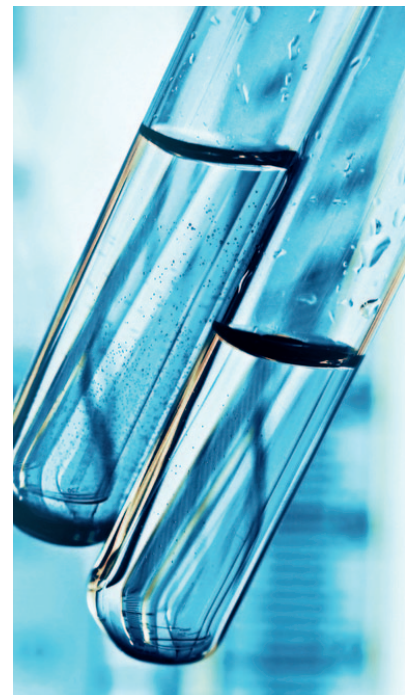




Les produits pharmaceutiques dans l'environnement – perspective à l'échelle mondiale

Présence, effets, et action concertée potentielle au titre de la SAICM



Impression

IWW Rheinisch-Westfaelisches Institut für Wasser
Beratungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH
Moritzstr. 26
45476 Muelheim an der Ruhr
Allemagne
Téléphone: +49 (0) 208 40303-0
E-mail: info@iww-online.de
Internet: www.iww-online.de

Auteurs

Frank-Andreas Weber, Tim aus der Beek, Axel Bergmann (IWW, Muelheim, Allemagne)
Alexander Carius et Gregor Grüttner (adelphi, Berlin, Allemagne)
Silke Hickmann, Ina Ebert, Arne Hein, Anette Küster, Johanna Rose, Juliane Koch-Jugl,
Hans-Christian Stolzenberg (Agence fédérale pour l'environnement, Dessau-Roßlau, Allemagne)

Remerciements, financement

Ce projet de recherche a été lancé et financé par l'Agence fédérale allemande pour l'environnement (UBA) dans le cadre du Plan de Recherche sur l'Environnement n° 3712 65 408

Site Internet

<http://www.pharmaceuticals-in-the-environment.org>

Illustrations

Couverture :

Efired / Shutterstock.com

Alexander Raths / Shutterstock.com

isak55 / Shutterstock.com

Page 4 :

Racorn / Shutterstock.com

Light & Magic Photography / Shutterstock.com

Pete Spiro / Shutterstock.com

Symbiot / Shutterstock.com

Rob Bouwmann / Fotolia

Hxdbzxy / Shutterstock.com

Paul Murphy / Fotolia

Eisenhans / Fotolia

Denis-Tabler / Shutterstock.com

Martina Chirnielewski / Fotolia

Page 8 :

hansien / photocase.com

Erni / Shutterstock.com

Edward Westmacott / Shutterstock.com

r.classen / Shutterstock.com

Paul Reeves Photography / Shutterstock.com

Zheltyshev / Shutterstock.com

Kletr / Shutterstock.com

Vladimir Wrangel / Shutterstock.com

Mis en page

stoffers/steinicke | www.stoffers-steinicke.de

Date

Décembre 2014

Sommaire

Les produits pharmaceutiques sont des éléments essentiels de la médecine moderne qui apportent d'importants bienfaits à la société. Environ 4000 principes pharmaceutiques actifs sont administrés à l'échelle mondiale dans les médicaments sur ordonnance, les médicaments thérapeutiques en vente libre et dans les médicaments vétérinaires. Leurs principes actifs comprennent une variété de produits chimiques synthétiques fabriqués par les sociétés pharmaceutiques dans le monde industrialisé comme dans les pays en voie de développement à un rythme de 100 000 tonnes chaque année. Tandis que les produits pharmaceutiques sont strictement réglementés pour en contrôler l'efficacité et assurer la sécurité du patient, les effets secondaires nocifs qu'ils peuvent avoir sur l'environnement naturel n'ont pas encore été suffisamment étudiés et ne sont pas couverts par un accord ou un arrangement international.

