

IMPACT ENVIRONNEMENTAL DES MÉDICAMENTS ET PISTES POUR UNE UTILISATION PLUS ÉCORESPONSABLE

WÉRY E (1), GASPAR A (1), LOUIS F (1, 2), CHABALLE C (1), ZIEMONS E (3), PHILIPPE G (1)

RÉSUMÉ : L'impact environnemental des médicaments s'évalue à leur empreinte carbone tout au long de leur cycle de vie, et à leur toxicité envers les écosystèmes lorsqu'ils sont déversés dans la nature. Les progrès technologiques dans l'industrie pharmaceutique contribuent à réduire peu à peu les émissions de gaz à effet de serre. La présence de résidus médicamenteux dans les eaux, les sols et l'air s'explique, notamment, par des relargages industriels, une élimination inappropriée des médicaments périmés ou non utilisés et l'excrétion de molécules actives ou métabolites dans les urines et fèces des patients, car le traitement par les stations d'épuration demeure incomplet. L'impact réel de résidus pharmaceutiques dans l'environnement reste partiellement méconnu. Pour contrer cette écotoxicité, le développement de principes actifs plus verts et un meilleur traitement des eaux usées sont explorés. Les prescripteurs et consommateurs peuvent aussi tendre vers un usage plus écoresponsable des médicaments. Cet article vise à sensibiliser à ces préoccupations environnementales et envisage des pistes pour une utilisation plus écologique des médicaments de médecine humaine.

MOTS-CLÉS : Médicaments - Écotoxicité - Empreinte carbone - Industrie pharmaceutique

ENVIRONMENTAL IMPACT OF MEDICINES AND APPROACHES FOR MORE ECO RESPONSIBLE USE

SUMMARY : The environmental impact of pharmaceuticals mainly stems from their carbon footprint across the life cycle and their ecotoxicity once released into ecosystems. Technological advances in the pharmaceutical industry are gradually lowering greenhouse gas emissions. Drug residues found in water, soil, and air arise mainly from industrial discharges, improper disposal of expired or unused medicines and the excretion of active compounds or metabolites, as wastewater treatment remains incomplete. The actual impact of pharmaceutical residues in the environment is still partly unknown. To mitigate ecotoxicity, the development of greener active pharmaceutical ingredients and improved wastewater treatment are being explored. Prescribers and users can also adopt more environmentally responsible practices. This article aims to raise awareness of these environmental concerns and outline pathways toward more sustainable medication use.

KEYWORDS : Medicines - Ecotoxicity - Carbon footprint - Pharmaceutical industry

INTRODUCTION

Dans les années 1960, la très médiatisée affaire du Softenon® (thalidomide) - antinauséeux administré à des femmes enceintes, qui s'est révélé hautement tératogène - a mené à une prise de conscience collective de la toxicité potentielle des médicaments. Ce drame a contribué à renforcer drastiquement les contrôles effectués, en phases préclinique et clinique, par l'industrie pharmaceutique et à organiser un système de pharmacovigilance performant (1). Du côté des consommateurs, les médicaments furent utilisés plus prudemment, avec une attention portée à leur balance bénéfices/risques.

Depuis le début de ce siècle, l'attention est maintenant déplacée sur l'impact environnemental des médicaments, et les conséquences qui en découlent pour la santé : l'approche

One Health reconnaît l'interconnexion entre santé humaine, santé animale et écosystèmes. La problématique de la résistance aux antimicrobiens (RAM), en particulier aux antibiotiques, s'envisage typiquement dans une perspective *One Health* et constitue un défi majeur pour les soins de santé (2), sachant que la production annuelle mondiale d'antibiotiques avoisine les 200.000 tonnes (3). Sans que cela n'explique la totalité du phénomène, la présence dans l'environnement de résidus médicamenteux (antibiotiques, antiparasitaires) est susceptible d'exercer une pression de sélection favorisant l'émergence de résistances (3).

Outre la problématique de la RAM qui ne sera pas développée davantage dans cet article - nous renvoyons le lecteur intéressé à un autre article publié dans ce numéro (4), l'impact environnemental des médicaments est multiple. Il est le plus souvent évalué au regard de deux composantes : d'une part, l'empreinte carbone associée à chaque étape du cycle de vie des médicaments et, d'autre part, l'écotoxicité induite par la libération de micropolluants pharmaceutiques dans l'environnement. En réalité, la pollution médicamenteuse, au sens large, constitue un problème systémique, impactant au moins 12 des 17 «Objectifs de Développement Durable définis par les Nations Unies» pour atteindre, à l'horizon 2030, un avenir meilleur et plus durable pour tous (5).

(1) Département de Pharmacie, Centre Interdisciplinaire de Recherche sur le Médicament (CIRM), Pratiques officielles et soins pharmaceutiques, ULiège, Belgique.

(2) Service de Pneumologie - Allergologie, CHU Liège, Belgique.

(3) Département de Pharmacie, Centre Interdisciplinaire de Recherche sur le Médicament (CIRM), Chimie analytique verte pharmaceutique, ULiège, Belgique.

Au vu de la consommation croissante de médicaments liée au vieillissement de la population, de plus en plus polymédiquée pour des maladies chroniques, ainsi qu'à un meilleur accès aux médicaments dans les pays émergents, leur impact environnemental ne peut plus être ignoré (5).

