alimentaire détritivore puisque les gammares, petits crustacés d'eau douce, préfèrent manger les feuilles contaminées au mélange d'antibiotiques et contenant plus de champignons. Bien que ces répercussions ne soient observées qu'à des fortes concentrations (200 µg/L) et non pas à des faibles concentrations (2 µg/L), comparables à celles détectées dans les milieux aquatiques, ces études illustrent une possible répercussion en cascade dans le réseau trophique des effets directs des antibiotiques sur les bactéries. De plus, elles interrogent sur le devenir des antibiotiques le long de la chaîne alimentaire et rejoignent les inquiétudes sociétales quant à la possibilité d'en retrouver des traces dans l'ensemble des organismes, dont certains sont consommés par les êtres humains. L'étude de Boonsaner et Hawker [28] montre que l'antibiotique tétracycline peut s'accumuler le long de la chaîne alimentaire en passant de l'eau aux plantes aquatiques (où il sera bioconcentré), et jusqu'aux poissons.

Par ailleurs, bien que les antibiotiques ciblent principalement les bactéries, certaines micro-algues y sont aussi sensibles. Par exemple, Kergoat *et al.* [20] ont montré dans des études en microcosmes que les diatomées (algues brunes unicellulaires) des biofilms voient leur taux de mortalité et de déformation augmenter après quatre semaines d'exposition à des concentrations environnementales de sulfaméthazine (~1 µg.L^{-1}). Les biofilms sont également sensibles à d'autres types de RM, tels que le diclofénac, susceptible d'inhiber la croissance des cyanobactéries [29], ou des bêta-bloquants, susceptibles, entre autres, d'inhiber la photosynthèse, y compris à des concentrations comparables à celles détectées dans les milieux aquatiques [30]. Il faut cependant noter que les effets des RM dans ces écosystèmes peuvent varier en fonction d'autres facteurs environnementaux, tels que la saison, la température, la concentration en nutriments ou encore la présence d'autres molécules toxiques comme les pesticides ou les éléments traces métalliques.

Les apports de l'approche PICT (*Pollution Induced Community Tolerance*) comme outil de diagnostic de la pression chimique par les RM

En complément aux résultats expérimentaux obtenus dans des conditions contrôlées, différentes études menées dans des rivières contaminées par des mélanges de RM (issus le plus souvent de rejets hospitaliers et/ou urbains) ont confirmé l'influence de ces contaminants sur

la biodiversité et le fonctionnement des communautés microbiennes naturellement présentes dans ces milieux (par exemple, [32-33]). Cependant, dans le cadre de ces études réalisées *in situ* dans des écosystèmes exposés à différents types de pressions chimiques et soumis par ailleurs à différents types de stress (par exemple, variation de température ou de régime hydrologique), une des difficultés réside dans la capacité à établir des liens de causalité spécifiques entre les niveaux d'exposition aux RM et les réponses microbiennes observées. Un des moyens de pallier cette contrainte réside dans la mise en œuvre de l'approche PICT (*Pollution Induced Community Tolerance*). Cette approche s'appuie sur l'hypothèse que des communautés microbiennes exposées chroniquement à un contaminant deviennent plus tolérantes à la toxicité aiguë de celui-ci ou de molécules présentant un mode d'action similaire [3, 34]. Concrètement, il s'agit de prélever des communautés microbiennes naturelles directement dans le milieu aquatique (par exemple, des échantillons de biofilms ou de sédiments) et de les exposer au laboratoire à des concentrations croissantes de contaminants pré-selectionnés (tests de toxicité aigüe) afin d'évaluer leur niveau de tolérance à ces contaminants. L'approche PICT a principalement été utilisée pour étudier *in situ* l'impact de pesticides organiques et d'éléments traces métalliques (en particulier le cuivre) sur les communautés microbiennes benthiques [35-36]. Quelques auteurs l'ont néanmoins appliquée avec succès concernant les RM, seuls (par exemple, anti-inflammatoires non stéroïdiens ibuprofène et diclofénac [31]) ou en mélange avec d'autres contaminants tels que les pesticides [37].

La mise en œuvre récente de l'approche PICT dans différents écosystèmes aquatiques localisés en Auvergne-Rhône-Alpes (rivière Ardières, Rhône ; rivière Tillet, Savoie ; rivière Arve et lac Léman, Haute-Savoie) soumis à différents niveaux de contamination par les RM montre que les niveaux de tolérance mesurés au sein des biofilms ou des sédiments avec différentes molécules modèles (par exemple, diclofénac, aténolol, ofloxacine, sulfaméthazine, etc.) augmentent généralement dans les stations les plus contaminées par ces molécules. Ces résultats illustrent le potentiel de l'approche PICT comme outil de diagnostic spécifique de la pression chimique induite par les RM. Pour tendre vers cet objectif appliqué, des projets sont en cours afin de mieux standardiser les protocoles utilisés dans les approches PICT (depuis l'échantillonnage jusqu'à l'analyse des résultats des tests de toxicité) et mettre en place un référentiel d'interprétation qui permettrait de renforcer le caractère opérationnel de cette approche et favoriser son déploiement dans les démarches d'évaluation de la qualité écotoxicologique des milieux aquatiques.

Évolution de l'antibiorésistance dans l'environnement : un marqueur microbien des conséquences de l'imprégnation des milieux

L'environnement est un réservoir de gènes de résistance aux antibiotiques

La découverte des antibiotiques a largement contribué à l'augmentation de l'espérance de vie humaine mais s'est accompagnée de l'émergence de la résistance bactérienne à ces composés. Si les premières résistances aux antibiotiques ont été détectées principalement en milieu hospitalier, il a été constaté très rapidement la propension de ces bactéries résistantes (BRA) à vivre dans différents environnements (eaux, sols, sédiments), en fonction des pressions anthropiques sélectionnant les différents organismes dans les écosystèmes. Aujourd'hui, les risques liés à l'antibiorésistance dans l'environnement restent encore mal connus, ce qui suscite des inquiétudes concernant de possibles impacts de cette propagation sur l'efficacité des antibiotiques à long terme. Ainsi, la pérennisation des soins des maladies infectieuses (humaines ou animales) impose la surveillance et la compréhension de la transmission de l'antibiorésistance, avec une approche globale associant l'humain, l'animal et les écosystèmes, et ce, dans le contexte du changement climatique.