Au cours de la dernière décennie, de plus en plus de résidus de produits pharmaceutiques ont été mesurés, principalement dans les eaux de surface mais aussi dans les eaux souterraines, les sols, le fumier, le biote et même dans l'eau potable. Compte tenu du fait que les produits pharmaceutiques sont spécialement développés pour provoquer des effets pharmacologiques dans les organismes vivants, il n'est pas surprenant qu'un nombre croissant d'études aient démontré que les produits pharmaceutiques ont des effets secondaires sur la faune et la flore et sur la santé de l'écosystème. L'évaluation des risques potentiels de dommages à long terme sur la santé de quantités infimes de produits pharmaceutiques dans l'eau potable est un véritable défi, d'autant plus que l'eau potable ne fait pas l'objet d'un suivi systématique en ce qui concerne ces résidus. Cette situation a suscité des inquiétudes dans l'opinion publique sur la qualité hygiénique et esthétique de l'eau potable.

Avec un meilleur accès aux soins de santé dans les pays développés et une population vieillissante dans les pays industrialisés, la production, l'utilisation et l'élimination des produits pharmaceutiques devraient augmenter. En conséquence, de plus en plus de produits pharmaceutiques seront rejetés dans l'environnement, à moins que des mesures adéquates ne soient prises pour gérer les risques associés.

Une proposition comme nouvelle question de politique générale dans le cadre de la SAICM

L'Approche stratégique de la gestion internationale des produits chimiques (SAICM) a identifié les « Polluants pharmaceutiques persistants dans l'environnement » (EPPP) comme question de politique générale pouvant être examinée lors de la quatrième session de la Conférence internationale sur la gestion des produits chimiques (ICCM). Un dossier de proposition d'inscription (SAICM/OEWG.2/INF/15) élaboré par le Ministère de l'Environnement du Pérou, le Ministère du Logement, de l'Aménagement du territoire et de l'Environnement de l'Uruguay et la Société internationale des médecins pour l'environnement sera examiné à la deuxième session du Groupe de travail ouvert (OEWG2) qui se tiendra à Genève du 15 au 17 décembre 2014.

Un atelier organisé à Genève le 8 et 9 avril 2014 (www.pharmaceuticals-in-the-environment.org) a conclu que la SAICM pourrait être utilisée comme un cadre de politique volontaire pour traiter la question des produits pharmaceutiques dans l'environnement à l'échelle mondiale. Cette tâche pourrait être menée sans compromettre l'efficacité, la disponibilité ou l'accessibilité du traitement médical en particulier dans les pays où l'accès aux soins de santé est encore restreint. Une action concertée dans le cadre de la SAICM pourrait amorcer une approche multisectorielle, multipartite et liée au cycle de vie afin de prévenir, réduire et gérer la présence des produits pharmaceutiques dans l'environnement.

1. Voies d'émission des produits pharmaceutiques qui pénètrent dans l'environnement

Après le passage dans le corps, les substances actives contenues dans les produits pharmaceutiques sont excrétées soit sous une forme active inchangée soit sous la forme d'une substance métabolisée (Figure 1). Les eaux d'égouts municipaux collectent toutes sortes de produits pharmaceutiques humains (et leurs métabolites) administrés dans les ménages, les hôpitaux et dans les soins aux personnes âgées. Les médicaments non utilisés qui sont éliminés de façon inappropriée dans les éviers et les toilettes terminent eux aussi dans les eaux d'égouts municipaux. Les installations conventionnelles de traitement des eaux d'égout, y compris les procédés par boues activées, n'éliminent pas complètement les produits pharmaceutiques des eaux usées : les taux d'élimination oscillent entre moins de 20% et plus de 80% pour certains produits pharmaceutiques. Ainsi, les résidus sont déversés dans les rivières, les lacs et les nappes souterraines aquifères. De plus, il a été démontré que les installations de fabrication des produits pharmaceutiques déversent des substances actives dans les cours d'eau avoisinants (Larsson et al. 2007).

Les produits pharmaceutiques vétérinaires utilisés dans l'élevage animal sont rejetés dans les sols dans lesquels le fumier est utilisé comme engrais. Avec le temps, les résidus de ces médicaments s'accumulent dans le sol ou s'écoulent dans les eaux souterraines ou dans les eaux de surface ; ils peuvent également être assimilés par les plantes (Carter et al. 2014). Les produits pharmaceutiques vétérinaires utilisés dans l'aquaculture pénètrent directement dans les eaux de surface.

Au niveau de l'environnement, les réactions de transformation et de dégradation modifient la mobilité, la persistance et le devenir des résidus des produits pharmaceutiques.



Figure 1: Voies d'émission principales des produits pharmaceutiques pour usage humain et vétérinaire pénétrant dans l'environnement.