Cet article a pour objectif d'attirer l'attention sur l'impact environnemental des médicaments, tout au long de leur cycle de vie, et de proposer quelques pistes pour un recours écoresponsable aux médicaments de médecine humaine, que ce soit en tant que prescripteur ou consommateur, tout en soulignant les avancées industrielles et réglementaires en la matière.

EMPREINTE CARBONE ET PRÉOCCUPATIONS ENVIRONNEMENTALES ASSOCIÉES À CHAQUE ÉTAPE DU CYCLE DE VIE DU MÉDICAMENT

L'empreinte carbone, reflétant l'impact d'une entité (par exemple, une industrie pharmaceutique) ou d'un produit (par exemple, un médicament) sur le changement climatique, équivaut à la somme des émissions de gaz à effet de serre (GES), calculées en équivalents de dioxyde de carbone (CO₂e), tout au long de la chaîne d'approvisionnement (6). Dans le cas d'un médicament, cette dernière inclut l'extraction et la production des matières premières, la fabrication et le conditionnement du produit, le transport et la logistique, le stockage et la distribution, la dispensation au patient et la fin de vie. Les émissions sont réparties en trois périmètres ou «scopes», incluant les émissions directes (scope 1), les émissions indirectes, à savoir celles associées à l'énergie importée générée hors site (scope 2) et toutes les autres émissions indirectes en amont et en aval (scope 3) (7).

Les soins de santé sont responsables en moyenne de 4 à 5 % des émissions mondiales de GES (6, 7). Le scope 3 concentre 50 à 75 % des émissions, avec une contribution majeure des dispositifs médicaux et des médicaments (6). Ces derniers sont estimés responsables de 8 à 25 % des émissions totales de GES du secteur des soins de santé (8).

L'analyse du cycle de vie («*Life Cycle Assessment*» ou LCA) d'un médicament (7) permet d'évaluer son empreinte carbone, et de manière plus extensive, son impact environnemental, tout au long des étapes qu'il traverse, de sa conception à sa fin de vie. Si les phases de production et de distribution sont les plus génératrices d'émissions de GES (6), chaque étape

du cycle de vie du médicament contribue à son impact environnemental, non seulement par son empreinte carbone, mais encore par la consommation de ressources, notamment d'eau, ou la production de déchets; à noter que ces derniers postes sont moins souvent pris en compte dans l'analyse des risques (8). Enfin, la contamination de l'environnement par des micropolluants pharmaceutiques, essentiellement au moment de l'utilisation des médicaments, mais aussi lors de leur production industrielle et leur destruction, constitue un défi majeur (9).

IMPACT ASSOCIÉ À LA PHASE INDUSTRIELLE

Le secteur industriel pharmaceutique a été pointé du doigt comme plus polluant que l'industrie automobile, sur la base de ses émissions de scopes 1 et 2, et accusé de *greenwashing* (10). Les engagements climatiques sont maintenant devenus la norme, si bien que les industries visent à améliorer leurs performances environnementales (11). Le secteur conserve toutefois un impact climatique important.

Outre les émissions propres à toute entreprise (chauffage, éclairage, transport du personnel, etc.), le secteur pharmaceutique a une empreinte qui lui est spécifique : la production des principes actifs («*Active Pharmaceutical Ingredients*» ou APIs) et la fabrication des médicaments sont associées à une forte consommation de ressources et d'énergie, tout en générant des quantités importantes de déchets, des émissions de solvants, etc. (12). La production des excipients, l'emballage et la distribution des médicaments contribuent également, mais de façon moindre, à leur empreinte carbone.

Alors que la production d'excipients, la fabrication des médicaments et le packaging sont réalisés pour 68 % en Europe, la production des APIs est réalisée majoritairement en Inde et en Chine (64 % de la production d'APIs en volume) (12). Cette délocalisation de la production en Asie entraîne, notamment, des émissions de GES liées au transport international, mais également des préoccupations quant au relargage d'APIs par les industries dans l'environnement (8), dans des zones de la planète où les contraintes environnementales sont moindres. Des rejets massifs ont été documentés, menant à des concentrations en certains APIs supérieures au milligramme par litre dans les effluents de sites industriels (13).

Actuellement, l'industrie pharmaceutique n'est pas contrainte à une transparence complète des données «LCI», acronyme de «*Life Cycle Inventory*» (inventaire du cycle de vie), consistant en un bilan exhaustif de tous les

flux. De nombreuses données sont souvent manquantes, partielles ou sous-estimées (8). Certains postes, principalement associés au scope 3, ne sont parfois pas pris en compte (10), comme la production délocalisée des APIs (12). L'empreinte carbone réelle d'une spécialité donnée reste, de ce fait, complexe à établir. Sur la base de modèles, l'empreinte carbone moyenne d'une boîte de médicament est estimée à 8,47 kg CO₂e, avec une grande variabilité d'un médicament à l'autre (12).

IMPACT ASSOCIÉ À LA DÉLIVRANCE ET L'UTILISATION DES MÉDICAMENTS

Les phases de délivrance et d'utilisation des médicaments contribuent généralement moins à l'empreinte carbone que les phases précédentes.

