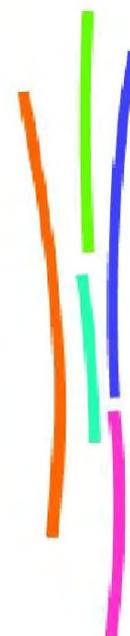


n°- 007058-01

Novembre 2010

MÉDICAMENT ET ENVIRONNEMENT

*La régulation du médicament vis-à-vis du risque
environnemental*



**Présent
pour
l'avenir**



CONSEIL GÉNÉRAL
DE L'ENVIRONNEMENT ET DU DÉVELOPPEMENT DURABLE

Rapport n° : 007058-01

MÉDICAMENT ET ENVIRONNEMENT

*La régulation du médicament vis-à-vis du risque
environnemental*

établi par

Michel BOUVIER

Inspecteur général de la santé publique vétérinaire

François DURAND

Inspecteur général de la santé publique vétérinaire

Rémi GUILLET

Ingénieur général des mines

Novembre 2010

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	9
1. INTRODUCTION.....	11
2. NOTIONS SUR LES RÉSIDUS DE MÉDICAMENTS DANS L'ENVIRONNEMENT.....	13
2.1. Devenir des médicaments dans l'environnement.....	13
2.2. Des molécules mesurables dans tous les compartiments aquatiques.....	14
2.3. Des molécules par nature très actives biologiquement.....	15
2.4. Les résidus de médicaments, des xénobiotiques parmi d'autres dans l'environnement.....	15
2.5. La France, premier consommateur de médicaments au sein de l'Union européenne.....	16
2.5.1. Pour les médicaments à usage humain (source : LEEM).....	16
2.5.2. Pour les médicaments vétérinaires (source : SIMV).....	17
2.6. Les résidus de médicaments dans l'environnement, un sujet légitime de préoccupation	17
3. LE SYSTÈME DE RÉGULATION DES MÉDICAMENTS NE PERMET PAS LA CONNAISSANCE DE LEUR IMPACT ENVIRONNEMENTAL.....	19
3.1. La régulation des médicaments a pour objet de mettre sur le marché des produits efficaces et sûrs.....	19
3.1.1. Une régulation qui relève du droit communautaire	19
3.1.2. Une régulation fondée sur l'autorisation de mise sur le marché (AMM).....	19
3.1.2.1. L'AMM, son dossier et sa délivrance.....	19
3.1.2.2. Les AMM ultérieures à l'AMM initiale.....	20
3.1.2.3. La pharmacovigilance, une spécificité du médicament.....	21
3.1.3. Les acteurs de la régulation.....	21
3.1.3.1. Au niveau communautaire.....	21
3.1.3.2. Au niveau national.....	21
3.2. Un système qui exonère la plupart des médicaments de l'obligation de connaître leur impact environnemental.....	22
3.2.1. L'obligation d'évaluation du risque environnemental est récente.....	22
3.2.2. Pour les médicaments nouveaux, les lignes directrices de l'EMA réduisent de façon notable la portée de l'obligation de connaissance de l'impact environnemental.....	22
3.2.2.1. Les lignes directrices restreignent de façon notable le champ de l'obligation	

<i>d'évaluation du risque environnemental (ERE).....</i>	22
3.2.2.2. <i>Les lignes directrices mettent en place un mécanisme particulier de l'évaluation du risque environnemental qui exonère une grande partie des AMM nouvelles de l'obligation de connaissance des effets sur l'environnement.....</i>	23
3.2.3. Les médicaments existants sont exemptés de l'obligation de connaissance de leur impact environnemental.....	24
3.2.4. Les données environnementales des dossiers d'AMM ne sont pas accessibles.....	26
3.3. Contrairement aux autres substances chimiques réglementées, le risque environnemental est exclu du rapport bénéfice-risque dans la décision d'AMM du médicament à usage humain.....	27
4. RECOMMANDATIONS POUR AMÉLIORER LA CONNAISSANCE DE L'IMPACT ENVIRONNEMENTAL DES MÉDICAMENTS.....	29
4.1.1. Les recommandations.....	29
4.1.2. Observations relatives aux modalités d'intervention du ministre chargé de l'environnement.....	34
5. LA PRESSION DES RÉSIDUS DE MÉDICAMENTS DANS L'ENVIRONNEMENT PEUT ÊTRE RÉDUITE DÈS MAINTENANT - RECOMMANDATIONS AFFÉRENTES.....	35
5.1. Apports de médicaments à usage humain et voies de réduction à privilégier.....	35
5.1.1. Réduire la consommation de médicaments.....	35
5.1.2. Réduire la consommation de médicaments dangereux pour l'environnement en les discriminant.....	35
5.1.3. Prévenir les rejets de médicaments dans l'environnement.....	36
5.1.3.1. <i>Prévenir les rejets de l'industrie du médicament.....</i>	37
5.1.3.2. <i>Récupérer les médicaments non utilisés (MNU) par les patients.....</i>	38
5.1.3.3. <i>Réduire l'impact des rejets au niveau du patient.....</i>	38
5.1.3.4. <i>Limiter les rejets de résidus de médicaments en provenance des établissements de santé (hôpitaux et cliniques).....</i>	38
5.1.3.5. <i>Réduire les flux rejetés par les stations d'épuration urbaines.....</i>	40
5.2. Apports de médicaments vétérinaires dans l'environnement et voies de réduction à privilégier.....	41
5.2.1. Réduire la consommation de médicaments et principalement celle d'antibiotiques.....	41
5.2.2. Réduire la consommation de médicaments vétérinaires dangereux pour l'environnement.....	43
5.2.3. Prévenir les rejets de résidus de médicaments vétérinaires dans l'environnement.....	43
5.2.3.1. <i>Prévenir les rejets de l'industrie du médicament vétérinaire.....</i>	43
5.2.3.2. <i>Récupérer les médicaments vétérinaires non utilisés par les éleveurs....</i>	43
5.2.3.3. <i>Réduire les rejets de résidus de médicament vétérinaire.....</i>	43

6. CONCLUSION.....	45
7. RÉCAPITULATION DES RECOMMANDATIONS.....	47
ANNEXES.....	49
Annexe 1. Lettre de mission du Vice-Président du CGEDD en date du 11 décembre 2009.....	51
Annexe 2. Personnes rencontrées.....	53
Annexe 3. Glossaire des acronymes.....	57
Annexe 4. Sources.....	61
Annexe 5. Les apports de résidus de médicaments dans l'environnement - actions de réduction	63
Annexe 6. Médicaments vétérinaires et environnement.....	71
Annexe 7. Résidus de médicaments et écotoxicité.....	75
Annexe 8. Les résidus de médicaments et le risque pour l'eau potable.....	79
Annexe 9. La recherche en matière d'impact environnemental des médicaments.....	85
Annexe 10. Le système de régulation du médicament.....	89
Annexe 11. L'évaluation du risque pour l'environnement.....	95
Annexe 12. L'accès aux données environnementales relatives aux médicaments.....	101
Annexe 13. La régulation du prix du médicament.....	107
Annexe 14. La régulation des biocides, phytopharmaceutiques et autres substances chimiques.....	111
Annexe 15. Les listes prioritaires de médicaments.....	115
Annexe 16. Recommandations de l'Agence européenne de l'environnement	117

RÉSUMÉ

Les médicaments consommés par l'homme et l'animal sont excrétés dans l'environnement sous forme de molécule-mère et de métabolites. Ces résidus sont détectés aujourd'hui à très faibles concentrations dans les milieux aquatiques grâce à des appareils analytiques performants. La révélation de l'omniprésence de ces substances chimiques dans l'environnement s'est traduite par une préoccupation nouvelle, pour laquelle l'expression de "perception émergente" convient mieux que celle de "risque émergent". La publication de travaux, la tenue de colloques, l'organisation du Plan national de résidus de médicaments dans l'eau par les ministères chargés de la santé et de l'environnement témoignent de cet intérêt.

Les médicaments sont par nature des substances actives biologiquement et il est légitime que l'autorité chargée de la qualité des milieux- eaux, sols – disposent des connaissances nécessaires afin de prévenir le risque pour et par l'environnement dû à la présence de ces molécules, à l'instar des autres substances chimiques dangereuses pour l'environnement : phytopharmaceutiques, biocides, substances hautement préoccupantes du règlement REACH.

La régulation du médicament à usage humain comme du médicament vétérinaire relève essentiellement du droit communautaire. Elle repose sur l'autorisation de mise sur le marché (AMM), acte juridique pivot de la régulation, qui a pour objectif essentiel de garantir l'efficacité et la sûreté pour le patient du produit autorisé. Le concept de risque environnemental a été introduit récemment dans le droit du médicament. Cependant l'analyse des textes et des pratiques montre que **le système de régulation ne permet pas de fournir les informations nécessaires à la gestion et à la prévention du risque environnemental**. Les raisons de ces insuffisances résident essentiellement dans un droit dérogatoire du médicament vis-à-vis de l'environnement comparé à celui des autres substances chimiques sus-mentionnées.

L'amélioration de la connaissance de l'impact environnemental des médicaments suppose d'abord **un système d'évaluation du risque qui permette réellement une connaissance des effets sur l'environnement** ; elle réclame ensuite **une obligation de rattrapage pour les médicaments existants**, point essentiel puisqu'il concerne 95 % des médicaments utilisés pour lesquelles aucune obligation en matière de connaissance environnementale n'est prévue ; elle implique enfin **l'intégration dans le rapport bénéfice-risque**, base de la décision d'AMM, **du risque pour l'environnement**, et cela pour le médicament à usage humain, puisque le médicament vétérinaire a déjà adopté ce principe.

D'autres recommandations, de nature diverse, visent également l'amélioration de la connaissance de l'impact environnemental : la banalisation des analyses des résidus de médicaments dans les rejets des stations d'épuration importantes et dans les milieux récepteurs sensibles, la présence d'écotoxicologues dans les instances de régulation. Un point majeur intéresse une catégorie de produits pharmaceutiques, les cosmétiques, dont le droit ignore totalement la prise en compte de l'environnement. Par ailleurs, la recherche pourrait utilement bénéficier d'un programme national sur le thème « produits pharmaceutiques et environnement » qui assurerait lisibilité et promotion de ce secteur de la connaissance.

En outre, **la pression des résidus de médicaments dans l'environnement peut être réduite par des dispositions simples, sans coût excessif**. Ces mesures intéressent les rejets de l'industrie pharmaceutique, la gestion des déchets à risque en hôpital, le système CYCLAMED, l'optimisation de l'usage des antibiotiques dans certaines filières animales.

L'ensemble de ces recommandations, d'abord destinées au ministre chargé de l'environnement, peuvent être utilement partagées par le ministre chargé de la santé en raison du lien étroit entre état écologique du milieu aquatique et qualité de la ressource en eau potable, comme de la relation entre dégradation des écosystèmes et signal pour la santé publique.

1. INTRODUCTION

Le contexte de la mission

La présence et l'impact des résidus de médicaments dans l'environnement constituent un sujet de préoccupation récent et qui a pris une ampleur notable ces dernières années en France comme dans les pays voisins. En témoigne le développement des publications, la multiplication des colloques¹ et le relais médiatique dont cette question a bénéficié. Représente-t-il pour autant **un risque émergent** ? On peut raisonnablement répondre par la négative car, si aujourd'hui certains résidus de médicaments sont détectés de manière systématique dans le milieu aquatique, c'est à la fois parce qu'on les recherche et que l'on dispose de moyens techniques très performants permettant de mesurer des concentrations de l'ordre du nanogramme par litre. Les résidus de médicaments dans l'environnement existent depuis que ces substances sont utilisées par des patients et **si il y a émergence d'un phénomène, c'est celui de la perception d'un risque lié à la présence de ces résidus dans l'environnement** : risque pour les organismes vivant dans l'eau et dans le sol, risque pour l'homme consommateur d'eau.

Cette prise de conscience s'est manifestée au niveau des pouvoirs publics par l'inscription de la problématique dans les démarches Plan national santé-environnement 1 et 2 et Plan national contre le cancer, relayé par le Grenelle de l'environnement et enfin dans la loi n°2009-967 du 3 août 2009 de programmation relative à la mise en œuvre du Grenelle de l'environnement (article 37) : c'est ainsi que la loi prévoit la mise en place d'un plan destiné à réduire les rejets des résidus médicamenteux. La concrétisation de cette disposition législative est le chantier du Plan national des résidus de médicaments dans l'eau (PNRM) qui a été lancé le 23 novembre 2009 par Mesdames Bachelot, ministre de la santé et des sports, et Jouanno, secrétaire d'État chargée de l'écologie et dont le rapport est attendu à la fin de cette année. Le PNRM rassemble autour des deux administrations concernées tous les acteurs intéressés dans une démarche fondée sur la concertation et le consensus.

La mission et son déroulement

La présente mission est quant à elle le résultat d'une autosaisine du Conseil général de l'environnement et du développement durable en date du 11 décembre 2009. Il a paru utile au Vice-président du CGEDD **qu'une réflexion axée sur la régulation du médicament vis-à-vis du risque environnemental soit réalisée, accompagnée d'éventuelles recommandations destinées au ministre chargé de l'environnement.**

Afin de l'éclairer, la mission a organisé une quarantaine d'entretiens².

Le présent rapport, après un rappel de notions de base sur les résidus de médicaments dans l'environnement (cf. 2), met en œuvre une méthodologie fondée sur une série de questions élémentaires :

- a) Dispose-t-on, afin de prévenir les risques éventuels dus aux résidus de médicaments, d'une connaissance satisfaisante de leurs effets sur et par l'environnement ? (cf. 3)
- b) Dans la négative, comment améliorer cette connaissance ? (cf. 4)
- c) Est-il pertinent de diminuer la pression des résidus de médicaments sur l'environnement ? et dans l'affirmative, comment diminuer cette pression ? (cf. 5)

¹ cf. Annexe 4 : sources

² cf. Annexe 2 : liste des personnes rencontrées

Les limites du rapport

- Le présent rapport concerne le médicament à usage humain et le médicament vétérinaire.
- Il ne prend en compte que les médicaments chimiques, c'est-à-dire des produits issus de la synthèse chimique. En sont donc exclus les médicaments immunologiques (vaccins, toxines, allergènes), les médicaments homéopathiques, les médicaments à base de plantes...
- Il est destiné au ministre chargé de l'environnement, responsable de la qualité des milieux, notamment de celle des milieux aquatiques. Le ministre de l'environnement n'est pas responsable du médicament. Le ministre compétent en matière de médicament est celui chargé de la santé, associé pour le médicament vétérinaire à celui de l'alimentation³. Le ministre chargé de la santé est également responsable des eaux de consommation.
- Le risque lié aux résidus de médicaments dans l'environnement intéresse d'une part la faune et la flore présentes dans les milieux récepteurs (risque pour l'environnement), d'autre part l'homme, consommateur de l'eau issue de ces milieux (risque sanitaire ou risque par l'environnement). Compte tenu du domaine de compétence du destinataire du présent rapport, **c'est principalement sous l'angle du risque pour l'environnement** que sera abordée l'évaluation du système de régulation du médicament et que seront élaborées quelques recommandations concernant la connaissance des effets environnementaux des médicaments et la réduction de leurs apports dans l'environnement.

Outre le ministre chargé de l'environnement, **ces recommandations pourront intéresser l'autorité chargée des eaux de consommation et de la santé en raison du lien entre état écologique du milieu aquatique et qualité de la ressource en eau potable, comme de la relation entre dégradation des écosystèmes et signal pour la santé publique.**

* * * * *

Le rapport est complété par les annexes 5 à 16 qui détaillent certains aspects du sujet « médicaments et environnement ».

³ Il existe désormais une compétence ministérielle de l'alimentation distincte de celle de l'agriculture. Il a semblé logique de situer ce qui intéresse le médicament vétérinaire au sein de la compétence alimentation plutôt qu'au sein de la compétence agriculture. C'est d'ailleurs la direction générale de l'alimentation qui assure le suivi du médicament vétérinaire

2. NOTIONS SUR LES RÉSIDUS DE MÉDICAMENTS DANS L'ENVIRONNEMENT⁴

Les médicaments une fois consommés par les patients (homme et animaux) sont rejetés dans l'environnement. Leur devenir et leur action présentent des caractéristiques qui leur confèrent un caractère un peu particulier au sein de l'ensemble des xénobiotiques qui peuplent les différents milieux.

2.1. DEVENIR DES MÉDICAMENTS DANS L'ENVIRONNEMENT

Les médicaments administrés à l'homme et à l'animal vont être plus ou moins transformés dans l'organisme et rejetés principalement par les urines, accessoirement dans les selles, sous forme soit de la molécule-mère, soit de métabolites (molécules issues de la transformation de la molécule-mère au sein de l'organisme par oxydation ou conjugaison).

On regroupe sous l'appellation "résidus de médicaments" (RM) :

- la molécule-mère,
- les métabolites excrétés,
- les métabolites environnementaux résultant de la transformation dans l'environnement (par hydrolyse, photolyse...) des molécules excrétées.

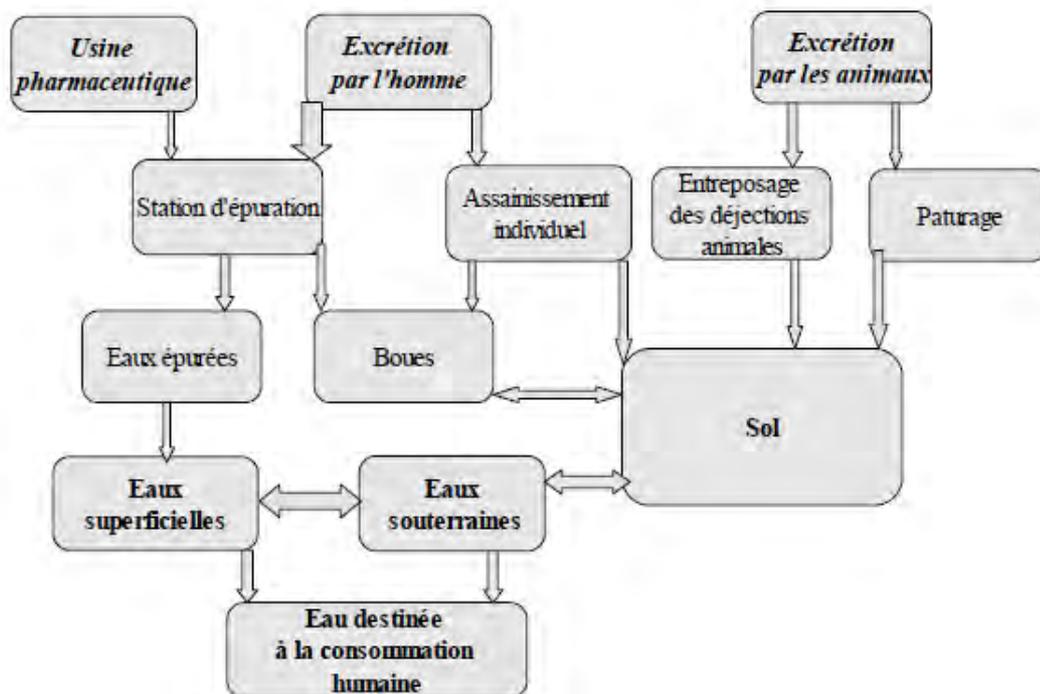
Dans le cas de l'homme, ces molécules se retrouvent dans les eaux résiduaires urbaines qui sont épurées en station d'épuration et rejetées dans les eaux superficielles (cours d'eau, mer). Une partie des RM retenus dans les boues est ultérieurement déposée sur les sols, si celles-ci sont épandues. En cas de système d'assainissement individuel, ce sont les eaux souterraines qui constituent le milieu récepteur.

Dans le cas de l'animal, différents cas de figure existent :

- pour les animaux de rente, animaux dont les produits sont destinés à la consommation, qui représentent de très loin le flux majoritaire de médicaments vétérinaires, les RM sont rejetés avec les déjections soit directement sur le sol lorsque les animaux sont en pâture, soit indirectement pour les animaux en stabulation, notamment pour les élevages hors-sol ; dans ce dernier cas, les déjections sont d'abord entreposées, puis dans un second temps épandues sur les terres agricoles. Les RM contenues dans les déjections rejoignent en partie les eaux souterraines en fonction de leurs caractéristiques physico-chimiques et de celles des sols ;
- pour les animaux de compagnie, les RM suivent la destination des déjections de ces animaux : déchets ménagers, eaux de lavage des rues...
- pour les animaux d'élevage aquacole, les RM se retrouvent directement dans le milieu aquatique.

⁴ cf. également les annexes 5 et 7

Diagramme 1 : voies d'entrée des résidus de médicaments dans l'environnement



2.2. DES MOLÉCULES MESURABLES DANS TOUS LES COMPARTIMENTS AQUATIQUES

Les RM sont présents dans l'environnement aquatique et y sont quantifiées. Les premières détections dans les eaux de rivière datent des années 1970 aux États-Unis. Le développement des capacités d'analyse a conduit à pouvoir les mesurer dans tous les milieux susceptibles de les contenir (eaux résiduaires dans les réseaux, en entrée et sortie de station d'épuration, eaux superficielles et souterraines, eaux de consommation). Depuis une dizaine d'années, avec des équipements d'analyse très performants (méthodes chromatographiques couplées à la spectrométrie de masse), des campagnes de mesure ont intéressé les différents compartiments aquatiques et démontrent l'ubiquité des RM - à l'exception de quelques médicaments totalement dégradés et minéralisés par l'organisme - à des concentrations qui ont un ordre de grandeur compris entre le nanogramme et le microgramme par litre. Il est essentiel de noter ici la « cascade » des ordres de grandeur des concentrations des RM dans les différents compartiments, consécutive aux dilutions successives qui interviennent⁵ :

x dans les urines	mg/L	(soit 1 ppm)
x dans les eaux résiduaires en entrée de station	10 µg/L	
x dans les eaux épurées : en sortie de station	µg/L	(soit 1ppb)
x dans les eaux-superficielles	10-100 ng/L	
x dans les eaux de consommation	ng/L	(soit 1 ppt)

⁵ Si mg/L ou µg/L représente une concentration, ppm (partie par million ou 10⁻⁶), ppb (partie par milliard ou 10⁻⁹) et ppt (partie par billion ou 10⁻¹²) désignent une proportion

Ces concentrations sont fonction de multiples paramètres : les propriétés physico-chimiques des molécules de RM⁶, les quantités de médicaments consommées et donc rejetées par les patients, l'efficacité du traitement de la station d'épuration sur les RM, la dimension du milieu récepteur (facteur de dilution).

2.3. DES MOLÉCULES PAR NATURE TRÈS ACTIVES BIOLOGIQUEMENT

Ces molécules ne sont pas des substances chimiques anodines : les molécules-mères ont été conçues et fabriquées pour avoir une activité sur la matière vivante. C'est ainsi qu'elles modifient, par leurs propriétés pharmacologiques, les mécanismes biologiques des organismes destinataires (les espèces cibles), leur vocation peut également être de tuer des virus, des bactéries, des champignons, des parasites (protozoaires, helminthes, arthropodes...). Ces molécules-mères et certains de leurs métabolites sont donc susceptibles d'agir sur les mécanismes biologiques d'espèces non-cibles, telles celles de la flore et de la faune habitant le milieu aquatique et le sol et exposées en permanence à ces molécules. Quelques exemples classiques illustrent l'écotoxicité des RM :

- les estrogènes naturels et synthétiques représentent sans doute le cas le plus connu du public ; leurs effets peuvent se traduire par des modifications physiologiques de la reproduction des animaux du milieu aquatique (poissons, oiseaux et mammifères marins...);
- les RM de certains antibiotiques ont une toxicité à très faible dose sur les algues vertes et bleues ; il n'est pas exclu non plus qu'ils exercent une pression de sélection sur les bactéries dans les milieux environnementaux et participent ainsi à la sélection de bactéries antibiorésistantes ;
- les médicaments anticancéreux sont par nature des molécules très agressives sur les phénomènes biologiques les plus élémentaires, puisqu'ils présentent généralement des propriétés carcinogènes, mutagènes et génotoxiques. (plusieurs médicaments anticancéreux sont d'ailleurs classés cancérigènes avérés pour l'homme ; cf.3.2.3.). De telles molécules sont potentiellement très dangereuses pour la faune et la flore qui leur sont exposées en permanence.

2.4. LES RÉSIDUS DE MÉDICAMENTS, DES XÉNOBIOTIQUES PARMIS D'AUTRES DANS L'ENVIRONNEMENT

Le milieu aquatique contient de nombreux xénobiotiques autres que les RM. Ces substances sont apportées par toutes les voies possibles : les eaux en provenance des stations d'épuration, les eaux pluviales, les eaux de ruissellement, les échanges avec les eaux souterraines. Ces xénobiotiques, qui résultent d'activités domestiques, industrielles, agricoles, peuvent également provenir de dépôts atmosphériques. Ils relèvent de catégories diverses en fonction des typologies adoptées : famille chimique, usage, réglementation.... Ainsi, au sein des phytopharmaceutiques, qui constituent un ensemble de produits chimiques soumis à une réglementation spécifique et utilisés pour protéger les plantes vis-à-vis d'organismes nuisibles divers (champignons, arthropodes, plantes...), on retrouve des familles chimiques variées : organophosphorés, organochlorés, carbamates, organomercuriels, pyréthroides, triazines, dérivés de l'urée... .

En plus de l'écotoxicité aiguë, l'approche environnementale de protection des eaux considère l'écotoxicité chronique et distingue à cette fin les substances selon les caractéristiques suivantes : hydrophilie ou lipophilie, persistance, bioaccumulation, écotoxicité chronique (caractère génotoxique, mutagène, toxique pour la reproduction...). Cette même approche environnementale s'appuie sur la notion d'exposition qui exprime bien la complexité des phénomènes : tout organisme aquatique se trouve ainsi exposé à un

⁶ Les molécules de RM sont généralement des molécules polaires (hydrophiles et peu lipophiles), et par conséquent peu aptes à la bioaccumulation ; elles sont peu persistantes compte tenu des phénomènes de dégradation biotiques et abiotiques dans l'environnement. La persistance de leur concentration est due principalement au maintien de leur apport.

ensemble de substances très diverses, par leur nature chimique, leur mode d'action, leurs effets.

Les RM sont donc des xénobiotiques parmi d'autres et la connaissance de leurs effets est particulièrement complexe parce que ces substances ne sont pas seules et ne peuvent, dans un milieu, être considérées isolément les unes des autres. Les molécules-mères des médicaments et leurs métabolites appartiennent à un sous-ensemble, celui des RM, de l'ensemble des xénobiotiques au sein duquel les substances peuvent se regrouper par famille d'effets, telles les substances à effet estrogène.

Si on envisage le seul sous-ensemble des RM, on constate :

- la présence de familles pharmacologiques de molécules dont la concentration - si elle est pour chacune des substances de l'ordre du ng/L ou de la dizaine de ng/L – peut s'élever à 10-20 fois celle d'une substance de la famille considérée isolément (par exemple, la concentration de l'ensemble des bêta-bloquants pourra être 10 fois celle de molécules de cette famille comme l'aténolol ou le propranolol) ;
- une exposition de la flore et de la faune du milieu aquatique et du sol à un ensemble de RM (cocktail) avec la possibilité d'interactions des effets entre les divers RM qui peuvent conduire soit à leur addition, soit à leur synergie, soit encore à leur antagonisme,
- une exposition sur la longue durée, puisque permanente, l'apport étant renouvelé,
- une exposition à de faibles doses pour lesquelles les effets ne se manifestent que sur le moyen-long terme et sur des paramètres difficiles à détecter, s'ils ne sont pas recherchés spécifiquement (notion de signaux faibles).

Ce constat – et notamment la complexité des phénomènes – vaut pour l'ensemble des xénobiotiques puisque les habitants du milieu aquatique sont exposés à toutes ces molécules.

2.5. LA FRANCE, PREMIER CONSOMMATEUR DE MÉDICAMENTS AU SEIN DE L'UNION EUROPÉENNE

La France est le premier pays consommateur de médicaments au sein de l'Union européenne aussi bien de médicaments à usage humain que de médicaments vétérinaires.

2.5.1. Pour les médicaments à usage humain (source : LEEM)

Les principaux marchés en 2009, en % du marché mondial, sont :

- | | |
|-----------------|--------|
| • USA : | 43,6 % |
| • Japon : | 11,6 % |
| • France : | 5,9 % |
| • Allemagne : | 5,9 % |
| • Italie : | 3,4 % |
| • Espagne : | 3,0 % |
| • Royaume-Uni : | 2,9 % |

On constate que la France est le premier marché de l'Union européenne, avec l'Allemagne qui compte cependant 30 % d'habitants en plus ; le marché du Royaume-Uni quant à lui, représente la moitié du marché français.

2.5.2. Pour les médicaments vétérinaires (source : SIMV)

La France est le premier marché de médicaments vétérinaires de l'Union européenne, ce qui peut s'expliquer d'ailleurs par l'importance de l'élevage français, toutes espèces confondues, et le 2ème dans le monde, après les USA, ce qui en revanche s'explique moins compte tenu de l'importance d'autres pays en terme de cheptels (Brésil, Chine...).

Ces chiffres signifient que la consommation de médicaments en France est importante, que les rejets le sont également, et que les questions posées par les RM dans l'environnement ne sont pas moins légitimes que chez nos voisins.

2.6. LES RÉSIDUS DE MÉDICAMENTS DANS L'ENVIRONNEMENT, UN SUJET LÉGITIME DE PRÉOCCUPATION

L'introduction a évoqué l'émergence de la perception du risque environnemental relatif aux résidus de médicaments.

Au-delà de cette perception, **il y a bien une réalité : celle de la présence , en très faibles concentrations, de multiples molécules potentiellement très actives sur les mécanismes biologiques, et cela parmi beaucoup d'autres xénobiotiques** (« Les résidus de médicaments, quelques arbres très particuliers dans la forêt des xénobiotiques », comme nous l'a résumé joliment un de nos interlocuteurs).

Pour l'autorité responsable de la qualité des milieux, il existe, afin d'en prévenir la dégradation, un besoin simple : celui de connaître le devenir et les effets des différentes substances chimiques qui sont introduites dans ces milieux, qu'elles soient phytopharmaceutiques, biocides, médicaments ou autres.

3. LE SYSTÈME DE RÉGULATION DES MÉDICAMENTS NE PERMET PAS LA CONNAISSANCE DE LEUR IMPACT ENVIRONNEMENTAL

Le système de régulation des médicaments, bien que très contraignant en terme de connaissance pour certains domaines, ne permet paradoxalement pas de disposer de la connaissance des effets environnementaux de ces produits, nécessaire à la prévention et à la gestion du risque environnemental.