2. Surveillance des résidus des produits pharmaceutiques dans l'environnement

Des méthodes avancées sont nécessaires pour surveiller les produits pharmaceutiques dans différentes matrices environnementales (par ex. les eaux de surface, les eaux souterraines, les sols) à des concentrations pertinentes, dans certains cas de quelques nanogrammes par litre. L'équipement requis – telle qu'une chromatographie gazeuse ou une chromatographie liquide couplée à une spectrométrie de masse en tandem (GC-MS/MS or LC-MS/MS) – est relativement onéreux à la fois à acquérir et à maintenir. Tandis que des méthodes fiables ont été établies dans des laboratoires à travers le monde, il n'existe pour le moment aucun protocole analytique standardisé au niveau international pour les produits pharmaceutiques. Un tel protocole pourrait contribuer à garantir la qualité et la comparabilité des données.



Figure 2: Les produits pharmaceutiques sont trouvés dans les eaux de surface du monde entier (Photo : IWW).

3. Présence dans l'environnement à l'échelle mondiale

Un nombre croissant d'études démontrent que les résidus de produits pharmaceutiques se retrouvent dans l'environnement à l'échelle mondiale (IWW 2014 ; Hughes et al. 2013). S'appuyant sur une analyse de plus de 1000 publications internationales, des résidus de produits pharmaceutiques ont été détectés dans 71 pays à travers le monde appartenant à tous les cinq groupes régionaux des Nations Unies (Nombre de produits pharmaceutiques détectés dans les eaux de surface, les eaux souterraines, l'eau du robinet et/ou l'eau potable.). Les produits pharmaceutiques ont principalement été détectés dans les eaux de surface et les effluents d'eaux usées, mais ils ont également été décelés dans les eaux souterraines, le fumier et d'autres matrices environnementales. Plus de 600 substances pharmaceutiques actives (ou leurs métabolites et leurs produits de transformation) ont été décelées dans l'environnement. Ces substances appartiennent à une variété de groupes thérapeutiques :

- les antibiotiques,
- les analgésiques,
- les hypolipémiants,
- les bêtabloquants,
- les produits de contraste à usage radiologique, et
- les œstrogènes synthétiques.

Alors que la plupart des observations ont été publiées dans les pays industrialisés, les campagnes de surveillance sont de plus en plus menées dans les pays émergents et en voie de développement. Ces campagnes ont révélé l'envergure mondiale de la présence de produits pharmaceutiques dans l'environnement. Par exemple, le diclofénac, un anti-inflammatoire non stéroïdien, a été détecté dans l'environnement aquatique de plus de 50 pays à travers le monde (Figure 4). Un certain nombre de produits pharmaceutiques commercialisés dans le monde entier ont été détectés à la fois dans les pays industrialisés et les pays en voie de développement (Tableau 1). Les différences régionales au niveau des modèles de consommation médicale, de l'accès aux soins de santé et du traitement des eaux usées contribuent à expliquer les variations d'un pays à l'autre.

Dans les rivières et les lacs qui captent les eaux usées, les produits pharmaceutiques sont souvent décelés dans des concentrations de 0,1 µg/L à 1,0 µg/L. Cependant, les concentrations maximales peuvent être considérablement plus élevées dans les zones de population dense ou situées en aval des installations de traitement des eaux usées. Les données disponibles sur les produits pharmaceutiques contenus dans le fumier et les sols sont moins nombreuses, mais des résidus ont été décelés dans 28 pays, spécialement autour des élevages intensifs d'animaux.

Nombre de produits pharmaceutiques détectés dans les eaux de surface, les eaux souterraines, l'eau du robinet et/ou l'eau potable.