Il est maintenant établi que les différents compartiments de l'environnement (eau continentale, eau souterraine, sols) impactés par l'activité humaine sont imprégnés par des résidus d'antibiotiques et de nombreux autres contaminants chimiques qui exercent des conditions co-sélectrices favorables à la constitution d'un réservoir de GRA. L'environnement est maintenant reconnu comme le siège du stockage, du développement et de la transmission de résistances aux antibiotiques [38].

Différentes approches (culturales, utilisation d'indicateurs, métagénomique, séquençage) sont développées actuellement à travers le monde pour améliorer nos connaissances, d'une part, sur les modes et mécanismes d'acquisition de résistances aux antibiotiques, et d'autre part, sur les niveaux d'imprégnation des milieux en fonction des pressions anthropiques résultant de différentes activités socio-économiques, les deux approches étant reliées.

Des PNEC spécifiques aux bactéries ont été déterminées à partir de données de concentrations minimales d'inhibition de la croissance bactérienne (PNEC-MIC, *Minimum Inhibitory Concentrations* [MIC]) pour diverses bactéries. Plusieurs études ont montré que les concentrations en antibiotiques (fluoroquinolones et macrolides) dans les milieux aquatiques peuvent dépasser les valeurs

de ces PNEC-MIC, suggérant des conditions d'exposition propices au maintien ou à la sélection de GRA [39-40].

L'impact des rejets des STEU

Différents projets de recherche nationaux se sont focalisés sur la caractérisation de sites (effluents, rivières, etc.) et de matrices environnementales (eaux, sols, sédiments, biofilms) soumis à des pressions anthropiques variées (rejets hospitaliers, zones d'élevage, STEU, etc.). Ces projets se fondent sur l'étude de « hotspots » définis par les experts de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) comme des lieux de convergence de BRA, de GRA, de germes pathogènes et d'agents de pression de sélection, susceptibles de créer des zones favorables aux transferts de GRA vers des bactéries pathogènes [9].

Sur le bassin-versant de la STEU de Bellecombe, une dizaine d'années de suivi des caractéristiques des rejets urbains et hospitaliers en termes de GRA, de RM et de communautés de micro-organismes (microbiomes) a démontré la signature spécifique des résistances bactériennes (résistomes) dans les rejets bruts de la ville et de l'hôpital, définissant des niches écologiques distinctes et stables [41]. Par exemple, les gènes de résistance aux macrolides ou aux fluoroquinolones étaient plus abondants dans l'effluent urbain que dans l'effluent hospitalier, conformément aux expositions de chacun des sites.

Il est encore complexe d'établir des relations statistiques robustes entre la détection et la quantification de GRA et les molécules analysées sur chacun des sites. Dans le cas des effluents de la STEU de Bellecombe, les antibiotiques tels que la ciprofloxacine, le sulfaméthoxazole et la vancomycine ainsi que l'anticonvulsivant carbamazépine impacteraient le résistome, tandis que les tensioactifs modifieraient la composition du microbiote environnemental. Classiquement, les STEU abattent de 2 à 3 log la concentration microbienne dans l'eau. Plus spécifiquement, l'étude de Buelow *et al.* [41] a montré une baisse systématique de l'abondance de GRA entre l'entrée et la sortie de la file de traitement des effluents hospitaliers de l'ordre de 5 fois (gènes de résistance aux ammoniums quaternaires, sulfamides et gènes codant les transposases) à 78 fois (pour les gènes conférant une résistance aux quinolones). Les résultats sont un peu différents pour la file de traitement des effluents urbains : pour certains GRA, aucune variation n'est observée entre l'entrée et la sortie (gènes de résistance à la bacitracine, aux quinolones, aux ß-lactamines, aux métaux lourds et aux ammoniums quaternaires) tandis que d'autres gènes de résistance présentent des baisses d'abondance de 3 fois (résistance aux aminosides) à 43 fois (résistance aux macrolides).

L'étude des biofilms microbiens et des sédiments comme lieu d'accumulation et d'échange d'antibiotiques et de GRA

La qualité des eaux de surface à proximité des points de rejets des STEU est particulièrement étudiée afin d'identifier cette voie de dissémination de GRA dans l'environnement. Dans la rivière Arve, la caractérisation des GRA en amont et en aval du rejet d'eau usée traitée de la STEU de Bellecombe n'a pas montré de différence significative, avec des taux d'occurrence particulièrement bas, du fait principalement de la dilution de l'effluent dans une rivière torrentielle.

Afin de suivre la résistance aux antibiotiques dans l'environnement, les études de Matviichuk *et al.* [39-40] se sont intéressées aux biofilms microbiens épilithiques (à la surface des roches) et aux dépôts de sédiments en tant que zones d'accumulation et d'échange d'antibiotiques et/ou de bactéries potentiellement résistantes. Les résultats de ces travaux ont confirmé que les biofilms et les sédiments sont effectivement des zones de piégeage d'antibiotiques, d'entérobactéries antibiorésistantes et d'intégrons de résistance (IR)[2], suivant les gradients d'anthropisation et pouvant persister dans le temps. Le déterminisme de cette contamination reste néanmoins complexe et fonction, d'une part, de la dynamique des biofilms et de leur persistance dans le milieu et, d'autre part, de la dynamique particulaire favorisant l'enrichissement du génome environnemental. De même, les relations entre les bactéries indicatrices de contamination fécale (*Escherichia coli*) des biofilms et des sédiments restent difficiles à établir. Au sein des biofilms, il n'est pas non plus évident de relier les concentrations en antibiotiques avec la présence de gènes de résistance à ces mêmes antibiotiques.