3.1. LA RÉGULATION DES MÉDICAMENTS A POUR OBJET DE METTRE SUR LE MARCHÉ DES PRODUITS EFFICACES ET SÛRS⁷

Le système de régulation du médicament a pour but de garantir l'efficacité et la sécurité de ce produit. A cet effet, le médicament est soumis à une réglementation contraignante fondée sur un acte pivot, l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

3.1.1. Une régulation qui relève du droit communautaire

Le médicament relève du droit communautaire. Cette appropriation du droit européen, aux dépens des droits nationaux, s'est déroulée par étapes successives (1965, 1975, 2001...). Elle permet aujourd'hui à l'industrie du médicament de bénéficier des possibilités offertes par le marché unique.

Le droit communautaire est en perpétuelle évolution : en témoigne le calendrier détaillé des textes successifs. Actuellement sont en cours d'adoption par le Parlement européen deux textes visant à faire évoluer la pharmacovigilance, une directive et un règlement modifiant respectivement la directive 2001/83 et le règlement 726/2004⁸.

3.1.2. Une régulation fondée sur l'autorisation de mise sur le marché (AMM)

3.1.2.1. L'AMM, son dossier et sa délivrance

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) est l'acte de base de la régulation du médicament. C'est un acte juridique délivré par une autorité compétente qui permet la commercialisation du médicament sur une aire géographique définie. La délivrance de l'AMM est fondée sur l'évaluation du dossier d'AMM, dossier qui est élaboré par le demandeur et qui va principalement viser à démontrer l'efficacité et la sûreté du produit.

Le droit du médicament concerne le médicament à usage humain et le médicament vétérinaire avec des exigences et des procédures similaires. Il fixe notamment le contenu du dossier d'AMM et les conditions de sa délivrance. Il est repris éventuellement par le droit national - en France, dans le code de la santé publique - qui ne dispose pas d'initiative en matière d'AMM, et cela contrairement à tout ce qui intéresse le prix du médicament à usage humain et sa prise en charge par les assurances sociales, qui relève exclusivement des États.

Le dossier d'AMM vise donc à démontrer la qualité, la sûreté et l'efficacité du médicament. La qualité concerne la conformité du médicament aux caractéristiques annoncées. La sûreté intéresse l'absence d'effets néfastes pour le patient. L'efficacité démontre la réponse apportée à une pathologie déterminée. La notion de sûreté a été étendue ultérieurement, dans les conditions que nous étudierons plus loin, aux effets sur l'environnement.

⁷ cf. également l'annexe 10 : le système de régulation du médicament

⁸ Il s'agit de la directive 2001/83 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain et du règlement 726/2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments

Le dossier d'AMM va être examiné par l'évaluateur qui va donner un avis à l'autorité compétente. Cette dernière prend sa décision qui, dans le cas favorable, est la délivrance de l'AMM.

La procédure de délivrance de l'AMM est communautaire lorsque l'objectif du demandeur est le marché de l'Union européenne. Trois procédures communautaires co-existent :

- la procédure centralisée,
- la procédure de reconnaissance mutuelle,
- la procédure décentralisée.

En outre, il existe une procédure nationale utilisée pour un marché strictement national.

Les conditions de la délivrance de l'AMM sont liées d'une part à la conformité du dossier d'AMM aux exigences réglementaires et à celles des lignes directrices (qui sont les documents techniques adoptés au sein de l'Agence européenne des médicaments et qui définissent les essais et les documents constitutifs du dossier) et d'autre part à l'appréciation du rapport bénéfice-risque. Celui-ci est défini comme l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament au regard du risque pour la santé du patient ou la santé publique.

Le rapport bénéfice-risque, condition de la délivrance de l'AMM, exclut le risque pour l'environnement dans le cas du médicament à usage humain ; il le prend en compte pour le médicament vétérinaire. Ce qui signifie donc que l'AMM peut être refusée à un médicament vétérinaire au motif d'un effet néfaste grave pour l'environnement.

3.1.2.2. Les AMM ultérieures à l'AMM initiale

Après la première AMM, qui est appelée AMM initiale et pour laquelle intervient un dossier complet, le médicament (la molécule) va dérouler une « vie » qui sera marquée par des modifications de présentation, des extensions d'indication, des copies, tous ces changements exigeant de nouvelles AMM. Celles-ci vont généralement bénéficier du dossier de l'AMM initiale qui a démontré l'efficacité et la sûreté du médicament et n'exigeront qu'un dossier allégé.

L'AMM initiale intervient après une période moyenne de 10 à 15 ans de recherche-développement. Elle a une durée de 5 ans et peut être renouvelée pour une durée indéterminée. L'autorisation peut cependant être suspendue ou retirée en cas, par exemple, d'effets graves sur les patients. L'AMM offre une exclusivité pendant 10 ans à son titulaire. Au-delà de cette période, le médicament peut être copié, sous réserve du droit des brevets. Le médicament copié est un générique.

Sans développer le thème du médicament générique, il faut savoir que, sensiblement moins chers (entre 20 et 30 %), et pour cause, que les médicaments copiés dit de référence ou princeps, les génériques se substituent souvent, sur le marché, aux médicaments de référence, à moins que le prix de ces derniers ne s'aligne sur ceux des génériques. Pour ce qui concerne le dossier d'AMM, le médicament générique va en fait bénéficier du dossier du médicament de référence : son objectif principal sera de démontrer d'une part son identité avec le médicament copié pour ce qui concerne sa composition qualitative et quantitative en substance(s) active(s) et sa forme pharmaceutique (gélule, comprimé, forme injectable...), d'autre part sa bioéquivalence.

A côté de l'AMM du médicament générique, d'autres catégories d'AMM vont également bénéficier de dossiers allégés. Ce sont celles liées :

- au renouvellement au terme de l'AMM initiale,
- aux modifications dites mineures (en terme de forme pharmaceutique, de présentation).

Seules les AMM liées à des modifications majeures et impliquant une augmentation de l'exposition (correspondant à une nouvelle posologie, voie d'administration ou indication) exigeront un dossier voisin de celui de l'AMM initiale.

3.1.2.3. *La pharmacovigilance, une spécificité du médicament*

L'efficacité et la sûreté du médicament vis-à-vis du patient vont être soumises à une surveillance une fois l'AMM délivrée. Sa consommation par de nombreux patients va permettre de confirmer- ou d'infirmer - des effets indésirables mais prévus ou prévisibles, d'autres qui l'étaient moins ou pas du tout. De même l'efficacité du médicament va pouvoir être mieux appréciée que lors des essais cliniques de la phase de développement. La collecte et l'exploitation de ces données font obligatoirement l'objet d'une organisation faisant intervenir, outre les patients et professionnels de santé, le producteur, les agences d'évaluation et les autorités compétentes ; ces dernières prennent les éventuelles mesures de retrait, de suspension ou de modification de l'AMM.

3.1.3. **Les acteurs de la régulation**

3.1.3.1. *Au niveau communautaire*

L'Agence européenne des médicaments (EMA, *European medicines agency* ; auparavant dénommée EMEA, *European medicines evaluation agency*), implantée à Londres, assure et organise l'évaluation des dossiers d'AMM relevant des procédures communautaires, avec la collaboration des agences nationales d'évaluation. Elle assure également l'élaboration des lignes directrices (*guidelines*) définissant les contenus du dossier d'AMM, les essais...

Au sein de la Commission européenne, la structure qui suit la politique et les textes relatifs aux médicaments est l'unité « médicaments » transférée début 2010 de la Direction générale Entreprises et industrie à la Direction générale Santé et protection des consommateurs (DG SANCO). La Commission est l'autorité compétente qui délivre l'AMM dans le cas des procédures centralisées, en association avec les États membres ; elle assure également les arbitrages dans le cas des référés intéressant les autres procédures communautaires, en collaboration avec l'EMA (la gestion des AMM représente d'ailleurs l'essentiel de son activité). L'élaboration et l'adoption des textes communautaires associent de manière classique à la Commission le Conseil et le Parlement européens.

3.1.3.2. *Au niveau national*

Le ministre responsable du médicament est le ministre chargé de la santé. Lui est associé, pour ce qui concerne le médicament vétérinaire, le ministre chargé de l'alimentation. Les deux ministères ont cédé progressivement dans les années 1990 leurs prérogatives en matière d'évaluation et de gestion du médicament à des établissements publics administratifs qui sont aujourd'hui, pour le médicament à usage humain, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), et pour le médicament vétérinaire, l'Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV) placée au sein de l'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES⁹).

Ces deux agences sont les correspondants de l'EMA et peuvent se voir confier l'évaluation des dossiers d'AMM dans le cas de la procédure centralisée. Elles peuvent être associées aux autres procédures communautaires ou en être l'acteur principal quand la France est désignée État de référence. Dans le cas des procédures nationales, elles sont bien sûr au cœur de la procédure. Il convient de souligner que l'AFSSAPS et l'ANMV-ANSES réunissent alors les deux fonctions, celle d'évaluateur du risque et celle de gestionnaire du risque (le gestionnaire étant ici l'autorité qui délivre l'AMM et celle qui contrôle les obligations afférentes). La première fonction est assurée par la commission d'AMM, qui rend donc un avis au directeur général de l'agence qui est le gestionnaire du risque. On peut noter que la réunion des deux fonctions - d'évaluateur et de gestionnaire du risque au sein de la même

⁹ L'ANSES résulte de la fusion, au 1er juillet 2010, de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) et de l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (AFSSET)

entité - écorne le principe de séparation de l'évaluation et de la gestion. Ce qui ne nous paraîtrait pas forcément préjudiciable dans la mesure où ces fonctions seraient correctement identifiées et procédurisées (dans le respect des critères élémentaires de gouvernance : compétence, rigueur, indépendance et transparence). Ce qui n'est pas tout à fait le cas ici puisque le directeur général de l'agence, pour le médicament à usage humain comme pour le médicament vétérinaire, gestionnaire du risque, est membre également de la commission d'AMM : il est donc à la fois évaluateur et gestionnaire du risque.

3.2. UN SYSTÈME QUI EXONÈRE LA PLUPART DES MÉDICAMENTS DE L'OBLIGATION DE CONNAÎTRE LEUR IMPACT ENVIRONNEMENTAL

Le droit communautaire a étendu récemment la notion de sûreté du médicament, qui ne visait initialement que le patient, à l'environnement récepteur des résidus de médicaments. Cette prise en compte reste aujourd'hui très sélective. En effet, les lignes directrices élaborées par l'EMA en réduisent sensiblement la portée. Par ailleurs, pour la majeure partie des médicaments existants, on ne dispose pas d'une connaissance de l'impact environnemental compte tenu de leur antériorité et d'une absence d'obligation de rattrapage. Enfin, l'accès aux données scientifiques des effets des médicaments sur l'environnement est très restrictif.

3.2.1. L'obligation d'évaluation du risque environnemental est récente

L'obligation de prise en compte, dans le dossier d'AMM, du risque pour l'environnement apparaît progressivement dans le droit communautaire : pour le médicament à usage humain, d'abord en 1993 avec la directive 93/39, puis de façon moins ambiguë en 2004 avec la directive 2004/27 modifiant la directive 2001/83 qui énonce que le dossier d'AMM doit contenir une évaluation des risques que le médicament pourrait présenter pour l'environnement. Pour être concrétisée, cette obligation a dû attendre sept ans la publication de lignes directrices de l'EMA : l'évaluation du risque environnemental n'apparaît ainsi effective que pour les dossiers d'AMM initiale déposés à partir de décembre 2006.

Le médicament vétérinaire voit cette obligation apparaître de façon plus précoce en 1992 avec la directive 92/182. La première ligne directrice qui en fixe le champ - très restreint - et les modalités date de 1998 ; ce n'est donc qu'à partir de 1999, que les dossiers d'AMM de médicaments vétérinaires prennent en compte cet aspect.

3.2.2. Pour les médicaments nouveaux, les lignes directrices de l'EMA¹⁰ réduisent de façon notable la portée de l'obligation de connaissance de l'impact environnemental

L'obligation d'évaluation du risque environnemental prévue par les directives ne visent donc que les AMM de médicaments nouveaux (AMM initiale) et les modifications majeures. Elles excluent, de façon peu explicite pour les génériques, les renouvellements, les modifications mineures, les génériques.

Sans que cela soit d'ailleurs mentionné dans les textes communautaires, ce sont des lignes directrices élaborées par l'EMA qui non seulement fixent les modalités de l'ERE mais en redéfinissent le champ en particulier pour le médicament vétérinaire. **Ces guidelines dénaturent en fait le principe général édicté par le droit communautaire d'obligation de connaissance de l'impact environnemental.**

3.2.2.1. Les lignes directrices restreignent de façon notable le champ de l'obligation d'évaluation du risque environnemental (ERE).

¹⁰ cf. également l'annexe 11 : l'évaluation du risque pour l'environnement

Les lignes directrices écartent d'abord certaines molécules de l'obligation d'ERE : les vitamines, électrolytes, acides aminés, peptides, glucides et lipides, les vaccins et les médicaments à base de plantes. Certaines exclusions mériteraient sans doute d'être ré-évaluées, telles celles relatives à certaines plantes.

Pour le médicament vétérinaire, la ligne directrice dite GL6 (Guidelines VICH 6 -CVMP/VICH/592/98) redéfinit le champ de l'ERE pour le rendre obligatoire aux seuls médicaments destinés à être administrés collectivement dans un cheptel d'animaux de rente (animaux dont les produits sont destinés à la consommation). Ce qui exonère de l'obligation d'ERE la grande majorité des médicaments nouveaux, en particulier ceux destinés aux animaux de compagnie et ceux destinés aux animaux de rente ne faisant pas l'objet d'un traitement de l'ensemble du cheptel (à l'exception de l'aquaculture).

3.2.2.2. Les lignes directrices mettent en place un mécanisme particulier de l'évaluation du risque environnemental qui exonère une grande partie des AMM nouvelles de l'obligation de connaissance des effets sur l'environnement

Le mécanisme de l'évaluation du risque environnemental (ERE) du médicament est original : en effet, il remplace le déroulement classique de l'ERE¹¹ caractérisée par les 4 étapes,

- **identification des dangers,**
- **caractérisation des dangers,**
- **évaluation de l'exposition,**
- **caractérisation des risques,**

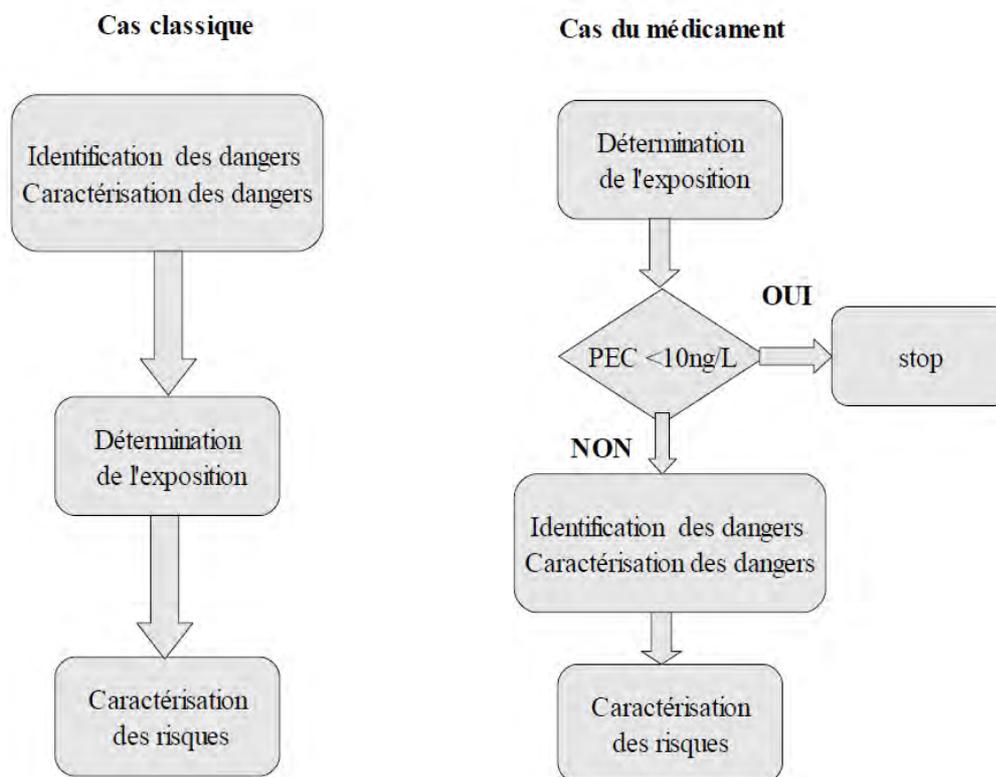
par une démarche échelonnée dont la première étape est l'évaluation de l'exposition (estimation de la PEC) qui est décisive puisqu'elle permet de s'exonérer de toute étape ultérieure d'identification et de caractérisation des dangers.

Cette première étape, dite phase I, consiste donc dans le calcul de la PEC (*Predicted environmental concentration* ou concentration prévisionnelle pour l'environnement). Elle est très simple puisqu'elle se limite à un calcul à partir d'une formule, et ne comprend aucun essai.

Si la PEC est inférieure à un certain seuil (pour les médicaments à usage humain, avec les eaux superficielles comme milieu récepteur, le seuil est 10 ng/L), l'ERE conclut à l'absence de risque environnemental et s'affranchit de toute étude de l'impact environnemental de la molécule. Si la PEC est supérieure ou égal à ce seuil, on passe à la phase II qui comprend l'étude du devenir de la molécule et des essais d'écotoxicité afin de définir la PNEC (*Predicted no effect concentration* ou concentration prévisionnelle sans effet pour l'environnement). Cette phase II correspond à l'identification et à la caractérisation des dangers. Elle se conclut par la comparaison de la PNEC et de la PEC qui est l'étape ultime de caractérisation des risques.

¹¹ La démarche classique de l'ERE s'applique aux différentes catégories de molécules chimiques réglementées par le droit communautaire : biocides, phytopharmaceutiques, substances chimiques dites très préoccupantes relevant du règlement REACH.

Diagramme 2 : étapes de l'évaluation du risque environnemental



C'est ainsi que le système d'ERE mis en place par les lignes directrices **permet à la plupart des médicaments nouveaux¹² de s'affranchir de la phase II qui est celle de la connaissance de l'impact environnemental** (identification et caractérisation des dangers).

Le mécanisme d'ERE prévu pour le médicament considère la molécule isolément. Il serait pertinent si le médicament (et ses métabolites) ne coexistait pas dans l'environnement avec d'autres molécules à effet similaire. Ce qui n'est pas le cas puisque ce sont de multiples familles de résidus de médicaments qui cohabitent et auxquelles sont exposés le milieu aquatique et ses écosystèmes.

3.2.3. Les médicaments existants sont exemptés de l'obligation de connaissance de leur impact environnemental

On a vu que l'obligation d'ERE pour la délivrance d'AMM est très récente (lignes directrices opérationnelles en 2000 pour le médicament vétérinaire, en 2006 pour le médicament à usage humain). On sait également qu'il existe désormais une stabilité du marché des médicaments et que l'arrivée de nouvelles molécules sera modeste : ce seront essentiellement des molécules dites de niche. Ce qui signifie qu'on ne doit pas compter sur un renouvellement de la pharmacopée, avec des AMM présentant des données environnementales, pour mieux connaître l'impact environnemental de la masse des médicaments consommés.

C'est ainsi que si **on examine** :

- **la liste des 10 médicaments les plus prescrits** en France en 2005 (en quantités - sur la base des unités vendues – et en coût ; cf. tableau I)
- **la liste des 10 médicaments les plus vendus en poids** (cf. tableau II) ;

¹² Deux exceptions ne bénéficient pas de la démarche échelonnée : les médicaments à effet potentiellement endocrinien et les substances hautement lipophiles.

• **la liste des médicaments cancérogènes avérés** de classification A1 de l'IARC¹³ qui compte 20 médicaments ou familles de médicaments, principalement des anticancéreux et des médicaments hormonaux (cf. tableau : <http://monographs.iarc.fr/ENG/Meetings/EvaluationTable100A.pdf>),

on constate qu'il n'existe pas de connaissance disponible des effets environnementaux de ces médicaments – les plus consommés ou susceptibles d'être très dangereux - ni auprès des agences du médicament (EMA, AFSSAPS, ANMV-ANSES) ni auprès des industriels, qui renvoient d'ailleurs aux agences.

Les seules données disponibles sont fournies par quelques études écotoxicologiques financées sur deniers publics. Cette carence est d'ailleurs confirmée par les travaux visant à l'établissement de listes prioritaires¹⁴ pour la surveillance des RM dans l'environnement.

Tableau I : Les 10 médicaments les plus prescrits en France en 2005 - en quantité et en coût (par dénomination commerciale ; la dénomination commune est en italiques)

<i>en quantité (unités)</i>	<i>en coût</i>
1. DOLIPRANE (<i>paracétamol</i> ; antalgique)	1. PLAVIX (<i>clopidogrel</i> ; antiagrégant plaquettaire)
2. EFFERALGAN (<i>paracétamol</i> ; antalgique)	2. TAHOR (<i>atovastatine</i> ; hypolipémiant)
3. DAFALGAN (<i>paracétamol</i> ; antalgique)	3. SERETIDE (<i>salmétérol-fluticasone</i> ; antiasthmatique)
4. LEVOTHYROX (<i>lévothyroxine</i> ; hormone thyroïdienne)	4. ELISOR (<i>pravastatine</i> ; hypolipémiant)
5. KARDEGIC (<i>acétylsalicylate de lysine</i> ; anti-inflammatoire non stéroïdien)	5. INEXIUM (<i>ésoméprazole</i> ; antiulcéreux)
6. PROPOFAN (<i>paracétamol-dextropropoxyphène-caféine</i> ; antalgique)	6. VASTEN (<i>pravastatine</i> ; hypolipémiant)
7. SPASFON (<i>phloroglucinol</i> ; antispasmodique)	7. TRIATEC (<i>ramipril</i> ; antihypertenseur)
8. DI-ANTALVIC (<i>paracétamol-dextropropoxyphène</i> ; antalgique)	8. MOPRAL (<i>oméprazole</i> ; antiulcéreux)
9. DAFLON (<i>flavonoïdes</i> ; vasculoprotecteur)	9. ZOCOR (<i>simvastatine</i> ; hypolipémiant)
10. TAHOR (<i>atorvastatine</i> ; hypolipémiant)	10. GLIVEC (<i>imatinib</i> ; antinéoplasique)

¹³ Le CIRC classe les agents évalués dans le cadre des *Monographs for the evaluation of carcinogenic risk to humans* en 4 catégories :

- le groupe 1 (qui compte actuellement 105 agents) est celui des cancérogènes avérés pour l'homme ;
- le groupe 2 est divisé en deux : groupe 2A (66 agents) qui est celui des cancérogènes probables pour l'homme et groupe 2B (248 agents) qui est celui des cancérogènes possibles pour l'homme ;
- le groupe 3 est celui des agents (515) non classifiables quant à leur cancérogénicité pour l'homme ;
- le groupe 4 (1 seul composé, le caprolactame) est celui des agents probablement non cancérogènes pour l'homme.

¹⁴ cf. annexe 15 : les listes prioritaires

Tableau II : Les 10 médicaments les plus vendus (par molécule)- France - 2005 - en masse-

Les 10 médicaments les plus vendus en 2005 en France	Quantité (en tonnes)
1. <i>Paracétamol</i> (antalgique)	3303
2. <i>Metformine</i> (antidiabétique)	716
3. <i>Troxérutine</i> (vasculoprotecteur)	444
4. <i>Acide acétyl-salicylique</i> (anti-inflammatoire non stéroïdien)	396
5. <i>Diosmine</i> (vasculoprotecteur)	373
6. <i>Amoxicilline</i> (antibiotique)	33
7. <i>Ibuprofène</i> (anti-inflammatoire non stéroïdien)	240
8. <i>Carbocystéine</i> (fluidifiant bronchique)	232
9. <i>Valproate</i> (antiépileptique)	112
10. <i>Acétylcystéine</i> (fluidifiant bronchique)	96

L'application d'obligations nouvelles, à des substances qui bénéficient déjà d'une autorisation, notamment dans le domaine de l'environnement, n'est pas un sujet nouveau pour le droit communautaire. Il constitue même un point majeur des textes qui encadrent les substances chimiques¹⁵ autres que les médicaments (phytopharmaceutiques en 1991, biocides en 1998, substances relevant du règlement REACH en 2006) et qui ont mis en place, pour les substances existantes, des obligations similaires à celles s'appliquant aux substances nouvelles pour tout ce qui concerne la connaissance de l'impact environnemental. Ces textes prévoient à cet effet un calendrier précis, la possibilité aux titulaires de droits pour une même substance de s'organiser (par exemple en consortium) et donnent une large place aux échanges de données, notamment par des sites internet. A terme, la connaissance de la globalité des impacts de la famille réglementée est ainsi assurée.

Or aucun rattrapage de ce type n'a été prévu pour les médicaments à usage humain ou vétérinaire dans les textes instituant l'obligation d'ERE.

3.2.4. Les données environnementales des dossiers d'AMM ne sont pas accessibles¹⁶

Un principe majeur de toute politique de protection de l'environnement est la diffusion de la connaissance. Le principe de transparence a été affirmé en droit international par la Convention d'Aarhus et en droit communautaire par la directive 2003/4 du 28 janvier 2003 concernant l'accès du public à l'information en matière d'environnement. Chacun des textes spécifiques à des catégories de substances (biocides, phytopharmaceutiques, substances relevant de REACH) reprend ce principe et le décline de façon précise. A l'exception des textes relatifs aux médicaments.

C'est ainsi que divers portails internet offrent un accès large aux données relatives aux effets des diverses substances chimiques sur l'environnement. En revanche pour les médicaments, les seules informations fournies le sont au travers du rapport

¹⁵ cf. annexe 14 : la régulation des biocides, phytopharmaceutiques et autres substances chimiques

¹⁶ cf. annexe 12 : l'accès aux données environnementales relatives aux médicaments

d'évaluation du dossier d'AMM réalisé par les agences d'évaluation. L'examen des RAPPE (rapport public d'évaluation) sur les sites de l'AFSSAPS et de l'ANSES-ANMV ne permet pas de noter la présence de données relatives à l'ERE, tout simplement parce que les dossiers d'AMM traités par ces agences en sont dispensés (AMM de génériques, AMM liées à une variation mineure, renouvellement d'AMM, AMM dont l'ERE est exclue par les lignes directrices...). Seuls certains EPAR (*European public assessment report*) de l'EMA présentent un chapitre *Ecotoxicology / Environmental risk assesement* qui se limite à un bref résumé de l'ERE. Ces résultats se réduisent bien souvent à la phase I de l'ERE, c'est-à-dire à l'estimation de la PEC. Quand l'identification et la caractérisation des dangers (phase II) sont réalisées, l'EPAR se borne à énoncer que le risque pour l'environnement est négligeable. Il faut donc souligner qu'**aucune information autre que réduite à une conclusion ne figure dans ce document et cela en contradiction avec les principes de transparence énoncés par la directive 2003/4.**

L'EMA souhaite sans doute progresser sur le thème de la transparence puisqu'elle en a fait un sujet majeur de sa politique de communication au cours de l'année 2009 comme en témoignent diverses opérations : consultation publique sur internet, colloque, déclaration...

Sur la question de l'accès aux données environnementales, il n'est demandé en fait à l'EMA et aux agences nationales (ces dernières sont supervisées sur ce sujet par l'agence européenne qui harmonise la conduite à tenir) que de respecter le droit européen, à l'instar des autres substances chimiques pour lesquelles des sites internet mettent à disposition du public les données pertinentes.

3.3. CONTRAIREMENT AUX AUTRES SUBSTANCES CHIMIQUES RÉGLEMENTÉES, LE RISQUE ENVIRONNEMENTAL EST EXCLU DU RAPPORT BÉNÉFICE-RISQUE DANS LA DÉCISION D'AMM DU MÉDICAMENT À USAGE HUMAIN

A la seule exception du médicament à usage humain, toutes les substances chimiques relevant d'un système d'autorisation dans le droit communautaire (phytopharma-ceutiques, biocides, substances chimiques extrêmement préoccupantes relevant du règlement REACH, médicament vétérinaire) voient la délivrance de leur autorisation fondée sur un rapport bénéfice-risque qui inclut le risque environnemental.

Pour le médicament à usage humain, la délivrance de l'AMM s'appuie sur le rapport bénéfice-risque qui est défini¹⁷ comme *l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament au regard du risque*, ce risque étant compris comme *tout risque pour la santé du patient ou la santé publique lié à la qualité, à la sécurité ou à l'efficacité du médicament.*

Mais à la différence du médicament vétérinaire dont la délivrance de l'AMM est subordonnée à un rapport bénéfice-risque¹⁸ qui intègre *le risque d'effets indésirables sur l'environnement*, **l'AMM d'un médicament à usage humain exclut la prise en compte du risque environnemental dans la décision d'AMM. En conséquence, quel que soit son potentiel polluant pour l'environnement, l'AMM d'un médicament à usage humain ne peut être refusée à ce motif.**

Ce principe dérogatoire au droit des substances chimiques potentiellement dangereuses pour l'environnement se justifie facilement pour ses défenseurs : une molécule utile pour la santé de l'homme ne saurait être interdite pour un simple motif d'atteinte à l'environnement.

En fait, ce raisonnement nous paraît très contestable : il existe en effet une gamme très large d'efficacité pour les médicaments, qui est d'ailleurs bien mise en évidence par les avis portant sur le "service médical rendu"(SMR) et sur l'"amélioration du service médical

¹⁷ directive 2001/83 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (article 1er– 28) et 28 bis)

¹⁸ directive 2001/82 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires (article 1er 19) et 20)

rendu”(ASMR) à la base de la procédure d’inscription sur la liste de remboursement de la Sécurité sociale¹⁹.

Il est d’ailleurs facile d’imaginer que **si le rapport bénéfice-risque intégrait le risque environnemental, un médicament à la fois efficace pour une pathologie et nocif pour l’environnement, ne se verrait pas privé d’AMM, mais pourrait cependant voir son usage soumis à quelques recommandations visant à prévenir son action polluante. En revanche, le médicament à la fois peu efficace et polluant pourrait alors ne pas être autorisé.** Ce qui n’est pas le cas aujourd’hui.

¹⁹ cf.annexe 13 : la régulation du prix du médicament

4. RECOMMANDATIONS POUR AMÉLIORER LA CONNAISSANCE DE L'IMPACT ENVIRONNEMENTAL DES MÉDICAMENTS

Pour la plupart des médicaments, on ne dispose pas aujourd'hui de données concernant leur impact sur l'environnement.

Face à l'ignorance actuelle des effets de molécules potentiellement très actives sur les organismes vivants, deux attitudes sont possibles :

- l'inquiétude, voire l'alarmisme, qui peuvent conduire logiquement à la mise en œuvre du principe de précaution selon la formule « En l'absence de connaissance du risque, il convient d'interdire, de réduire..... ». Ce qui pour le domaine des RM pourrait amener à préconiser, par exemple, des dispositifs complémentaires d'épuration très performants pour les micropolluants, et très coûteux, sans que le besoin réel pour le milieu récepteur ait pu être évalué ;
- l'indifférence. C'est ce qui a prévalu jusqu'à une époque récente pour le médicament. A l'indifférence a succédé la prise en compte réglementaire du risque environnemental, mais avec des particularités qui en tempèrent l'effectivité et qui la font ressembler à de l'affichage.