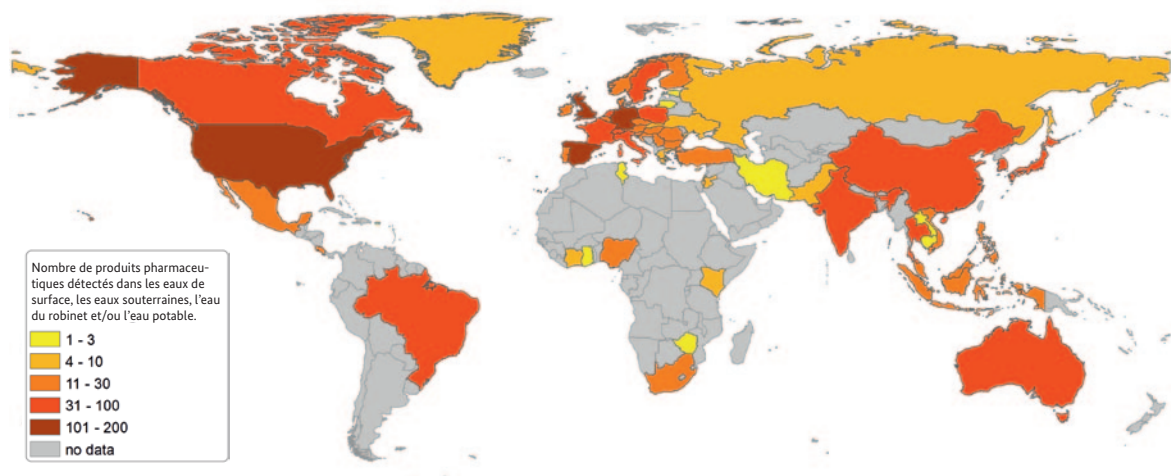


Figure 3: Présence des produits pharmaceutiques à l'échelle mondiale : les produits pharmaceutiques ont été détectés dans l'environnement de tous les groupes régionaux des Nations Unies (IWW 2014).

Produit pharmaceutique	Classe thérapeutique	Nombre de pays à travers le monde dans lesquels les produits pharmaceutiques ont été détectés dans l'environnement aquatique
Diclofenac	Analgésiques	50
Carbamazépine	Médicaments antiépileptiques	48
Ibuprofène	Analgésiques	47
Sulfaméthoxazole	Antibiotiques	47
Naproxène	Analgésiques	45
Œstrone	Œstrogènes	35
Œstradiol 17-β	Œstrogènes	34
Éthinylestradiol 17-α	Œstrogènes	31
Triméthoprim	Antibiotiques	29
Paracétamol	Analgésiques	29
Acide clofibrïque	Hypolipémiants	23
Ciprofloxacine	Antibiotiques	20
Ofloxacine	Antibiotiques	16
Œstriol	Œstrogènes	15
Norfloxacine	Antibiotiques	15
Acide acétylsalicylique	Analgésiques	15

Tableau 1: Plusieurs produits pharmaceutiques commercialisés dans le monde entier ont été détectés dans l'environnement aquatique de tous les groupes régionaux des Nations Unies (IWW 2014).

4. Effets sur l'environnement

Les produits pharmaceutiques sont des substances biologiquement actives qui affectent les mécanismes de contrôle des organismes vivants, par exemple en régulant le métabolisme, en influant sur l'équilibre hormonal ou en atténuant la transmission de signaux entre les cellules. Une fois rejetée dans l'environnement, cette activité biologique peut avoir un impact négatif sur la faune et la flore (les « organismes non-cibles ») et altérer la santé des écosystèmes. Cet effet peut se produire par l'intermédiaire de divers mécanismes, parmi lesquels certains ont été démontrés en laboratoire et dans le cadre d'observations de terrain (Tableau 2) ; d'autres pourraient encore être découverts.

Parmi les exemples les plus importants d'effets écotoxicologiques démontrés figurent (1) la quasi-extinction des vautours dans le sous-continent indien causée par les oiseaux se nourrissant des carcasses de bovins traités avec l'anti-inflammatoire diclofenac, (2) une expérience menée sur un lac impliquant l'œstrogène synthétique éthinyloestradiol utilisé dans les pilules anticonceptionnelles ayant eu pour résultat une féminisation de poissons mâles, et (3) les effets de l'usage vétérinaire du parasiticide ivermectine sur la décomposition des excréments, les populations d'insectes qui se reproduisent dans les excréments et les invertébrés aquatiques.

Afin de mesurer les risques environnementaux, les concentrations prévisibles (ou mesurées) des produits pharmaceutiques dans l'environnement sont comparées à des concentrations prévisibles sans effet (PNEC) dérivées d'expériences normalisées en laboratoire avec des organismes modèles comme les algues, les daphnies, les poissons ou les plantes. Dans l'Union européenne, les nouveaux médicaments commercialisés doivent impérativement être accompagnés d'une évaluation du risque environnemental (EC 2001a, b). La plupart des médicaments couramment utilisés ont toutefois été introduits avant l'entrée en vigueur de la réglementation et n'ont donc pas été pris en compte.