Cependant, le degré d'anthropisation peut être mis en exergue *via* ces différentes approches. Sur la rivière Clain en Nouvelle-Aquitaine, des différences en termes d'abondance des GRA et d'intégrons de résistance (IR) mesurés dans les biofilms collectés en amont et en aval du rejet de la STEU de Poitiers ont été mises en évidence (*figure 5*). Ainsi, les gènes codant pour les résistances aux tétracyclines et aux bêta-lactamines ont été détectés en amont, mais moins d'IR de streptogramine, de sulfamides et de polymyxine ont été mesurés en aval. Il a également été constaté une évolution de l'abondance relative en GRA avec les saisons. En aval de la STEU, l'analyse du résistome montre une proportion importante de gènes de résistance au triméthoprime et à la tétracycline de janvier à mars. De juillet à septembre, leur abondance diminue au profit des gènes de résistance à la méthicilline et à

[2] Les intégrons de résistance (IR) représentent le principal mécanisme de capture et de dissémination des gènes de résistance aux antibiotiques parmi les bactéries à Gram négatif et sont une source d'évolution rapide du génome bactérien. Ils peuvent être mobiles lorsqu'ils sont intégrés sur des transposons ou des plasmides conjugatifs. Un IR mobilise plusieurs gènes de résistance [9].

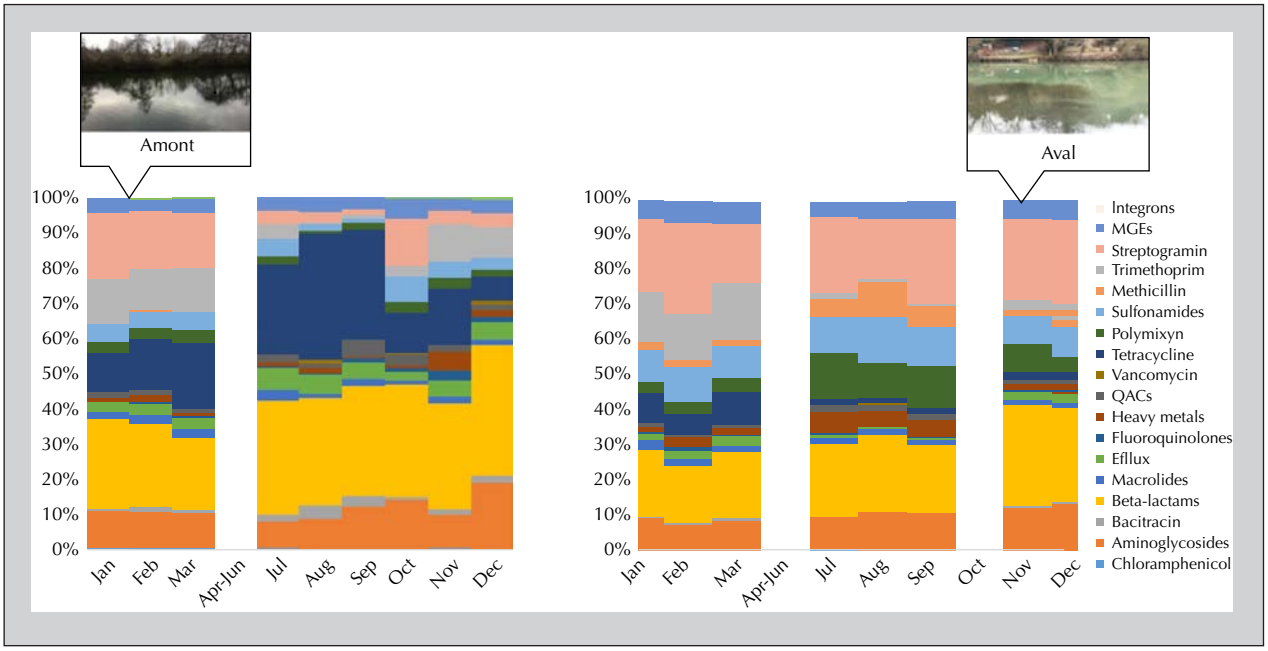

Figure 5. Évolution temporelle (janvier à décembre 2020) de familles de gènes de résistance (résistance aux antibiotiques et métaux lourds, intégrons, etc.) en amont et aval du rejet de la station de traitement des eaux usées (STEU) de Poitiers.

Figure 5. *Evolution over time (January to December 2020) of resistance gene families (resistance to antibiotics and heavy metals, integrons, etc.) upstream and downstream of the discharge from the Poitiers wastewater treatment plant.*

la polymyxine. En novembre et décembre, l'abondance des gènes de résistance à la méthicilline diminue, alors que celle des bêta-lactamines augmente. Ainsi, l'activité humaine entraîne, en réponse, une variation du résistome environnemental qui nécessite une surveillance des sites impactés pour pallier l'éventualité des risques de transfert de gènes de résistance de bactéries d'origine clinique à des bactéries pathogènes opportunistes et présentes dans l'environnement.

Les leviers pour réduire la pollution environnementale par les RM

Maîtriser la pollution par les RM et BRA exige des efforts multiples et coordonnés de l'ensemble des acteurs de cette problématique à l'interface des mondes de la santé et de l'eau : politiques, industries pharmaceutiques, praticiens de la santé, professionnels de l'eau et citoyens.

Mieux encadrer la production des médicaments

Les innovations techniques (voir paragraphe suivant) et les solutions individuelles reposant sur la responsabilisation du citoyen-consommateur n'ont pas à exonérer les politiques publiques d'une action forte pour réglementer la production des substances chimiques. Or, la législation européenne régissant la mise sur le marché des produits, bien qu'étant probablement la plus exigeante du monde, n'est aujourd'hui pas dimensionnée pour prévenir les impacts environnementaux des micropolluants. La réglementation relative à l'évaluation du risque environnemental des médicaments, étudiée par les chercheurs de SIPIBEL, est une illustration de ces insuffisances [42]. Une des limites est le critère d'exclusion par défaut des médicaments mis sur le marché avant 2006. En outre, l'évaluation du risque environnemental n'est pas réellement prise en compte dans la balance bénéfice-risque globale d'un médicament humain (contrairement aux médicaments vétérinaires). Cette prise en compte permettrait pourtant de stimuler la proposition de « mesures d'atténuation de l'impact », portant sur la forme d'administration, les normes de conditionnement (par exemple, délivrance de certains médicaments à l'unité) ou les conditions d'utilisation du médicament (par exemple, modalités de délivrance plus contraignantes) du médicament. Une évaluation plus globale et plus transparente pourrait également faciliter l'application du principe d'« éco-prescription », consistant, lorsqu'il y a plusieurs médicaments à efficacité équivalente, à prescrire la molécule la moins dangereuse pour l'environnement [43].