Pour gérer les milieux environnementaux et prévenir les risques liés aux molécules qui y sont introduites, il convient de disposer d'une connaissance des effets de ces substances. On a souligné la complexité de la connaissance des effets de l'ensemble des molécules auxquelles sont exposés les milieux et dont l'étude relève principalement des deniers publics. Face à cette responsabilité des pouvoirs publics, il convient d'insister sur celle du titulaire de l'AMM qui devrait étudier l'impact environnemental relatif à sa molécule. C'est pourquoi les premières recommandations qui suivent s'appuient sur ce principe de responsabilité et consistent simplement à aligner le médicament sur le droit commun des diverses familles de substances chimiques réglementées.

4.1.1. Les recommandations

Recommandation n°1 : Réviser les lignes directrices relatives à l'évaluation du risque environnemental du dossier d'AMM afin de disposer d'une connaissance effective du devenir et des effets des médicaments dans l'environnement

On a vu que les lignes directrices régissant l'évaluation du risque environnemental du dossier d'AMM des médicaments exonèrent, grâce à un mécanisme particulier à deux étages, la plupart des dossiers d'une connaissance du devenir et des effets du médicament dans l'environnement.

Le gestionnaire du milieu aquatique a besoin, pour chacune des substances polluantes et notamment les substances toxiques, de données destinées ensuite à être intégrées avec celles des autres molécules présentes dans le même milieu, à savoir :

- les données relatives au devenir et au comportement de la molécule et de ses métabolites, ainsi que leurs méthodes d'analyse,
- les données relatives aux effets de la molécule-mère et de ses métabolites sur la faune et la flore de l'environnement.

La fourniture de ces données relève de la responsabilité du bénéficiaire de l'AMM.

Pratiquement, la rédaction des lignes directrices est de la compétence de l'EMA.

La recommandation énoncée ci-dessus ne préjuge pas par ailleurs d'une modernisation des modalités des essais écotoxicologiques.

Recommandation n°2 : Rendre obligatoire pour les médicaments existants la connaissance de leur devenir et de leurs effets environnementaux

Il est peu utile, pour la gestion d'un milieu, de disposer de la connaissance des effets de 5 % des médicaments et de leurs métabolites, si on ne connaît pas ceux des 95 % autres.

Il convient donc que le droit communautaire soit complété afin de mettre en place un rattrapage pour les médicaments existants, sur le modèle de celui s'appliquant aux autres substances chimiques réglementées (phytopharmaceutiques, biocides, substances chimiques hautement préoccupantes de REACH) qui définit le calendrier, la mise en commun des connaissances, l'organisation de l'évaluation, etc. Plusieurs États membres ne manqueraient pas de partager une telle proposition.

Plusieurs questions pratiques intéressant une telle obligation ne manqueront pas d'être posées.

Ainsi celle de la pluralité des titulaires d'AMM pour une même molécule. Il s'agit d'une question à laquelle sont déjà confrontés les autres secteurs de substances chimiques et à laquelle est apportée la réponse simple de la mise en commun des compétences ou des moyens (consortium...) pour fournir les données demandées. Il apparaît en effet élémentaire que les titulaires d'AMM satisfassent une telle exigence, par exemple au prorata de leurs ventes sur le marché de l'Union européenne.

Celle également de l'application d'une telle obligation aux 3000 molécules contenues dans les médicaments à usage humain et aux 300 dans les médicaments vétérinaires. Est-il vraiment utile en effet de soumettre à des essais coûteux (100.000, 200.000 voire 300.000 €, pour les essais correspondant à la phase II de l'ERE) toutes les molécules commercialisées aujourd'hui et de ne pas s'appuyer sur les listes prioritaires élaborées dans le but de surveiller les molécules de médicament dans l'environnement ?

Les différentes listes disponibles ont des finalités précises : risque pour l'eau de consommation (par ex. la liste prioritaire de l'étude AFSSA 2010), risque écotoxicologique... Dans ce dernier cas, les travaux accompagnant ces listes soulignent clairement le manque de données écotoxicologiques. Par ailleurs, on constate que les effets environnementaux peuvent différer d'une molécule à l'autre au sein d'une même famille pharmacologique.

C'est ainsi que le spectre d'étude le plus large paraît souhaitable. Ce qui signifie que l'obligation de rattrapage devrait s'appliquer à toutes les molécules bénéficiant d'AMM.

Une telle obligation relève du droit communautaire.

Alternatives pour disposer d'une connaissance de l'impact environnemental des médicaments existants

Un maintien de la situation actuelle, à savoir l'absence d'une obligation de rattrapage pour les médicaments existants, n'est pas à exclure.

Face à une telle insuffisance, une alternative semble offerte par le droit de l'environnement avec le principe pollueur-payeur qui pourrait se substituer au droit du médicament. On peut ainsi envisager que les pouvoirs publics réalisent les études appropriées, à la place du titulaire de l'AMM, pour fournir la connaissance souhaitée, sur la base d'un financement qui serait assuré par une redevance pour pollution de l'eau versée par le titulaire de l'AMM.

Le mécanisme pourrait être le suivant : les RM sont potentiellement pollueurs du milieu aquatique. Les médicaments à usage humain et vétérinaires peuvent être soumis à redevance sur cette base, comme le sont différentes substances polluantes, notamment les phytopharmaceutiques. L'assiette la plus simple serait la masse de chaque médicament mise sur le marché sur le territoire national (bien connue pour chaque médicament par les deux agences AFSSAPS et ANSES). La redevance opérerait à partir d'un certain seuil en tonnage de molécule commercialisée et s'appliquerait quel que soit le devenir de la molécule-mère dans l'environnement (l'assiette doit être simple et ne pas prendre en compte différents facteurs tels la dégradabilité, la toxicité ; les molécules pour lesquelles la connaissance de l'impact environnemental est assurée, seraient exonérées). Le produit de la redevance serait

affecté à la connaissance de l'impact environnemental des médicaments. On peut imaginer une maîtrise d'ouvrage assurée par les agences de l'eau, une maîtrise d'œuvre confiée à divers laboratoires compétents. Un tel système pourrait durer le temps nécessaire au rattrapage relatif aux médicaments existants.

Un autre mécanisme pourrait s'envisager sur la base des droits versés par le titulaire de l'AMM à l'agence nationale du médicament (AFSSAPS et ANSES). Il existe en effet déjà une taxe versée lors de la demande d'AMM et une taxe annuelle. Ces taxes sont destinées au fonctionnement des agences mais rien n'interdirait au législateur d'en étendre la finalité.

La question du partage de la connaissance avec les autres Etats-membres doit être traitée afin de ne pas pénaliser entreprises et patients français. L'approche proposée ci-dessus pourrait être généralisée et mutualisée.

Recommandation n°3 : Rendre accessibles les données environnementales du dossier d'AMM sur un portail internet identifié.

Les carences en matière de transparence des données environnementales relatives aux médicaments sont flagrantes. Ce constat est particulièrement sévère lorsque l'on compare le domaine du médicament à celui des autres substances chimiques réglementées.

Le droit communautaire du médicament doit d'abord être conforme à la directive 2003/4 du 28 janvier 2003 concernant l'accès du public à l'information en matière d'environnement, et par voie de conséquence à la Convention d'Aarhus.

A l'image des portails internet intéressant les autres substances chimiques (phytopharmaceutiques, biocides et substances relevant de REACH), un portail internet devrait permettre d'accéder aux données relatives aux médicaments figurant dans le dossier d'AMM (et pas seulement aux conclusions de l'agence du médicament à travers le RAPPE ou l'EPAR) et qui renseignerait sur :

- le devenir de la molécule dans l'environnement et les méthodes d'analyses permettant de la mesurer ainsi que ses divers métabolites,
- les effets de la substance dans l'environnement.

Recommandation n°4 : Intégrer, pour le médicament à usage humain, le risque pour l'environnement parmi les facteurs d'évaluation du rapport bénéfice-risque, base de la décision d'AMM

Toutes les substances chimiques – et en particulier le médicament vétérinaire - dont la mise sur le marché est soumise à un régime d'autorisation, voient cette autorisation prendre en compte le risque environnemental au travers du rapport bénéfice-risque.

Un médicament à usage humain, peu efficace et très néfaste pour l'environnement, doit pouvoir lui aussi ne pas être autorisé au motif de ses effets néfastes pour l'environnement.

Le droit d'exception dont bénéficie aujourd'hui le médicament à usage humain est significatif de sa marginalité dans le droit communautaire des substances chimiques, comme serait emblématique sa soumission au droit commun.

Recommandation n°5 : Donner leur place à l'écotoxicologie et aux écotoxicologues au sein des agences de régulation et dans les commissions d'AMM

On a vu que l'écotoxicologie était peu présente dans la régulation du médicament²⁰. Un des signes les plus éloquentes de ce constat est l'absence de spécialistes de l'environnement au sein des instances de régulation (EMA, agences nationales) qui y suppléent par la sous-traitance des questions d'environnement auprès d'organismes spécialisés.

C'est le cas notamment de la commission d'AMM du médicament à usage humain²¹ qui, telle qu'elle est définie par l'article R.5121-54 du code de la santé publique, prévoit la présence de *vingt-huit personnalités choisies en raison de leur compétence scientifique dans le domaine de la chimie analytique, de la pharmacie galénique, de la toxicologie expérimentale, de la pharmacologie expérimentale, de la pharmacologie clinique, de la pathologie et de la thérapeutique*, mais aucune n'est prévue au titre de ses compétences dans le domaine des questions environnementales.

A l'inverse, la commission d'AMM du médicament vétérinaire qui aurait pu faire l'objet de la même observation, vient de voir sa composition réformée²² : elle comptera parmi ses membres à partir de 2011 aux côtés de trois toxicologues une *personne choisie en raison de sa compétence en écotoxicité*.

**Recommandation n°6 : Intégrer la prise en compte de l'environnement dans la réglementation des produits cosmétiques.
Examiner les dispositions qui permettraient l'optimisation de cette prise en compte**

On ne peut pas étudier la problématique « médicament et environnement » et ne pas s'intéresser à des produits voisins, classés dans la catégorie « produits pharmaceutiques » du code de la santé publique (articles L.5131-1 et suivants) et réglementés par l'AFSSAPS, et qui ignorent totalement toute prise en compte de l'environnement. Il s'agit des cosmétiques dont la réglementation vient pourtant d'être actualisée par le règlement 1223/2009 mais qui malheureusement continue à traiter les cosmétiques en produits banals.

Le récent débat sur les nanotechnologies en 2009, les dénonciations régulières sur les substances à effet endocrinien, révèlent au grand public que les produits d'hygiène corporelle sont susceptibles de contenir des substances actives sur la santé et sur l'environnement. Et c'est une prise de conscience qui ne va aller qu'en s'amplifiant.

Ce domaine mériterait une évaluation approfondie de son système de régulation mais d'emblée il convient de recommander le principe de la prise en compte des effets sur l'environnement dans la réglementation relative aux cosmétiques.

Recommandation n°7 : Organiser la recherche autour d'un programme national sur les résidus de produits pharmaceutiques (médicaments et cosmétiques) dans l'environnement

Quel que soit le domaine, l'organisation de la recherche est toujours complexe compte tenu de la multiplicité des acteurs, des logiques, des thématiques qui s'emboîtent les unes les autres.

On constate ainsi que les travaux de recherche²³ qui intéressent au sens large les questions liées aux RM et à l'environnement trouvent leurs sources de financement :

²⁰ Les mots *écotoxicologie, écotoxicologue, spécialiste de l'environnement* ont une difficulté certaine à pénétrer les textes relatifs aux médicaments

²¹ En pratique, un toxicologue participe à la commission d'AMM comme spécialiste des questions d'environnement

²² Par le décret n°2010-871 du 26 juillet 2010 instituant une commission nationale des médicaments vétérinaires qui modifie les articles R.5141-48 et suivants du code de la santé publique. Ce décret est applicable à partir du 1er janvier 2011.

- à l'Agence nationale de la recherche (ANR) avec le programme transversal « Contaminants, écosystèmes, santé »,
- auprès du ministère chargé de l'environnement,
- auprès du ministère chargé de la santé,
- auprès des établissements publics de ces deux ministères (ANSES, ONEMA, agences de l'eau...),
- auprès de la Commission européenne.

Ces sujets de recherche relèvent de modes contractuels divers : partenariat, appel à projet...

L'intérêt d'un programme national est simple : il est de rendre plus lisible ce qui se fait et ce qui doit être fait en matière de recherche. Autrement dit, le programme national de recherche doit définir les besoins en matière de connaissance à travers une approche transversale et pluridisciplinaire, coordonner la programmation de la recherche en fonction des autres programmes existants, assurer l'évaluation et la valorisation des travaux.

Son périmètre comprendrait les médicaments, mais également d'autres produits pharmaceutiques comme les cosmétiques. La présence de ces substances dans tous les compartiments de l'environnement devrait être appréhendée, notamment les sols, et pas seulement les milieux aquatiques. Le programme devrait laisser une large place à l'étude des effets sur l'environnement.

Un tel programme s'appuie classiquement sur un comité d'orientation stratégique et sur un conseil scientifique. Une attention particulière devra être portée dans toute instance de ce genre aux éventuels conflits d'intérêt.

Le Plan national des résidus de médicaments dans l'eau (PNRM), mentionné au 1. du présent rapport, aurait vocation à donner naissance à un tel programme national de recherche.

Recommandation n°8 : Connaître les concentrations des résidus de médicaments dans les milieux aquatiques :

- ***en mesurant régulièrement dans les rejets des stations d'épuration les plus importantes et leur milieu récepteur et dans les milieux aquatiques sensibles,***
- ***en assurant la coordination appropriée entre surveillance au titre de l'environnement et surveillance au titre des eaux de consommation***

La connaissance des concentrations d'un polluant est un des premiers moyens de gestion pour le responsable de la qualité du milieu aquatique. Un grand nombre de micropolluants est aujourd'hui l'objet d'un dispositif de surveillance, aussi bien pour ce qui concerne le milieu aquatique que pour ce qui intéresse les rejets de substances dangereuses (directive cadre sur l'eau 2000/60 ; directives 76/460 et 2006/11). Cette politique est concrétisée par le plan national d'action contre la pollution des milieux aquatiques par les micropolluants 2010-2013 mis en place par le ministère chargé de l'environnement.

Les résidus de médicaments doivent dépasser le stade de la détection au cours de campagnes de mesures liées à des travaux de recherche pour devenir des substances surveillées régulièrement au même titre que d'autres substances chimiques présentes à très faibles doses et relever de l'autosurveillance. Le choix des molécules à mesurer (molécule-mères, métabolites) doit veiller à prendre en compte les différentes caractéristiques de ces molécules : hydrophilie ou lipophilie, persistance, toxicité et écotoxicité...

Les rejets des stations d'épuration les plus importantes, de même que les milieux aquatiques très sensibles, doivent être visés au premier chef par une telle surveillance qui pourrait concerner une dizaine de molécules. Pour les rejets de l'industrie pharmaceutique, une recommandation particulière est présentée au 5.1.3..

²³ cf.annexe 9 : la recherche en matière d'impact environnemental des médicaments

A l'instar du rôle joué par la valeur de 0,1 µg/L pour les pesticides²⁴ (ou phytopharmaceutiques) dans les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH), des valeurs-guides de concentration dans les EDCH de certaines molécules médicamenteuses pourraient être proposées à court-terme.

Par ailleurs, les deux ministères chargés de l'environnement et de la santé, ainsi que leurs agences, doivent veiller à la coordination et à la synergie entre les actions précitées et celles relatives aux eaux destinées à la consommation humaine, notamment pour ce qui intéresse la nature des substances analysées, les méthodes de prélèvement, d'analyses et de qualification des laboratoires, la communication et l'exploitation des résultats.

4.1.2. Observations relatives aux modalités d'intervention du ministre chargé de l'environnement

Le ministre chargé de l'environnement n'est pas directement compétent en matière de médicament²⁵. Le ministre du médicament, c'est le ministre chargé de la santé, associé pour le médicament vétérinaire au ministre chargé de l'alimentation.

Or parmi les recommandations ci-dessus, plusieurs intéressent directement le droit communautaire du médicament.

En tant que responsable de la qualité des milieux aquatiques, le ministre chargé de l'environnement peut, au niveau communautaire, demander que les obligations du médicament au regard de l'environnement perdent leur statut dérogatoire et s'alignent sur le droit commun tel qu'il s'applique aux substances chimiques dangereuses (phytopharmaceutiques, biocides, substances hautement préoccupantes du règlement REACH), notamment pour ce qui concerne :

- les lignes directrices de la connaissance de l'impact environnemental au niveau de l'AMM,
- le rattrapage des substances existantes pour cette même connaissance,
- l'accès aux données environnementales,
- la prise en compte de l'environnement dans le rapport bénéfice-risque, à la base de la décision d'AMM.

Une telle approche ne concerne évidemment pas le seul ministre chargé de l'environnement puisqu'elle est définie au niveau du Gouvernement. Elle doit au contraire **être partagée et portée activement et directement par les autorités du médicament :**

- **le ministre chargé de la santé - qui est également celui, rappelons-le, de l'eau de consommation** - ainsi que le ministre chargé de l'alimentation pour le médicament vétérinaire,
- **les agences du médicament.**

²⁴ L'édiction pour les eaux destinées à la consommation humaine d'une valeur de référence de 0,1 µg/L par substance pesticide et de 0,5 µg/L pour le total des pesticides a joué un rôle considérable pour amener à une prise de conscience d'abord, à une réduction ensuite de l'exposition aux pesticides.

²⁵ En revanche, le ministre de l'environnement est au centre de la régulation des autres substances dangereuses puisqu'il est autorité compétente et référent de la Commission européenne pour les biocides et les substances relevant de REACH, et associée à celle des phytopharmaceutiques pour lesquels l'autorité compétente est le ministre chargé de l'alimentation

5. LA PRESSION DES RÉSIDUS DE MÉDICAMENTS DANS L'ENVIRONNEMENT PEUT ÊTRE RÉDUITE DÈS MAINTENANT - RECOMMANDATIONS AFFÉRENTES

L'insuffisance ou l'absence de connaissance des effets environnementaux a été soulignée dans le chapitre précédent, carence qui rend difficile l'édiction de mesures de prévention. Cependant, **on ne peut juger que très positive toute réduction de l'apport de xénobiotiques dans l'environnement et en particulier des résidus de médicaments, que ceux-ci aient des effets déjà reconnus sur l'environnement, ou que l'on ne les connaissent pas encore.** Ce principe général peut bien sûr être nuancé : la réduction de l'apport de RM dans l'environnement ne peut se faire à n'importe quel prix et doit être comparée à son coût, coût direct pour celui de l'épuration des eaux, coût indirect, en terme d'offre thérapeutique pour la santé des personnes, pour l'économie de l'élevage.

Les différents travaux sur la problématique « médicament et environnement » proposent des recommandations dans ce sens²⁶. La mission a examiné **les possibilités de réduction de la pression de médicaments dans l'environnement et a sélectionné celles qui, en fonction de leur efficacité, de leur faisabilité et de leur coût, ainsi que du champ de compétence du ministre chargé de l'environnement, méritaient d'être l'objet de recommandations au dit ministre.**

Compte tenu de leurs caractéristiques, les médicaments à usage humain et les médicaments vétérinaires sont envisagés successivement.

5.1. APPORTS DE MÉDICAMENTS À USAGE HUMAIN ET VOIES DE RÉDUCTION À PRIVILÉGIER²⁷

Les apports de médicaments à usage humain et leurs impacts dans l'environnement peuvent être réduits :

- soit par une utilisation moindre,
- soit par une utilisation de médicaments non ou peu polluants,
- soit en évitant les rejets de médicaments, notamment par retrait des médicaments non utilisés, réduction des rejets industriels, optimisation de l'épuration des eaux résiduelles urbaines.

5.1.1. Réduire la consommation de médicaments

La consommation de médicaments est très variable selon les pays : on a vu dans le 2.4. que les Français en étaient de gros consommateurs (les premiers par habitant dans l'Union européenne). Pour les autorités de santé, si la consommation de médicaments n'est pas forcément un critère de qualité de la santé, c'est en tout cas un gisement d'économie pour la Sécurité sociale, qui fait de la réduction (ou de la non-augmentation) de leur consommation, un objectif majeur. La question des coûts est complexe puisqu'elle associe la problématique des génériques et celle des médicaments en vente libre.

Le ministère chargé de l'environnement ne peut qu'être favorable à un tel objectif de réduction.

5.1.2. Réduire la consommation de médicaments dangereux pour l'environnement en les discriminant

- La première des actions serait de ne pas accorder d'AMM à des médicaments dangereux pour l'environnement. On a vu que le système actuel de régulation ne le permet pas.

²⁶ cf. annexe 4 : Sources et annexe 16 : Recommandations de l'Agence européenne de l'environnement

²⁷ cf. annexe 5 : les apports de résidus de médicaments dans l'environnement – actions de réduction

- Une autre solution relève du médecin prescripteur : celui-ci, informé du caractère polluant de tel médicament, pourrait l'écartier de sa prescription au profit d'un médicament de même efficacité mais moins polluant.

Cette solution ne nous paraît pas très opérationnelle au motif que le prescripteur a déjà de nombreux facteurs à intégrer (précautions d'emploi, interactions médicamenteuses, effets indésirables sur le patient...) sans avoir à suppléer un rôle qui nous semble revenir aux régulateurs de l'AMM.

- Il existe un autre moyen qui permettrait de moduler la consommation des médicaments polluants. En effet, c'est le droit national qui régule le prix et le remboursement des médicaments par la Sécurité sociale²⁸. Afin d'en pénaliser la commercialisation, on pourrait ainsi décider pour un médicament dangereux pour l'environnement, soit de ne pas l'inscrire sur la liste des spécialités remboursables, soit de le soumettre à un taux de remboursement faible. Il s'ensuivrait un coût plus élevé pour le patient, directement ou indirectement par l'intermédiaire des mutuelles complémentaires.

Pratiquement, la décision prise pour le remboursement est fondée actuellement sur l'avis de la Haute autorité de santé (HAS) : cet avis concerne l'appréciation du service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR). SMR et ASMR prennent en compte l'efficacité et les effets indésirables du médicament sur le patient, sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles, la gravité de l'affection à laquelle il est destiné, le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux et son intérêt pour la santé publique.

Il s'agirait donc d'ajouter parmi les intérêts pris en compte pour le niveau de remboursement les effets néfastes sur l'environnement.

Cette intégration de la protection de l'environnement dans le SMR et l'ASMR paraît cependant aujourd'hui difficile à réaliser : non seulement, la HAS ne dispose pas systématiquement de données concernant les effets environnementaux des nouvelles molécules médicamenteuses, mais avant de discriminer un médicament dangereux pour l'environnement, elle devrait prendre en compte toutes les molécules existantes pour la même affection afin de les traiter toutes équitablement, et ne pas pénaliser uniquement la plus récente, seule à présenter des données environnementales. Compte tenu de l'absence très générale de ces données pour les médicaments existants, ce moyen de discrimination des médicaments polluants et de réduction de leur consommation ne paraît donc pas pouvoir être utilisé aujourd'hui. Ce qui ne signifie pas que ce moyen ne soit pas à retenir une fois réalisé le rattrapage de la connaissance de l'impact environnemental des médicaments existants.

- La promotion des "médicaments verts" est une voie d'avenir qui consiste à favoriser les molécules qui ont un impact négligeable pour l'environnement, le cycle du produit étant concerné dans sa totalité, "du berceau à la tombe". Cette voie est prometteuse. Toutefois, son essor nécessite que l'industriel y trouve un intérêt permettant de justifier le développement de nouvelles molécules ; il pourrait s'agir de l'allongement de la durée de protection de la molécule, un des rares paramètres à offrir aux industriels un « retour » motivant.

5.1.3. Prévenir les rejets de médicaments dans l'environnement

Une fois fabriqué, le médicament va, utilisé ou non, dégradé ou non, se retrouver dans l'environnement. La réduction des rejets est envisageable au niveau :

- de la fabrication,
- de l'utilisation du médicament par les patients,

²⁸ cf. annexe 13 : la régulation du prix du médicament

- de l'hôpital,
 - de la station d'épuration des eaux résiduaires urbaines,
- sans oublier la gestion des médicaments non utilisés.

5.1.3.1. Prévenir les rejets de l'industrie du médicament

L'idée communément acceptée et entretenue en matière de rejets de l'industrie pharmaceutique, qui va de la fabrication de la molécule à la formulation et au conditionnement du médicament, est la suivante : compte tenu à la fois de la valeur financière des molécules fabriquées et du niveau de performance du secteur industriel intéressé, le rejet zéro de la molécule finale est la règle, les principales substances effectivement rejetées étant soit des produits de base, soit des produits intermédiaires de la fabrication.

En réalité, cette idée semble devoir être révisée. Trois affaires exemplaires nous conduisent à cette conclusion.

1. Une rivière du bassin de la Loire présente en aval d'un site industriel de fabrication de médicaments des phénomènes avérés de féminisation de différentes espèces de poissons, phénomènes qui sont absents en amont du rejet. Cette pollution intéresse une usine qui fait pourtant l'objet d'une attention particulière de l'administration : la réduction de ses rejets bénéficiait il y a déjà 25 ans des aides d'un contrat de rivière et de l'agence de l'eau.

2. La Commission internationale de protection du lac Léman (CIPEL) a présenté le cas suivant : à la suite de la mesure de la concentration de diverses molécules de médicaments dans les eaux du lac, ont été détectées des teneurs anormalement élevées de carbamazépine (antiépileptique) et de mépivacaïne (anesthésique local). Une usine pharmaceutique implantée sur le Rhône en amont du lac et suspectée d'être responsable de ces teneurs, a fait l'objet de prélèvements en continu de ses rejets (la fabrication des molécules se faisant par séquence, les rejets sont discontinus et seul un prélèvement continu sur une longue période permet de détecter les polluants). C'est ainsi qu'ont été évalués des flux annuels de rejet en 2008 de 1382 kg de carbamazépine²⁹ et de 645 kg de mépivacaïne. Par la suite, ces flux ont été divisés par un facteur compris entre 2 et 4, simplement par incinération des eaux de process. Auparavant le rejet de cette usine était surveillé en continu par le seul paramètre COT (ou carbone organique total, paramètre qui intègre l'ensemble du carbone des molécules organiques et exclut une approche par substance).

3. Dans l'Etat de New-York, trois établissements de formulation de médicaments ont été confirmés comme étant à l'origine d'apports notables de ces mêmes molécules en station d'épuration urbaine (cf. <http://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/es100356f>)

Recommandation n°9 : Dans le cadre de la police des installations classées, imposer de façon systématique pour les effluents de l'industrie du médicament, la recherche des molécules fabriquées, formulées ou conditionnées, et en prévenir le cas échéant le rejet

Les sites de fabrication, formulation, conditionnement de médicaments - qui sont des établissements relevant de la législation des installations classées pour la protection de l'environnement – doivent être l'objet d'une mesure systématique en continu des molécules de médicaments dans les effluents liquides. Le cas échéant, des procédés d'élimination tels que l'incinération des eaux de process doivent être mis en œuvre pour épurer ces rejets.

On peut noter, pour le regretter, que le plan Réduction des substances dangereuses dans l'eau (RSDE), réalisé au titre de la réglementation européenne, qui impose la mesure systématique de nombreux polluants dans les effluents des établissements industriels ait fait l'impasse sur les molécules fabriquées ou manipulées dans les établissements de l'industrie

²⁹ A comparer à la consommation annuelle des 800.000 habitants du bassin versant du lac Léman évaluée à 440 kg de carbamazépine, dont la majeure partie se retrouve sous forme de molécule-mère dans le milieu récepteur

pharmaceutique, qui doivent en revanche rechercher de nombreuses substances des listes européennes, très généralement absentes.

5.1.3.2. Récupérer les médicaments non utilisés (MNU) par les patients

Les patients détiennent des médicaments qu'ils ne vont pas utiliser pour des raisons diverses : disparition des symptômes, péremption... Si le geste consistant à les rapporter à une pharmacie d'officine comme cela est préconisé, semble maintenant majoritaire, une partie de la population pratique toujours leur élimination avec les déchets ménagers, voire si le médicament est liquide, en le vidant dans un lavabo ou dans les toilettes.

CYCLAMED est l'éco-organisme agréé par l'État afin d'assurer la collecte des médicaments non utilisés et de leurs emballages et notices : 75 % des médicaments non utilisés seraient maintenant collectés et détruits par le système CYCLAMED.

Les ministres chargés de la santé et de l'environnement agréent l'association CYCLAMED et en assurent la tutelle. A ce titre, les deux administrations doivent veiller à l'optimisation du système : cette surveillance intéresse notamment l'efficacité du message destiné au patient, l'implication du pharmacien d'officine, la pertinence du cahier des charges et son respect par l'association CYCLAMED.

Recommandation n°10 : Veiller, en tant que co-tutelle, à l'efficacité du système CYCLAMED, et à l'amélioration du taux de collecte des médicaments non utilisés.

On sait que l'exercice des tutelles est une fonction difficile. Il appartient aux deux administrations qui en sont responsables d'être attentives au bon fonctionnement de CYCLAMED et d'utiliser à cet effet de façon périodique, par exemple tous les 3 à 5 ans, leurs inspections respectives.

5.1.3.3. Réduire l'impact des rejets au niveau du patient

Les médicaments ayant un impact fort sur le milieu aquatique peuvent être désormais l'objet de recommandations particulières dans leur AMM visant à réduire cet impact dès le niveau du patient. Ces recommandations sont alors reprises par la notice. On peut citer l'exemple d'un anticancéreux, la mitomycine C (AMETICYNE ND) : lorsque ce médicament est employé pour l'irrigation vésicale lors de tumeur de la vessie, il est recommandé, après chacune des mictions, d'ajouter de l'eau de Javel dans l'eau des toilettes. De même, certains patchs contenant des estrogènes doivent être, selon les recommandations de l'AMM, remis après emploi, à une pharmacie d'officine.

Il est certain que ces quelques exemples ont un impact limité mais manifestent cependant un début de prise de conscience.

5.1.3.4. Limiter les rejets de résidus de médicaments en provenance des établissements de santé (hôpitaux et cliniques)

Les établissements de santé publics et privés (hôpitaux et cliniques) sont par nature des lieux où l'on consomme des médicaments et notamment des médicaments particuliers. Différents travaux permettent de mieux apprécier la part des rejets de RM qui leur sont imputables et qui serait :

- pour les médicaments réservés à l'usage hospitalier (anesthésiques, certains anticancéreux, produits de contraste...), 40 à 60 % des flux totaux de ces molécules médicamenteuses qui entrent en station d'épuration urbaine,

- pour les médicaments dits communautaires, sans spécificité hospitalière, 2% de ces flux,
- pour les médicaments « à préférence hospitalière », qui sont des médicaments présents en médecine de ville, mais particulièrement utilisés à l'hôpital (certains anti-infectieux et antalgiques), jusqu'à 10% de ces flux.