L'anti-inflammatoire diclofenac offre un exemple éloquent. Les concentrations du médicament maximales mesurées dans les eaux de surface sont supérieures aux niveaux PNEC dans 34 pays (Figure 4), entraînant des effets écotoxicologiques nocifs sur les organismes dans ces régions. Les concentrations les plus élevées sont la plupart du temps relevées en aval des installations de traitement des eaux usées dans les zones densément peuplées.

Le diclofenac dans les eaux de surface : concentrations les plus élevées mesurées

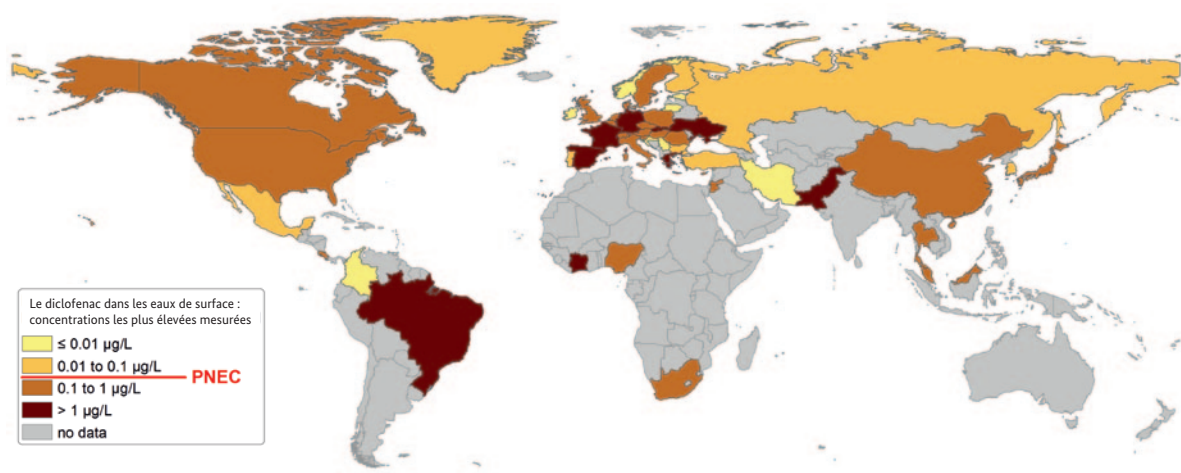


Figure 4: Concentration la plus élevée de diclofenac mesurée dans les eaux de surface par rapport aux concentrations prévisibles sans effet (PNEC) de 0,1 µg/L.

Résistance aux antibiotiques

Une menace alarmante pour la santé publique est la prolifération des organismes pathogènes résistants aux antibiotiques. La présence d'antimicrobiens dans l'intestin des humains et des animaux traités contribue au développement de gènes et de bactéries résistantes pouvant être excrétés dans les fèces et se propager dans les eaux usées, les boues, le fumier ou dans les sols. Les gènes de résistance peuvent cependant aussi se développer dans l'environnement en cas de présence de résidus antibiotiques, puis être transférés aux bactéries pathogènes (Allen et al. 2013). Il a également été démontré qu'un échange de gènes de résistance a lieu entre les bactéries environnementales et les isolats cliniques (Forsberg et al. 2012). Ainsi, les stratégies visant à réduire l'introduction des antibiotiques dans l'environnement peuvent aussi contribuer à maîtriser la résistance aux antimicrobiens.

Produits pharmaceutiques perturbant le système endocrinien

Certains produits pharmaceutiques ont une fonction endocrinienne, ce qui signifie qu'ils affectent le système hormonal. On citera par exemple les contraceptifs, certains traitements contre le cancer, les médicaments pour le traitement des maladies du système nerveux et de la glande thyroïdienne et plusieurs médicaments vétérinaires. On a découvert que certains produits pharmaceutiques perturbateurs du système endocrinien ont des effets nocifs sur la faune et la flore à de très faibles concentrations, comme par exemple la féminisation de poissons mâles, la prévention de la reproduction ou le déclenchement d'un effondrement de la population (Kidd et al. 2007). Ces produits pharmaceutiques sont un sous-groupe des produits chimiques perturbateurs endocriniens (EDC) traité par la SAICM comme question de politique générale depuis 2012 (UNEP & WHO 2013).