En fonction des pays, les réglementations relatives aux médicaments encadrent de manière plus ou moins stricte

l'utilisation des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire (dont l'élevage). Ainsi, dans les pays en voie de développement, la dissémination de la résistance aux antibiotiques dans l'environnement est une menace pour la santé humaine, la santé animale et des écosystèmes, d'autant plus que les infrastructures de traitement des eaux usées sont souvent inexistantes ou peu efficaces, en raison de problèmes économiques et de l'instabilité politique [44]. À ceci s'ajoute la contamination de l'environnement par les rejets d'industries pharmaceutiques, qui se concentrent principalement en Asie, notamment en Inde et en Chine. Dans ces pays producteurs, la réglementation relative aux rejets dans l'environnement est moins contraignante qu'en Europe [45]. L'absence d'unité de traitement des eaux usées industrielles efficace dans ces régions productrices conduit à des contaminations chroniques des écosystèmes aquatiques en antibiotiques, BRA et GRA [46-47]. La production d'antibiotiques en France et en Europe est quasi absente. Le rapatriement partiel de cette production en Europe, actuellement envisagé pour assurer son indépendance, doit s'accompagner d'un encadrement strict des rejets environnementaux. Parallèlement, les pays européens pourraient conditionner leurs achats de médicaments importés au respect de critères environnementaux par les fabricants.

L'amélioration des filières de traitement des STEU peut être un levier efficace dans certains contextes locaux

En matière de réduction de la pollution par les RM, la première solution spontanément évoquée est l'amélioration du procédé de traitement des STEU. Les stations actuelles n'ont pas été conçues pour éliminer les micropolluants (dont font partie les RM) et les taux d'abattement sont très variables selon les molécules. Des procédés de traitement complémentaire existent (ozonation et charbon actif notamment) et sont d'une manière générale efficaces à l'encontre des RM et des autres micropolluants [48-49]. L'Union européenne, dans son « *approche stratégique concernant les produits pharmaceutiques dans l'environnement (mars 2019)* », met en avant la nécessité « *d'examiner la faisabilité de moderniser certaines stations d'épuration des eaux urbaines résiduaires par la mise en œuvre de technologies de traitement plus avancées* » [50]. C'est l'option prise par la Suisse, qui ambitionne d'équiper 135 de ses 700 STEU (70 % du volume de ses eaux usées) d'ici 2040 [51]. Lors de la révision de son XI^{e} programme d'intervention en 2021, l'agence de l'eau Rhône Méditerranée Corse a acté le principe d'accompagner financièrement la mise en place de traitement complémentaire pour les STEU de plus de 100 000 équivalent-habitants (EH) [52]. De même, dans les dernières propositions de révision de la Directive européenne sur les eaux résiduaires urbaines, la Commission européenne envisage d'imposer ce type de traitement pour les STEU de plus de 10 000 EH d'ici 2040 [53].

L'amélioration des filières de traitement peut donc s'avérer efficace localement pour réduire les rejets de RM au milieu naturel, à condition que le traitement complémentaire soit mis en place à la STEU de l'agglomération et non pas sur le site hospitalier. Les résultats des analyses de flux menés dans le cadre de différents projets territoriaux et les études technico-économiques réalisées au sein de programmes européens (évaluation des ratios coût/bénéfice) ont montré que cette option n'était généralement pas pertinente, ni d'un point de vue économique ni d'un point de vue environnemental [18]. Ainsi, en France, la mise en place de filières de traitements spécifiques des effluents hospitaliers n'est, dans le cas général, pas justifiée.

Néanmoins, il est illusoire de penser que l'amélioration des STEU permettra à elle seule de maîtriser cette pollution. Tout d'abord, car la France n'est pas en capacité à court ou moyen terme d'équiper l'ensemble des stations du territoire, en raison du surcoût engendré pour la collectivité (de l'ordre de 5 à 15 € par personne et par an [54]), et des contraintes techniques nouvelles que l'ajout de ce traitement occasionne (maintenance parfois complexe, surcoût énergétique, etc.) [48]. En outre, certaines molécules restent mal dégradées par ces traitements complémentaires, telles que la carbamazépine. Il faut également noter qu'il n'existe pas un procédé de traitement qui soit efficace à la fois vis-à-vis des micropolluants et des BRA.

Enfin, il faut prendre en compte qu'une partie des rejets à l'origine de cette pollution n'est pas traitée par une STEU. C'est le cas bien sûr des épandages agricoles (fumiers et lisiers), mais cela concerne également certaines eaux usées des zones rurales traitées en assainissement non collectif (15 à 20 % de la population française [55]) et même une partie des eaux usées urbaines. En effet, les épisodes de forte pluie peuvent saturer les réseaux de collecte et la STEU et envoyer une partie des eaux usées directement au milieu naturel, sans traitement, par des ouvrages de délestage du réseau appelés déversoirs d'orage. Réduire ces rejets d'eaux usées non traitées par temps de pluie, notamment *via* une « gestion à la source des eaux pluviales » (infiltration au plus près du point de chute), peut donc être un levier efficace pour réduire la contamination du milieu [56]. Il s'agit d'ailleurs de l'un des objectifs de la Directive européenne sur les eaux résiduaires urbaines.

Réduire les rejets à la source

Les chercheurs et professionnels de santé mobilisés dans l'appel à projets national « Lutte contre les micropolluants des eaux urbaines » [57] et dans le cadre d'autres projets territoriaux ont expérimenté plusieurs solutions innovantes visant à réduire à la source les émissions de « micropolluants liés aux pratiques de soin » (*tableau 2*) : les RM bien sûr, mais aussi les résidus de produits détergents et désinfectants

Tableau 2. Tour d'horizon de différentes démarches territoriales d'information, de sensibilisation et de mise en œuvre de changements de pratiques pour répondre à la problématique de la pollution par les résidus de médicaments et les bactéries résistantes aux antibiotiques.