Le caractère limité de la contribution des établissements de santé aux apports en RM – notamment pour les médicaments réservés à l'usage hospitalier - s'explique par le développement de l'hospitalisation de jour (avec excrétion au domicile du patient).

Les RM en provenance de ces établissements comprennent outre les excréta des patients, les excédents de médicaments que sont les “restes” inutilisés (par exemple en pédiatrie, on utilise des conditionnements pour adultes qui génèrent des excédents), les conditionnements contaminés (poches de perfusion, conditionnement initial...). Ces déchets liés aux médicaments devraient relever de la gestion des “déchets chimiques dangereux solides et liquides” de l'établissement, catégorie qui comporte des types de déchets, en masse, beaucoup plus importants que ceux liés aux médicaments, tels les solvants et désinfectants, et qui sont éliminés par incinération.

La gestion de ces déchets dangereux, selon les témoignages reçus, et malgré les obligations réglementaires, ne semble pas optimale dans de nombreux établissements. Il s'agit donc là d'un gisement non négligeable de réduction des flux de polluants, dont une partie est dirigée vers les eaux résiduaires urbaines.

Une option souvent avancée serait de soumettre les eaux résiduaires à une épuration indépendante de celles des eaux urbaines en dotant l'hôpital d'une station d'épuration.

Sans préjudice de ce qui peut être préconisé pour un hôpital neuf, une telle solution apparaît souvent très difficile à mettre en œuvre et il nous semble **prioritaire de veiller en tout premier lieu à une gestion maîtrisée, en amont, de l'ensemble des déchets de l'hôpital.**

Recommandation n°11 : Vérifier la bonne gestion des déchets liés aux médicaments, à travers celle des déchets à risque des établissements de santé (hôpitaux et cliniques) :

- ***systématiquement, lors de l'audit de certification des établissements de santé prévu par le code de la santé publique,***
- ***par l'action de contrôle des Agences régionales de santé***

Les établissements de santé produisent à côté des déchets ménagers des déchets dits spéciaux : déchets à risque infectieux, déchets à risque radioactif, déchets à risque chimique solides et liquides. La gestion des déchets à risque des établissements de santé paraît donc essentielle.

Les établissements de santé importants ont un potentiel de pollution qui pourrait les conduire logiquement à relever de la législation des installations classées compte tenu de leur activité globale, même si certaines activités particulières implantées sur leur site peuvent en relever directement, telles que les activités de blanchisserie, stockage de gaz industriels, stockage de liquides combustibles...

A côté d'une police administrative permettant de s'assurer de la bonne gestion de l'environnement comme celle des installations classées, il existe un mode de vérification qui pour les établissements de santé a le mérite d'exister : en effet, en vertu des articles L.6113-3 et suivants du code de la santé publique, ces établissements sont soumis à une procédure d'évaluation appelée certification, conduite par la HAS. Le référentiel de l'évaluation est le manuel de certification des établissements de santé V 2010 -version juin 2009

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-12/20081217_manuel_v2010_nouvelle_maquette.pdf

Il prévoit un volet « déchets ». Cette partie n'est pas actuellement prioritaire dans l'audit d'évaluation qui en outre peut se contenter de vérifier l'existence d'une procédure écrite sans en constater l'application.

L'évolution à privilégier doit s'appuyer sur l'audit de certification et y intégrer de façon systématique la vérification de la maîtrise des déchets ; cette vérification doit comprendre le contrôle de documents comptables constatant la réalité des prestations, en particulier pour le traitement des déchets à risque.

La convention signée le 27 octobre 2009 entre les fédérations hospitalières et les ministres chargés de la santé et de l'environnement relative à l'intégration, par les établissements de santé, des enjeux de développement durable, dans le cadre du Grenelle de l'environnement, pourrait utilement reprendre et porter ce sujet.

Par ailleurs les Agences régionales de santé (ARS) assurent au nom de l'Etat le contrôle des établissements de santé. **La bonne gestion des déchets à risque - incluant les déchets liés aux médicaments - est un critère significatif du respect de l'ensemble des normes d'hygiène, et notamment celles qui intéressent le cœur de métier de l'établissement à savoir les soins aux patients.** Une action spécifique des ministères chargés de la santé et de l'environnement au travers de leurs services déconcentrés, ARS et DREAL, visant le respect de l'environnement par les établissements de santé pourrait être envisagée, au-delà de la convention nationale sus-mentionnée.

5.1.3.5. Réduire les flux rejetés par les stations d'épuration urbaines

La grande majorité des résidus de médicaments à usage humain, consommés par les patients ou non, passent par les stations d'épuration urbaines (STEP). Les exceptions intéressent les rejets de l'assainissement individuel, les rejets industriels directs dans le milieu récepteur, les médicaments mélangés aux déchets solides.

Dans les STEP performantes, le degré d'élimination des RM est évalué à 80%. En fait, il varie selon les molécules : certaines sont efficacement dégradées, d'autres très peu ; certains résidus, en fonction de leur lipophilie passent dans la phase "boues" contrairement aux molécules hydrophiles. La réduction des flux de RM et donc de leurs rejets dans le milieu aquatique passent par une amélioration de l'efficacité de la dépollution des micropolluants organiques par la STEP, amélioration qui peut faire intervenir différentes techniques et notamment l'optimisation du traitement biologique (temps de séjour, niveau d'aération). L'ajout d'un étage complémentaire de dépollution mettant en œuvre des techniques similaires à celle de l'affinage en potabilisation (filtration membranaire, charbon actif, ozonation, rayons ultra-violet...) pourrait être envisagé dans des cas particuliers : milieu récepteur à débit ou renouvellement réduit par rapport au rejet de la STEP, milieu récepteur utilisé pour l'approvisionnement en eau de consommation...

Certains pays, comme la Suisse, examinent l'opportunité de rendre obligatoire l'épuration poussée des micropolluants organiques (90%) par les STEP. D'autres projets concernent également des agglomérations, par exemple Berlin, dont le gisement aquatique destiné à la potabilisation est très fragile : dans ce cas, on répercute sur l'amont du cycle de l'eau (milieu aquatique qui est le gisement de l'eau de consommation) les exigences de l'aval (potabilisation).

La réduction des flux de RM par la STEP dépasse la problématique des seuls médicaments et intéresse alors l'ensemble des micropolluants organiques, cause de la dégradation du milieu aquatique. C'est alors le principe classique de prévention qui doit être mis en œuvre : réduire les apports de polluants au milieu, au besoin en augmentant la performance des STEP.

5.2. APPORTS DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES DANS L'ENVIRONNEMENT ³⁰ ET VOIES DE RÉDUCTION À PRIVILÉGIER

Les médicaments vétérinaires sont pour l'essentiel destinés aux animaux de rente : pour les antibiotiques, en masse, 98,3 % sont consommés par les animaux de rente, 1,7 % par les animaux de compagnie (rapport ANMV- *Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2008* ANSES-ANMV -novembre 2009). C'est donc sur la catégorie des médicaments destinés aux animaux de rente que les observations du présent rapport vont porter. Elles vont concerner la consommation des antibiotiques, la récupération des médicaments non utilisés, la prévention des rejets.

5.2.1. Réduire la consommation de médicaments et principalement celle d'antibiotiques

Pour le médicament vétérinaire, la réduction de la consommation représente une voie essentielle de la limitation des apports de résidus de médicaments dans l'environnement. Elle intéresse principalement la famille des antibiotiques, et cela pour deux raisons qui sont liées : le développement des phénomènes d'antibiorésistance et la grande consommation d'antibiotiques, dont l'utilité dans certains types d'élevage et indications est discutable.

Il existe un faisceau de preuves qui tend à confirmer la responsabilité de l'exposition aux antibiotiques dans l'apparition de bactéries résistantes chez l'homme comme chez l'animal. Par ailleurs, la diffusion de bactéries résistantes de l'animal à l'homme semble attestée, d'abord par voie alimentaire, éventuellement par d'autres voies (environnementale ?) : par les déjections, les sols sont récepteurs des bactéries résistantes et de résidus d'antibiotiques. S'il n'est pas démontré pour ces derniers, il n'est pas non plus exclu qu'ils n'exercent pas une pression sélective sur les bactéries du sol, notamment sur les sols récepteurs de déjections d'élevages hors-sol gros consommateurs d'antibiotiques.

La réduction de la consommation des antibiotiques chez l'animal présente un double intérêt, d'abord pour la santé publique en limitant le risque d'apparition chez l'animal de phénomène d'antibiorésistance, ensuite pour l'environnement en réduisant l'apport de leurs résidus dans les sols et milieux aquatiques.

Les quantités vendues d'antibiotiques à usage humain et vétérinaires sont équivalentes à 1-2 % près : 1 190 tonnes de matière active pour les antibiotiques vétérinaires (*Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2008 - AFSSA-ANMV- novembre 2009*) mais pas de chiffres précis, à notre connaissance, pour ceux à usage humain.

De nombreux spécialistes prônent la réduction du gisement constitué par les antibiotiques distribués par voie orale, sous forme d'aliments médicamenteux de façon systématique et collective en élevage essentiellement hors-sol de porcs et volailles. En effet, sur les 1190 tonnes d'antibiotiques vendus en 2008, 675 tonnes sont consommés par la filière porcine, 233 tonnes le sont par la filière volaille, l'essentiel étant distribué à ces espèces sous forme orale.

L'utilisation de ces quantités d'antibiotiques est-elle utile et nécessaire, surtout si on les compare à celles consommées par d'autres filières ?

La situation présente en fait de nombreux points communs avec celle des phytopharmaceutiques utilisés abondamment sur les productions végétales (20 à 25 applications annuelles sur la vigne et les arbres fruitiers). Cette utilisation systématique a vocation à être remplacée par une approche raisonnée fondée sur la compétence et la surveillance. C'est d'ailleurs ce type d'approche que le plan ECOPHYTO doit privilégier s'il veut atteindre son objectif de réduction de 50 % de l'emploi des phytopharmaceutiques d'ici 2018. On peut imaginer de façon similaire une évolution vers des techniques d'élevage fondées sur l'hygiène des conditions de vie, sur le développement de la prévention vaccinale...et un programme équivalent de réduction de consommation des antibiotiques à

³⁰ cf. également l'annexe 6 : médicaments vétérinaires et environnement

visée prophylactique, pour lesquels cependant les vertus de facteur de croissance ne sont pas négligeables.

Le sujet "facteur de croissance", qui s'inscrit dans une législation d'ailleurs bienveillante, est l'occasion d'une mise au point. Contrairement aux affirmations figurant dans certains documents sur le sujet "médicament et environnement", il n'y a plus aujourd'hui d'antibiotiques utilisés comme facteur de croissance et bénéficiant de l'appellation "additifs alimentaires" et cela depuis 2006. Cette législation relative aux additifs alimentaires mérite une courte présentation. Elle a pour base le règlement 1831/2003 qui permet d'encadrer la commercialisation de différents produits, dénommés additifs, destinés à l'alimentation animale en les soumettant à une procédure d'AMM. Ces produits sont ensuite en vente libre, ce qui pour des médicaments vétérinaires déroge au principe de la prescription. En effet, la législation des additifs inclut toujours une catégorie de médicaments vétérinaires, les coccidiostatiques, médicament de traitement, principalement pour les volailles, d'affection intestinale causée par des protozoaires. Rien ne justifie aujourd'hui un tel droit dérogatoire pour des substances qui étant des médicaments devraient relever de la législation des médicaments.

Afin de réduire le risque d'apparition d'antibiorésistance chez l'animal, différentes pistes sont évoquées :

- réduire la quantité d'antibiotiques consommés à titre prophylactique et de confort (voir ci-dessus),
- réserver certains antibiotiques à l'usage humain,
- limiter les indications des AMM d'antibiotiques vétérinaires, notamment pour les génériques dont les prix accessibles permettent un large usage,
- encadrer les pratiques commerciales...

Les modalités d'action mentionnées ci-dessus intéressent en premier lieu les ministères chargés de la santé et de l'alimentation et les agences du médicament. Cependant le ministre chargé de l'environnement peut intervenir sur un tel sujet en tant que responsable de la législation des installations classées, mais également en tant que responsable de la qualité des milieux afin de prôner une consommation raisonnée et raisonnable de tels produits.

***Recommandation n°12 : Intégrer dans l'étude d'impact des élevages qui relèvent de l'autorisation dans la législation des installations classées , les flux entrant et sortant de médicaments
Participer à la politique d'optimisation de l'usage des antibiotiques vétérinaires***

Au titre de la législation des installations classées pour la protection de l'environnement, l'étude d'impact des élevages relevant de l'autorisation devrait exposer les flux de produits chimiques entrant et sortant, et notamment ceux de médicaments distribués collectivement, antibiotiques à titre prophylactique et produits antiparasitaires, les médicaments utilisés à titre individuel ne devant pas être concernés. Parmi les élevages soumis à autorisation figurent, aux côtés des élevages d'une certaine dimension de porcs, volaille, bovins, les piscicultures importantes (rubrique n° 2130 de la nomenclature des installations classées). Les autres catégories d'aquaculture (conchyliculture) mériteraient également d'être mieux connues sur ce point.

Le ministère chargé de l'environnement est également concerné par la politique d'optimisation de l'usage des antibiotiques, et en premier lieu des antibiotiques vétérinaires, parce que c'est dans ce domaine qu'existe un gisement de réduction de consommation. A cet effet, il a un rôle à jouer dans l'instance qu'envisage de mettre en œuvre le ministère chargé de l'alimentation et dénommée

Comité national de coordination pour un usage raisonné des antibiotiques en médecine vétérinaire.

5.2.2. Réduire la consommation de médicaments vétérinaires dangereux pour l'environnement

La prise en compte du risque environnemental dans le rapport bénéfice-risque à la base de la décision d'AMM du médicament vétérinaire doit en principe limiter l'utilisation de médicaments dangereux pour l'environnement.

5.2.3. Prévenir les rejets de résidus de médicaments vétérinaires dans l'environnement

5.2.3.1. Prévenir les rejets de l'industrie du médicament vétérinaire

La recommandation n°5 (cf.5.1.3.) vaut également pour l'industrie du médicament vétérinaire.

5.2.3.2. Récupérer les médicaments vétérinaires non utilisés par les éleveurs

La récupération des médicaments vétérinaires non utilisés (MNU) est associée à celle des différents déchets résultant des activités de soins en élevage. Elle relève aujourd'hui d'initiatives locales (syndicats vétérinaires, groupements de défense sanitaire, qui sont des associations d'éleveurs ayant un rôle de prévention et de lutte en matière de santé animale...). Contrairement aux déchets d'activités de soin à risque infectieux et assimilés (DASRI) dont l'élimination est réglementée, l'élimination des médicaments non utilisés est l'objet de recommandations dont la principale est de soumettre les MNU à la filière des déchets ménagers dans la mesure où le traitement final est l'incinération et où la filière est suffisamment sécurisée pour prévenir tout risque de reprise.

Recommandation n°13 : Examiner la pertinence d'un système CYCLAMED pour les médicaments vétérinaires non utilisés

L'intérêt de la mise en place d'un système équivalent à CYCLAMED pour le médicament vétérinaire pourrait être utilement examiné, tout en sachant que la quantité des médicaments vétérinaires d'élevage non utilisés reste modeste par rapport aux MNU à usage humain.

5.2.3.3. Réduire les rejets de résidus de médicament vétérinaire

- × Les règles d'élimination des déjections animales en installations classées

Au niveau des installations classées, les dispositions concernant les déjections des élevages bénéficient aux RM qu'elles contiennent. Cela vaut en particulier pour les épandages des déjections des élevages de porcs et volaille dont les règles visent à la protection de toute atteinte directe des cours d'eau. Il convient ainsi de rappeler que ces obligations vont au-delà de l'apport des phosphates et nitrates, et concernent aussi l'apport des RM.

L'utilisation de médicaments en aquaculture entraîne des rejets directs dans le milieu aquatique soit de médicaments non consommés, soit de RM dans les déjections. Les règles de gestion, telles la mise en place de bassin tampon ou de décantation, qui peuvent limiter les impacts sur le milieu récepteur de l'utilisation de médicaments, doivent être évaluées.

- × Un dispositif exemplaire, aux effets cependant limités : l'usage des anticancéreux en médecine vétérinaire

L'usage des médicaments anticancéreux cytotoxiques – qui ne disposent d'AMM que pour l'homme - est autorisé en médecine vétérinaire sous réserve de certaines conditions

édictees par l'arrêté ministériel du 18 juin 2009 : celles-ci portent sur la protection des personnes et sur celle de l'environnement. C'est ainsi que les animaux traités sont obligatoirement hospitalisés (notamment pendant une durée minimale de 24 heures après administration du traitement), ce qui permet la collecte des excréta contaminés. Les conditionnements et les excréta sont soumis à une élimination en tant que déchets spéciaux et relèvent de l'incinération à haute température.

Même si les effets sur l'environnement sont modestes compte tenu du caractère très marginal de ces thérapeutiques chez l'animal, l'existence d'un tel dispositif est exemplaire de ce qui est envisageable en termes de sécurité des personnes et de protection de l'environnement.

6. CONCLUSION

La prise en compte de l'environnement dans la régulation du médicament avance à petits pas. Alors que les grandes familles de produits chimiques disposent d'une réglementation, depuis une vingtaine d'années pour les phytopharmaceutiques, qui organise la connaissance de leur impact environnemental, c'est seulement depuis 2006 que le médicament à usage humain nouvellement mis sur le marché connaît cette obligation. Et encore avec un système qui dénature l'effectivité de cette obligation pourtant clairement affirmée par le droit communautaire et qui ignore la grande masse des médicaments utilisés.

L'évolution qui conduit à une meilleure connaissance de l'impact des médicaments pour et par l'environnement paraît néanmoins inéluctable et irréversible, et cela pour plusieurs raisons : une sensibilité croissante de l'opinion, traduite par la récente disposition législative³¹ qui vise la réduction des rejets de résidus de médicaments, une légitimité à s'interroger sur les effets sanitaires et environnementaux de substances pharmacologiquement et biologiquement très actives, l'accroissement aujourd'hui inexplicable de certaines pathologies chez l'homme.

Le rythme paisible de cette évolution est marquée néanmoins de quelques timides frémissements : ainsi le transfert au sein de la Commission européenne de l'unité « Médicaments » de la Direction générale des entreprises et de l'industrie vers celle de la santé et des consommateurs (DG SANCO) constitue plutôt une bonne nouvelle, même si la culture qui préside aux destinées de l'unité ne va pas muter du jour au lendemain. Les deux textes communautaires en cours de finalisation³² sur la pharmacovigilance qui modifient la directive 2001/83 et le règlement 726/2004 témoignent également de ce mouvement : c'est ainsi que plusieurs amendements parlementaires – qui n'ont pas été retenus – proposaient la prise en compte du risque environnemental dans le rapport bénéfice-risque du médicament à usage humain. Finalement, la seule et modeste avancée intéresse l'élaboration - prévue par les considérants (2a) du projet de directive et (5a) du projet de règlement – d'un rapport établissant les modifications à apporter au droit communautaire afin d'améliorer la prise en compte du risque environnemental dans le droit du médicament. On peut souhaiter que le présent rapport aide à la réflexion envisagée.

On le voit, le champ de la régulation du médicament offre à ceux qui s'intéressent à la qualité de l'environnement des marges importantes de progrès. L'alignement de ce produit sur les exigences environnementales des autres substances chimiques réglementées (phytopharmaceutiques, biocides, substances hautement préoccupantes de REACH) constituera une étape essentielle. Sans attendre, diverses actions peuvent être mises en œuvre, sans coût supplémentaire excessif, permettant des réductions substantielles des flux rejetés.

*

³¹ Loi n° 2009-967 du 3 août 2009 de programmation relative à la mise en œuvre du Grenelle de l'environnement (article 37)

³² Ces deux textes ont été adoptés en première lecture le 22 septembre 2010 par le Parlement européen.

7. RÉCAPITULATION DES RECOMMANDATIONS

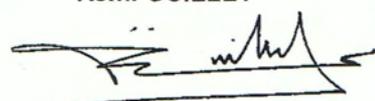
AXE I : AMELIORER LA CONNAISSANCE DE L'IMPACT ENVIRONNEMENTAL DES MEDICAMENTS

Recommandation n°1 : Réviser les lignes directrices relatives à l'évaluation du risque environnemental du dossier d'AMM afin de disposer d'une connaissance effective du devenir et des effets des médicaments dans l'environnement.....	29
Recommandation n°2 : Rendre obligatoire pour les médicaments existants la connaissance de leur devenir et de leurs effets environnementaux.....	29
Recommandation n°3 : Rendre accessibles les données environnementales du dossier d'AMM sur un portail internet identifié.....	31
Recommandation n°4 : Intégrer, pour le médicament à usage humain, le risque pour l'environnement parmi les facteurs d'évaluation du rapport bénéfice-risque, base de la décision d'AMM.....	31
Recommandation n°5 : Donner leur place à l'écotoxicologie et aux écotoxicologues au sein des agences de régulation et dans les commissions d'AMM.....	31
Recommandation n°6 : Intégrer la prise en compte de l'environnement dans la réglementation des produits cosmétiques. Examiner les dispositions qui permettraient l'optimisation de cette prise en compte.....	32
Recommandation n°7 : Organiser la recherche autour d'un programme national sur les résidus de produits pharmaceutiques (médicaments et cosmétiques) dans l'environnement	32
Recommandation n°8 : Connaître les concentrations des résidus de médicaments dans les milieux aquatiques : - en les mesurant régulièrement dans les rejets des stations d'épuration les plus importantes et leur milieu récepteur et dans les milieux aquatiques sensibles - en assurant la coordination appropriée entre surveillance au titre de l'environnement et surveillance au titre des eaux de consommation.....	33

AXE II – RÉDUIRE LA PRESSION DES RÉSIDUS DE MÉDICAMENTS DANS L'ENVIRONNEMENT

Recommandation n°9 : Dans le cadre de la police des installations classées, imposer de façon systématique pour les effluents de l'industrie du médicament, la recherche des molécules fabriquées, formulées ou conditionnées , et en prévenir le cas échéant le rejet.....	37
Recommandation n°10 : Veiller, en tant que co-tutelle, à l'efficacité du système CYCLAMED, et à l'amélioration du taux de collecte des médicaments non utilisés.....	38

Recommandation n°11 : Vérifier la bonne gestion des déchets liés aux médicaments, à travers celle des déchets à risque des établissements de santé (hôpitaux et cliniques) : - systématiquement, lors de l'audit de certification des établissements de santé prévu par le code de la santé publique - par l'action de contrôle des Agences régionales de santé.....	39
Recommandation n°12 : Intégrer dans l'étude d'impact des élevages qui relèvent de l'autorisation dans la législation des installations classées , les flux entrant et sortant de médicaments. Participer à la politique d'optimisation de l'usage des antibiotiques vétérinaires.....	42
Recommandation n°13 : Examiner la pertinence d'un système CYCLAMED pour les médicaments vétérinaires non utilisés.....	43

<p>Michel BOUVIER</p>  <p>Inspecteur général de la santé publique vétérinaire</p>	<p>François DURAND</p>  <p>Inspecteur général de la santé publique vétérinaire</p>	<p>Rémi GUILLET</p>  <p>Ingénieur général des mines</p>
--	--	---

Annexes

Annexe 1. Lettre de mission du Vice-Président du CGEDD en date du 11 décembre 2009



MINISTÈRE DE L'ÉCOLOGIE, DE L'ÉNERGIE,
DU DÉVELOPPEMENT DURABLE ET DE LA MER
en charge des Technologies vertes et des Négociations sur le climat

Conseil général de l'Environnement
et du Développement durable

Paris, le 11 DEC. 2009

Le Vice-Président

MM. les présidents de section
M. le président de la Commission Permanente
des Ressources Naturelles
M. le président de l'Autorité Environnementale

Référence : 007058-01
Vos réf. :

Objet : médicament et environnement

La présence de médicaments et de molécules dérivées dans l'environnement et leurs effets potentiels, notamment sur la santé sont devenus un sujet d'intérêt et de préoccupation.

La diversité des substances en cause et leur interaction dans les milieux récepteurs avec de nombreuses molécules à effets similaires font de ce domaine d'études, à la fois riche et complexe, une illustration de problématiques très actuelles: risques émergents, signaux faibles...Le collège « Pollutions, nuisances » du CGEDD a souligné cette problématique liée aux médicaments humains et vétérinaires.

Il m'apparaît opportun que le Ministère de l'écologie, de l'énergie, du développement durable et de la mer dispose d'un état des lieux de la gestion du risque environnemental et sanitaire dû à la présence de médicaments et de leurs dérivés dans l'environnement, ainsi que d'une évaluation du système de régulation correspondant.

.../...

Copie à : H. HERNU, H. LEGRAND, F. DURAND
4ème section

Présent
pour
l'avenir

www.CGEDD.developpement-durable.gouv.fr

Tour Pascal B - 92055 La Défense cedex - Tél : 33 (0)1 40 81 21 22 - Fax : 33 (0)1 40 81 00 01

Je nomme en conséquence, François DURAND, membre permanent de S4 pour mener à bien cette mission, dans le cadre des travaux du Collège « Pollutions, Nuisances », en s'entourant d'une équipe dont les membres pourront provenir d'autres Sections, Collèges, Missions d'appui.

Je souhaite que le groupe animé par François DURAND me fasse parvenir dans un délai de 6 mois une note intermédiaire et son rapport d'ici 9 mois.



Claude MARTINAND

Annexe 2. Personnes rencontrées

➤ ***Institutions européennes***

Commission européenne

DG SANCO

Martin TERBERGER, chef de l'unité "médicaments"

Agence européenne du médicament

Jean-Marc VIDAL

Arielle NORTH

Nathalie RAMPAL-OLMEDO

Agnès SAINT-RAYMOND

Marisa PAPALUCA AMATI

Zaide FRIAS

Alexandre SPINA

Eric ABADIE, président du Comité du médicament à usage humain (CHMP)

Gérard MOULIN, président du Comité du médicament vétérinaire (CVMP)

➤ ***Ministères***

Ministère de l'écologie, de l'énergie, du développement durable et de la mer

- Direction de l'eau et de la biodiversité

Odile GAUTHIER, directrice

Claire GRISEZ

Edwige DUCLAY

- Direction générale de la prévention des risques

- Service de la prévention des nuisances et de la qualité de l'environnement

Guillaume BAILLY

Ludovic CHATELAIN

Céline FANGUET

- Service des risques technologiques

Marie COLLIN

- Commissariat général au développement durable (service de la recherche

Lionel MOULIN

Ministère de la santé et des sports

- Direction générale de la santé

- Sous-direction de la prévention des risques liés à l'environnement et à l'alimentation

Jocelyne BOUDOT

Chantal GATIGNOL

- Sous-direction des pratiques et des produits de santé (bureau médicament)

Nadine DAVID

Anne PHAM-BA

Ministère de l'alimentation, de l'agriculture et de la pêche

- Direction générale de l'alimentation
- sous-direction de la santé et de la protection animale

Charles MARTINS-FERREIRA

- sous-direction de la qualité et de la protection des végétaux

Anne ALIX

➤ ***Agences sanitaires et établissements publics***

AFSSAPS

Jean MARIMBERT, directeur général

Fabienne BARTOLI

Dominique MASSET

Paul HOUETO

AFSSA

- Direction de l'évaluation des risques nutritionnels et sanitaires

Marie-Hélène LOULERGUE

Pascale PANETIER

- Agence nationale du médicament vétérinaire

Patrick DEHAUMONT, directeur

Laurence DELVA

AFSSET

Sylvie ZINI

Olivier BRIAND

Béatrice CHION

Paulina CERVANTES

Stéphanie ALEXANDRE

Agence de l'eau Rhône-Méditerranée-Corse

Thomas PELTE

Agence de l'eau Seine-Normandie

Jean DUCHEMIN

CEMAGREF

Marina COQUERY

INERIS

Valeria DULIO
Anne MORIN
Eric THYBAUD
Jean-Marc PORCHER

ONEMA

Patrick FLAMMARION
Pierre-François STAUB

➤ **Organismes qualifiés**

Centre régional de pharmacovigilance Ile-de-France, Hôpital Henri-Mondor, Créteil

Hervé LE LOUET
Laure THOMAS

Caisse nationale de l'assurance maladie (CNAM)

Jocelyn COURTOIS, direction gestion et organisation des soins

CYCLAMED

Thierry MOREAU-DEFARGES, président
Jacques AUMONIER

Eau de Paris

Jean-Pierre DUGUET
Michel JOYEUX

LEEM (Les entreprises du médicament)

Philippe LAMOUREUX, directeur
Claire SIBENALLER
Catherine LASALLE
Michèle HEDUIT
M.JOURNEL

Syndicat intercommunal d'assainissement de l'agglomération parisienne (SIAAP)

Jean-Marc PICARD, directeur santé environnement
Michel GOUSAILLES, directeur de la recherche
Vincent ROCHER
Olivier ROUSSELOT
Isabelle HO TIN NOE

Syndicat de l'industrie du médicament vétérinaire et réactif (SIMV)

Jean-Louis HUNAUULT, directeur
Valérie GUIRAL-TREUIL
Xavier REY-GROBELLEY

Syndicat national des producteurs d'additifs et d'ingrédients de la chaîne alimentaire (SYNPA)

Mélanie LE PLAINE-MILEUR
Gilbert LEBAS

➤ ***Personnalités qualifiées***

Jean-Pierre ARNAUD, Société AVOGADRO, Fontenilles (Haute-Garonne)

José CAMBOU, France Nature Environnement

Claude CASELLAS, Faculté de pharmacie de Montpellier

Jean-Paul CHIROUZE, ASTEE

Martine VULLERME, ASTEE

Patrick EDDER, Service de la consommation et des affaires vétérinaires, canton de Genève

Lionel LABELLE, DREAL Auvergne

Yves LEVI, Faculté de pharmacie de Chatenay-Malabry, président du comité d'experts spécialisés Eau de l'ANSES

Pete MARDSEN, Drinking Water Inspectorate (Royaume-Uni)

Philippe PARVY, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris

Claude RAMBAUD, Association LE LIEN (Association de Lutte, d'Information et d'Etude des Infections Nosocomiales)

Benoît ROIG, animateur du programme KNAPPE, Ecole des Hautes études en santé publique