				
Produit pharmaceutique	Diclofenac	Éthinylestradiol 17α	Diclofenac	Sulfonamide
Classe thérapeutique	Analgésiques	Œstrogène synthétique	Analgésiques	Antibiotique
Organisme non-cible	Vautour (Gyps bengalensis)	Embryons de tête-de-boule (Pimephales promelas)	Truite arc-en-ciel (Oncorhynchus mykiss)	Maïs (Zea mays) Saule (Salix fragilis)
Effets	Effondrement de la population en raison d'une maladie rénale	Effondrement de la population en raison de la féminisation de poissons mâles	Fortes réactions du foie, des reins et des branchies	Effets nocifs sur la croissance des racines Dégénérescence du maïs à des concentrations élevées
Type d'étude	Faune et flore	Expériences sur des lacs entiers	Laboratoire	Serre
Référence	Oakes et al. 2004	Kidd et al. 2007	Triebskorn et al. 2007	Michelini et al. 2012
				
Produit pharmaceutique	Fluoxétine	Oxazépam	Ivermectine	Enrofloxacin, ciprofloxacine
Classe thérapeutique	Antidépresseur	Anxiolytiques	Parasitocides vétérinaires	Antibiotique
Organisme non-cible	Grenouille léopard (Rana pipiens)	Perche européenne (Perca fluviatilis)	Mouche à ordure et scarabée bousier	Cyanobactérie (Anabaena flosaqueae) Lentille d'eau (Lemna minor)
Effets	Développement retardé des têtards	Comportement et taux d'alimentation altérés	Mortalité des œufs et des larves	Inhibition de la croissance
Type d'étude	Laboratoire	Laboratoire	Laboratoire et terrain	Laboratoire
Référence	Foster et al. 2010	Brodin et al. 2013	Liebig et al. 2010	Ebert et al. 2011

Tableau 2: Quelques exemples des effets nocifs des produits pharmaceutiques sur les organismes non-cibles en laboratoire, sur le terrain et dans les observations environnementales.

5. État actuel des connaissances sur la présence de produits pharmaceutiques dans l'eau potable

Les produits pharmaceutiques ont aussi été détectés dans l'eau potable à des concentrations de plusieurs ordres de grandeur en dessous des doses thérapeutiques minimales. Les marges de sécurité considérables pour les substances individuelles montrent que des effets défavorables sensibles sur la santé humaine sont très peu probables aux niveaux actuels d'exposition dans l'eau potable (WHO 2012). Cependant, au niveau local, la production de produits pharmaceutiques a conduit à des concentrations relativement élevées dans l'eau des puits qui est utilisée comme eau potable (Fick et al. 2009). Les programmes de surveillance systématique sont rares et il existe peu d'études systématiques détaillées sur la présence de produits pharmaceutiques dans l'eau potable. Ce manque de données représente un défi capital pour l'évaluation des risques potentiels sur la santé d'une faible exposition à long terme à des produits pharmaceutiques dans l'eau potable, en particulier pour les sous-populations vulnérables telles que les nourrissons et les malades chroniques.

En outre, la fréquence de détection des produits pharmaceutiques dans l'eau potable – même à des concentrations inférieures à ce qui est considéré comme nuisible – peut entraîner une perte de confiance dans la qualité générale de l'eau potable par le public. Le principe de précaution requiert des mesures destinées à minimiser la présence des produits pharmaceutiques dans l'eau potable.

6. Action concertée potentielle

Une action concertée dans le cadre de la SAICM pourrait initier une approche multisectorielle et multipartite afin de prévenir, réduire et gérer l'introduction de produits pharmaceutiques dans l'environnement à l'échelle mondiale. Une telle mesure peut être prise sans compromettre l'efficacité, la disponibilité ou l'accessibilité du traitement médical. La concrétisation d'une telle approche imposerait l'implication des intervenants suivants par une action coordonnée et collaborative :

- les organisations intergouvernementales
- les gouvernements, agences et autorités de réglementation nationaux
- les compagnies de produits pharmaceutiques, à la fois innovants et génériques
- les professionnels des soins de santé, par ex. les médecins, les hôpitaux et les pharmaciens
- les patients
- les vétérinaires, les fermiers et les exploitants d'aquaculture
- les exploitants d'installations de traitement des eaux usées
- la coopération au développement
- les ONG
- les organismes d'assurance maladie
- les services de distribution d'eau potable
- les universitaires

Dans la suite de ce document sont proposés des exemples de domaines de travail et d'activités associées destinés à alimenter les futurs débats. Chacun d'entre eux pourrait contribuer à réduire la présence et les effets des produits pharmaceutiques dans l'environnement. Les domaines de travail et activités sont structurés en fonction des cinq catégories d'objectifs des questions générales traitées dans le cadre de la SAICM.