En ambulatoire, il faut prendre en compte les émissions liées au fonctionnement des pharmacies ouvertes au public, y compris le déplacement des travailleurs et des patients jusqu'à celles-ci, les livraisons par les grossistes-répartiteurs, etc. Des préoccupations semblables se posent au niveau hospitalier, qui sont à replacer dans le cadre plus global de l'empreinte générée par l'entité hospitalière.

Le «potentiel de réchauffement global» (PRG) mesure la contribution d'un GES anthropique au réchauffement climatique par rapport au CO₂ (PRG = 1) (13). Deux classes de médicaments génèrent une empreinte carbone plus importante lors de leur utilisation que lors de leur production, en raison du PRG important des gaz libérés lors de leur usage : d'une part, les gaz anesthésiants, tels que le protoxyde d'azote et le desflurane, peu à peu remplacés dans les hôpitaux (6) et, d'autre part, les aérosols-doseurs pressurisés («*pressurized Metered Dose Inhalers*» ou pMDIs) utilisés dans le traitement de maladies respiratoires.

En ce qui concerne les dispositifs d'inhalation, les pMDIs sont, depuis un moment, dans le collimateur en raison de leurs gaz propulseurs (14). L'industrie a d'abord remplacé les chlorofluorocarbures (CFC), néfastes pour la couche d'ozone, par des hydrofluoroalcanes (HFA). Parmi les HFA, le HFA-227ea (PRG = 3.350) et le HFA-134a (PRG = 1.300) sont maintenant en cours de substitution par le HFA152a (PRG = 138) et le HFO1234ze (PRG <1). Le recours à des dispositifs à libération mécanique dépourvus de gaz comme les inhalateurs à poudre sèche («*Dry Powder Inhalers*» ou DPIs), qui ont une empreinte carbone 25 fois inférieure, et les brumisats («*soft mist inhalers*»), est aussi encouragé depuis quelques années, tant qu'il

n'entraîne pas un défaut d'adhésion thérapeutique du patient. En effet, si l'on considère l'empreinte carbone d'un séjour hospitalier qui pourrait découler d'une incapacité du patient à utiliser correctement un DPI (dispositif nécessitant une capacité inspiratoire suffisante), le gain associé à cette substitution peut paraître négligeable (15).

La phase d'utilisation est aussi associée à la génération de déchets provenant du conditionnement et de l'emballage des médicaments, en particulier les blisters en plastique (PVC) et aluminium (5), qui ne bénéficient pas encore d'une filière de recyclage. Les préoccupations actuelles portent aussi sur le plastique des dispositifs d'inhalation, toutes classes confondues, mentionnés précédemment, et l'absence de recyclage spécifique (15). Les dispositifs à usage unique (comme les dispositifs unidoses) génèrent également plus de déchets.

Le plus grand défi actuel associé à l'utilisation des médicaments provient néanmoins de l'élimination des APIs et, dans une moindre mesure des excipients. Approximativement 3.000 APIs sont utilisés comme médicaments (16). L'une des sources de contamination de l'environnement vient de l'élimination inadéquate des médicaments périmés ou non utilisés (MPNU), jetés aux toilettes, à l'évier ou avec les ordures ménagères (8). En outre, certains conditionnements renferment encore une certaine quantité d'API, même après une utilisation complète. C'est le cas des inhalateurs, des patchs, des formes semi-solides (tubes de gel, crème, etc.) et liquides (stylos injectables, etc.), susceptibles de contaminer l'environnement en cas d'élimination inappropriée.

Toutefois, la principale source vient de l'excrétion par les patients, via l'urine et les fèces, des APIs et de leurs métabolites éventuels (9). Cela concerne à la fois la filière animale, au sein de laquelle le purin et le lisier issus d'animaux traités, répandus sur les champs, sont une source de contamination des sols et des eaux, et la médecine humaine, via les eaux usées des toilettes, notamment celles issues des hôpitaux, particulièrement concentrées en APIs (5, 9). Actuellement, le traitement effectué par les stations d'épuration (STEP) demeure incomplet, ce qui conduit à retrouver des traces de médicaments dans leurs effluents. Ceux-ci rejoignent ensuite les eaux de surface, engendrant la présence de micropolluants pharmaceutiques dans l'environnement (5, 16).

FOCUS SUR L'ÉCOTOXICITÉ DES MÉDICAMENTS

L'écotoxicité est définie par l'Académie française de pharmacie comme la «*capacité d'une substance, d'une formulation ou d'un procédé à provoquer, à court ou long terme, des effets nocifs et/ou des déséquilibres pour les espèces vivantes, les écosystèmes, les processus écologiques fondamentaux*» (17).

Il est démontré que la présence de résidus médicamenteux dans l'environnement porte atteinte à la biodiversité. Ceci a été mis en évidence à la suite du déclin massif, proche de l'extinction, des populations de plusieurs espèces de vautours, sur le sous-continent indien, depuis les années 1990. La mort de ces animaux charognards a été attribuée à une défaillance rénale aiguë causée par la consommation de carcasses de bovins traités par du diclofénac. L'interdiction de l'utilisation vétérinaire de cet anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) a permis de stabiliser la situation (18).