Table 2. *Overview of regional approaches to information, awareness raising and implementation of changes in practices in response to the problem of pharmaceutical pollution.*

	Informer et sensibiliser	**Changer les pratiques**
Projets du dispositif national « Lutte contre les micropolluants des eaux urbaines »	- Campagne de communication sur les produits ménagers : bande-annonce dans les cinémas, affiches, guide, ateliers participatifs, etc. (programme *Lumieau-Stra* à Strasbourg) - Kits pédagogiques avec vidéos dessinées sur les médicaments et l'antibiorésistance, à destination du grand public et des professionnels de santé (programme *SIPIBEL-Rilact* en Haute-Savoie) - Supports de communication (plaquette, vidéo, etc.) réalisés en collaboration avec Cyclamed (programme *Rempar* à Arcachon) - Soirées d'information/sensibilisation des acteurs de santé (*Rempar)* - Vidéo « Lutte contre la pollution médicamenteuse au CHU de Bordeaux » (programme *Regard* à Bordeaux)	- Étude des freins et potentialités de la collecte des excrétas au domicile des patients (*SIPIBEL-Rilact*) - Application de méthodes alternatives de désinfection et autres pratiques visant à réduire l'usage des produits en établissement de soin (*SIPIBEL-Rilact*) - Solutions pour limiter les rejets de biocides d'un hôpital (programme *Biotech à Poitiers*) - Rapport « Des pratiques des professionnels de santé aux leviers d'action possibles » (*Rempar*)
Autres projets territoriaux	- Tampons encreurs « Ramenez vos médicaments en pharmacie » (Programme *Se soigner sans polluer* en Lorraine)	- Expérimentation du principe d'éco-prescription (*Se soigner sans polluer*) - Formation des agents d'entretien de 267 établissements hospitaliers, à l'usage raisonné des produits détergents et désinfectants (ARS PACA)

Sources : [49], [59] et [60].

dont on sait qu'ils peuvent contribuer à l'augmentation de la résistance aux antibiotiques [58].

La réduction à la source de la pollution s'appuie obligatoirement sur des changements de comportements humains, aidés ou non par l'introduction d'innovations techniques. À domicile et en milieu professionnel, la mise en œuvre des solutions est donc conditionnée par l'implication de femmes et d'hommes au quotidien qui doivent être informés et sensibilisés. À ce titre, l'intervention des sciences humaines et sociales est essentielle pour connaître la perception de la problématique et des leviers par les différents acteurs, pour identifier les déterminants des changements de comportement et pour accompagner ces changements.

Sur SIPIBEL, plusieurs études territoriales successives ont permis d'aboutir au développement de kits pédagogiques contenant des vidéos dessinées (*figure 6*) qui apportent des messages succincts et structurés (par exemple, « Qu'est-ce que le petit cycle de l'eau ? », « Les antibiotiques, c'est pas automatique », « Limiter l'automédication ») complétées par des ressources documentaires. Bâtis en collaboration avec les acteurs de santé du territoire, ces supports ont été testés dans le cadre de séminaires et de formations de futurs cadres de santé. Cette expérimentation a démontré qu'il était possible de faire évoluer la perception de la problématique (par exemple, intégrer le fait que l'excrétion des médicaments par les urines est la principale source de rejet) et des solutions à mettre en œuvre pour limiter les rejets de médicaments. Elle a aussi révélé qu'il était difficile pour les collectivités et les organismes institutionnels de la santé de porter des messages visant à réduire la consommation et la pollution par les médicaments. La grande utilité attribuée aux médicaments comme produit de soin conduit en effet à marginaliser la problématique de leur rejet dans l'environnement [61]. Pour éviter cette opposition entre vision sanitaire et vision environnementale, il est donc nécessaire de s'insérer dans des démarches de santé publique telles que « la déprescription médicamenteuse » portée par l'Agence régionale de santé (ARS) Grand-Est [62].

Conclusion

Des progrès scientifiques importants mais encore de nombreuses inconnues

Ces dernières années, la communauté scientifique a acquis de nombreuses connaissances sur les différentes facettes de la pollution par les RM et BRA. Les sources, la contamination environnementale et les effets de ces contaminants sont désormais mieux caractérisés. Des progrès

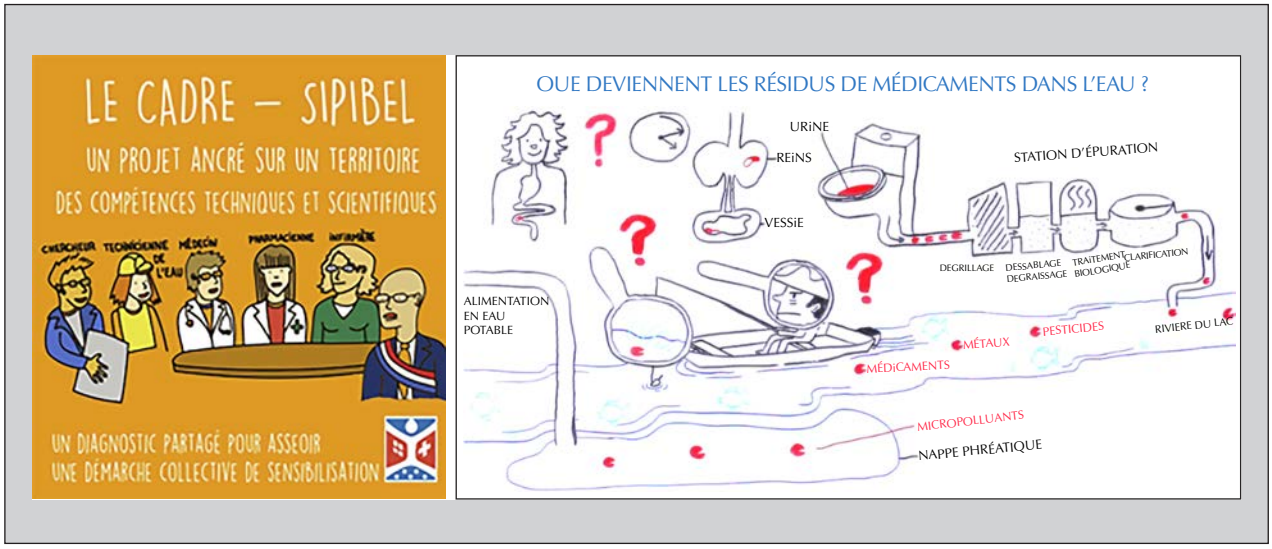

Figure 6. Illustration de la démarche collective de sensibilisation du programme Sipibel MediATeS (A) et capture d'écran d'une vidéo dessinée (B).