Bruno TOUSSAINT, revue PRESCRIRE

* * * * *

Annexe 3. Glossaire des acronymes

Acronymes	Signification
AEP	alimentation en eau potable
AESA	Autorité européenne de sécurité alimentaire / <i>EFSA, European food safety authority</i>
AFSSA	Agence française de sécurité sanitaire des aliments (devenue ANSES)
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AFSSET	Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (devenue ANSES)
AMM	autorisation de mise sur le marché
AMPERES	analyse de micropolluants prioritaires et émergents dans les rejets et eaux superficielles
ANMV	Agence nationale du médicament vétérinaire
ANR	Agence national de la recherche
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
AP-HP	Assistance publique-Hôpitaux de Paris
ARS	Agence régionale de santé
ASMR	amélioration du service médical rendu
ASTEE	Association scientifique et technique pour l'eau et l'environnement
BCRD	budget civil de recherche et développement
CEMAGREF	Centre national du machinisme agricole, du génie rural, des eaux et des forêts
CHMP	Comité des médicaments à usage humain / <i>Committee for Human Medicinal Products</i>
CIPEL	Commission internationale pour la protection des eaux du lac Léman
CMR	cancérogène, mutagène, ou reprotoxique
CNAM	Caisse nationale d'assurance maladie
CNEVA	Centre national d'études alimentaires et vétérinaires
CPP	Comité de prévention et de précaution
CT	Commission de transparence
CVMP	Comité des médicaments vétérinaires / <i>Committee for Veterinary Medicinal Products</i>
DDASS	direction départementale des affaires sanitaires et sociales

DBO5	demande biochimique en oxygène sur 5 jours
DCE	directive cadre eau
DCO	demande chimique en oxygène
DDD	dose moyenne journalière / <i>defined daily dose</i>
DGS	direction générale de la santé
DJA	dose journalière admissible
DRASS	direction régionale des affaires sanitaires et sociales
DREAL	direction régionale de l'environnement, de l'aménagement et du logement
EDCH	eaux destinées à la consommation humaine
EMA	Agence européenne des médicaments / <i>European medicines agency</i>
EMEA	Agence européenne d'évaluation des médicaments / <i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i> (devenue EMA)
EPAR	rapport public d'évaluation / <i>European public assessment report</i> (cf.RAPPE)
ERE	évaluation du risque pour l'environnement
ETP	éducation thérapeutique du patient
F_{pen}	taux de pénétration d'un médicament
HAS	Haute autorité de santé
ICH	Conférence internationale pour l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des produits médicaux à usage humain / <i>International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i>
ICPE	installation classée pour la protection de l'environnement
INERIS	Institut national de l'environnement industriel et des risques
INRA	Institut national de la recherche agronomique
KNAPPE	<i>Knowledge and Need Assessment on Pharmaceutical Products in Environmental Waters</i>
K_{ow}	coefficient de partage octanol/eau
LEEM	Les entreprises du médicament
LMR	limite maximale de résidu
MES	matières en suspension
MNU	médicaments non utilisés
NERC	<i>National environment research council</i>

NOEC	plus petite concentration pour laquelle aucun effet (généralement toxique) n'est observé / <i>No Observed Effect Concentration</i>
NORMAN	réseau des laboratoires de référence des polluants émergents dans l'environnement / <i>Network of reference laboratories for monitoring of emerging environmental pollutants</i>
ONEMA	Office national de l'eau et des milieux aquatiques
PE	perturbateur endocrinien
PEC	concentration prévisionnelle dans l'environnement / <i>Predictive Environmental Concentration</i>
PIREN	programme interdisciplinaire de recherche sur l'environnement
PNEC	concentration prévisionnelle sans effet pour l'environnement / <i>Predicted No Effect Concentration</i>
PNETOX	programme national d'écotoxicologie
PNRPE	programme national de recherche sur les perturbateurs endocriniens
QSAR	relation structure-activité quantitative / <i>quantitative structure-activity relationship</i>
RAPPE	rapport public d'évaluation (cf. EPAR)
RCP	résumé des caractéristiques du produit
REACH	règlement 1907/2006 relatif à l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques / <i>Regulation 1907/2006 concerning the registration, evaluation and autorisation of chemicals</i>
RM	résidus de médicaments
RIVM	Institut national (néerlandais) pour la santé publique et l'environnement
SMR	service médical rendu
STEP	station d'épuration des eaux usées
UE	Union européenne
UNCAM	Union nationale des caisses d'assurance maladie
VICH	Coopération internationale pour l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des produits médicaux vétérinaires / <i>International Cooperation on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products</i>

* * * * *

Annexe 4. Sources

➤ Sites internet

- EMA www.emea.europa.eu
- AFSSAPS www.afssaps.fr
- ANMV www.anmv.anses.fr
- HAS www.has-sante.fr
- textes juridiques www.legifrance.gouv.fr
- LEEM www.leem.org
- SIMV www.simv.org

➤ Colloques et séminaires récents

- Colloque “les perturbateurs endocriniens et la qualité des milieux aquatiques”- Agence de l'eau Artois-Picardie-Lille- 23 octobre 2007
- Colloque “Résidus de médicaments dans l’eau : des molécules à surveiller ? des risques à évaluer ?” ministère de la santé, de la jeunesse et des sports – Paris -1er octobre 2008-
- Séminaire “Résidus de médicaments dans les milieux aquatiques” - ONEMA - Paris - 25 et 26 mai 2009
- Colloque de restitution du Programme national de recherche sur les perturbateurs endocriniens - Rennes -12 avril 2010
- Colloque “Ecopharmacovigilance” - Académie nationale de pharmacie - Paris - 21 septembre 2010

➤ Bibliographie sommaire

- Académie nationale de pharmacie. (2008). *Médicaments et environnement*.
- Conseil général de l'agriculture, de l'alimentation et des espaces ruraux.(2009) *Bilan des connaissances sur l'impact des résidus de médicaments vétérinaires et humains dans l'eau-rapport n°1766*.
- ONEMA-INERIS-AQUAREF. (2009). *Les substances émergentes dans l'environnement-Note de synthèse sur l'état de l'art concernant les produits pharmaceutiques, les cosmétiques et les produits d'hygiène corporelle*
- J-U.Mulot. *Modélisation des flux de médicaments dans les effluents hospitaliers*, thèse de l'université Paris-Sud 11, 23 novembre 2009
- J-P.Besse. *Impact environnemental des médicaments à usage humain sur le milieu récepteur : évaluation de l'exposition et des effets biologiques pour les écosystèmes d'eau douce*, thèse de l'université de Metz, 2 mars 2010
- D.Gaudillère. (2009). *Impact des rejets de médicaments dans l'environnement : état des lieux et propositions d'évolution concernant la prise en compte du risque environnemental au sein du circuit administratif du médicament*. Rapport de stage en administration centrale ENA
- V.Rosso-Debord. *Rapport d'information n°1997 sur le “paquet” médicaments – Assemblée nationale – 28 octobre 2009*
- F.Tamtam. *Sources et devenir des antibiotiques dans le bassin versant de la Seine*, thèse de l'université Pierre-et-Marie-Curie Paris 6, 8 décembre 2008

• AFSSA-ANMV. *Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2008*, novembre 2009

* * * * *

Annexe 5. Les apports de résidus de médicaments dans l'environnement - actions de réduction

1. Les apports de résidus de médicaments dans l'environnement

1.1. L'estimation des flux : ordres de grandeur

La connaissance des flux est indispensable pour apprécier les quantités de médicaments qui se retrouvent dans l'environnement et en viser la réduction. S'agissant de molécules pour lesquelles les ordres de grandeur sont souvent mille voire un million de fois plus faibles que pour les polluants classiques, cette exigence est encore plus importante, en vue d'avoir une vision claire et objective du problème.

1.2. Approche par la consommation

Plusieurs voies d'accès aux valeurs de flux sont utilisables, dont au premier chef la consommation, connue « au nombre de boîtes près ». La thèse de J.P.Besse³³ sur un échantillon de 100 molécules a montré une très bonne corrélation entre les deux sources AFSSAPS et CNAM.

Une stabilité relative de la consommation y est relevée, avec peu de molécules dont les consommations varient de plus de 20 % entre 2002 et 2007. Celles qui augmentent sont peu nombreuses, et il s'agit de faibles tonnages. Ceci est important pour les pouvoirs publics et les autres acteurs, car elle assure une bonne validité dans le temps de la situation prise comme référence pour définir un programme d'action.

La mission a tenu à vérifier ce point auprès de divers experts rencontrés, car au contraire, une très forte évolution des molécules avait à l'évidence marqué la période 1985 – 2005³⁴. De fait, laboratoires comme organismes

- confirment que ces deux décennies ont vu le renouvellement de bon nombre de médicaments, dont ceux les plus prescrits,
- précisent néanmoins que cette période est révolue, et que le flux de demain est qualitativement et quantitativement très voisin du flux actuel.

La liste des médicaments les plus vendus en France (cf. tableaux I et II du 3.2.3. du rapport) a été reprise de la thèse de Besse. Se détache très nettement le paracétamol qui représente à lui seul, 3300 tonnes par an, presque autant que la totalité des 20 suivants ! Pour la France entière, une dizaine de molécules ont des consommations supérieures à 100 tonnes par an, et une autre dizaine vient ensuite, avec une consommation située entre 30 et 100 tonnes par an. Au total, il y a 130 médicaments vendus à plus d'une tonne par an en France.

Les chiffres observés dans un pays comme le Royaume-Uni sont globalement cohérents, quoiqu'en moyenne plus faibles, et comportant quelques grandes spécialités en plus ou en moins³⁵.

Sous la forme vendue « tout compris, y compris excipients, emballages et notices », l'industrie annonce un total de 170.000 tonne de médicaments par an (donnée CYCLAMED).

Parmi les familles de médicaments à considérer comme prioritaires du fait de leurs effets sanitaires et environnementaux, l'étude de Besse fournit des données utiles pour les anticancéreux et les hormones. Les premiers anticancéreux sont l'hydroxycarbamide avec 6 600 kg en 2006, essentiellement en officine, et la capécitabine, avec 5 100 kg. Une dizaine d'autres molécules dépassent 100kg.

Pour les hormones, les différences de dosage selon le processus de contraception (estroprogestative ou non) se retrouvent : la progestérone atteint 9 860 kg en 2004 et la consommation de l'éthinylstradiol est 1 000 fois plus faible.

³³ J.-P.Besse, *Impact environnemental des médicaments à usage humain sur le milieu récepteur : évaluation de l'exposition et des effets biologiques pour les écosystèmes d'eau douce*, thèse de l'Université de Metz, mars 2010

³⁴ Une étude allemande montre très nettement cette forte évolution. Sur les 10 premiers médicaments en nombre de prescriptions en Allemagne en 1985, 9 ont reculé entre les 34^{ème} et 420^{èmes} rangs du classement 2005. Le 10^{ème} de 1985 se retrouve lui très largement en tête en 2005. A contrario, sur les 10 premiers de 2005, quatre étaient entre les rangs 12 et 31 en 1985. Les 4^{ème} et 5^{ème} de 2005 sont des médicaments récents (AMM en 1996 et 2003). Voir le tableau présenté par Harald Muckter WSI (repris dans l'intervention de Uwe Dunnbier, Berliner Wasserbetriebe au Colloque de Berlin 10 février 2010)

³⁵ *Desk based review of current knowledge on pharmaceuticals in drinking water and estimation of potential levels* Etude pour le Drinking Water Inspectorate, novembre 2007

La connaissance approximative des consommations permet d'estimer les ordres de grandeur à attendre dans le milieu naturel. La formule de calcul de la concentration prévisible dans l'environnement (PEC) du guideline de l'EMA repose d'ailleurs sur cette méthode. Les valeurs de ces concentrations s'étendent logiquement dans des gammes très larges selon les quantités consommées.

Le travail de Besse fournit des tableaux globaux de PEC prévisibles pour la France, avec une valeur maximale de 75 µg/L pour le paracétamol, puis s'étageant de la dizaine de µg/L (metformine, troxerutine) à 40 ng/L pour les produits dont la consommation est de l'ordre d'une tonne par an. Ces valeurs calculées sont par ailleurs cohérentes avec les ordres de grandeur observés dans les eaux résiduaires qui arrivent en station d'épuration (cf 1.6. ci-après) et/ou dans l'environnement.

1.3 Installations industrielles de production de médicaments

Malgré le prix extrêmement élevé des produits pharmaceutiques, et l'idée d'un quasi « rejet zéro » par les usines qui en découle, la mission a examiné la contribution éventuelle des rejets des sites de production de médicaments dans le milieu naturel. De fait, des travaux antérieurs sur la chimie fine³⁶ montraient que même des produits très coûteux se trouvaient rejetés par ce type d'usine.

Une triple confirmation de cette approche a été apportée :

- par les travaux de la commission du Léman (CIPEL) : des quantités très importantes³⁷ de certaines molécules ont été mesurées dans le Rhône (amont du Léman) en aval du site de deux usines productrices de ces substances³⁸,
- par l'examen d'une affaire en cours concernant une usine française : des anomalies sur des poissons ont été reliées sans beaucoup de difficulté au rejet à la rivière de substances produites sur le site, et non éliminées par sa station d'épuration ;
- par la démonstration de la responsabilité de trois établissements de formulation de médicaments dans l'apport de quantités notables de ces mêmes molécules en station d'épuration urbaine, dans l'État de New-York (cf. <http://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/es100356f>).

L'origine des rejets de médicaments tient aux conditions pratiques des activités de synthèse et formulation. Des effluents concentrés sont en effet produits lors de la phase finale de l'élaboration de la matière active (molécule). Qu'il s'agisse d'eaux de process (hydrolyse, quench...) ou d'eaux « techniques » : lavage du réacteur, vidange et lavage des tuyauteries de l'installation, prélèvements de contrôle et restes d'analyses...

De même, en phase de formulation ou de conditionnement, des étapes de nettoyage (des broyeurs, mélangeurs...), des pertes diverses interviennent. Des rejets non négligeables peuvent donc être le fait d'établissements ne produisant pas les substances actives elles-mêmes, voire ne manipulant que des produits solides.

Dans bon nombre de cas, le rejet rejoint directement le réseau d'eaux résiduaires et la station d'épuration locale. Pour quelques usines de taille importante, les rejets sont envoyés avec le reste des effluents de l'établissement vers une station d'épuration sur le site même, mais dont la capacité à détruire des molécules de gamme très variée n'est pas totale. Or, une perte même très minime (1 pour 1000 par exemple) d'une molécule dont 100 kg sont fabriqués par an se traduit par des concentrations en rivière équivalentes voire supérieures à celles d'une eau résiduaire urbaine.

1.4. Les établissements de soin, notamment les hôpitaux

Intuitivement considérés comme de gros émetteurs de résidus de médicaments, les hôpitaux et autres établissements de soin ont été largement étudiés. La thèse de J.U. Mullot (nov. 2009)³⁹ constitue une référence. Elle conclut à une contribution très relative des hôpitaux, ce que les interlocuteurs de la mission ont confirmé.

³⁶ R.Guillet, *Proposition pour une approche systématique de la pollution de l'eau dans l'industrie chimique fine : l'analyse interne*, mémoire, avril 1982

³⁷ Bernard, Arnold, Edder et Ortelli, *Micropolluants dans les eaux du Rhône Campagne 2006*, Rapport CIPEL 2007

³⁸ Voir sur <http://www.cipel.org/sp/IMG/pdf/Micropolluants-Rhone.pdf> Cet article donne des indications sur l'origine industrielle de deux molécules présentes en quantité assez notable dans le Rhône en amont du Léman (carbamazépine et mépivacaïne).

³⁹ Jean-Ulrich Mullot, *Modélisation des flux de médicaments dans les effluents hospitaliers*, thèse de l'Université de Paris-Sud, novembre 2009

Pour une majorité des médicaments, sans spécificité hospitalière, dits « typiquement communautaires », la contribution de tous les établissements se situerait en-dessous de 2% de la pollution urbaine (flux entrant dans les STEP).

A l'opposé, Mullot cite les médicaments réservés à l'usage hospitalier (anesthésiques, anticancéreux), peu nombreux, mais pour lesquels les hôpitaux représentent typiquement entre 40 et 60 % des rejets (il y a un certain transfert « hors rejet hospitalier » du fait de pratiques comme l'hospitalisation de jour). Ce sont ces molécules qui retiennent l'attention.

Entre ces deux catégories, la thèse cite un petit nombre de médicaments « à préférence hospitalière » (c'est-à-dire très largement utilisés à l'hôpital du fait du spectre de pathologies traitées), comme le paracétamol, la ciprofloxacine ou le sulfaméthoxazole, pour lesquels la contribution hospitalière peut atteindre 10 %.

Sur le plan méthodologique, l'auteur préconise une approche amont et par simulation en vue de l'estimation des flux. Faire des prélèvements et analyses pose en effet de multiples problèmes : représentativité et choix des substances à rechercher, variabilité dans le temps des médicaments rejetés. Des analyses ultérieures bien ciblées doivent permettre de conforter les estimations ainsi faites.

Plusieurs scientifiques insistent sur la nécessité de prendre aussi en compte les flux de produits hors médicaments, d'apparence bénigne, mais consommés par les hôpitaux et cliniques en très grandes quantités. Il s'agit des produits de désinfection et de pré-stérilisation. De fait, les 37 hôpitaux de l'AP-HP (qui regroupent 24 500 lits) consommeraient près de 10 000 tonnes de ces produits chaque année.

1.5. Les apports provenant des médicaments non utilisés (MNU)

La gestion des médicaments non utilisés des particuliers a fait l'objet de la mise en place en 1993 de CYCLAMED, éco-organisme s'appuyant sur le réseau des pharmacies pour assurer la pré-collecte des médicaments, qui sont ensuite repris par les répartiteurs. Depuis 2007⁴⁰, il y a obligation d'accueil des MNU par les officines. Cyclamed a bénéficié d'un nouvel agrément par un arrêté du 25 janvier 2010 des deux ministres (santé, écologie). Le cahier des charges comporte plusieurs dispositions importantes visant à prévenir les rejets dans le milieu naturel, dont l'obligation d'incinération.

En 2009, Cyclamed a collecté 13 000 tonnes, à comparer avec la consommation, à peu près stable à 170 000 tonnes de médicaments (englobant 70 000 T d'emballages et notices). Par rapport au gisement supposé de MNU, le taux de collecte est estimé de l'ordre de 75 %. La partie encore non collectée serait éliminée avec les ordures ménagères, mais selon des études sur panels il y aurait encore déversement dans les toilettes, geste d'élimination immédiate préconisé quelquefois par des pharmaciens d'officine, notamment pour les médicaments présentés sous forme liquide tels les sirops, ou pour les boîtes de comprimés en vrac. Un ordre de grandeur de quelques centaines de tonnes à 1000 tonnes peut être évoqué pour le flux résiduel de MNU partant actuellement avec les effluents liquides.

Un chiffre est utile pour montrer l'efficacité globale de la collecte amont. Fondée sur l'unité de vente (« boîte »), quelle que soit la substance et la quantité, la contribution financière des laboratoires à Cyclamed est de 0,0014 Euro par boîte. Le coût estimé d'un gramme de médicament collecté en pharmacie représente ainsi entre 0,01 et 0,001 Euro par gramme. Sur une base de 0,1 Euro par m³, le coût du traitement en usine de potabilisation serait de 100 Euros par gramme.

Même si une dizaine de pays d'Europe ont des approches volontaires assez proches, on peut souligner que la France est précurseur en la matière (avec les Pays-Bas), et que des propositions pourraient être faites dans ce sens à la Communauté.

1.6. Les rejets domestiques urbains ; efficacité des stations d'épuration

Il y a unanimité sur le fait que les réseaux d'eaux résiduaires urbaines⁴¹ sont le vecteur essentiel de transfert de résidus de médicaments vers l'environnement.

Sur le plan quantitatif, on constate un facteur de dilution supérieur à 100 entre les excréta (ordre du mg/L en substance active) et l'eau des réseaux (ordre de 10µg/L), en proportion globalement avec la part (1%) d'eau potable bue dans la consommation domestique totale. A ce stade, il s'agit de la molécule de base ou de ses métabolites humains, qui sont bien connus car traités dans le dossier de demande d'AMM.

⁴⁰ Loi 2007-248 du 26 février 2007, article 32 codifié dans le code de la santé publique, article L.4211-2

⁴¹ Le cas de l'assainissement individuel n'a été évoqué par aucun des interlocuteurs rencontrés. La seule mention rencontrée est dans les « choses » à ne pas rejeter si on est équipé d'une fosse septique, où les médicaments voisinent avec les peintures et les huiles de friture. Il s'agit là visiblement des MNU. Par contre l'impact des rejets provenant des excréta humains ne semble jamais cité. (cas d'un patient soigné en ambulatoire avec des médicaments toxiques)

Des campagnes d'analyses ont été menées, notamment en France, qui permettent de donner des ordres de grandeur de concentrations constatées dans les réseaux. Dans bon nombre de cas, il s'agit de mesures effectuées en entrée de stations d'épuration urbaines, couplées à des mesures effectuées en sortie. Ceci permet d'apprécier un rendement du traitement, et les flux résiduels de substances médicamenteuses qui arrivent au milieu aquatique. Pour certaines campagnes d'analyses, le maillon suivant (usine de potabilisation) a été intégré, comme pour la Seine en amont de Paris⁴².

Dans cette dernière étude figure une mise en garde sur les limites de quantification : « Les limites pour les eaux brutes de STEP sont les plus élevées (50 à 1000 ng/L) du fait de la complexité de la matrice. Elles s'améliorent d'un facteur 5 à 10 avec le traitement (2 à 100 ng/L) et s'abaissent encore dans les eaux de surface ». Les auteurs ajoutent que « cela explique que des molécules soient trouvées dans la rivière en aval de stations, alors qu'elles sont notées absentes dans l'eau épurée rejetée par celles-ci ».⁴³

Des informations importantes sont également fournies par l'étude « AMPERES » (Analyse de Micopolluants Prioritaires et Emergents dans les Rejets et Eaux Superficielles) pilotée par le CEMAGREF de Lyon de 2006 à 2008. Cette opération portait au départ sur les divers micropolluants de la directive cadre-eau, et au-delà, les substances pertinentes de la directive 76/464, et a été complétée pour englober les résidus de médicaments. Outre le sujet qui a donné lieu à la thèse de J.-P. Besse évoquée par ailleurs, ce thème comportait notamment une étude bibliographique spécifique sur le devenir des médicaments dans les stations d'épuration, ainsi qu'une étude sur le potentiel d'abattement par les stations d'épuration biologique de divers micro-polluants. Dans le cadre du travail bibliographique, et après sélection, 115 publications ont été dépouillées, concernant au total 184 molécules ; plus de 6000 valeurs de concentrations étaient données, dont une bonne moitié en sortie de station. Malgré une insatisfaction globale reconnue par ses auteurs, des informations intéressantes ressortaient, qui ont été complétées par les résultats de mesures effectuées spécifiquement sur les résidus de médicaments dans un échantillon de stations d'épuration.

Nous avons relevé que ce second travail a été réalisé sur un choix a priori de molécules, et sans attendre en particulier la priorisation par approche méthodique développée par J.-P. Besse, et J.Garric.

L'ensemble a été présenté dans deux articles⁴⁴, un troisième étant attendu pour l'automne 2010.

La phase d'essais de validation sur le terrain a permis d'étudier 21 stations sur des prélèvements-24 h asservis au débit, avec analyses amont, puis dans le process (secondaire et tertiaire) et enfin au rejet, avec certaines analyses dans le milieu récepteur. Quelques traitements d'affinage ont été évalués (osmose inverse, ultra filtration, UV). 36 molécules pharmaceutiques ont été concernées, s'ajoutant aux autres micropolluants des diverses listes européennes ; la limite de quantification a été pour chacune de l'ordre du ng/L.

Globalement, la série d'essais apporte les mêmes conclusions que la littérature. Les plus fortes concentrations en entrée correspondent logiquement aux analgésiques, paracétamol et aspirine, avec 100 à 200µg/L. Ces molécules sont par contre très peu étudiées.

Globalement, les STEP assurent, notamment au travers de leur traitement biologique, un abattement important de plus des deux tiers des molécules. Pour les procédés boues activées fonctionnant sous aération prolongée, les résultats montrent que la moitié des substances quantifiées en entrée de station d'épuration sont éliminées à plus de 70%.

L'approche développée par AMPERES permet d'apporter quelques éléments quant au devenir des substances (évaluation par un bilan de masse global avec les entrées et les sorties en incluant la filière boues).

Les médicaments sont présents à plusieurs niveaux dans la matrice complexe (analytiquement très délicate) qu'est l'eau brute très chargée qui entre en station. Une part est dissoute, une autre est plus ou moins liée, voire absorbée sur les particules.

L'élimination va se faire par diverses voies⁴⁵, et pour une bonne part avec les boues, dès le stade primaire ou après le traitement biologique. Celui-ci éliminera certaines molécules par biodégradation (ex. triclosan, hormones estrogéniques, analgésiques), allant ou non jusqu'à la minéralisation. L'adsorption peut se faire sur les particules de boues, mais aussi dans la membrane lipophile des cellules des bactéries (cas des

⁴² Paffoni, Gousailles, Welté, Montiel, *Nouvelles molécules mises en cause par les directives européennes : de la station d'épuration à l'usine de traitement d'eau potable*, European Journal of Water Quality Vol 37 N°1 2006

⁴³ Sur ce sujet, on pourra consulter le rapport récent de scientifiques australiens. Cf. revue Journal de l'environnement - 5 août 2010 « Les eaux d'égoûts ne sont plus ce qu'elles étaient ».

⁴⁴ Miège, Choubert, Ribeiro, Eusébe et Coquery *Removal efficiency of pharmaceuticals and personal care products with varying wastewater treatment processes and operating conditions – conception of a data base and first result*

⁴⁵ Siegrist EAWAG, *Fate and behavior of pharmaceuticals and EDCs in municipal wastewater treatment*, Symposium Berlin 10 fev 2010

composés hydrophobes). Il peut y avoir aussi attraction électrique par des composés chargés présents sur la surface des microorganismes, qui attirent les substances bivalentes (comme la norfloxacine). Une partie probablement faible des médicaments peut également être éliminée par stripping, du fait de la très forte aération des bassins.

Concernant l'efficacité comparée des filières, AMPERES n'a pas mis en évidence de différence notable de l'efficacité d'élimination des micropolluants entre procédés biologiques à cultures libres (boues activées) ou à cultures fixées (biodisques, filtre planté), dès lors que les procédés comparés réalisent le même type de traitement des paramètres majeurs (ex. carbone seul, ou carbone plus azote). L'âge des boues est important pour la biodégradation des molécules. Certaines sont dégradées en 2 à 5 jours, alors que d'autres nécessitent 5 à 15 jours. Certains médicaments sont réfractaires au traitement biologique et sont éliminés à moins de 30 %. Il s'agit souvent de molécules polaires : carbamazépine, diazepam et diclofénac résistent ainsi à 20 jours de boues activées. On relève aussi que, sur 10 bêta bloquants examinés, la plupart sont éliminés, mais que deux ne sont pas dégradés.

Dans le cas des stations disposant d'un traitement tertiaire élaboré (ozonation, filtration sur charbon actif ou osmose inverse...), un abattement complémentaire est enfin observé, en particulier sur les substances non biodégradables.

Ces résultats d'AMPERES confirment les autres résultats de la littérature⁴⁶.

En résumé, on peut reprendre l'avis d'experts d'agences de l'eau qui relevaient :

- l'un que «pour les médicaments, compte tenu de la part très majoritaire des rejets domestiques, la clef *milieu* sera bien dans les STEP »,
- l'autre que les stations sont de bons outils qui arrêtent 80 % des polluants diffus et que ceux qui restent... serviront de traceurs ».

De fait, la détection de nombreuses substances médicamenteuses en sortie de station d'épuration à des teneurs qu'on peut qualifier de significatives (on semble qualifier ainsi le dépassement du seuil de 100 ng/L, qui correspond cependant à la limite réglementaire de présence de chaque phytosanitaire dans l'eau potable) est une constante, qui motive les actions de réduction qui vont être examinées maintenant.

2. Les actions de réduction des flux, en amont, avant rejet dans le milieu naturel

2.1. Niveau de réduction à envisager

Chacune des origines de rejets de médicaments dans le milieu naturel qui viennent d'être examinées peut faire l'objet d'action de réduction. La prévention des impacts sur l'environnement est commune à toutes. D'autres préoccupations (économiques par exemple) s'y ajoutent.

La notion d'ordre de grandeur doit rester présente à l'esprit : s'il s'agit de diviser par 2 voire 10 un flux, les actions décrites ci-après seront à retenir. Si par contre un abattement de 100 voire 1000 était jugé nécessaire pour une molécule, des voies plus drastiques seraient à examiner.

2.2. Réduction des flux par baisse de la consommation de médicaments

La réduction des flux de médicaments dispersés dans l'environnement au travers d'une baisse de la consommation peut reposer sur plusieurs facteurs. Il pourra s'agir d'un effet purement mécanique, observé si la consommation d'un médicament se trouve réduite, par exemple de 10 % ou de moitié sur une période donnée. La raison pourra elle-même en être la suppression de l'AMM pour certains usages, ou le déremboursement, ou encore la réduction d'un dosage type. Il peut s'agir aussi de l'apparition d'un remède plus performant. S'il y a substitution, un flux compensatoire sera créé, avec réduction nette d'un côté et hausse de l'autre. Est alors à prendre en compte l'impact en matière de toxicité et écotoxicité. Les professionnels, et la procédure actuelle d'AMM avec ERE, garantissent normalement une évolution dans le bon sens, même si le bénéfice pour la santé l'emportera toujours sur la prévention d'un effet environnemental.

Autre cause de réduction, les meilleures pratiques en matière de prescription et de consommation, lancées il y a une quinzaine d'années et fortement accentuées depuis 5 ans. (par exemple la récente campagne sur les antibiotiques, qui a entraîné une baisse sensible de leur consommation).

⁴⁶ Notamment la présentation « Pollution des eaux par des médicaments » Patrick Edder, CIPEL, Nov 2006

Moindre prescription, optimisation des présentations, réduction des quantités consommées amènent une baisse mécanique des quantités rejetées au réseau, vers le milieu naturel.

2.3 Installations de production de médicaments

La réduction du rejet de molécules par un laboratoire de production (ou conditionnement) est au premier chef fondée sur une bonne gestion de la production, d'autant plus que le prix du produit rejeté est très élevé. L'expérience montre cependant que ce principe a une limite ; la préoccupation environnementale doit prendre la suite, assistée par une réglementation adaptée des rejets.

Pour commencer, la surveillance par des analyses ciblées sur certaines molécules effectivement fabriquées sur un site paraît un mode de contrôle indispensable pour les usines pharmaceutiques. A ce titre, l'examen d'un certain nombre d'arrêtés préfectoraux d'installations classées de sites de production pharmaceutique français a permis de constater qu'au mieux, des valeurs limites de rejet y figuraient pour quelques paramètres de base (DBO5, DCO, hydrocarbures...), mais qu'aucune obligation ni de moyen (par exemple l'interdiction de diluer les effluents concentrés dans le reste du rejet aqueux), ni d'objectif (valeur limite en concentration et/ou flux pour quelques molécules fabriquées) n'était fixée.