A. Réduction des risques

□ Mesures prioritaires

Dresser un plan de travail s'appuyant sur des activités nationales et internationales existantes.

□ Campagne de surveillance

Mener des campagnes de surveillance pour identifier les bassins hydrographiques touchés afin d'encourager les processus de prise de décision, la priorisation des mesures, l'utilisation d'outils de formation et d'orientation impliquant une expertise pertinente.

□ Une production plus propre

Promouvoir le transfert et l'adoption de technologies de production plus propres et de politiques de prévention de la pollution, en particulier des meilleures techniques disponibles et des meilleures pratiques environnementales (BAT/BEP).

Étendre les bonnes pratiques de fabrication (BPF) en vue d'intégrer des directives concernant la qualité de l'environnement.

□ Approvisionnements écologiques

Renforcer l'approvisionnement écologique dans le secteur des soins de santé, par ex. en s'appuyant sur le Programme commun des Nations Unies pour les approvisionnements écologiques dans le secteur de la santé

□ Médecine vétérinaire

Promouvoir des mesures destinées à réduire les souscriptions d'antimicrobiens dans les élevages d'animaux et l'aquaculture, y compris la promotion d'alternatives non chimiques.

□ Élimination des produits pharmaceutiques inutilisés et périmés

Établir et encourager de meilleures pratiques de gestion pour les systèmes de collecte et d'élimination, par ex. des programmes de récupération des médicaments.

Établir des installations adaptées pour la gestion des déchets pharmaceutiques (ex : des installations d'incinération).

□ Améliorer le traitement des eaux usées et l'assainissement

Favoriser l'accès au réseau d'égouts et promouvoir un traitement biologique des eaux usées pour des raisons sanitaires et hygiéniques, ce qui pourrait, en guise d'effet secondaire, contribuer à réduire la quantité de produits pharmaceutiques pénétrant dans l'environnement aquatique.

B. Renforcer les connaissances et l'information

□ Sensibilisation à l'échelon mondiale

Accroître la prise de conscience internationale sur les effets nocifs des produits pharmaceutiques qui pénètrent dans l'environnement avec l'objectif d'influencer les comportements relatifs à la prescription, l'utilisation et l'élimination (ex : dissuader l'élimination de médicaments inutilisés dans les toilettes).

□ Conseils scientifiques

Fournir des informations mises à jour et un soutien aux décideurs, par ex. en créant un réseau international de scientifiques et de gestionnaires des risques pour faciliter l'échange des informations, et en exigeant la production d'un rapport sur l'état des connaissances scientifiques auprès du Programme international sur la sécurité chimique (IPCS).

□ Système de classification et d'étiquetage

Fournir des informations sur les produits pharmaceutiques inoffensifs pour l'environnement afin de guider la passation des marchés, la prescription, l'achat et les comportements d'utilisation en cas de disponibilité de médicaments alternatifs d'efficacité comparable.

C. Gouvernance : renforcement des institutions, de l'application de la loi et des politiques

□ Coordination et synergies

Améliorer la coordination et réaliser des synergies entre les initiatives en cours sur le plan international, régional et national (ex : le Programme commun des Nations Unies pour les approvisionnements écologiques dans le secteur de la santé, le programme WHO sur la qualité et la sécurité des médicaments, les initiatives appropriées de la SAICM telles que la stratégie EDC, et aussi les autres initiatives nationales et régionales).

□ Consultation de l'industrie

Promouvoir la participation et responsabilité de l'industrie.

□ Normes environnementales

Poser des limites/seuils pour les produits pharmaceutiques aux effets écotoxicologiques dans les eaux de surface.

D. Accroître le renforcement des capacités et la coopération technique

□ Renforcement des capacités

Mettre en œuvre des activités de renforcement des capacités et une coopération technique pour soutenir les pays en développement et les pays aux économies en transition.

□ Surveillance et analyses

Établir des campagnes de surveillance, des protocoles normalisés et des capacités analytiques pour mesurer les produits pharmaceutiques dans les matrices environnementales à des concentrations pertinentes.

E. Trafic illégal à l'échelle internationale

□ Intervention en cas de trafic illégal

Retrait du marché des produits pharmaceutiques de qualité inférieure, fallacieux, faussement étiquetés, falsifiés ou contrefaits.