Plus globalement, la présence de micropolluants pharmaceutiques dans l'environnement est fortement préoccupante à l'échelle planétaire. Plusieurs classes ont été détectées à la fois dans les eaux, les sols et l'air : les antibiotiques, les analgésiques, les AINS, les antidépresseurs, les anticancéreux, et les hormones (9). Comme déjà évoqué plus haut, cette présence est imputable à différentes sources, incluant les rejets industriels, le dépôt en décharge des déchets, l'excrétion humaine, l'utilisation de médicaments dans les élevages et les piscicultures, les pratiques agricoles, l'utilisation d'eaux contaminées pour l'irrigation (9).

Des traces de ces micropolluants émergents sont retrouvées à tous les niveaux aquatiques (à des concentrations comprises entre quelques nanogrammes et quelques microgrammes par litre) : effluents des STEP, eaux de surface, eaux marines, eaux souterraines et même eau potable (3, 18). Une étude menée à l'échelle mondiale a recherché la présence de 61 APIs dans 258 rivières réparties sur tous les continents (19). Hormis dans quelques endroits très éloignés de la civilisation moderne, des traces d'API ont été retrouvées dans tous les cours d'eau étudiés. Quarante-cinq APIs ont été détectés en Europe. Les échantillons les plus contaminés provenaient d'Afrique et d'Asie, avec la plus haute concentration identifiée au Pakistan. Les APIs les plus fréquemment détectés ont été la carbamazépine et la metformine. Les concentrations les plus importantes concernaient le paracétamol, la metformine, la fexofénadine, le sulfamé-

thoxazole, le métronidazole et la gabapentine. À proximité des STEP, les concentrations en composés pharmacologiquement actifs dans le milieu aquatique peuvent atteindre des niveaux de l'ordre du microgramme par litre, constituant une réelle menace pour les écosystèmes.

Un autre problème associé aux STEP réside dans la valorisation agricole des boues d'épuration, sous forme d'épandage, contribuant à augmenter la présence de micropolluants pharmaceutiques dans les sols (5, 9, 20). L'épuration des eaux usées requiert de nouvelles solutions technologiques pour éliminer ces micropolluants émergents, qui échappent au traitement ordinaire en raison de leurs caractéristiques physicochimiques et leur complexité structurale moléculaire (3). Des procédés avancés prometteurs existent mais demandent à être développés à grande échelle et à des coûts raisonnables (16, 21). Il faut aussi prendre en compte les contextes de pays à faibles revenus où l'accès à des installations sanitaires de base demeure insuffisant, et *a fortiori* le traitement des eaux usées (3, 5).

Les effets écotoxicologiques de la présence de produits pharmaceutiques, et plus largement d'hygiène personnelle («*Pharmaceuticals and Personal Care Products*» ou PPCPs), dans l'environnement ont fait l'objet de plusieurs revues de littérature récentes (3, 9, 20-22).

Globalement, toute la vie aquatique est affectée par la présence de résidus pharmaceutiques, même à des concentrations faibles, de l'ordre du nanogramme par litre, largement inférieures aux concentrations plasmatiques retrouvées chez l'homme ou l'animal. Il faut, en effet, prendre en compte leur persistance dans l'environnement et leur bioaccumulation. Si certaines substances sont rapidement dégradées (biodégradation par les micro-organismes, hydrolyse, photolyse...), d'autres, comme le sulfaméthoxazole, les tétracyclines et les fluoroquinolones, persistent plusieurs mois dans l'environnement en raison de leurs propriétés physico-chimiques (stabilité, hydrophobicité, capacité d'adsorption aux sédiments...) (3). Rejetés dans le milieu aquatique, les résidus de médicaments sont bioaccumulés par les algues, elles-mêmes consommées par le zooplancton, et sont ainsi susceptibles d'atteindre toute la chaîne trophique aquatique (16).

Des effets de perturbation endocrinienne sont particulièrement visibles chez les poissons, avec la féminisation de poissons mâles et une moindre reproduction lors de l'exposition à des hormones contraceptives comme le 17 α -éthinyloestradiol (23). Des changements de comportement ont aussi été observés, avec des

poissons moins conscients des risques et plus vulnérables aux prédateurs après exposition à la fluoxétine (23). Outre les poissons, de nombreuses autres espèces sont impactées par la toxicité des PPCPs : effets génotoxiques et mortalité chez les mollusques, perturbation de la photosynthèse chez les algues, etc. Pour de plus amples détails, le lecteur est invité à consulter les articles de revue précités (20, 22). L'impact des PPCPs au niveau des insectes est également à l'étude, avec notamment des effets au niveau de la reproduction, de la croissance, de la locomotion et un déséquilibre du microbiote intestinal (24).

Présents également dans les sols et les sédiments, ces contaminants altèrent les communautés microbiennes du sol, entravent la croissance des végétaux avec un impact potentiel sur le rendement des cultures, sont absorbés par les racines, en particulier celles des légumes à feuilles, et se retrouvent dans la chaîne alimentaire (9). Une bioaccumulation pourrait avoir lieu chez les carnivores se nourrissant d'herbivores, avec un impact majoré chez les animaux prédateurs (9). En outre, le rejet dans l'environnement de substances antibiotiques contribue à amplifier le phénomène de RAM (20). Des gènes de résistance apparaissent chez les micro-organismes environnementaux, en particulier dans les eaux en aval des STEP, avec un risque de transmission aux bactéries pathogènes.