Ces deux points semblent pourtant facilement pouvoir être imposés et respectés, au moins pour une part significative du rejet. Ainsi, on trouve dans l'arrêté « sécheresse » d'une telle usine une obligation « d'envoyer en incinération extérieure les rejets liquides à forte charge polluante »⁴⁷ qui pourrait être généralisée dans le temps.

Préalablement à la définition d'objectifs quantitatifs, la réalisation d'analyses dans les rejets et le milieu naturel en amont et aval du rejet et portant sur les principales molécules fabriquées (et des intermédiaires pertinents) apparaît une démarche rationnelle pour un tel établissement industriel, et prend bien place par ailleurs dans le cadre d'une action générale de réduction des rejets de médicaments dans l'environnement.

Il est de ce fait étonnant que l'imposante opération « recherche de substances dangereuses dans l'eau » (RSDE) de dépistage de quelques dizaines de micropolluants chimiques dans des milliers d'ICPE en France n'ait pas comporté, pour les principales usines pharmaceutiques (et plus généralement, celles de chimie fine), la recherche des produits mêmes qui y sont fabriqués, alors que – dans le cadre d'une démarche générale - allaient être recherchés des produits dont la plupart ne sont jamais rentrés dans ces usines.

Une piste d'amélioration de la connaissance des rejets directs d'origine industrielle est ainsi montrée ; elle pourrait rapidement être suivie d'actions de réduction là où cela apparaîtra évident ou opportun.

2.4. Réduction des flux issus des établissements de soin

Le débit d'effluents d'un hôpital est de l'ordre de 400 à 1200 litres d'eau par lit et par jour. Ceci exclut l'idée d'un traitement des résidus de médicaments qui y sont présents : le dimensionnement des équipements qui seraient à envisager est irréaliste pour la plupart des établissements existants. Par ailleurs, la variabilité des substances à épurer fait douter d'un procédé qui le permettrait. Tout au plus on voit proposer la mise en place de bassins tampons permettant de réguler les débits et de lisser d'éventuels effets toxiques.

Beaucoup plus fréquemment est évoquée la possibilité d'équiper les établissements concernés avec des dispositifs permettant de séparer et/ou traiter certains effluents très spécifiques (cas des urines de patients recevant des anticancéreux). Un traitement de destruction, discontinu voire actionné par le patient, assurerait la destruction des molécules en cause (par exemple à l'aide d'oxydant puissant type eau de javel). Jugé irréaliste pour certains établissements (par exemple avec des lits dispersés dans plusieurs bâtiments), ceci pourrait être cependant une solution efficace, bien ciblée sur des molécules particulièrement signalées, souvent cancérigènes, et dont les hôpitaux sont une source importante.

La forte concentration en amont est une motivation forte pour un tel traitement à la source : de l'ordre du mg/L dans l'urine de patients traités, elle se trouve divisée par 10 à 100 dans le rejet de l'hôpital ... et encore 10 à 100 fois dans le flux traité en STEP. Certains considèrent que, sous certaines conditions, le même type de traitement pourrait aussi être suggéré aux patients en traitement ambulatoire.

La mise en œuvre de bonnes pratiques au sein des établissements semble une voie encore plus intéressante pour réduire significativement la quantité de médicaments rejetés. Il s'agit de la meilleure gestion des diverses formes de médicaments non utilisés qui partent actuellement dans le réseau d'eaux usées. Partie inutilisée d'une dose individuelle (notamment en pédiatrie compte tenu de l'absence de

⁴⁷ Préfecture du Puy-de Dôme, société *Aventis à Vertolaye*, Arrêté complémentaire 05/02576 du 29 septembre 2006 instaurant l'établissement d'un plan d'utilisation rationnelle de l'eau en cas de pénurie

présentation adaptée), ratés de préparation, excédents restant dans des dispositifs d'injection, pochettes, se retrouvent souvent aujourd'hui dans l'évier.

Une bonne pratique est déjà mise en œuvre dans certains hôpitaux, à savoir le classement de ces résidus comme déchets à détruire à l'extérieur, avec dépôt dans des récipients ad-hoc. Sa généralisation dans tous les établissements supprimerait une bonne partie du flux qui part actuellement dans le réseau d'eaux usées. La quantité totale de déchets spéciaux (hors risque infectieux) évacuée par les hôpitaux de l'Assistance Publique à Paris représente 700 tonnes par an, dont une trentaine de tonnes de déchets considérés comme « CMR »⁴⁸. Quelques hôpitaux, dont Necker, ont de fait déjà développé une approche visant à éliminer ainsi tout ce qui est résidu de médicaments.

La sensibilisation des personnels hospitaliers, mais aussi de ceux des maisons de soin, sur ce tri semble une voie peu coûteuse et motivante, d'autant qu'elle prend place dans une démarche plus large, touchant divers sujets liés ou connexes : prévention, gestion des déchets contaminés, maladies nosocomiales ... De plus, le message sous-jacent « retombée santé via l'environnement » est reçu favorablement par les professionnels de santé, quels que soient leurs rôles ou statuts.

Le rôle clef de certains professionnels doit toutefois être souligné. Outre les responsables de logistique, il faut citer le rôle des pharmaciens d'hôpitaux, dont le syndicat a développé des actions ciblées transposables. L'éducation thérapeutique des patients (ETP), à laquelle les praticiens participent, traite de gestes simples. La bonne utilisation des médicaments en est un.

Pour mémoire, une convention a été signée en octobre 2009 entre les ministères (Santé et) et les fédérations hospitalières « portant engagements mutuels dans le cadre du Grenelle de l'Environnement ». On y trouve des engagements en matière de gestion de l'eau et des déchets, dont la sensibilisation des personnels. Il semblerait opportun que dans le cadre des revues périodiques prévues par cette convention, la réduction des rejets de médicaments dans l'eau par une gestion améliorée des déchets soit mentionnée ...Le pourrait de son côté demander à ses services (dont les DREAL) de proposer des rencontres de sensibilisation sur ce thème.

2.5. Réduction des apports provenant des médicaments non utilisés (MNU)

Le constat fait plus haut sur l'action de Cyclamed met en évidence les deux axes d'action qui peuvent certainement contribuer à une réduction significative des rejets de médicaments non utilisés « de ville » pouvant affecter l'environnement, et notamment ceux qui se retrouvent rapidement dans le milieu naturel.

Le premier est une accentuation encore nécessaire du message vers le grand public pour rappeler le geste de retour indispensable des médicaments vers les officines. L'enquête d'opinion, régulière depuis 15 ans, montre que si le geste est déjà bien dans les mœurs, l'effort de communication réel depuis la création de Cyclamed, doit être encore développé. Le cahier des charges de l'agrément, outre la prévention des accidents domestiques, insiste explicitement sur la mention dans les messages de la causalité « substances potentiellement dangereuses pour l'environnement ».

Le soutien de la totalité des pharmaciens doit être acquis, la reprise des MNU étant maintenant une obligation réglementaire. L'action des syndicats professionnels et de l'Ordre pourrait le rappeler, en vue d'éviter les réponses et propos peu appropriés qui sont encore rapportés.

Le second axe viserait le geste encore répandu de rejet des MNU dans les toilettes. Le cahier des charges d'agrément le vise déjà en évoquant le message qu'il « ne faut pas se débarrasser des MNU en mélange avec les autres déchets ménagers ou dans les sanitaires ». D'ores et déjà, la communication vers le public (une bande dessinée par exemple) parle bien de l'eau, avec deux images et la mention « il ne faut en aucun cas jeter les médicaments dans sa poubelle et surtout pas dans les toilettes ». Les autres supports (y compris la télévision) devraient utilement accentuer ce point.

Il est à noter qu'une des actions post-Grenelle prévues en matière de déchets des ménages est l'uniformisation à l'avenir des consignes de tri des déchets en France. Ce pourrait être l'occasion de promouvoir un message double et clair, qui devrait figurer à l'avenir dans tous les « guides du tri » en France : « Médicament : Chez le pharmacien ! Pas à la poubelle Ni dans les toilettes ... ».

Une dernière mention concerne le cas très particulier de médicaments qui pourraient faire l'objet d'une reprise en pharmacie après usage. La notion a été envisagée pour les patchs dont le support reste fortement imprégné après la période d'utilisation. Le cas des contraceptifs en patch dont l'utilisation est importante avec des molécules sensibles pour l'environnement serait probablement le plus indiqué pour les premières actions de reprise mises en œuvre que l'existence de Cyclamed doit rendre aisée.

⁴⁸ CMR : cancérigènes, mutagènes ou reprotoxiques

2.6. Réduction des flux sortant des réseaux d'assainissement et stations d'épuration

Toutes les actions de réduction des rejets en amont vues plus haut vont bien entendu impacter positivement les flux entrant et sortant des STEP.

Pour ce qui est de l'assainissement, on pourrait penser à la possibilité d'intervention des gestionnaires, au titre de la police des réseaux. Il ressort des entretiens menés que l'application du règlement d'assainissement, déjà d'utilisation délicate pour des polluants « massifs » (huiles, solvants, métaux), n'est pas adaptée au contrôle de micropolluants comme les médicaments. Par ailleurs, s'il s'agit d'établissements importants, il est considéré que la police ICPE et son arrêté sont plus appropriés, avec des outils réglementaires plus efficaces (cas des sites de production, ou des hôpitaux), dont on a cependant vu plus haut les limites ...

C'est donc au niveau du traitement des eaux usées que des réductions peuvent être obtenues. La bonne efficacité globale des traitements biologiques a bien été notée ci-dessus et, outre les médicaments, permet l'abattement de nombreuses autres substances et notamment des micropolluants.

L'aération et le temps de séjour sont deux facteurs bien connus que le travail AMPERES met également en évidence (sans oublier la mise en place d'un traitement par boues activées pour les stations non encore équipées). Le principe d'adjoindre un étage de traitement complémentaire (UV, ozonation, ...) apparaît par contre être une réponse hors de proportion en général avec un problème qui reste à peine posé, et dont l'enjeu environnemental reste à démontrer. Ceci doit inciter à développer des actions d'un autre ordre (cf. ci-dessus 2.1 à 2.5), dans les cas et pour les polluants pour lesquels une amélioration sera reconnue indispensable. Il reste que dans des situations particulières de flux rejetés importants avec un milieu récepteur très sensible ou une utilisation rapprochée en potabilisation, il faudra peut-être envisager malgré tout un traitement supplémentaire (une tel dispositif, pour les villes d'une certaine importance, fait l'objet d'un projet de loi en Suisse).

L'intégration des résidus de médicaments dans les polluants faisant l'objet d'une surveillance au titre des actions RSDE des STEP devrait apporter des données nombreuses, permettant de conforter, et le cas échéant d'adapter l'approche retenue. Les responsables en assainissement rencontrés ont de fait insisté sur le caractère totalement prématuré de toute décision ou orientation qui pointerait la nécessité d'abattre dans les STEP des micropolluants encore très peu cernés comme les médicaments ; ils relevaient les nombreuses autres actions déjà décidées, qui constituent les priorités et entraîneront déjà un surcoût important du traitement.

Un dernier secteur constituera enfin un point majeur d'amélioration, et ceci sur la base de données parcellaires : il s'agit de l'entraînement de substances médicamenteuses dans les boues de traitement de l'eau, sujet encore peu exploré, du fait des phénomènes complexes qui interviennent, et des difficultés de mesure de ces micropolluants, dans un milieu hétérogène.

* * * * *

Annexe 6. Médicaments vétérinaires et environnement

1. Particularités du médicament vétérinaire

D'une façon générale, les molécules actives utilisées dans les deux médecines, humaine et animale, sont similaires. Toutefois les spécialités font l'objet d'AMM distinctes, et en ce qui concerne le médicament vétérinaire la distinction peut aller jusqu'à l'espèce-cible.

Le médicament pour animaux de compagnie va se comporter comme le médicament humain, passant en majorité dans un circuit de traitement d'eaux usées. Il ne représente toutefois que 2% du marché vétérinaire, donc une incidence marginale.

Pour l'essentiel, le médicament vétérinaire est destiné aux animaux de rente, avec une excrétion résiduaire dans les urines et les fécès. Le transfert vers le milieu aquatique en est indirect, via le sol, pour les animaux en pâture ou pour ceux en stabulation par épandage de lisiers et fumiers. Dans ce dernier cas, on retrouve partiellement le schéma de devenir des boues de station d'épuration urbaine, sauf que les résidus hydrosolubles ne sont pas séparés dans le lisier.

Un cas particulier, à prendre en compte localement même si la part de marché en est toute relative, est celui des thérapeutiques aquacoles⁴⁹. En l'absence de dispositif spécifique, le rejet d'une pisciculture se fait directement dans le cours d'eau.

Du fait de l'objectif économique de l'élevage, les familles de médicaments utilisés ne se répartissent pas de la même manière que chez l'homme. On trouvera par exemple une prépondérance des antiparasitaires, et dans ce cas avec l'usage de molécules pouvant également être présentes dans le domaine phytosanitaire, pour ce qui concerne l'action sur les arthropodes. L'utilisation des antibiotiques est également notable, avec des tonnages équivalents à ceux de la médecine humaine.

La différenciation d'utilisation entre les médicaments humain et vétérinaire portera sur des familles ou des affections tels que anticancéreux, hypolipémiants, antihypertenseurs, anxiolytiques... utilisés essentiellement chez l'homme ou des antibiotiques réservés à l'homme. Cette différence pourra être mise à profit dans certains projets de recherche.

Autre particularisme, l'étude systématique du risque toxique pour le consommateur des produits animaux (viande, lait, œuf...) provenant d'animaux traités. Le dossier d'AMM comprend ainsi une analyse du devenir du médicament dans l'organisme et dans le temps. Sont par suite définis une limite maximale de résidus (LMR) et un délai d'attente avant abattage. Ces éléments de toxicologie ne présument pas des résultats d'une étude écotoxicologique, prévue réglementairement antérieurement aux dispositions visant le médicament humain, mais peuvent orienter cette dernière.

Un aspect de la consommation est toutefois moins maîtrisé, celui d'animaux aquatiques sauvages (poissons, mollusques) ayant absorbé, voire accumulé, divers polluants d'origine médicamenteuse.

2. Présence de résidus de médicaments vétérinaires dans le milieu aquatique

La bibliographie des travaux de mesure de résidus ne montre pas a priori un souci de différencier les origines humaine ou animale du médicament. C'est donc par rapport à la recherche de molécules spécifiques, ou par le choix du lieu de la mesure qu'on pourra évoquer la part de l'un ou de l'autre.

2.1. Résidus d'antibiotiques

Cette famille thérapeutique est commune aux deux médecines, même si certaines molécules sont réservées à l'une. En 1999, la Fédération européenne de la santé animale (FEDESA) estimait leur utilisation en Europe à 10500 tonnes partagées quasiment pour moitié entre médecine humaine (52%) et médecine vétérinaire. Outre le potentiel (éco)toxique des rejets, comme pour les autres médicaments, le souci du développement d'antibiorésistances chez les bactéries, particulièrement les bactéries pathogènes (pour l'homme comme pour l'animal, et parfois pour les deux) fait l'objet d'attention en termes de santé publique. De ce fait, deux points méritent éclaircissement : le rejet de niveaux d'antibiotiques susceptibles d'induire des résistances, chez des bactéries de l'environnement, ou chez des commensales de l'homme d'une part, le rejet de bactéries fécales déjà résistantes et susceptibles d'être absorbées par consommation d'eau d'autre part. Dans ce dernier cas on devrait faire la différence entre des bactéries naturellement et anciennement résistantes à un ou plusieurs antibiotiques et

⁴⁹ L'AFSSA-ANMV estime l'utilisation d'antibiotiques en pisciculture à 5,55 tonnes en 2007, soit 0,4% du total des antibiotiques vétérinaires qui appartiennent essentiellement à une des 4 familles suivantes : quinolones, sulfamides, tétracyclines et triméthopime.

déjà présentes dans le tube digestif, et celles dont la résistance a été induite par un traitement antibiotique particulier, pensant que des recommandations de bonnes conditions de traitement seraient à même de limiter ce risque-ci.

S'agissant d'antibiotiques, on peut penser, comme pour les hormones, qu'une production naturelle dans le milieu environnant, et donc peut-être résiduelle dans l'eau, est à prendre en compte. Si on peut la traiter éventuellement dans une STEP, on ne peut cependant pas l'éviter.

2.2. L'antibiorésistance

Si l'antibiorésistance n'est pas l'objet de la mission, il est toutefois utile de s'intéresser aux conditions de son apparition pour envisager une possible maîtrise de son développement dans ou par le milieu aquatique.

Outre l'antibiorésistance naturelle de certaines bactéries, on a étudié son apparition principalement dans des conditions assez « fermées », par exemple en milieu hospitalier ou en élevage, par rapport à des bactéries pathogènes traitées aux antibiotiques, ou bien dans le tractus digestif des hommes ou animaux sous traitement. Des études restent nécessaires pour impliquer éventuellement la présence d'antibiotiques dans le milieu extérieur (sol, eau).

Un avis documenté de l'AFSSA, de janvier 2006, permet de faire le point sur « *les usages vétérinaires des antibiotiques, résistance bactérienne et conséquences pour la santé humaine* », qui appelle à une certaine rigueur scientifique avant de pouvoir tirer des conclusions et proposer des mesures.

Certaines sont cependant d'ores et déjà prises pour mieux connaître le phénomène, et en limiter les effets.

Côté médecine humaine une campagne visant à l'usage raisonné des antibiotiques a diminué la consommation annuelle de cette classe de médicaments (de 5 à 15 % ; les chiffres sont variables selon les sources). Des molécules particulières, dites « critiques », ont été réservées pour le traitement de pathologies humaines délicates. Un suivi des résistances chez l'homme, l'animal et dans les denrées d'origine animales est effectué depuis plusieurs années, notamment ciblé sur des « couples » bactérie-antibiotique particulier, s'intéressant à des familles particulières : fluoroquinolones, céphalosporines, macrolides. Dans le domaine vétérinaire, le suivi des ventes d'antibiotiques vétérinaires (par famille chimique et par espèce cible) est réalisé et commenté chaque année depuis 1999 par l'AFSSA-ANMV⁵⁰ (<http://www.anmv.afssa.fr/antibioresistance>). Une consommation importante d'antibiotiques sous forme d'additifs alimentaires⁵¹ (facteurs de croissance), à des doses donc non thérapeutiques, était constatée en élevage de porcs et de volailles. Des interdictions sont intervenues depuis la fin des années 1990, et définitivement depuis 2006, par décision de l'Union européenne.

Un décret en préparation va créer un « Comité national de coordination pour un usage raisonné des antibiotiques en médecine vétérinaire ».

Quant à la présence dans l'eau de bactéries fécales antibiorésistantes, des mesures réalisées à différents niveaux de la Seine montrent nettement des taux décroissants selon que l'on considère des effluents hospitaliers (malades), des effluents urbains (population humaine générale), des effluents ruraux (élevages) et des effluents forestiers. Des taux similaires de résistance sont constatés parmi les bactéries fécales, et dans les flores bactériennes autochtones du milieu aqueux, mais sans que l'on puisse mettre en évidence des transferts de résistance des premières vers les secondes⁵².

2.3. Antibiotiques utilisés en pisciculture

L'UMR INRA/ENVN⁵³ « Chimiothérapie aquacole et Environnement » a réalisé un suivi de la contamination d'une rivière côtière par trois antibiotiques utilisés en pisciculture.

Les antibiotiques sont essentiellement distribués par voie orale, dans un support alimentaire. On estime ainsi que 80 % sont rejetés (20 % dans les aliments non ingérés et 60% dans les matières fécales) sous forme dissoute ou adsorbée sur des particules. La contamination par ces micropolluants peut intéresser l'eau, le sédiment et les organismes vivants. Les molécules recherchées, car couramment utilisées, ont été l'acide oxolinique, la fluméquine et l'oxytétracycline. Les mesures ont été faites à chaque saison, en amont

⁵⁰ Après une diminution de consommation entre 2000 et 2006, une remontée est constatée en 2007, pour une consommation annuelle d'environ 1350 tonnes de principe actif, soit une consommation de 95 mg par kg de poids corporel animal.

⁵¹ Non comptabilisée en médicament à base d'antibiotique.

⁵² Programme PIREN-Seine 2008, J. Passerat.

⁵³ 2004, R. Delépée, H. Pouliquen, H Le Bris, Ecole nationale vétérinaire de Nantes.

et en aval plus ou moins éloigné de 4 piscicultures (et d'une STEP, ainsi que d'un point de prélèvement pour l'AEP). L'organisme « indicateur » choisi était un bryophyte (*Fontinalis antipyretica*). La limite inférieure de détection a été fixée à 15 ng/L, et les résultats estimés comme correspondant à des moyennes annuelles.

L'interprétation est délicate. On retrouve l'oxytétracycline dans les bryophytes, plus rarement dans les sédiments. On la retrouve, ainsi que la fluméquine, en amont de pisciculture, ce qui laisse penser à une contamination d'origine autre (notée en sortie de STEP, par exemple). On ne détecte pas de résidu dans l'eau.

3. Recherches en cours

Dans le prolongement de ce qui vient d'être évoqué, l'École nationale vétérinaire de Nantes bénéficie d'un programme de recherche qui intéresse globalement le rejet d'antibiotiques en pisciculture.

L'objectif est de prédire l'impact environnemental de cette chimiothérapie dans deux filières piscicoles (truite arc-en-ciel et turbot, eau douce et eau de mer), par rapport à l'utilisation de quatre molécules : oxytétracycline, acide oxolinique, fluméquine et florfenicol ; il est plus particulièrement prévu d'observer le devenir des antibiotiques (dégradation, séquestration, relargage) dans l'eau, les sédiments et dans différents organismes benthiques potentiellement bioindicateurs, mais aussi leur capacité à favoriser la sélection/dissémination de bactéries antibiorésistantes et de gènes d'antibiorésistance. Trois thématiques sont affichées :

- la dynamique des flux d'antibiotiques de l'élevage vers l'environnement aquatique. L'objectif est de prédire les quantités rejetées au cours et après traitement, et les contributions aux différentes fractions - dissoute, associée au particulaire en suspension ou décanté. L'idée est d'optimiser les schémas posologiques et de mettre au point des dispositifs de traitement des effluents ou de recycler l'antibiotique ;
- le devenir des antibiotiques dans l'environnement aquatique. Il s'agit de préciser la variabilité des phénomènes d'adsorption et de désorption, de préciser l'activité biologique des antibiotiques dans les différents compartiments de l'environnement et de proposer les bioindicateurs les plus pertinents ;
- les effets des antibiotiques dans l'environnement aquatique, notamment en termes d'antibiorésistance bactérienne. Le but est de mesurer un effet de sélection de résistance : émergence de mutants résistants, modification de structure des communautés bactériennes, présence de gènes de résistance (dans un pool d'ADN bactérien total), seuils de concentration en antibiotiques susceptibles de favoriser la résistance.

* * * * *

Annexe 7. Résidus de médicaments et écotoxicité

1 Les teneurs en médicaments observées dans le milieu naturel

On évoquera ici essentiellement les médicaments présents dans le milieu aquatique.

1.1. Origine des données

L'observation et la recherche de substances médicamenteuses dans le milieu naturel remonte à une vingtaine d'années, avec le développement de méthodes adaptées pour la recherche devenue obligatoire de substances présentes dans la ressource en eau et les eaux distribuées, notamment les phytopharmaceutiques. Le seuil réglementaire de 0,1 µg/L pour ces substances permettait de commencer à appréhender la présence de certains médicaments, au moins dans les eaux brutes.

L'origine des informations disponibles, assez peu nombreuses et dispersées, peut être l'Union Européenne, d'autres Etats, et au niveau national, les travaux d'agences de l'eau et d'organismes concernés par le milieu (ONEMA, CEMAGREF), ainsi que ceux développés en liaison avec la problématique eau potable (AFSSA/DGS, DASS) et le cas échéant eaux usées (cas de l'agglomération parisienne⁵⁴). Plusieurs travaux ont ainsi été menés en liaison avec le traitement des eaux usées. Enfin, des programmes pluriannuels de travaux multidisciplinaires, comme le PIREN-Seine, ont pu comporter des campagnes de mesures, souvent poussées, en vue de caractériser la présence et les effets éventuels de résidus de médicaments dans certains milieux.

Jusqu'à ce jour, une grande variété a caractérisé les campagnes d'analyses réalisées, tant sur le plan des paramètres mesurés (nature et forme des molécules recherchées) que des conditions de prélèvement et d'analyse.

S'agissant de teneurs dans le milieu naturel, les seuils de détection (et, au-dessus, les limites de quantification⁵⁵) sont souvent opérants, ce qui peut être considéré comme significatif d'une absence de la substance en cause en quantité mesurable. Le niveau correspondant sera variable pour une même molécule d'une étude à une autre, et également, dépendra de la nature des molécules. Des seuils de détection inférieurs au ng/L sont rencontrés, par exemple pour les anticancéreux, ou pour les hormones (0,2 ng/L par exemple pour les estrogènes). Par contre, ce seuil pourra être de 2 à 5 ng/L pour l'étude des autres molécules. La limite de quantification, quant à elle est sensiblement plus élevée, mais également très variable. L'ordre de grandeur de la dizaine de ng/L (0,01 µg/L) reste fréquent.

1.2. Synthèse chiffrée : concentrations, flux observés

Une remarque liminaire doit être faite : une référence reste la publication, il y a maintenant plus de 10 ans, de l'étude de Ternes⁵⁶ sur les teneurs en substances médicamenteuses dans les effluents de STEP et dans les rivières allemandes. Ses données sont souvent prises comme élément de comparaison avec les résultats rapportés. Comme pour d'autres études assez anciennes, pourrait être néanmoins posée la question de la validité (ou de l'incertitude) de valeurs du niveau 10⁻¹⁰ (0,1 µg/L) voire 10⁻¹² (1 ng/L) obtenues il y a 10 ans.

Au niveau français, et jusqu'à une date très récente, très peu de données étaient disponibles en termes de recherche et quantification de résidus de médicaments dans les eaux de surface ou souterraine. Un ensemble de données est constitué par les recherches menées dans trois bassins différents, sous l'égide des DASS, en relation avec des agences de l'eau, dans les années 2006-2008. L'AFSSA a publié en novembre 2009 une synthèse des résultats, qui mettait en garde contre toute exploitation de valeurs obtenues dans des conditions assez diverses ; cependant, il s'agit là de données quantitatives suffisamment rares pour qu'elles soient mentionnées ici.

NB : la campagne d'analyses que pilote l'AFSSA pour la DGS en 2009-2010 devrait donner assez rapidement (fin 2010) un ensemble de mesures beaucoup plus riche et exploitable sur le milieu naturel, au moins pour l'ensemble des points analysés qui utilisent des eaux de surface pour la production d'eau potable. (cf. annexe 8)

⁵⁴ PAFFONI, GOUSAILLES, WELTÉ, MONTIEL, *Nouvelles molécules mises en cause par les directives européennes : de la station d'épuration à l'usine de traitement d'eau potable*, European Journal of Water Quality Vol 37 N°1, 2006

⁵⁵ Le seuil de détection est le seuil à partir duquel le signal correspondant au paramètre de recherche et mesure est observé. La quantification n'est cependant pas possible à ce niveau, et jusqu'à une concentration LQ (limite ou seuil de quantification) à partir duquel une valeur chiffrée peut être notée. Reste alors à prendre en compte la précision (ou l'incertitude) sur cette valeur. La définition donnée à LQ dans le cadre du RSDE prend notamment en compte la notion de variabilité du résultat.

⁵⁶ T TERNES, *Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers* Water research, Vol 32 N° 11, 1998

Stéroïdes

Les stéroïdes ont été recherchés les premiers, et le plus fréquemment. Du fait des seuils de détection extrêmement bas permis par les méthodes d'analyse, ils sont effectivement détectés très fréquemment dans les eaux de surface. Ainsi, une des campagnes d'analyses menées sur un des bassins français en 2007-2008, qui comportait 25 analyses d'eau de surface, a révélé pour tous des teneurs quantifiables de stéroïdes, avec entre 2 et 9 molécules trouvées par échantillon. 3 étaient majoritaires, notamment la progestérone (100% ; 0,6 à 10,4 ng/L), la 17-bêta testostérone (100 % ; 0,4 à 15,6 ng/L) et l'androsténone (96 % ; 15,6 ng/L). Une campagne similaire menée en 2007 dans un autre bassin, avec des limites de détection et quantification similaires, a amené à la détection de certains stéroïdes dans 15 échantillons sur 45, mais aucun ne se situait au-dessus du seuil de quantification.

L'étude menée sur la Seine au niveau de l'agglomération parisienne, et faisant la liaison entre les teneurs milieu naturel/sortie de STEP/eau potable produite donne quelques éléments, avec une intégration des molécules à effet estrogénique par équivalent EE⁵⁷ ou EEQ. Les valeurs observées en Seine à l'amont de la STEP de Valenton sont autour de 1 ng/L EEQ.

Anticancéreux

Les mêmes analyses que celles citées sur les bassins français n'ont quasiment pas porté sur des molécules utilisées comme anticancéreux. Une seule campagne a comporté la recherche de deux molécules (cyclophosphamide et ifosfamide), qui n'ont été quantifiés dans aucun échantillon (avec une limite de quantification de 20ng/L).

Autres médicaments

Selon les bassins et les campagnes, des molécules variées ont été recherchées. Pour un bassin, sur 16 prélèvements d'eaux de surface, la carbamazépine a été quantifiée dans 13 échantillons, suivie par l'oxazépam (9 échantillons). Les concentrations les plus fortes sont mesurées pour le paracétamol (100 ng/L), l'acide salicylique (84 ng/L) et l'oxazépam (73ng/L).

Pour un autre bassin, les concentrations les plus fortes sont mesurées pour la metformine (735ng/L) et l'oxazépam (90 ng/L), alors que l'acide salicylique et la carbamazépine sont les plus fréquemment quantifiées (20 échantillons sur 25).

Ces quelques données sont révélatrices des difficultés rencontrées, les valeurs étant à considérer avec une grande précaution. Quoi qu'il en soit, elles donnent des ordres de grandeur, qui faute de mieux pourront être comparées aux valeurs d'effet sur les organismes vivants.

Parmi les campagnes menées hors de France, on peut signaler outre celle de Ternès à la fin des années 1990 en Allemagne, celles effectuées dans le Léman et présentées à la Commission du Léman (CIPEL). Pour ce dernier, on relève un antibiotique à près de 100 ng/L (ciprofloxacine), un anesthésique à 50 ng/L (mépivacaïne) et la carbamazépine, d'origine industrielle (voir annexe 5) à 45 ng/L.

Un cas particulier est constitué par les renforçateurs de rayons X chargés en iode (iohexol), trouvés significativement dans le milieu naturel, du fait de leur très grande stabilité. Dans la Seine, des valeurs moyennes de 15 à 150 ng/L sont signalées à Orly, avec une augmentation après le rejet de la STEP de Valenton. Une concentration de 13 ng/L est mesurée dans le Léman.