***Figure 6**. Illustration of the collective awareness-raising approach of the Sipibel MediATeS project (A) and screenshot of a drawn video (B). Source : www.medicamentsdansleau.org*

importants ont également été accomplis en termes d'indicateurs et d'outils de diagnostic.

Il subsiste néanmoins de nombreuses inconnues, soulignant la nécessité de poursuivre et renforcer la recherche et les programmes de surveillance. Si les effluents de STEU ont fait l'objet de nombreuses études, nous manquons de connaissances concernant la pollution diffuse due aux rejets d'élevage et concernant certains compartiments environnementaux (sédiments et biofilms en particulier). Il en est de même pour les produits de transformation (métabolites) et pour certaines familles de RM (par exemple, autres antibiotiques, anticancéreux), pour lesquels les données sont rares en raison notamment de verrous analytiques. Les études scientifiques révèlent aussi des difficultés d'accès à des données indispensables pour évaluer le risque lié à ces molécules, telles que les données locales de consommation de médicaments ou les résultats des tests écotoxicologiques menés par les industries pharmaceutiques.

Un autre enjeu de connaissance majeur concerne la compréhension et la description des effets de ces contaminants. Les recherches actuelles soulignent la difficulté d'établir un lien entre la présence de RM et les effets observés *in situ*. L'approche PICT est un outil intéressant pour faire ce lien entre la chimie et la biologie, tout comme les approches d'encagement d'organismes dans le milieu (« biosurveillance active »). En outre, l'effet des polluants non antibiotiques (par exemple, détergents, métaux, autres RM) sur l'antibiorésistance doit être davantage documenté. C'est également le cas des effets de mélanges de RM sur les organismes et sur l'antibiorésistance.

Des études sont par ailleurs nécessaires pour mieux décrire et anticiper les effets du changement climatique, dont on sait qu'il va influencer (et vraisemblablement amplifier) l'impact écotoxicologique des micropolluants dans les écosystèmes aquatiques. En outre, devant la nécessité de concilier économie circulaire et lutte contre les micropolluants, les chercheurs et gestionnaires s'interrogent sur les impacts environnementaux (positifs et négatifs) des nouvelles pratiques et technologies. Sont ciblés notamment la réutilisation des eaux usées traitées, les effets des traitements complémentaires des STEU (par exemple, ozonation, UV, charbon actif, membrane) sur les GRA et l'impact du procédé de méthanisation sur la contamination des boues de STEU.

S'inscrire dans l'approche « Une seule santé » (« *One Health* »)

Enfin, compte tenu du rôle écologique des micro-organismes, l'ensemble des résultats disponibles à ce jour soulève la question des répercussions possibles des effets observés à l'échelle des communautés microbiennes sur le fonctionnement général des écosystèmes contaminés et sur de possibles conséquences pour la santé humaine. En effet, l'approche *One Health* « *reconnaît que la santé des humains, des animaux et des écosystèmes est interconnectée* ». Dans ce contexte, il apparaît nécessaire

d'établir des approches coordonnées, collaboratives et pluridisciplinaires pour faire face aux risques potentiels ou existants qui trouvent leur origine à l'interface animal-homme-écosystème et préserver l'équilibre entre la santé des écosystèmes et celle de l'homme. ■

Remerciements et autres mentions

Les résultats présentés dans cet article sont issus de plusieurs programmes de recherche collaboratifs français, financés par différentes agences : Amperes (2005-2008, financé par l'ANR), Antibiotools (2018-2021, Anses), Antibiotox (2018-2022, ANR), Armistiq (2010-2013, Onema), Biopol (2015-2018, Agence de l'eau Loire-Bretagne), CommuSed (2017-2019, Agence de l'eau Rhône-Méditerranée Corse), Echibioteb (2011-2014, ANR), Pandore (2018-2021, ANSES), Persist'env (2012-2016, ANSES) et PharmaTox (2021-2023, Agence de l'eau Rhône-Méditerranée Corse). Ils s'inscrivent dans des réseaux de collaboration pluridisciplinaires : SIPIBEL - Site pilote de Bellecombe (2010-2023, dispositif animé par le Graie et le syndicat des eaux des Rocailles et de Bellecombe, support de différents programmes et mobilisant différents partenaires dont l'Agence de l'eau Rhône-Méditerranée Corse et l'Office Français de la Biodiversité), la ZABR (Zone Atelier Bassin du Rhône) et Promise (méta-réseau des professionnels et chercheurs pour la lutte contre l'antibiorésistance dans une approche *One-Health*, financé dans le cadre du Programme Investissement Avenir Antibiorésistance de l'ANR, support du réseau AMR-Env dédié à l'antibiorésistance dans l'environnement).

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. Wilkinson JL, Boxall ABA, Kolpin DW, *et al.* Pharmaceutical pollution of the world's rivers. *Proc Natl Acad Sci* 2022 ; 119 : e2113947119.

2. Patel M, Kumar R, Kishor K, *et al.* Pharmaceuticals of emerging concern in aquatic systems : chemistry, occurrence, effects, and removal methods. *Chem Rev* 2019 ; 119 : 3510-673.

3. Pesce S, Bonnineau C, Artigas J, *et al.* Les communautés microbiennes benthiques pour le diagnostic de l'impact écologique des micropolluants dans les cours d'eau. *Sci Eaux Territ* 2021 : 92-9.

4. Bonnineau C, Artigas J, Chaumet B, *et al.* Role of biofilms in contaminant bioaccumulation and trophic transfer in aquatic ecosystems : current state of knowledge and future challenges. In : Voogt P de. *Reviews of environmental contamination and toxicology Volume 253*. Cham : Springer International Publishing, 2021 : 115-53.

5. Billet L. *Dispersal potential of antibiotrophy along the manure-soil-sediment continuum in sulfamethazine contaminated agrosystems [phdthesis]*. Université de Lyon, 2021.

6. Guo X, Yang Y, Lu D, *et al.* Biofilms as a sink for antibiotic resistance genes (ARGs) in the Yangtze Estuary. *Water Res* 2018 ; 129 : 277-86.