7. Références

- Allen H, Donato J, Wang H, Cloud-Hansen K, Davies J, Handelsman J (2010): Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments. *Nat. Rev. Microbiol.* 8, 251-259.
- Brodin T, Fick J, Johnsson M, Klaminder J. (2013): Dilute Concentrations of a Psychiatric Drug Alter Behaviour of Fish from Natural Populations. *Science* 339, 418-815.
- Carter LJ, Harris E, Williams M, Ryan JJ, Kookana RS, Boxall ABA. (2014): Fate and uptake of pharmaceuticals in soil plant systems. *J. Agr. Food Chem.* 62, 816-825
- Ebert I, Bachmann J, Kühnen U, Küster A, Kussatz C, Maletzki D, Schlüter C. (2011): Toxicity of the fluoroquinolone antibiotics enrofloxacin and ciprofloxacin to photoautotrophic aquatic organisms. *Environ. Toxicol. Chem.* 30, 2786-2792.
- EC (2001a): Directive 2001/82/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to veterinary medicinal products.
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-5/dir_2001_82/dir_2001_82_en.pdf
- EC (2001b): Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf
- Fick J, Söderström H, Lindberg RH, Chau P, Tysklind M, Larsson DGJ (2009): Contamination of surface, ground, and drinking water from pharmaceutical production. *Environ. Toxicol. Chem.* 28, 2522-2527.
- Foster HR, Burton GA, Basu N, Werner EE (2010): Chronic exposure to fluoxetine (Prozac) causes developmental delays in *Rana pipiens* larvae. *Environ. Toxicol. Chem.* 29, 2845-2850.
- Forsberg K, Reyes A, Wang B, Selleck E, Sommer M, Dantas G (2012) The shared antibiotic resistome of soil bacteria and human pathogens. *Science* 337, 1107-11110.
- Hughes SR, Kay P, Brown LE (2012): Global Synthesis and Critical Evaluation of Pharmaceutical Data Sets Collected from River Systems. *Environ. Sci. Technol.* 47, 661-677.
- IWW (2014): Pharmaceuticals in the environment: Occurrence, effects, and options for action. Research project funded by the German Federal Environment Agency (UBA) within the Environmental Research Plan No. 3712 65408.
<http://www.pharmaceuticals-in-the-environment.org>
- Kidd KA, Mills KH, Palace VP, Evans RE, Lazorchak JM, Flick RW (2007): Collapse of a fish population after exposure to synthetic estrogen. *P. Natl. Acad. Sci. USA* 104, 8897-8901.
- Larsson DGJ, de Pedro C, Paxeus N (2007): Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals. *J. Hazard. Mater.* 148, 751-755.
- Liebig M, Fernandez AA, Blübaum-Gronau E, Boxall A, Brinke M, Carbonell G, Egeler P, Fenner K, Fernandez C, Fink G, Garric J, Halling-Sørensen B, Knacker T, Krogh KA, Küster A, Löffler D, Ángel M, Cots P, Pope L, Prasse C, Römbke J, Rönnefahrt I, Schneider MK, Schweitzer N, Tarazona JV, Ternes TA, Traunspurger W, Wehrhan A, Duisy K (2010): Environmental risk assessment of ivermectin: A case study. *Integr. Environ. Assess. Manag.* 6, 567-587.
- Michelini LA, Reichel RB, Werner WC, Ghisi RA, Thiele-Bruhn S (2012): Sulfadiazine uptake and effects on *salix fragilis* L. and *zea mays* L. plants. *Water Air Soil Poll.* 223, 5243-5257.
- Oaks JL, Gilbert M, Virani MZ, Watson RT, Meteyer CU, Rideout BA, Shivaprasad HL, Ahmed S, Chaudry MJI, Arshad M, Mahmood S, Ali A, Khan AA (2004): Diclofenac residues as the cause of population decline of vultures in Pakistan. *Nature* 427, 630-633.
- Triebstorn R, Casper H, Scheil V, Schwaiger J (2007): Ultrastructural effects of pharmaceuticals (carbamacepine, clofibrac acid, metoprolol, diclofenac) in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) and common carp (*Cyprinus carpio*). *Anal. Bioanal. Chem.* 387, 1405-1416.
- UNEP & WHO (2013): State of the science of endocrine disrupting chemicals 2012.
<http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>
- WHO (2012): Pharmaceuticals in drinking-water.
http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/2012/pharmaceuticals/en/
- WHO (2014): Antimicrobial Resistance. Global Report on Surveillance.
<http://www.who.int/drugresistance/en/>
- www.pharmaceuticals-in-the-environment.org