Au niveau de la santé humaine, les traces de médicaments dans l'environnement, rendues plus facilement détectables avec le progrès des techniques analytiques, semblent *a priori* constituer un risque de toxicité aiguë négligeable (16). En revanche, les effets à long terme d'une exposition chronique via les traces présentes dans les eaux de boisson et l'eau du robinet, mais aussi dans l'air et les végétaux, restent méconnus et constituent une réelle préoccupation (3, 9).

Au-delà de l'écotoxicité propre à un API donné sur une espèce donnée, les recherches plus récentes portent aussi sur les effets à long terme, dans les milieux aquatiques, de mélanges de produits pharmaceutiques et d'hygiène personnelle (PPCP *mixtures*) dont la composition n'est pas nécessairement connue. Ces mélanges semblent cumuler les effets toxiques de leurs composants, mais aussi induire des synergies ou interactions délétères. Les données d'écotoxicité et d'exposition pour les mélanges de PPCPs restent très lacunaires (25).

CONCEPT DE HAZARD SCORE

Les médicaments les plus problématiques en termes d'écotoxicité sont, d'une part, ceux

qui sont les plus persistants et/ou ont les effets toxiques les plus marqués comme les hormones, les anticancéreux, les antibiotiques et, d'autre part ceux qui sont les plus massivement utilisés comme les analgésiques et antipyrétiques, ou les antidépresseurs. Les composés qualifiés de pseudo-persistants sont ceux qui sont en soi dégradables, mais dont les émissions continues mènent à une présence constante dans l'environnement (26).

Des tentatives de classement des médicaments en fonction de leur écotoxicité ont vu le jour sur la base de leurs propriétés physico-chimiques influençant leur comportement dans l'environnement aquatique. C'est, notamment, le cas en Suède avec le *Hazard score* (anciennement classification PBT), indice attribuant une note de 0 à 9 à chaque molécule sur la base de trois critères : la *Persistance* (P) de 0 à 3 (capacité à résister à la dégradation dans le milieu aquatique), la *Bioaccumulation* (B) de 0 à 3 (accumulation dans les tissus adipeux des organismes aquatiques) et la *Toxicité* (T) de 0 à 3 (potentiel d'empoisonnement des organismes aquatiques) (27, 28). Ce score est calculé à partir de la structure chimique de l'API et tient compte de la concentration prévisible de la molécule dans le système de traitement des eaux suédoises, ce qui n'est pas extrapolable à d'autres pays. Un site internet (janusinfo.se) permet d'obtenir les *Hazard scores* de l'ensemble des médicaments référencés (27). Les produits tels que les vitamines, électrolytes, protéines, glucides, lipides sont considérés comme sans risque environnemental et n'y figurent pas. Il en est de même des plantes médicinales.

L'écotoxicité n'est pas un effet de classe : des molécules d'une même famille pharmacologique peuvent avoir des propriétés physico-chimiques différentes. Ainsi, le *Hazard score* de la rosuvastatine est de 2 tandis que celui de la pravastatine est de 4; le bisoprolol a un score de 3 tandis que le carvedilol et le labétalol ont un score de 6; l'ibuprofène a un score de 2 tandis que le naproxène a un score de 5 (27).

AXES D'ACTION

LES MESURES ENVIRONNEMENTALES PRISES PAR LE SECTEUR PHARMACEUTIQUE ET LES AUTORITÉS DE CONTRÔLE

Le secteur pharmaceutique est incité, mais non totalement contraint, à s'engager dans des démarches plus vertueuses pour l'environnement. Plusieurs stratégies sont mises en place

(10) : usage d'énergies renouvelables tout au long du cycle de vie, amélioration de l'efficacité énergétique, méthodes moins polluantes au niveau de la synthèse et du contrôle de la qualité des médicaments (chimie verte), *sourcing* durable de l'eau et des matières premières, réduction et recyclage des déchets, etc.

En termes d'écotoxicité, l'industrie tente de développer des API «plus verts» (*greener APIs*), en prenant en compte, lors du design de nouvelles molécules, les paramètres P, B et T évoqués plus haut ainsi qu'un quatrième : la *Mobilité* (M), à savoir la capacité de diffusion de la molécule dans l'environnement au sein des différents compartiments (eaux de surface, sol, eaux souterraines...) (26).

Les médicaments et excipients échappent *grosso modo* à la réglementation européenne REACH sur les substances chimiques s'ils sont enregistrés au niveau de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) (5). Depuis 2006, les industries doivent soumettre une évaluation du risque environnemental («*Environmental Risk Assessment*» ou ERA) lors de la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) de nouveaux médicaments auprès de l'EMA (5). L'évaluation du risque est basée sur le calcul par le fabricant des rejets prévisibles dans l'environnement (PEC, «*Predicted Environmental Concentration*»). Toutefois, l'ERA ne constitue pas, à l'heure actuelle, un motif de refus d'AMM et n'est pas public (29). En parallèle, la directive 2013/39/UE a établi une liste de vigilance («*watch list*»), régulièrement mise à jour, visant à surveiller la présence de substances, notamment quelques APIs, dans les eaux de surface (5, 29). Néanmoins, à ce jour, il n'existe pas, au niveau européen, de système d'écopharmacovigilance pleinement structuré et harmonisé, à l'instar du système de pharmacovigilance actuel, qui couvrirait de manière intégrée l'ensemble des risques environnementaux tout au long du cycle de vie du médicament.