2 Quels sont les effets potentiels sur le milieu aux concentrations observées?

2.1 Les modalités possibles d'action des molécules actives

Un état des lieux de la connaissance des effets potentiels des médicaments dans le milieu naturel a été présenté J.Garric lors du séminaire ONEMA de mai 2009.⁵⁸

⁵⁷ Dans son rapport «Hormones, santé publique et environnement » (2008), l'Académie des sciences insiste sur le fait que l'effet des molécules (hormones) elles-mêmes se conjugue avec celui de nombreux dérivés chimiques perturbateurs endocriniens. Des facteurs d'équivalence ont été proposés pour apprécier le niveau de pollution. Il faut relever que quelle que soit la méthode prise en référence, les hormones ont des coefficients très forts par rapport aux autres substances chimiques. Par exemple, dans une étude de 2003 (R. GOMES et coll., *Determination of endocrin disrupters in sewage treatment and receiving waters* Trends in analytical chemistry Vol 22 N° 10 2003), le potentiel du nonylphenol varie de 0,001 à 0,000125 fois celui du 17 α -éthyniloestradiol (EE2). Du fait des grandes différences d'ordre de grandeur dans les concentrations trouvées, une grande prudence devra être de mise avant toute exploitation et conclusion.

« Les médicaments sont conçus pour exercer une action biologique, cibler des récepteurs spécifiques chez l'homme et l'animal, réguler des processus métaboliques.

Relargués dans les milieux, majoritairement via les stations d'épuration, les médicaments humains sont présents (ng-µg/L) de manière continue dans les écosystèmes hydriques. Des effets sont constatés dans l'environnement lorsqu'existe une forte affinité d'interaction avec des récepteurs... » En d'autres termes, il est logique que des effets soient constatés, pour certaines molécules, au-delà de certaines concentrations.

A fortiori, et sans vouloir minimiser l'impact des divers perturbateurs endocriniens, dont ceux de nature médicamenteuse, il pourrait être également considéré comme logique que de telles molécules aient des effets (du type prédominance d'un sexe ou ovotestis) sur des poissons qui sont réputés moduler leur activité sexuelle selon les indications trouvées dans le milieu naturel.

2.2 Des cas spectaculaires d'impact sur le milieu naturel

De fait, quelques cas d'impact d'un médicament identifié sur l'environnement ont été particulièrement étudiés puis diffusés, mais notre mission a relevé que leur nombre est très limité. Deux cas ont ainsi été cités à de nombreuses reprises par les interlocuteurs rencontrés (et sont cités dans divers rapports, comme par exemple celui de J. Garric qui vient d'être mentionné ou la synthèse des travaux de KNAPPE). Il s'agit de cas d'impact environnemental indéniables mais qui constituent cependant des cas particuliers en raison des modes d'exposition en jeu et du type d'intoxication, qui relève de l'intoxication aiguë.

L'ivermectine est une molécule utilisée au début des années 80 chez les animaux herbivores comme antiparasitaire⁵⁹ vis-à-vis des nématodes internes et d'arthropodes (insectes et acariens). En plus de modes d'administration par voie injectable et orale classiques, une forme galénique particulière est mise sur le marché ultérieurement : il s'agit d'un bolus, gros comprimé qui dans le rumen des ruminants, se délite en plusieurs semaines. Or, on a constaté, en Australie, que l'emploi de ce bolus élimine les coléoptères bousiers coprophages qui sont intoxiqués par cette molécule, ce qui entraîne la persistance anormale des déjections des herbivores dans l'environnement.

Au Pakistan et en Inde, on a constaté une raréfaction des vautours himalayens qui serait causée par l'intoxication de ces oiseaux par le diclofénac, anti-inflammatoire non stéroïdien, ingéré par ces oiseaux lors de la consommation du foie de cadavres des bovins traités avec ce médicament⁶⁰. Les données fournies sur cette affaire suscitent à vrai dire plus d'interrogations qu'elles n'apportent de réponses.

Un troisième cas, qui est aussi abondamment cité n'est pas une anomalie découverte dans le milieu, mais correspond à un phénomène créé et observé en soumettant des poissons à une exposition chronique d'éthinylestradiol (EE2). Contrairement aux cas précédents, il s'agit d'une expérimentation⁶¹, avec rejet et maintien à 5ng/L pendant plusieurs années, de la concentration d'EE2 du milieu aquatique dans un lac transformé en site expérimental. Du fait de son action sur les récepteurs estrogènes, cet estrogénique puissant a provoqué des perturbations endocriniennes très importantes chez le poisson exposé (*Pimephales pomela*), avec intersexage et modification de la fécondité, amenant une chute très importante de la population de cette espèce.

On voit donc que les modalités d'exposition de ces trois cas sont très différentes, de même que les doses d'exposition de la faune exposée et le type d'intoxication. Autant les deux premiers sont facilement maîtrisables, autant le troisième illustre la problématique des effets sur l'environnement de résidus de médicaments présents à faible dose.

Quelques communications ont été examinées par ailleurs, comme celle de Minier⁶², dont les conclusions ont été très largement reprise dans les médias sous une forme attractive (« la pilule provoque la féminisation des poissons en baie de Seine »), mais qui ne constituent qu'une indication (notamment du fait que PCB ou nonylphénols, et autres perturbateurs endocriniens sont largement présents). De plus, la zone retenue, exutoire de la STEP, rend l'appréciation de l'impact difficile.

⁵⁸J. GARRIC, *Quelles approches écotoxicologiques pour l'évaluation et le diagnostic de l'impact des pharmaceutiques humains et vétérinaires (CEMAGREF)*, diaporama séminaire ONEMA, 2009 (http://www.onema.fr/IMG/pdf/J.Garric_CEMAGREF_Atelier_3.pdf)

⁵⁹ Elle est utilisée chez l'homme (par voie orale), contre les nématodes en parasitologie tropicale, et également contre les poux et les gales.

⁶⁰LINDSAY OAKS and coll., *Collapse of Asian vulture populations: risk of mortality from residues of the veterinary drug diclofenac in carcasses of treated cattle*, Green et al J. of Applied Ecology 2004-41

⁶¹KAREN A. KIDD and coll., *Collapse of a fish population after exposure to a synthetic estrogen*, Fisheries and Oceans Canada, Freshwater Institute, PNAS, may 2007

⁶²MINIER, *Etude des perturbations du système reproducteur des populations de poissons en estuaire de Seine*, PIREN Programme Seine Aval, 2003

2.3 Une vision d'ensemble sur l'action des molécules actives

Par rapport à ces cas d'espèces, la synthèse faite par J.Garric dans la présentation susmentionnée, a le grand mérite d'exposer sous forme graphique et de résumer, à la fois la toxicité aiguë et la toxicité chronique, au moins sur la base des données accessibles.

Dans un premier temps, est présenté pour 45 médicaments le niveau de toxicité aiguë (CE 50) par test standardisé pour les cyanophytes, les invertébrés et les poissons. L'échelle de concentration est logarithmique (en pratique, du µg/L au g/L). On relève :

- que la majorité des valeurs de toxicité aiguë chez les invertébrés est comprise entre 1 et 100 mg/l, avec quelques exceptions au-dessus de 100 µg/L,
- que pour les cyanophytes, plus sensibles, l'effet toxique se situe dès la dizaine de µg/L, voire quelques µg/L.

La conclusion globale rend négligeable un risque aigu pour le milieu naturel du fait des traces de médicaments.

Puis le niveau de toxicité chronique est présenté, pour les mêmes médicaments et sur la même base des tests standardisés. On relève :

- d'abord, que le nombre de données est sensiblement plus faible que pour l'effet toxique aigu, sauf pour les invertébrés,
- que, malgré le « décalage » à gauche attendu, la barre du µg/L n'est en pratique pas atteinte,
- que quelques molécules apparaissent à surveiller (propranolol, fluoxétine,...), l'effet toxique des antibiotiques sur les cyanophytes étant confirmé.

Si la conclusion selon laquelle « le risque chronique est limité » semble aller de soi pour une molécule considérée isolément, il convient d'être réservé vis-à-vis d'une approche globale compte tenu

- du caractère très limité des données disponibles qui empêche une appréciation d'ensemble,
- de l'absence de prise en compte du caractère très probablement additif, voire synergique, de la coexistence de molécules pharmaceutiques des même familles – voire d'autres substances chimiques à effet similaire et de la multiexposition qui en découle.

L'orientation retenue actuellement au titre de la pharmacovigilance semble en accord avec une attitude de prudence. Les données disponibles ne permettent pas de s'abstenir d'une vigilance en la matière. Il s'agit d'inclure dans la surveillance la détection de signaux d'éventuels effets sur l'homme, y compris en interférence avec des traitements en cours, de résidus de médicaments parvenant via le milieu naturel.

3. Le besoin important de données sur l'impact environnemental des médicaments

La nature et l'ampleur très réduite des données disponibles empêchent donc d'écarter l'hypothèse d'effets chroniques sur l'environnement. Ce fait amène à regretter que le principe de disposer d'une évaluation des effets environnementaux pour toutes les substances pharmaceutiques soit resté majoritairement sans suite, les données manquant pour la plupart des molécules, dont les plus utilisées.

On doit donc insister sur la nécessité :

- d'une part, d'exiger que soit réalisé dorénavant un ensemble minimum d'essais représentatifs sur toutes les substances autorisées, en vue de disposer de bases sérieuses quant à leur écotoxicité ; la dispense d'expérimentation poussée retenue par les *guidelines* ne doit pas être synonyme comme actuellement d'un niveau zéro des connaissances.
- d'autre part de mener à bien un rattrapage pour l'ensemble des substances existantes, en commençant par les substances les plus importantes, de par leur diffusion ou leurs effets potentiels sur l'environnement.

* * * * *

Annexe 8. Les résidus de médicaments et le risque pour l'eau potable

La présence de résidus de médicaments dans l'environnement peut affecter ce dernier. Elle peut aussi, au travers des aliments, entraîner des apports vers l'homme. La présente annexe examine le cas de l'eau de boisson (eau potable). Ce terme simplifié correspond ici à l'expression réglementaire « Eaux destinées à la consommation humaine » (EDCH).

1. La production/distribution de l'eau depuis la ressource

Il est utile de rappeler quelques données sur la situation en France en matière de distribution d'eau.

Si 60 % de l'eau est d'origine souterraine, ce sont 8 communes sur 10, regroupant 56 % de la population, qui sont alimentées exclusivement par une eau de cette origine. 9 % des communes ne distribuent que de l'eau superficielle (lacs ou rivières). Ces dernières couvrent cependant 18 % des habitants et des volumes d'eau facturés totaux. Un quart de la population habite des communes ayant une alimentation mixte.

La provenance de l'eau (superficielle ou souterraine) conditionne la complexité des traitements de potabilisation effectués. Ainsi, les deux tiers des eaux d'origine souterraine ne nécessitent que des traitements physiques simples avec désinfection. Les eaux d'origine superficielle nécessitent une chaîne de traitement comportant un traitement physique et un traitement chimique avant désinfection. Pour plus d'un tiers, le traitement chimique est poussé, et doit être suivi par un affinage (charbon actif par exemple).

Le niveau observé pour les médicaments dans l'eau mise en distribution dépendra donc à la fois de l'origine de l'eau, et de la nature du traitement effectué.

Les volumes concernés sont de l'ordre de 6 milliards de m³ d'eau potable distribués par an, avec des écarts géographiques importants (59 m³/hab. pour la Picardie et 166 m³/hab. pour l'Ile-de-France).

2. Les résidus de médicaments dans l'eau potable

2.1. Réglementation

La qualité des eaux destinées à la consommation humaine est réglementée par les décrets 2003-461 et 2003-462, qui portent transposition de la directive européenne 98/83. Ces textes ont été codifiés dans le code de la santé publique sous les articles R.1321-1 à R.1321-66 et les annexes 13-1 à 13-3.

Pour ce qui concerne le sujet des résidus de médicaments, il est possible de se limiter aux spécifications relatives aux eaux brutes et eaux traitées mises en distribution, compte tenu de l'absence d'impact des conditions de distribution (réseau, etc.).

Cependant, on constate que, contrairement au cas des phytopharmaceutiques pris en compte déjà dans le décret 89-8, les produits pharmaceutiques n'apparaissent pas dans ces textes, notamment par les valeurs limites de qualité dans les eaux distribuées (annexe 13-1) ou dans les eaux brutes. Logiquement, aucune disposition les concernant ne figure non plus dans les exigences de surveillance.

Cette absence fait l'objet d'appréciations diverses : certains regrettent qu'un seuil général (comme la valeur de 0,1 µg/L introduite en 1989 pour les pesticides) ne puisse pas jouer un rôle de borne et de référence pour une surveillance qui serait d'abord source d'acquisition de données qui manquent beaucoup... D'autres considèrent qu'au contraire, cette absence signifie logiquement pour les experts européens une absence de problème et donc de risque.

L'évolution en la matière sera évoquée plus loin, mais on peut signaler qu'en Allemagne⁶³ serait recommandée une double valeur limite par l'Agence fédérale de l'environnement et la Commission pour l'Eau Potable pour le seul cas des médicaments anticancéreux :

- 100 ng/L pour les composés génotoxiques légers,
- 10 ng/L pour les composés génotoxiques durs.

On relève que le premier seuil correspond à celui retenu pour les phytopharmaceutiques dans l'Union européenne.

⁶³ Indication donnée dans le document de présentation du projet « PHARMAS » (KNAPPE2), qui a été remis par Benoit Roig, coordinateur de ces travaux

Il n'est pas inutile enfin de relever que sur le plan réglementaire, l'amont de la potabilisation (masse d'eau utilisée comme ressource) n'est pas non plus concerné par des règles ou normes relatives aux résidus pharmaceutiques : les listes de substances de la directive-cadre-eau comme les directives relatives aux produits dangereux pour les eaux ne comportent pas de paramètres « médicaments ».

2.2. Concentrations rencontrées dans l'eau potable - Premières campagnes d'analyses

Des données, jusqu'à présent d'origine assez hétérogène, sont déjà disponibles quant à la présence de résidus de médicaments dans l'eau potable.

Pour le cas de la France, il s'agit de mesures faites par des collectivités, le cas échéant dans le cadre de programmes de recherche ou travaux universitaires, et de quelques séries d'analyses réalisées en 2006-2008 par des DASS/DRASS, en relation avec les agences de l'eau. Concernant également le milieu naturel (ressource) et les stations d'épuration, ces campagnes sont évoquées aux annexes 5 et 7.

La situation sera tout autre à la fin 2010 puisque seront alors disponibles l'ensemble des résultats d'une importante campagne nationale de recherche des résidus de médicaments dans les eaux distribuées en France.

Les résultats pour l'eau potable produite par les usines d'Orly et Ivry d'«Eau de Paris» ont été obtenus en rapport avec les valeurs constatées en Seine, en amont (Orly) et en aval de la station de Valenton, après laquelle l'usine d'Ivry a sa prise d'eau. Ces résultats concluent qu'aucune substance médicamenteuse à rôle thérapeutique⁶⁴ n'a été détectée dans les eaux potables en sortie de ces usines, et cela, quelles que soient les valeurs observées en Seine ou en sortie de la STEP. La communication⁶⁵ précise la limite de quantification pour chacune des substances (5 à 25 ng/L), sans donner la valeur de limite de détection. Il en va de même (aucune détection) pour l'ensemble des antibiotiques (LQ entre 1 et 5 ng/L). L'étude a par contre mis en évidence la présence à des niveaux quantifiables dans l'eau potable (15 à 120 ng/L) de certains contrastants radiologiques à base d'iode.

Les campagnes menées dans quelques bassins (DASS/DRASS avec les agence de l'eau) ont fait l'objet d'une synthèse par l'AFSSA⁶⁶, qui a souligné par ailleurs ne pas avoir été associée ni à leur préparation ni à leur réalisation. De fait, l'AFSSA recommande une grande prudence dans l'interprétation des résultats obtenus, pour diverses raisons méthodologiques⁶⁷ et d'hétérogénéité des approches entre les bassins. Par ailleurs des différences notables de seuils de détection/quantification sont à relever entre les différents laboratoires (par exemple un facteur 10 voire 100 entre LD et LQ pour un des bassins) ; en règle général, ces seuils sont sensiblement plus faibles que dans l'étude sur la Seine, ce qui explique probablement l'existence de détections et quantifications nombreuses. Quoi qu'il en soit, on peut résumer les résultats comme suit :

- des stéroïdes sont détectés fréquemment sur les eaux souterraines et dans des eaux traitées, à des niveaux du ng/L voire 10 ng/L ; il s'agit principalement de 17B testostérone, de progestérone et de noréthindrone (hormone progestative de la mini pilule) ;
- sur les eaux souterraines, il y a détection fréquente (25 à 50 % des échantillons) de carbamazépine, d'acide salicylique et de sulfaméthoxazole, ces trois substances sont retrouvées et quantifiées dans des proportions semblables dans les eaux de surface traitées, ainsi que la metformine (recherchée dans un seul des 3 bassins), qui atteint 240 mg/l pour un prélèvement.

2.3. Exploitation de ces premières données

Il n'y a pas eu interprétation de ces résultats, mais l'AFSSA a pu exploiter et analyser les difficultés qu'ont révélées ces campagnes en vue de mettre en place celle prévue en 2009-2010.

D'assez nombreuses opinions ont été lues ou entendues lors de notre mission sur la question des teneurs en résidus de médicaments présents dans l'eau potable observés en France (et ailleurs). Elles comportent une partie commune consensuelle large et quelques divergences.

⁶⁴ Cette expression n'englobe donc pas des substances telles que produits contraceptifs ou renforteurs radiographiques

⁶⁵ PAFFONI, GOUSAILLES, WELTÉ, MONTIEL, *Nouvelles molécules mises en cause par les directives européennes : de la station d'épuration à l'usine de traitement d'eau potable*, European Journal of Water Quality Vol 37 N°1, 2006

⁶⁶ *Synthèse des résultats de campagnes d'analyses de résidus de médicaments dans les eaux effectuées par les DASS dans trois bassins pilotes*, AFSSA, novembre 2009

⁶⁷ Notamment, le choix des substances analysées (parfois laissées à l'initiative du laboratoire, selon ses compétences), les niveaux de performance analytique...

L'absence de risque toxique est soulignée par tous. Certains experts travaillent par comparaison quantitative :

- il s'agit de substances actives au mg/l. On dispose donc d'un facteur de sécurité de mille voire un million,
- consommer un litre d'eau par jour pendant 70 ans équivaut à 1 (voire 0,2) dose journalière de la posologie.

D'autres retiennent une comparaison avec d'autres substances :

- le seuil de 0,1 µg/L pour les phytopharmaceutiques dans l'eau potable – considéré déjà comme comportant une large marge de précaution- n'est quasiment jamais atteint,
- les phytopharmaceutiques auraient par vocation des effets beaucoup plus nocifs sur la matière vivante que les médicaments.

L'effet psychologique moindre sur le consommateur est également souligné : contrairement aux phytosanitaires et autres micropolluants type HAP, PCB, ..., le public sait ce que sont les médicaments, et accepte beaucoup plus facilement leur présence à l'état de trace (avec cependant le cas particulier des anticancéreux et celui des stéroïdes, compte tenu de la nature des effets présumés).

D'autres constatent qu'il « ne s'agit pas d'un problème émergent ». L'existence d'analyses ultra sensibles, dans la foulée de celles des phytopharmaceutiques, est émergente, mais pas la présence des résidus de médicaments dans l'eau potable.

- Du côté des traités d'eau (privés ou collectivités), le constat est fait que dans de nombreuses unités de potabilisation, des étapes spécialisées ont été mises en place pour respecter la valeur limite concernant les phytopharmaceutiques, et que ces traitements sont a priori bien adaptés pour abattre également des traces de médicaments (par exemple, traitement au charbon actif, grain ou poudre).

- A ce titre, l'opportunité de procéder à des contrôles « intelligents » sur les eaux mises en distribution n'est pas discutée, sous la condition d'une liste pertinente de substances à rechercher et de la définition d'une valeur de référence, non pas seuil d'effet supposé ni de préoccupation toxicologique, mais – comme pour les phytopharmaceutiques en 1989- valeur borne ou signal qu'une surveillance est utile.

- Deux causes d'interrogation (et de divergence sur la conclusion globale) apparaissent par contre sur les questions suivantes

- la question générale des effets des faibles doses, valable pour les médicaments comme pour de nombreuses autres substances

- et la question des risques présentés par « l'effet cocktail » d'une eau potable contenant diverses substances pharmaceutiques et les autres micropolluants.

Sur ces questions, certains considèrent qu'il n'y a pas lieu à préoccupation, d'autres insistent sur la nécessité d'une réponse.

Dans quasiment tous les cas, cependant, le sentiment rencontré peut se résumer ainsi : « En termes de risque sanitaire, les résidus de médicaments dans l'eau potable ne sont pas une priorité réelle », appréciation qui peut être complétée par « Il n'y a pas à prendre en compte de façon particulière les médicaments pour apprécier la qualité de l'eau potable et d'éventuels besoin de traitement. Ils doivent être examinés au même titre que l'ensemble des micropolluants, en favorisant une approche équivalente, avec des critères semblables, qu'il s'agisse d'un biocide, d'un phytosanitaires, ou d'un perturbateur endocrinien d'origine industrielle. ». Cette dernière remarque vaut d'ailleurs également pour la présence dans l'environnement (milieu aquatique).

3. Évolution à attendre, orientations

3.1 La campagne nationale de contrôles sur l'eau potable⁶⁸

Ce qui précède risque d'être très rapidement dépassé, car à la fin 2010 des données très nombreuses vont être disponibles, correspondant à la campagne nationale décrite ci-dessous, les résultats faisant par ailleurs l'objet d'une évaluation de risque par l'AFSSA.

L'origine de la campagne a été une demande de la DGS en 2006 à l'AFSSA de réaliser une évaluation du risque des médicaments dans l'eau potable. Il est apparu que la réponse nécessitait l'exécution d'analyses, mais

⁶⁸AFSSA - Résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine :

- Hiérarchisation des résidus de médicaments d'intérêt pour l'analyse des ressources et des eaux traitées 2009
- Stratégie d'échantillonnage pour la campagne nationale de recherche des résidus de médicaments dans l'eau 2009
- Bilan intermédiaire sur la demande d'avis relatif à l'évaluation des risques sanitaires juil. 2010

également de plusieurs travaux préparatoires : choix des molécules, vérification de la disponibilité de méthodes analytiques fiables...

Un groupe de travail s'est vu confier la hiérarchisation et le choix des substances. Les critères ont été de retenir des substances dans chaque famille (en incluant les médicaments vétérinaires), avec prise en compte des quantités consommées, solubilité, rémanence, toxicité, etc. Des métabolites pertinents ont été inclus. Par contre diverses molécules « propriétaires » (sous brevet) ont été exclues, car les données et standards ne sont pas en général disponibles. La liste comporte 72 substances et métabolites, dont 23 substances à usage vétérinaire.

Le Laboratoire d'études et de recherches en hydrologie (LERH) de Nancy, de l'AFSSA, a mis au point les méthodes et plan d'échantillonnage ainsi que la réalisation d'essais inter laboratoires (en 2008-2009) avec le Laboratoire d'études et de recherches sur les médicaments vétérinaires de Fougères, de l'AFSSA également. Une dizaine de molécules ont été recherchées par 33 laboratoires, permettant d'établir « un état de l'art » de la profession en 2009.

Enfin a été réalisée, en relation avec les DASS, la sélection des sites retenus. Ils représentent plus de 25% de l'eau distribuée en France. La méthodologie retenue a également été présentée⁶⁹.

En vue de la réalisation des analyses, une convention (490.000 Euros) a été passée par la DGS pour deux ans, correspondant à la série d'analyses (72 substances ou métabolites sur 250 couples Eau brute milieu/Eau traitée), effectuée fin 2009-courant 2010 sous la maîtrise d'ouvrage de la DGS. Les derniers échantillons devaient parvenir en juin 2010. Si les prélèvements ont été délégués, par marchés publics, les analyses ont été faites par le laboratoire de Nancy. Une partie des molécules sont mesurées par des méthodes multi-résidus (un tiers des 72).

Sans attendre l'arrivée des résultats, les deux agences AFSSA et AFSSAPS se sont vu demander par la DGS une méthodologie d'approche pour l'interprétation des résultats. La méthode DJA orale (dose journalière admissible) n'est envisageable que pour quelques molécules pour lesquelles des données sont disponibles (médicaments vétérinaires disposant de « limite maximale de résidus). D'autres approches ont été envisagées : approche de type « impuretés », ou QSAR, ou plus petite dose ayant un effet, ou encore, plus petite dose thérapeutique. Globalement, malgré la sécurité du facteur atteignant 10⁶ évoqué plus haut, (ng présents alors que l'effet est au mg), les questions des faibles doses et d'effet cocktail s'ajoutent aux interrogations sur les éventuels apports autres qu'hydriques (certainement beaucoup moins importants que pour les phytopharmaceutiques), et le rapprochement avec d'autres molécules (non médicaments) aux effets similaires.

A ce stade, un ensemble très complet de résultats pour l'eau potable mise en distribution en corrélation avec les eaux brutes provenant du milieu naturel devrait être disponible fin 2010 (la complétude étant cependant entachée pour les grandes molécules « propriétaires », non analysées). Les conditions particulièrement rigoureuses de la préparation, notamment par comparaison avec les campagnes locales des années 2006-2008, permettront de leur attacher une valeur incontestable. L'efficacité des divers traitements de potabilisation sera également appréciée sur un large échantillon.

Il est probable que la position mentionnée ci-dessus (absence de risque sanitaire réel) sera confortée, avec le cas échéant des situations locales particulières, dues à des voisinages ou débits comparés défavorables.

La campagne française d'analyses sera également précieuse à l'heure où des discussions existent au niveau européen.

3.2. Evolution prévisible de la directive européenne eau potable.

Comme évoqué ci-dessus, la directive 98/83/CE relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine ne mentionne pas les résidus de médicaments.

Dans le cadre des travaux de révision, lancés rapidement après son adoption, la Commission européenne avait organisé un séminaire en octobre 2003, puis divers groupes de travail. Un document préparatoire remis en juin 2008 aux États membres évoquait une hypothèse pour de nouveaux paramètres, dont les perturbateurs endocriniens, avec trois traceurs, l'estradiol avec une valeur guide de 10 ng/L, le nonylphénol et le bisphénol A avec une valeur guide de 100 ng/L.

Les autorités françaises ont émis l'avis suivant sur la proposition de la Commission :

« Les autorités françaises jugent prématuré d'ajouter des substances médicamenteuses et/ou perturbateurs endocriniens » [dans la directive eau potable]. Elles relevaient notamment « l'absence de bilan de la

⁶⁹Stratégie d'échantillonnage pour la campagne nationale de recherche des résidus de médicaments dans l'eau – Afssa, Laboratoire d'études et de recherches en hydrologie, Nancy, et Pôle d'administration des données sur l'eau, Ministère de la santé - Bulletin épidémiologique, AFSSA, dec. 2009

contamination en Europe » et « le peu de connaissance des effets des étapes classiques de potabilisation », sans oublier les difficultés analytiques. Le principe de développer la recherche vers des tests biochimiques était souligné.

On peut penser que les travaux importants développés au plan national et les résultats obtenus soutiendront cette position. Le cadre réglementaire resterait donc inchangé, des initiatives franco-françaises autres que de surveillance adaptée semblent peu probables. C'est donc dans un cadre volontaire que les possibilités d'amélioration qui vont être évoquées maintenant seront à envisager.

4. Possibilités d'amélioration des paramètres « résidus de médicaments » des eaux distribuées

Les études réalisées jusqu'à présent donnent peu d'informations sur la capacité des moyens de traitement actuellement utilisés pour la potabilisation de réduire la quantité de résidus de médicaments présents dans la ressource. Des informations plus pertinentes seront probablement obtenues par l'examen des résultats de la campagne d'analyse en cours, qui portera sur des binômes « ressource/eau potable distribuée », avec entre les deux, des étapes de traitement bien déterminées.

Quoi qu'il en soit, si le traitement classique de floculation–clarification est de peu d'effet (10 % d'abattement ?), les traitements de filtration lente ainsi que les oxydants puissants (chloration, ozonation) utilisés en désinfection peuvent avoir une certaine efficacité. Le charbon actif (poudre ou grain) est également efficace sur une partie des molécules. On relève que le rendement est du même type que celui obtenu sur les phytopharmaceutiques.

Une présentation a été faite par Véolia lors du colloque de Berlin⁷⁰ en février 2010. Basée sur des expérimentations et mesures effectuées sur des sites en service, elle confirme une efficacité de l'ozonation et/ou du charbon actif variable selon les molécules (de moins de 10% à plus de 90%). L'ultrafiltration et la nanofiltration ont une efficacité variant de 50 à 90% ; l'osmose inverse permet par contre d'atteindre 90 % pour toutes les substances.

Un aspect très intéressant de cette présentation, au-delà du degré de pureté atteint, est l'examen de l'impact environnemental de ce traitement supplémentaire, s'il était retenu. (CO2/énergie, mais aussi gestion des éluats concentrés ou eaux de lavages des filtres). Les réponses sont encore imprécises, mais ceci attire l'attention également sur le coût élevé qu'aurait un tel traitement d'affinage.

La synthèse de ce même colloque, devant une salle qui était plutôt orientée vers un tel traitement dans le cas de l'eau de Berlin, tient cependant dans les lignes suivantes :

« ... Les experts internationaux sont unanimes : pour protéger la santé humaine en même temps que la biodiversité, il semble hautement préférable d'opposer une barrière aux résidus de substances pharmaceutiques si possible à la source, avant rejet dans le système d'assainissement, puis dans l'usine de dépollution, plutôt qu'au niveau des usines de production d'eau potable, face à un risque sanitaire actuellement négligeable ».

Sans donner un caractère absolu à ce constat, on doit relever qu'on y trouve à la fois le caractère non utile – en l'état actuel - d'un traitement des traces présentes dans l'eau potable, l'opportunité de toute action de réduction à la source, et le parti de traiter, si besoin était, en STEP avant rejet, ce qui aura un double impact positif : sur le milieu naturel, puis sur l'utilisation pour l'alimentation. Par ailleurs, poser la question « résidus de médicaments », au même titre que celle des autres micropolluants semble être à l'avenir un questionnement pertinent dans tous les cas où une rénovation importante d'usine d'eau potable est envisagée. Des cas très particuliers pourraient être ainsi détectés, appelant des choix appropriés.

* * * * *

⁷⁰Ph Bréant, *Comparative efficiency of drinking water treatment processes in removal of pharmaceuticals and EDCs*, Véolia Env. Programme manager, Berlin, 11 fev 2010

Annexe 9. La recherche en matière d'impact environnemental des médicaments

L'écotoxicologie est un domaine d'étude relativement récent, sorte de sous-produit de la toxicologie.