7. Calero-Cáceres W, Méndez J, Martín-Díaz J, *et al.* The occurrence of antibiotic resistance genes in a Mediterranean river and their persistence in the riverbed sediment. *Environ Pollut* 2017 ; 223 : 384-94.

8. Schelling E, Tanner M, Waltner-Toews D, *et al. One health, une seule santé : Théorie et pratique des approches intégrées de la santé*. Versailles : Éditions Quæ, 2021.

9. GT Antibiorésistance et environnement. *Antibiorésistance et environnement - État et causes possibles de la contamination des milieux en France par les antibiotiques et par les bactéries résistantes aux antibiotiques et supports génétiques de la résistance aux antibiotiques*. Anses, 2020.

10. Miège C, Choubert JM, Ribeiro L, *et al.* Fate of pharmaceuticals and personal care products in wastewater treatment plants – Conception of a database and first results. *Spec Issue Sect Ozone Mediterr Ecol Plants People Probl* 2009 ; 157 : 1721-6.

11. Rodriguez-Mozaz S, Vaz-Moreira I, Varela Della Giustina S, *et al.* Antibiotic residues in final effluents of European wastewater treatment plants and their impact on the aquatic environment. *Environ Int* 2020 ; 140 : 105733.

12. Ademe. *Matières fertilisantes organiques : gestion et épandage*. Clés pour agir. Ademe, 2018.

13. Camotti Bastos M, Rheinheimer dos Santos D, Aubertheau É, *et al.* Antibiotics and microbial resistance in Brazilian soils under manure application. *Land Degrad Dev* 2018 ; 29 : 2472-84.

14. Wiest L, Chonova T, Bergé A, *et al.* Two-year survey of specific hospital wastewater treatment and its impact on pharmaceutical discharges. *Environ Sci Pollut Res* 2018 ; 25 : 9207-18.

15. Commission européenne. *Commission Implementing Decision (EU) 2022/1307 of 22 July 2022 establishing a watch list of substances for Union-wide monitoring in the field of water policy pursuant to Directive 2008/105/EC of the European Parliament and of the Council (notified under document C(2022) 5098) (Text with EEA relevance)*. 2022.

16. Légifrance. *Arrêté du 26 avril 2022 modifiant l'arrêté du 25 janvier 2010 établissant le programme de surveillance de l'état des eaux en application de l'article R. 212-22 du code de l'environnement 2022*. 2022.

17. Ministère de la Transition Écologique et Solidaire, Ministère de la Cohésion des Territoires et des Relations avec les Collectivités Territoriales. *Note technique du 24 mars 2022 abrogeant la circulaire du 12 août 2016 relative à la recherche de micropolluants dans les eaux brutes et dans les eaux usées traitées de stations de traitement des eaux usées et à leur réduction*. 2022.

18. Lecomte V, Bertrand-Krajewski JL, Bouchez A, *et al.* SIPIBEL : un site pilote pour l'étude des effluents hospitaliers et urbains. Les grands enseignements après cinq ans de suivi et de recherche. *Environ Risque Sante* 2018 ; 17 : 59-74.

19. Zind H, Mondamert L, Blancard Remaury Q, *et al.* Occurrence of carbamazepine, diclofenac, and their related metabolites and transformation products in a French aquatic environment and preliminary risk assessment. *Water Res* 2021 ; 196 : 117052.

20. Kergoat L, Besse-Hoggan P, Leremboure M, *et al.* Environmental concentrations of sulfonamides can alter bacterial structure and induce diatom deformities in freshwater biofilm communities. *Front Microbiol* 2021 ; 12 : 643719.

21. Gabet-Giraud V, Miège C, Jacquet R, *et al.* Impact of wastewater treatment plants on receiving surface waters and a tentative risk evaluation : the case of estrogens and beta blockers. *Environ Sci Pollut Res Int* 2014 ; 21 : 1708-22.

22. Fent K, Weston A, Caminada D. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquat Toxicol* 2006 ; 76 : 122-59.

23. Sanchez W, Sremski W, Piccini B, *et al.* Adverse effects in wild fish living downstream from pharmaceutical manufacture discharges. *Environ Int* 2011 ; 37 : 1342-8.

24. Klimaszyk P, Rzymski P. Water and aquatic fauna on drugs : what are the impacts of pharmaceutical pollution? In : Zelenakova M, editor. *Water management and the environment : case studies*. Water science and technology library. Cham : Springer International Publishing, 2018 : 255-78.

25. Paumelle M, Donnadieu F, Joly M, *et al.* Effects of sulfonamide antibiotics on aquatic microbial community composition and functions. *Environ Int* 2021 ; 146 : 106198.

26. Friman VP, Guzman LM, Reuman DC, *et al.* Bacterial adaptation to sublethal antibiotic gradients can change the ecological properties of multitrophic microbial communities. *Proc R Soc B Biol Sci* 2015 ; 282 : 20142920.

27. Bundschuh M, Hahn T, Gessner MO, *et al.* Antibiotics as a chemical stressor affecting an aquatic decomposer-detritivore system. *Environ Toxicol Chem* 2009 ; 28 : 197-203.

28. Boonsaner M, Hawker DW. Evaluation of food chain transfer of the antibiotic oxytetracycline and human risk assessment. *Chemosphere* 2013 ; 93 : 1009-14.

29. Lawrence JR, Zhu B, Swerhone GDW, *et al.* Molecular and microscopic assessment of the effects of caffeine, acetaminophen, diclofenac, and their mixtures on river biofilm communities. *Environ Toxicol Chem* 2012 ; 31 : 508-17.

30. Bonnineau C, Guasch H, Proia L, *et al.* Fluvial biofilms : a pertinent tool to assess β-blockers toxicity. *Aquat Toxicol* 2010 ; 96 : 225-33.

31. Corcoll N, Acuña V, Barceló D, *et al.* Pollution-induced community tolerance to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in fluvial biofilm communities affected by WWTP effluents. *Chemosphere* 2014 ; 112 : 185-93.

32. Proia L, Osorio V, Soley S, *et al.* Effects of pesticides and pharmaceuticals on biofilms in a highly impacted river. *Environ Pollut* 2013 ; 178 : 220-8.

33. Chonova T, Labanowski J, Cournoyer B, *et al.* River biofilm community changes related to pharmaceutical loads emitted by a wastewater treatment plant. *Environ Sci Pollut Res* 2018 ; 25 : 9254-64.