DES PISTES POUR LES PRESCRIPTEURS

Pour les soignants, s'intégrer dans une approche d'écoconception des soins implique, notamment, la prescription écoresponsable de médicaments, ou «éco-prescription» (28). Cet aspect est développé dans un autre article de ce numéro concernant les soins primaires (30). À noter que cette notion est à différencier de la «*green prescription*» (prescription de nature) incitant le patient à passer plus de temps dans la nature (31).

L'éco-prescription consiste d'abord à «moins prescrire» et à favoriser la déprescription via des

processus de sevrage (30). Ensuite, à «mieux prescrire», c'est-à-dire à prendre en compte à la fois la rationalité de l'usage des médicaments (respect des guidelines) et leur impact écologique (empreinte carbone, écotoxicité, et déchets générés) (6, 28).

Promouvoir une bonne hygiène de vie contribue à diminuer l'empreinte carbone des soins et l'incidence de pathologies nécessitant un traitement (7). En particulier, l'arrêt du tabagisme est bénéfique tant pour la santé du patient que pour l'environnement, sachant que le tabac génère une empreinte carbone équivalant à 0,16 % des émissions planétaires (15).

Dans une perspective de décarbonation, des choix peuvent être effectués en faveur d'APIs ou de dispositifs ayant un impact moindre. Même s'il semble exister de grandes disparités entre les médicaments sur le plan de leur empreinte carbone, vu le manque de transparence des firmes, il demeure complexe de définir les choix optimaux sur la base des LCA disponibles. Une start-up française, ECOVAMED, proposant aux industries une analyse de leur empreinte carbone, a développé une base de données publique de l'empreinte carbone de médicaments oraux et injectables, accessible gratuitement aux médecins et pharmaciens hospitaliers via leur site internet (32).

Les médicaments sous forme orale sèche (comprimés, capsules ou sachets) ont une empreinte moindre par rapport aux formes injectables ou aux solutions buvables. Ainsi, prescrire un comprimé de 1 g de paracétamol (38 g CO₂e) est préférable à une administration intraveineuse (310 à 628 g CO₂e selon le produit), pour autant que la voie orale convienne au patient (28).

L'empreinte est également diminuée si l'on opte, au sein d'une même classe thérapeutique, pour des molécules aux doses définies journalières (DDJ) les plus faibles, *a fortiori* si la différence de DDJ est importante. C'est, par exemple, le cas pour le candésartan 8 mg *versus* l'irbésartan 150 mg. Si cela est indiqué pour le patient, il est aussi préférable de privilégier des schémas posologiques avec un minimum d'unités à absorber par jour (formes à libération prolongée, spécialités combinant plusieurs APIs) (28).

Dans le traitement de l'asthme, de nombreux patients privilégient leur traitement de crise à base de bronchodilatateur (dont l'effet est immédiatement perceptible) à leur traitement de fond par corticostéroïdes inhalés (CSI), pourtant nécessaire pour leur santé. Ceci a aussi un impact négatif sur l'environnement, sachant

que les bronchodilatateurs comme le salbutamol et les anticholinergiques sont fréquemment dispensés sous la forme de pMDI. Les normes GINA («*Global Initiative for Asthma*») 2025 préconisent d'utiliser une forme combinée de formotérol et d'un CSI, qui peut à la fois être utilisée en traitement de crise et en traitement de fond. Ces formes combinées sont le plus souvent formulées sous forme de DPIs à impact carbone moindre, et génèrent moins de déchets plastiques puisque les deux APIs sont regroupés en un seul dispositif d'inhalation (15).

DU CÔTÉ DES UTILISATEURS ET DES PHARMACIENS

Une attitude écoresponsable face aux médicaments est possible aussi du côté des utilisateurs, même si la problématique de l'impact environnemental des médicaments peut être complexe à appréhender, *a fortiori* pour des patients à faible niveau de littératie. Une première démarche peut consister à adhérer aux mesures de prévention et de promotion de la santé. Des mesures comme le lavage des mains, l'usage de préservatif, la vaccination, etc., et le respect de conseils hygiéno-diététiques, notamment diffusés par les professionnels de santé de première ligne, devraient permettre de limiter le recours aux médicaments par un meilleur état de santé (29).

En l'absence d'un diagnostic, l'automédication écoresponsable peut consister à privilégier, en première intention, des solutions non médicamenteuses validées (recours aux approches psychologiques, à la kinésithérapie, modifications alimentaires, etc.) ou des médicaments de phytothérapie dont l'écotoxicité est considérée comme négligeable. Il n'est pas question ici de se réfugier dans des approches pour lesquelles les preuves scientifiques sont manquantes (homéopathie, etc.), mais bien d'envisager des approches non médicamenteuses conformes à l'*Evidence-Based Medicine*.

Lorsque la prise d'un médicament semble indispensable, les pharmaciens sont encore fort démunis pour orienter les patients ou les prescripteurs vers des médicaments moins polluants. L'écosubstitution pourrait, néanmoins, devenir une fonction du pharmacien (28) selon l'évolution des connaissances et la transparence de l'industrie pharmaceutique sur les aspects environnementaux. Les pharmaciens peuvent néanmoins déjà encourager les patients à une adhésion thérapeutique optimale afin d'éviter une aggravation des pathologies chroniques nécessitant des soins supplémentaires et le recours à des médicaments de

seconde intention. En particulier dans le traitement de l'asthme, comme évoqué précédemment, l'adhésion du patient au traitement de fond par CSI pourrait limiter le recours à des bronchodilatateurs de secours pressurisés. Les séances d'éducation thérapeutique, sous forme d'entretien d'accompagnement de bon usage des médicaments, sont conçues pour soutenir le patient en vue d'une meilleure adhésion. Un projet de recherche pour évaluer la faisabilité d'intégrer une composante environnementale pour le traitement de l'asthme, tel que financé par l'INAMI, est en cours à l'Université de Liège.

Les campagnes de sensibilisation relatives à l'usage raisonné des antibiotiques devraient aussi retenir l'attention de tous les utilisateurs afin de contrer le problème de la RAM (4).

L'utilisateur peut également agir au niveau de l'élimination des MPNU. En Belgique, les MPNU doivent être rapportés (débarrassés de leur emballage en carton et de leur notice) dans les officines ouvertes au public, qui en assurent la collecte dans des conteneurs en carton dédiés. Les grossistes-répartiteurs acheminent ensuite les conteneurs remplis vers un centre d'incinération habilitée à leur destruction, avec valorisation des déchets en énergie ou en chaleur. Les coûts sont supportés par l'ensemble du secteur pharmaceutique. Si le réflexe de rapporter les formes solides à l'officine semble adopté par une grande partie du public belge, il est utile de rappeler qu'il faut éviter de jeter à l'évier ou aux toilettes les restes de médicaments liquides ou semi-solides (crèmes, gels).

Pour éviter le gaspillage, utiliser les médicaments au-delà de leur date de péremption ou les redistribuer aux plus démunis via un circuit parallèle sont des pistes étudiées. À l'heure actuelle, ces pratiques posent la question de l'usage efficace et sécurisé des médicaments car les critères de qualité (stabilité des APIs, intégrité de la forme galénique, qualité microbiologique, absence de produits de dégradation, etc.) ne sont pas garantis au-delà de la durée des tests réalisés par l'industrie (33) ou dans des conditions de conservation inconnues au-delà de la porte de la pharmacie.

CONCLUSION

Le secteur pharmaceutique a pu surmonter, il y a une soixantaine d'années, le séisme engendré par l'affaire du Softenon® en renforçant la réglementation, les contrôles et la culture de sécurité au sein des industries, sous la pres-

sion notamment du public dont la confiance dans les médicaments avait été ébranlée.

Les scientifiques ont désormais pris la mesure de l'impact des médicaments sur l'environnement, que ce soit en termes d'empreinte carbone ou d'écotoxicité. Invisible à l'œil nu, cet impact reste, à l'heure actuelle, largement méconnu du grand public en recherche d'une solution rapide et efficace pour se soigner : le médicament. Les plus grands défis se posent au niveau industriel. Une évolution vers des normes environnementales plus strictes semble déjà perceptible, du moins en Europe, ce qui entraînera indéniablement des changements dans les processus industriels.

Dans l'attente d'une modification, espérée mais peut-être utopique, de l'arsenal thérapeutique au profit de médicaments plus verts, et/ou d'améliorations technologiques tant au niveau du traitement des eaux usées que du recyclage des déchets, il appartient aux professionnels de santé, qui ne peuvent plus ignorer la problématique environnementale, d'envisager un recours plus écoresponsable aux médicaments. Ceci se traduit en choix plus raisonnés en matière de prescription ou d'aide à l'automédication, et en une éducation des patients à la notion de co-bénéfices santé-environnement. Il est, en tout cas, urgent de prendre à bras-le-corps ce nouveau revers majeur dans l'utilisation des médicaments.