34. Tlili A, Berard A, Blanck H, *et al.* Pollution-induced community tolerance (PICT) : towards an ecologically relevant risk assessment of chemicals in aquatic systems. *Freshw Biol* 2016 ; 61 : 2141-51.

35. Pesce S, Margoum C, Montuelle B. In situ relationships between spatio-temporal variations in diuron concentrations and phototrophic biofilm tolerance in a contaminated river. *Water Res* 2010 ; 44 : 1941-9.

36. Larras F, Rimet F, Gregorio V, *et al.* Pollution-induced community tolerance (PICT) as a tool for monitoring Lake Geneva long-term in situ ecotoxic restoration from herbicide contamination. *Environ Sci Pollut Res* 2016 ; 23 : 4301-11.

37. Tlili A, Corcoll N, Arrhenius Å, *et al.* Tolerance patterns in stream biofilms link complex chemical pollution to ecological impacts. *Environ Sci Technol* 2020 ; 54 : 10745-53.

38. United Nations Environment Programme. *Bracing for superbugs : strengthening environmental action in the one health response to antimicrobial resistance*. United Nations, 2023.

39. Matviichuk O, Mondamert L, Geffroy C, *et al.* River biofilms microbiome and resistome responses to wastewater treatment plant effluents containing antibiotics. *Front Microbiol* 2022 ; 13.

40. Matviichuk O, Mondamert L, Geffroy C, *et al.* Life in an unsuspected antibiotics world : river biofilms. *Water Res* 2023 ; 231 : 119611.

41. Buelow E, Rico A, Gaschet M, *et al.* Hospital discharges in urban sanitation systems : long-term monitoring of wastewater resistome and microbiota in relationship to their eco-exposome. *Water Res X* 2020 ; 7 : 100045.

42. Maurice A-C. *Médicaments à usage humain et risque environnemental : synthèse d'options réglementaires pour faciliter la mise en place de nouvelles mesures d'atténuation*. EHESP-INSA Lyon, 2018.

43. Wennmalm Å, Gunnarsson B. Public health care management of water pollution with pharmaceuticals : environmental classification and analysis of pharmaceutical residues in sewage water. *Drug Inf J DIJ Drug Inf Assoc* 2005 ; 39 : 291-7.

44. Collignon P, Beggs JJ, Walsh TR, *et al.* Anthropological and socioeconomic factors contributing to global antimicrobial resistance : a univariate and multivariable analysis. *Lancet Planet Health* 2018 ; 2 : e398-405.

45. Larsson DGJ, Pedro C de, Paxeus N. Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals. *J Hazard Mater* 2007 ; 148 : 751-5.

46. Larsson DGJ. Pollution from drug manufacturing : review and perspectives. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* 2014 ; 369 : 20130571.

47. Tell J, Caldwell DJ, Häner A, *et al.* Science-based targets for antibiotics in receiving waters from pharmaceutical manufacturing operations. *Integr Environ Assess Manag* 2019 ; 15 : 312-9.

48. Lacour C, Lagarrigue C. *Quelle est l'efficacité d'élimination des micropolluants en stations de traitement des eaux usées domestiques ? Synthèse du projet de recherche ARMISTIQ*. Onema et Agence de l'eau Rhône Méditerranée Corse, 2014.

49. Lecomte V, Staub PF. *Micropolluants dans l'eau, un enjeu pour le vivant. Pour une réduction des micropolluants urbains. Les enseignements des 13 projets du dispositif "Innovation et changements de pratiques : lutte contre les micropolluants des eaux urbaines."* Eau & Biodiversité, 2022.

50. Commission européenne. *Communication de la commission au parlement européen, au conseil et au comité économique et social européen - Approche stratégique de l'Union européenne concernant les produits pharmaceutiques dans l'environnement*. 2019.

51. Bleny H. La stratégie suisse Micropoll (OFEV) : de la réduction à la source au traitement en stations d'épuration. Lyon : Graie, Astee et Métropole de Lyon, 2019 ; https://asso.graie.org/portail/7e-conference-eau-et-sante/

52. Agence de l'eau RMC. *Enoncé du 11ème programme (2019-2024) révisé de l'agence de l'eau, après avis conforme des comités de bassin Rhône-Méditerranée et de Corse*. 2021.

53. Commission européenne. *Proposal for a revised Urban Wastewater Treatment Directive*. 2022.

54. Synteau, INRAE. *Les conséquences des micropolluants rejetés dans les eaux usées*. 2020.

55. Ministère de la Transition écologique et de la cohésion des territoires. *Assainissement*. Ecologie.gouv.fr, 2023.

56. Bacot L, Barraud, S, Lipeme Kouyi G, *et al. Gestion des eaux pluviales en ville : 20ans de recherche au service de l'action. Ouvrage collectif de l'Observatoire de Terrain en Hydrologie Urbaine (OTHU)*. GRAIE, 2022.

57. Office français de la biodiversité. *Dispositif des 13 projets Micropolluants des eaux urbaines*. OFB, 2022. https://professionnels.ofb.fr/fr/node/15

58. Tandukar M, Oh S, Tezel U, *et al.* Long-term exposure to benzalkonium chloride disinfectants results in change of microbial community structure and increased antimicrobial resistance. *Environ Sci Technol* 2013 ; 47 : 9730-8.

59. Basilico L, Villemagne E, Staub PF. *Micropolluants émis par le secteur de la santé : prendre soin aussi de l'eau*. Office français de la biodiversité, 2022.

60. ASOQS. *EcoPrescription – Se soigner sans polluer.* Sesoignersanspolluer.com, 2023.

61. Brelot E. *Expérimenter la diffusion de supports pédagogiques autour de la question des médicaments dans l'eau et en mesurer l'effet ou l'intérêt au regard de différents publics cibles - Elaboration de messages sur l'utilisation l'impact et les bonnes pratiques relatives aux détergents-biocides et aux antibiotiques et antibiorésistance dans l'environnement*. Graie, 2019.

62. Observatoire du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique. *Découvrez la démarche de déprescription médicamenteuse!* Omedit, 2022. https://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/decouvrez-la-demarche-de-deprescription-medicamenteuse.