BIBLIOGRAPHIE

- Fornasier G, Francescon S, Leone R, Baldo P. An historical overview over pharmacovigilance. *Int J Clin Pharm* 2018;**40**:744-7.
- Okeke IN, de Kraker ME, Van Boeckel TP, et al. The scope of the antimicrobial resistance challenge. *Lancet* 2024;**403**:2426-38.
- Sanusi IO, Olutona GO, Wawata IG, Onohuean H. Occurrence, environmental impact and fate of pharmaceuticals in groundwater and surface water: a critical review. *Environ Sci Pollut Res Int* 2023;**30**:90595-614.
- Frippiat F, Meex C, Thiry D. Consommation d'antibiotiques et résistances en médecine humaine et vétérinaire : d'où vient-on et où va-t-on ? *Rev Med Liege* 2026;**81**:sous presse.
- Domingo-Echaburu S, Dávalos LM, Orive G, Lertxundi U. Drug pollution & sustainable development goals. *Sci Total Environ* 2021;**800**:149412.
- Braithwaite J, Smith CL, Leask E, et al. Strategies and tactics to reduce the impact of healthcare on climate change: systematic review. *BMJ* 2024;**387**:e081284.
- Rodríguez Jiménez L, Romero Martín M, Spruell T, et al. The carbon footprint of healthcare settings: a systematic review. *J Adv Nurs* 2023;**79**:2830-44.
- Ansar MA, van Zelm R, Ragas AM. Closing data gaps for LCA of pharmaceutical production: estimating energy usage by upscaling laboratory data. *ACS Sustain Chem Eng* 2025;**13**:20363-76.
- Amin MF, Rahman MS. A critical review of pharmaceuticals pollutants in soil and air; ecotoxicological impacts on animal, plant and microbial communities – health hazards and waste management. *Environ Pollut Manag* 2026;**3**:70-87.
- Belkhir L, Elmeligi A. Carbon footprint of the global pharmaceutical industry and relative impact of its major players. *J Clean Prod* 2019;**214**:185-94.
- Booth A, Jager A, Faulkner SD, et al. Pharmaceutical company targets and strategies to address climate change: content analysis of public reports from 20 pharmaceutical companies. *Int J Environ Res Public Health* 2023;**20**:3206.
- Piffoux M, Le Tellier A, Taillemite Z, et al. Carbon footprint of oral medicines using hybrid life cycle assessment. *J Clean Prod* 2024;**475**:143576.
- Larsson DG. Pollution from drug manufacturing: review and perspectives. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2014;**369**:20130571.
- Wilkinson A, Woodcock A. The environmental impact of inhalers for asthma: a green challenge and a golden opportunity. *Br J Clin Pharmacol* 2022;**88**:3016-22.
- de Boer AH. The environmental burden of inhalation. *Eur J Pharm Sci* 2025;**204**:106893.
- Ortúzar M, Esterhuizen M, Olicón-Hernandez DR, et al. Pharmaceutical pollution in aquatic environments: a concise review of environmental impacts and bioremediation systems. *Front Microbiol* 2022;**13**:869332.
- Académie nationale [française] de pharmacie. Le dictionnaire. Disponible sur <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/acp/Index>, consulté le 22/02/2026.
- Fent K, Weston AA, Caminada D. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquat Toxicol* 2006;**76**:122-59.
- Wilkinson JL, Boxall AB, Kolpin DW, et al. Pharmaceutical pollution of the world's rivers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2022;**119**:e2113947119.
- Chakraborty A, Adhikary S, Bhattacharya S, et al. Pharmaceuticals and personal care products as emerging environmental contaminants: prevalence, toxicity, and remedial approaches. *ACS Chem Health Saf* 2023;**30**:362-8.
- Nguyen MK, Lin C, Bui XT, et al. Occurrence and fate of pharmaceutical pollutants in wastewater: insights on ecotoxicity, health risk, and state-of-the-art removal. *Chemosphere* 2024;**354**:141678.
- Wang H, Xi H, Xu L, et al. Ecotoxicological effects, environmental fate and risks of pharmaceutical and personal care products in the water environment: a review. *Sci Total Environ* 2021;**788**:147819.
- Matthee C, Brown AR, Lange R, Tyler CR. Factors determining the susceptibility of fish to effects of human pharmaceuticals. *Environ Sci Technol* 2023;**57**:8845-62.
- Renault D, Previsic A, Derocles SAP. Effects of pharmaceuticals and personal care products on insects. *Annu. Rev. Entomol* 2026;**71**:635-53.
- Kidd KA, Backhaus T, Brodin T, et al. Environmental risks of pharmaceutical mixtures in aquatic ecosystems: reflections on a decade of research. *Environ Toxicol Chem* 2024;**43**:549-58.
- Vidaurre R, Bramke I, Puhlmann N, et al. Design of greener drugs: aligning parameters in pharmaceutical R&D and drivers for environmental impact. *Drug Discov Today* 2024;**29**:104022.
- Dupont B, Faure S. Le hazard score, un outil pour réduire l'impact environnemental des prescriptions. *Actualités Pharmaceutiques* 2020;**594**:27-32.
- Bounoure F, Dupray S, Wils J, et al. L'éco prescription, une nouvelle compétence majeure pour les professionnels de santé. *Ann Pharm Fr* 2026;**84**:285-94.
- Helwig K, Niemi L, Stenuick JY, et al. Broadening the perspective on reducing pharmaceutical residues in the environment. *Environ Toxicol Chem* 2024;**43**:653-63.
- Buret L, Vanhaeren S, Lechien N, Bréda Ch. L'Eco-santé : regards croisés sur la pratique en soins primaires. *Rev Med Liege* 2026;**81**:sous presse.

31. Lechien N, Buret L, Bréda Ch. Prescription de nature et promotion de la santé : partage d'expérience à destination de la première ligne. *Rev Med Liege* 2026;**81**:sous presse.
32. ECOVAMED. For a sustainable access to health products. Available from : <https://www.ecovamed.com/>, consulté le 22/02/2026.
33. Prescrire Rédaction. Etendre les délais de péremption des médicaments : un enjeu économique et écologique. Prescrire. 2026. Available from <https://www.prescrire.org/sante-et-societe/508-etendre-les-delaix-de-peremption-des-medicaments-un-enjeu-economique-et-ecologique>.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au
Pr Philippe G, département de Pharmacie, ULiège, Belgique.
Email : g.philippe@uliege.be