L'homme est en effet resté longtemps au centre de ses préoccupations d'espèce dominante, et certains comportements vis-à-vis du sujet traité veulent relativiser cette recherche, surtout en face du bénéfice thérapeutique des médicaments. Les écologues quant à eux ne semblent pas avoir privilégié cette approche dans l'étude de l'évolution des écosystèmes, et, en tout cas ne se sont pas approprié cette méthode scientifique.

Des constats généraux d'une action toxique dans l'environnement et une réaction vis-à-vis de l'usage sans mesure de nombreuses substances chimiques ont alimenté ce besoin de connaissance à approfondir. La puissance publique, à divers niveaux, s'en est saisie pour favoriser la recherche en ce sens. Toutefois, il faut bien considérer que c'est l'impact de la diffusion des substances chimiques, en général, qui est visé. Les médicaments n'en constituent qu'une catégorie. C'est pourquoi, les connaissances correspondantes quant à leurs effets sur les écosystèmes restent limitées, voire marginales. La formalisation de leur rôle éventuel, dans les principaux programmes de recherche, ne donne encore lieu qu'à peu de propositions spécifiques, sauf dans des domaines précis de la technique analytique, du traitement des eaux usées urbaines et, indirectement, de la mise au point de nouveaux outils de détection des effets biologiques.

Les éléments de connaissance peuvent tenir à ce que l'effet toxique indirect du médicament, via l'eau de consommation ou les aliments en contact, intéresse la santé humaine.

1. Une certaine connaissance popularisée

En médecine vétérinaire, l'emploi de certaines substances a pu être mis en cause dans l'affectation de diverses populations sauvages (cf. annexe 7, les cas de l'ivermectine sur les coléoptères coprophages et du diclofénac sur les vautours).

Les deux cas cités ont occupé la presse grand public, moins cependant que, ces dernières années, les effets féminisateurs attribués aux résidus de certains médicaments dans l'eau. Autant la presse générale a développé ce thème, autant les chercheurs rencontrés sont nuancés sur le sujet. Le phénomène de féminisation, particulièrement d'animaux aquatiques, corrélé à des pertes de fécondité dans l'espèce humaine, a même inquiété. Cependant, les conclusions sont nuancées par des études de comportements (sex-ratios orientés par l'environnement alimentaire, climatique ...) et par la multiplicité des causes : médicaments, rejets naturels (hormones), et surtout présence de nombreux résidus chimiques autres, à effet estrogénique.

Cela explique l'intérêt de la recherche pour ce sujet des perturbateurs endocriniens.

2. Les programmes de recherche du ministère chargé de l'environnement.

Le ministère chargé de l'environnement conserve une politique de programmation et financement de recherche, malgré la centralisation réalisée ces dernières années par l'Agence nationale de la recherche (ANR). Dans ses recommandations, le Comité de la prévention et de la précaution (CPP) appuie en effet cette politique spécifique, notamment du fait qu'il n'existe pas en France d'établissements publics scientifiques spécialisés en matière d'environnement⁷¹, comme le RIVM aux Pays-Bas ou le NERC au Royaume-Uni. Le ministère de l'environnement⁷² s'intéresse certes à la santé de l'homme, mais plus largement aux impacts des pollutions. Ainsi le CPP précise que les connaissances à maîtriser portent en particulier sur la connaissance des émissions, notamment de substances chimiques, et de leurs effets sur les milieux, les écosystèmes et l'homme. Logiquement, l'écotoxicologie fait l'objet d'un programme de recherche.

En 1996 sont lancés deux programmes :

- le programme Environnement et santé,
- et surtout, le programme national d'écotoxicologie (PNETOX).

⁷¹ L'AFSSET, aujourd'hui intégré dans l'ANSES, n'était pas une agence de l'environnement, mais uniquement de sécurité sanitaire de l'homme.

⁷² Dès 1982 un groupe « méthodologie en écotoxicologie des produits chimiques » est créé au sein du ministère. En 1994, un service de la recherche (SRETIE) y est mis en place. En 1999, le 2ème CIRST (Comité interministériel de la recherche scientifique et technologique) retient parmi les priorités gouvernementales, la sécurité environnementale.

2.1. Le programme national d'écotoxicologie (PNETOX).

Ses objectifs visent plus précisément à développer les recherches fondamentales en matière d'effet des polluants sur les différents niveaux des écosystèmes. Sont notamment visées l'évaluation prospective sur les substances dont on veut prévoir les risques avant leur autorisation de mise sur le marché et leur utilisation, les expérimentations en microcosmes et mésocosmes, la prédiction des expositions par modélisation...

Il y aura 3 programmes PNETOX, et une restitution lors d'un colloque en 2008. Parmi les premières propositions retenues (1996-1998) concernant l'eau :

- l'évaluation de l'écotoxicité des sédiments
- l'étude des effets biologiques de polluants mimétiques estrogènes vis-à-vis du poisson
- la biodisponibilité des substances chimiques
- l'étude des polluants sur les trois niveaux trophiques d'un microcosme aquatique
- l'utilisation de mésocosmes pour l'évaluation des risques écotoxicologiques
- le passage de l'approche écologique (bioindicateurs) à l'approche écotoxicologique (biomarqueurs), en vue d'un diagnostic de la qualité du milieu estuarien
- etc.

Un des buts de ces programmes est aussi de conforter des équipes françaises dans ce domaine. Ces propositions sont développées par des laboratoires qui se sont spécialisés dans cette voie, et que la mission a pu rencontrer (CEMAGREF-Lyon, INERIS ...).

PNETOX se veut incitatif de la recherche, et ne finance qu'à 20% les projets retenus, en complément du BCRD (budget civil de recherche et développement). Les projets retenus portent souvent sur des outils généraux ou plus particuliers de l'approche écotoxicologique. Quand ils sont appliqués à un polluant précis, il ne s'agit qu'exceptionnellement d'un médicament. On n'en relève que deux concernant des médicaments :

- PNETOX 1998 : Evaluation de l'impact écotoxicologique résultant de l'usage de médicaments antiparasitaires en élevage extensif. (Pierre Galtier, rapport final 1998-2003)
- Environnement et santé 1999 : Impact de l'utilisation des antibiotiques dans les élevages de porcs sur la résistance aux antibiotiques des bactéries colonisant l'homme. (Antoine Adrémont, 1999).

Un projet de recherche a aussi été présenté dans ce cadre par le laboratoire « Hydrosociences » de l'université de Montpellier, ENIMED (Effets Non Intentionnels des MEDicaments). Il a porté essentiellement sur le rejet significatif de Gadolinium (Gd, terre rare, utilisée en imagerie par résonance magnétique ou IRM) dans des effluents d'hôpitaux. Le danger pour la santé humaine par l'eau de boisson a été écarté, du fait des doses très faibles ; mais la recherche d'effets sur l'environnement a été abordée, et a mis en avant son intérêt en tant qu'indicateur de ce type de pollution.

PNETOX II (2000-2004), puis PNETOX III reprennent les objectifs précédents, les adaptant au nouveau cadre réglementaire (directive-cadre pour l'eau, directive biocides) et aux préoccupations présentes des scientifiques, notamment sur les perturbateurs endocriniens.

2.2. Le programme national de recherche sur les perturbateurs endocriniens (PNRPE) (en cours)

Le besoin s'est fait sentir de fixer une priorité à cette recherche, à la suite du programme PNETOX. Le PNRPE, lancé en 2005 a fait l'objet de deux appels à projets (et un 3ème prochain). 60 équipes de recherche sont ainsi mobilisées. Sur l'enjeu, il importe de rappeler la définition adoptée par l'Union européenne en 1999 : « un perturbateur endocrinien (PE) est une substance ou un mélange exogène altérant les fonctions du système endocrinien et induisant donc des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou sous-populations ».

Quatre thématiques sont étudiées :

- les mécanismes d'action, les relations structure-activité, les mélanges de perturbateurs endocriniens,
- la mesure des expositions, l'épidémiologie, l'écotoxicologie, la surveillance et l'évaluation des risques pour les milieux et les organismes,
- les outils de la réglementation : criblage d'activité, développement de tests ...
- la sociologie de l'action publique.

Un colloque de présentation des premiers résultats de recherche a été organisé à Rennes, le 12 avril 2010. Trois catégories de travaux ont été évoquées : l'exposition humaine aux PE et l'épidémiologie, l'impact de PE sur les milieux naturels, et de nouveaux outils expérimentaux en appui aux tests réglementaires. Comme dans le programme précédent, l'expérimentation directe d'un médicament est restée exceptionnelle. Une étude (C. Viguié – Ecole vétérinaire de Toulouse) a été présentée sur le fipronil, utilisé comme insecticide chez les animaux de compagnie, connu davantage comme phytopharmaceutique. L'étude de la perturbation thyroïdienne souligne la place centrale du métabolisme hépatique et met en exergue les différences interspécifiques dans l'interprétation des résultats toxicologiques (le rat est un bon modèle, à l'inverse du mouton).

3. Les programmes nationaux de l'Agence nationale de la recherche (ANR)

3.1. Le programme Ecotechnologies et Développement Durable (PRECODD)

Un des trois axes du programme est la maîtrise intégrée des émissions polluantes. Son objectif est de développer des méthodologies et des outils permettant d'acquérir une vision claire afin de fournir des schémas d'aide à la décision. Il se décline en trois points dont :

« 3.1.– méthodes et outils intégrés d'évaluation des impacts environnementaux et sanitaires »

On note un projet sur le programme 2007, DIESE (Outils de Diagnostic de l'Ecotoxicité des Sédiments), coordonné par J.-F. Féraud (Université de Metz). Les outils de mesure et de modélisation doivent être adaptés à des contextes de multi-pollution.

3.2. AMPERES (Analyse de micropolluants prioritaires et émergents dans les rejets et eaux superficielles)

AMPERES est le principal projet de recherche nous intéressant et relève du programme 2005. Ce projet avait pour objectifs de mesurer la composition en micropolluants des eaux usées et traitées et de quantifier l'efficacité d'élimination de différentes filières d'épuration vis-à-vis de ces contaminants : boues activées, biofiltration, filtres plantés de roseaux, bioréacteurs à membranes immergées, traitement tertiaire oxydant ou filtrant. Ce projet coordonné par le CEMAGREF de Lyon a associé notamment Suez-Environnement, l'université de Bordeaux (Laboratoire de physico-toxicochimie des systèmes naturels) et l'agence de l'eau Rhône-Méditerranée-Corse.

Autre programme national de recherche : ECCO (Ecosphère continentale : processus et modélisation), coordonné par l'ANR depuis 2005. Et plus particulièrement une de ses quatre thématiques : ECODYN (Ecotoxicologie et dynamique des contaminants).

Les projets, souvent de recherche plus fondamentale, ne font pas référence spécifiquement à des contaminations par des résidus médicamenteux.

4 Les programmes de recherche de l'Union européenne

Au début des années 2000, trois projets de recherche européens (Pharma-Cluster) avaient été financés :

- ERAVMIS (*Environmental Risk Assessment of Veterinary Medicines in Sludge*)
- REMPHARMAWATER (*Ecotoxicological Assessments and Removal Technologies for Pharmaceuticals in Wastewater*)
- POSEIDON (*Assesment of Technologies for the Removal of Pharmaceuticals and Personal Care Products in Sewage and Drinking Water Facilities to Improve the Indirect Potable Water Reuse*)

Ces recherches ont plus particulièrement visé les antibiotiques et leur devenir dans le milieu aquatique et les sols.

Dans le cadre de la construction de l'espace européen de la recherche (ERA), l'Union européenne propose des financements à travers des programmes cadre (anciennement programmes d'accompagnement). Actuellement c'est le 7ème programme cadre (Framework Programme) qui est en cours sur la période 2007-2013. avec divers travaux

- ERA-Pharm (*Environmental risk assesment of pharmaceuticals*) 2004-2007

Ce projet regroupe de nombreuses équipes (Allemagne, Danemark, Suisse et en France le CEMAGREF). L'approche du sujet est à la fois générale (dynamique des substances, identification, effets écotoxiques) et ciblée sur trois médicaments : aténolol (bêta-bloquant), fluoxétine (anti-dépresseur) et ivermectine (antiparasitaire

vétérinaire). Le but était d'enrichir la connaissance en comparant les résultats des tests standards avec de nouveaux mieux ciblés. Une base de données a été développée, accessible sur le site du CEMAGREF-Lyon : PharmaEcoBase.

- Knappe (*Knowledge and Need Assessment on Pharmaceutical Products in Environmental Waters*). C'est un projet, dirigé par l'Ecole des Mines d'Alès qui a réuni plusieurs entités européennes. Il fait le point sur les connaissances dans les secteurs suivants : principales molécules rejetées en milieu aquatique, efficacité des traitements, recommandations pour une diminution des effets potentiels. Ses travaux ont été achevés fin 2008. Une suite à ce projet a été présentée courant 2010, PHARMAS, visant prioritairement les effets des anticancéreux, et, secondairement, des antibiotiques.

Les résultats de Knappe ont été présentés lors d'un atelier (cf. également l'annexe 16) réuni en janvier 2009 à l'initiative de l'Agence européenne pour l'environnement (EEA) consacré au problème des médicaments dans l'environnement. Différents points de vue et travaux y sont présentés :

- *Sources and differences in use of pharmaceuticals in Europe*
- *Veterinary medicines in the environment – special emphasis on the fate and transport of antibiotics and antiparacetics with manure and biosolids (Danemark)*
- *Current known effect of pharmaceuticals (Royaume-Uni)*
- *Predictive hazard and risk assesment of pharmacautical mixtures – possible generalisations and open gaps (Suède)*
- *Environmental risk assessment of pharmaceuticals – experiences and perspectives (Allemagne)*
- *Summary of Knappe : the known, the unknown, and options for improvements (France)*
- *Status and potential of « green pharmacy » (Allemagne)*
- *The pharmaceutical sector – driving change in relation to pharmaceuticals in the environment*
- *The potential for better communication between doctors, pharmacists and patients (Suède)*
- *Pharmaceuticals as waste in households (Danemark)*
- *Advanced sewage treatment – technical and economical feasibility (Danemark).*

Dans le domaine des perturbateurs endocriniens, un programme de recherche spécifique avait été lancé en 2000, coordonné par le NERC (Royaume-Uni) : COMPREHEND (*Community Programme of Research on endocrine Disrupters and Environmental Hormones*). Il n'était pas précisément axé sur une origine médicamenteuse des estrogéniques.

Les travaux déjà réalisés ont débouché sur l'utilité de créer le réseau européen NORMAN (*Network of reference laboratories for monitoring of emerging environmental pollutants* ; site norman.ineris.fr), réseau européen de laboratoires de référence, de centres de recherches et d'organismes associés pour la surveillance des substances émergentes dans l'environnement. Il entretient diverses bases de données :

- EMPOMAP (experts et projets)
- EMPODAT (surveillance géoréférencée couplée à l'information écotoxicologique)
- EMPOMASS (informations spectrométriques de masse concernant des substances provisoirement identifiées ou inconnues).

Les résultats du projet AMPERES devraient être transférés sur NORMAN.

On peut aussi évoquer des programmes de recherche « de bassin », avec généralement financement des agences de l'eau. Par exemple PIREN-Seine (Programme interdisciplinaire de recherche sur l'environnement de la Seine). Les polluants émergents y sont à l'ordre du jour. Différents travaux ont ainsi porté sur le rejet d'antibiotiques et l'antibiorésistance.

* * * * *

Annexe 10. Le système de régulation du médicament

La régulation du médicament a pour objet d'assurer la mise à disposition des patients de médicaments sûrs et efficaces. Elle est fondée sur des textes juridiques essentiellement communautaires⁷³ - dans un contexte de marché unique du médicament - et est assurée par différentes instances au niveau de l'Union européenne et des Etats membres.

Le médicament est défini juridiquement par les articles premiers des directives 2001/83 (médicament à usage humain) et 2001/82 (médicament vétérinaire) comme :

- *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines (ou animales); ou*
- toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme (ou l'animal) ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical.

Le médicament est un produit particulièrement encadré juridiquement : c'est ainsi que pour être utilisé, il doit bénéficier d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée à l'issue d'une procédure spécifique.

Si le droit du médicament est, pour ce qui concerne sa mise sur le marché, essentiellement communautaire, en revanche tout ce qui intéresse son prix et ses modalités de prise en charge relève de la compétence nationale.

Le droit du médicament étant particulièrement complexe, nous n'en présentons ici que les grandes lignes en matière de délivrance de l'AMM, pivot de sa régulation.

1. Les textes de régulation du médicament

Le droit du médicament est donc d'abord communautaire, les textes nationaux ne transposant que les dispositions européennes.

Les textes de base sont :

- la directive 2001/82 modifiée du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires,
- la directive 2001/83 modifiée du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain,
- le règlement 726/2004 du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments.

Dans le droit national, c'est le code de la santé publique qui contient les dispositions concernant les médicaments à usage humain (articles L.5121-1 et suivants ; articles R.5121-1 et suivants) et vétérinaires (articles L.5141-1 et suivants ; articles R.5141-1 et suivants).

2. Les acteurs de la régulation du médicament

A côté des entités classiques responsables des textes de la régulation (pouvoirs législatif et réglementaire), la délivrance de l'AMM met en jeu des acteurs spécifiques chargés au niveau communautaire comme à celui des Etats membres :

- de l'évaluation des dossiers d'AMM,
- de la délivrance et de la gestion de l'AMM.

2.1. Au niveau de l'Union européenne

⁷³ Sans insister sur la mondialisation de ce secteur (secteur hier limité essentiellement aux pays de l'OCDE et aujourd'hui étendu à tous les grands pays, Chine, Inde, Brésil...), il est utile de savoir que deux processus, l'ICH ou Coopération internationale sur l'harmonisation des exigences techniques applicables à l'enregistrement des médicaments à usage humain et son double pour le médicament vétérinaire, le VICH, réunissant les régulateurs, et associant de façon étroite les industriels, de l'Union européenne, du Japon et des États-Unis (que d'autres pays peuvent rejoindre, comme le Canada, l'Australie, la Nouvelle-Zélande...), oeuvrent au niveau mondial afin d'harmoniser les exigences techniques de l'autorisation des médicaments et cela au travers de l'adoption de lignes directrices. Ce qui permet aux demandeurs d'AMM de construire un dossier unique en vue de leur autorisation.

Les textes communautaires relèvent du Parlement européen, du Conseil et de la Commission. Au sein de la Commission, c'est désormais la Direction générale de la santé et de la protection des consommateurs (DG SANCO ou DG XXIII) qui gère la réglementation de ce domaine : en effet l'unité "médicaments", a été transférée fin 2009 de la Direction générale des entreprises et de l'industrie à la DG SANCO. Par ailleurs, la Commission en association avec les États membres (sur la base de procédure de comitologie), prononce, après avis de l'Agence européenne des médicaments, l'autorisation de mise sur le marché, la suspension ou le retrait de l'AMM, pour ce qui concerne les procédures centralisées et les procédures de référés. C'est ainsi que 80% de l'activité de l'unité "médicaments (qui compte 35 agents) est consacré à la gestion des AMM.

L'Agence européenne des médicaments (EMA ou *European medicines agency*), implantée à Londres (elle compte 600 agents), est chargée de la coordination des ressources scientifiques pour l'évaluation, la surveillance et la pharmacovigilance. Elle rend les avis relatifs aux demandes d'AMM relevant des procédures dites centralisées et assure les arbitrages dans le cas des référés intéressant les autres procédures communautaires. Ces avis sont préparés au sein de l'Agence par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP ou *Committee for medicinal products for human use*) et par le Comité des médicaments vétérinaires (CVMP ou *Committee for veterinary medicinal products*). Ces comités définissent par ailleurs les lignes directrices (*guidelines*) à la base des essais et documents constitutifs du dossier d'AMM. L'Agence fait appel aux agences nationales chargées de la régulation du médicament, d'une part pour la constitution des comités et groupes de travail de l'Agence, d'autre part pour l'évaluation des dossiers d'AMM dans le cas des procédures centralisées.

2.2. Au niveau national

En France, le ministre responsable du médicament à usage humain est le ministre chargé de la santé. Il partage cette compétence pour le médicament vétérinaire avec son homologue chargé de l'alimentation.

Jusqu'en 1993, l'évaluation et la délivrance de l'AMM, pour les médicaments à usage humain, étaient assurées par la direction de la pharmacie et du médicament du ministère de la santé. Avec la loi du 4 janvier 1993, l'Etat a délégué ces fonctions à un établissement public administratif, l'Agence du médicament. En 1998, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé succède à l'Agence du médicament et étend ses compétences à tous les produits de santé. On a donc assisté à un transfert total, du ministère chargé de la santé au profit d'une agence, des fonctions d'évaluation et de gestion du risque (la gestion du risque intéresse les décisions relatives à l'autorisation – délivrance, suspension, retrait – et les fonctions de contrôle des prescriptions afférentes à l'AMM qui incluent notamment la pharmacovigilance).

Pour le médicament vétérinaire, les fonctions d'évaluation et de gestion ont été confiées à l'Agence nationale du médicament vétérinaire⁷⁴ (ANMV) placée au sein de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA). Depuis le 1er juillet 2010, l'AFSSA et l'AFSSET (Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail) ont fusionné pour donner l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail⁷⁵ (ANSES).

L'AFSSAPS et l'ANSES sont donc les correspondants de l'EMA pour l'évaluation des dossiers d'AMM, ce qui signifie que les représentants et experts des deux agences françaises participent aux comités et groupes de travail de l'EMA (en 2010, le CHMP et le CVMP sont d'ailleurs tous les deux présidés par des personnes appartenant respectivement à l'AFSSAPS et à l'ANSES) ; ce qui signifie également que ces deux agences participent aux procédures d'évaluation autres que centralisées des dossiers d'AMM.

En France, l'évaluation et la gestion du risque sanitaire sont donc assurées par la même entité.

3. Les procédures d'autorisation de mise sur le marché (AMM)

Pour être commercialisé, tout médicament doit disposer d'une AMM qui est délivrée à la suite de l'évaluation du dossier de demande de l'AMM. Ce dossier de demande de l'AMM est le document fondamental de la régulation du médicament.

Avant de présenter les procédures de délivrance, il convient de savoir que différentes typologies de l'AMM peuvent être envisagées :

⁷⁴ En fait, dès 1975 la loi n°75-049 confie l'évaluation du dossier d'AMM à un laboratoire des médicaments vétérinaires, chargé également d'autres missions. Ce laboratoire, placé au sein du CNEVA (Centre nationale des études vétérinaires et alimentaires) devient l'Agence nationale du médicament vétérinaire en 1994. A cette date, c'est le directeur général du CNEVA qui délivre l'AMM. La loi du 1er juillet 1998 crée l'AFSSA et y inclut le CNEVA, avec l'ANMV et ses compétences administratives.

⁷⁵ Ordonnance n° 2010-18 du 7 janvier 2010 et décret n°2010-719 du 28 juin 2010

- soit en fonction du périmètre géographique souhaité pour la mise sur le marché, étendu à toute l'Union européenne ou limité à un ou certains États-membres ; ce qui conduit à une procédure spécifique, communautaire dans le premier cas; nationale dans le second ;
- soit en fonction du “stade de vie” (ou cycle de vie) du médicament et de son AMM : en effet l'AMM initiale est délivrée seulement pour une durée de 5 ans. Elle peut ensuite être renouvelée pour une durée indéterminée. Par ailleurs, l'AMM pour un même médicament peut être sollicitée ultérieurement avec des variations par rapport à l'AMM initiale. Enfin, au-delà de 10 ans, la molécule bénéficiaire de l'AMM peut être copiée et bénéficier de l'appellation de “générique”. Dans tous ces cas (sauf celui particulier des variations dites de type II), le dossier de demande d'AMM va pouvoir être allégé, celui de la demande initiale servant en quelque sorte de référence. Toutes ces AMM relèvent d'une des procédures susmentionnées, communautaire ou nationale.

3.1. Les procédures communautaires

Lorsque l'industriel souhaite disposer d'une AMM pour l'ensemble de l'UE, il choisit une procédure communautaire. Il en existe trois :

- la procédure centralisée,
- la procédure de reconnaissance mutuelle,
- la procédure décentralisée.

➤ *La procédure centralisée*

Elle est obligatoire pour certains médicaments (annexe du règlement 726/2004) :

- ceux issus d'un procédé biotechnologique particulier énuméré par le règlement,
- ceux à usage vétérinaire améliorateurs de performance des animaux,
- ceux à usage humain contenant une nouvelle substance active pour le traitement d'une des affections suivantes: SIDA, cancer, maladie neurodégénérative, diabète, maladies autoimmunes et autres dysfonctionnements immunitaires, maladies virales,
- ceux désignés comme médicaments orphelins.

Le dossier de demande d'AMM est traité par l'EMA (et en fait sous-traité par l'agence européenne à une agence nationale désignée comme rapporteur et à une autre agence co-rapporteur). L'AMM est délivrée, sur la base de l'avis favorable de l'Agence, par la Commission européenne, les États membres étant associés à la décision dans le cadre de la comitologie.

➤ *La procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée*

Ces deux procédures s'appuient sur le principe de reconnaissance des autorisations nationales. Elles permettent l'extension de l'autorisation de mise sur le marché délivrée par un État membre à un ou plusieurs autres États membres identifiés par le demandeur.

Pour la procédure de reconnaissance mutuelle, le dossier de demande d'AMM est déposé dans un État membre (État membre de référence). Si l'AMM est accordée, elle peut être étendue aux autres États membres.

Pour la procédure décentralisée, le dossier de demande d'AMM est déposé simultanément dans tous les États membres et il est instruit dans un État dit de référence Si l'autorisation est accordée, elle l'est simultanément dans les autres États.

3.2. Les procédures nationales

Ce type de procédure, de moins en moins utilisé pour le médicament à usage humain, ne s'applique qu'aux demandes limitées au territoire de l'Etat. Le dossier de demande d'AMM est déposé auprès de l'AFSSAPS (ou de l'ANSES) qui assure l'évaluation et délivre l'AMM.

4. Le dossier de demande de l'AMM et ses conditions de délivrance

Dans le droit du médicament, l'AMM initiale joue un rôle particulier : on peut dire en effet que l'évaluation du dossier pratiquée à cette occasion vaut pour les AMM ultérieures du médicament (renouvellement, variations, génériques). C'est pourquoi le dossier de l'AMM initiale sera très complet alors que celui des AMM ultérieures pourra être allégé.

4.1. L'AMM initiale

Le dossier de demande de l'AMM initiale contient les informations relatives au médicament exigées par la réglementation. Pour le médicament à usage humain, c'est l'article 8 de la directive 2001/83 qui précise ces informations. Le dossier de demande d'AMM est constitué classiquement de 5 modules :

- un module 1 administratif,
- un module 2 qui regroupe les divers résumés,
- un module 3 consacré à la qualité, avec notamment les procédés de fabrication de la substance active et du produit fini,
- un module 4 concernant la sécurité du patient (toxicologie) et celle de l'environnement (écotoxicologie),
- un module 5 consacré à l'efficacité avec les études cliniques.
- Les éléments demandés par l'article 8 sus-mentionné visent notamment :
 - *(c bis) l' évaluation des risques que le médicament pourrait présenter pour l'environnement. Cet impact est étudié et, au cas par cas, des dispositions particulières visant à le limiter sont envisagées;*
 -
 - *(g) les explications sur les mesures de précaution et de sécurité à prendre lors du stockage du médicament, de son administration au patient et de l'élimination des déchets, ainsi qu'une indication des risques potentiels que le médicament pourrait présenter pour l'environnement ;*
 -
 - *(i) les résultats des essais :*
 - *pharmaceutiques (physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques),*
 - *précliniques (toxicologiques et pharmacologiques),*
 - *cliniques;*
 - *(i bis) la description détaillée du système de pharmacovigilance et, le cas échéant, de gestion du risque que le demandeur mettra en place.*

Les exigences environnementales sont donc mentionnées au c bis) et au g). Elles méritent quelques commentaires : d'abord leur redondance - entre le c bis) et la seconde partie de g) - alors qu'un libellé simple et clair serait sans doute plus judicieux ; ensuite l'absence dans ce dossier des résultats des essais écotoxicologiques contrairement aux essais pharmaceutiques, précliniques et cliniques.

Les conditions de la délivrance de l'AMM sont précisées par l'article 26 de la directive 2001/83 :

L'autorisation de mise sur le marché est refusée lorsque, après vérification des renseignements et des documents énumérés à l'article 8 et aux articles 10, 10 bis, 10 ter et 10 quater, il apparaît que :

- a) le rapport bénéfice/risque n'est pas considéré comme favorable; ou que*
- b) l'effet thérapeutique du médicament est insuffisamment démontré par le demandeur; ou que*
- c) le médicament n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée.*

Il convient ici de rappeler les définitions données à l'article premier :

28) risques liés à l'utilisation du médicament:

- *tout risque pour la santé du patient ou la santé publique lié à la qualité, à la sécurité ou à l'efficacité du médicament ;*
- *tout risque d'effets indésirables sur l'environnement ;*

28 bis) rapport bénéfice/risque :

l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament au regard du risque tel que défini au point 28), premier tiret ;

Ce qui signifie que pour le médicament à usage humain, l'AMM ne peut être refusée au motif de *risque d'effets indésirables sur l'environnement*, le rapport bénéfice-risque excluant le risque environnemental.

4.2. Particularités du médicament vétérinaire

Il existe une différence majeure dans le droit du médicament vétérinaire qui est l'inclusion dans le rapport bénéfice-risque, critère de délivrance de l'AMM, du risque environnemental. L'article premier de la directive 2001/82 définit en effet ces notions de la façon suivante :

19) *risques relatifs à l'utilisation du produit :*

- *tout risque pour la santé animale ou humaine lié à la qualité, à la sécurité ou à l'efficacité du médicament vétérinaire ;*
- *tout risque d'effets indésirables sur l'environnement ;*

20) *rapport risque/bénéfice :*

l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament vétérinaire au regard des risques définis ci-dessus ;

Cela signifie donc qu'une AMM peut être refusée pour un médicament vétérinaire au motif d'un risque environnemental grave qui entraîne un rapport risque /bénéfice défavorable.

Par ailleurs, le dossier prévoit la présence dans son contenu, à la différence de celui du médicament à usage humain, parmi les résultats d'essais, des *tests évaluant les risques que le médicament pourrait présenter pour l'environnement.*

4.3. Les AMM postérieures à l'AMM initiale

A la suite de l'autorisation initiale, une AMM va pouvoir :

- être renouvelée,
- être soumise à des variations,
- évoluer vers un médicament générique.

➤ *L'AMM liée à un renouvellement*

Le renouvellement est fondé essentiellement sur l'appréciation du rapport risque-bénéfice (article 24 de la directive 2001/83). Le dossier du renouvellement d'AMM a pour objet de confirmer l'AMM initiale et va bénéficier du bilan de connaissance apporté par les cinq années d'utilisation du médicament.

➤ *L'AMM liée à une variation relevant du règlement 1085/2003*

A la suite d'une AMM, toute modification de dosage, de forme pharmaceutique, de voie d'administration ou de présentation doit également obtenir une autorisation (article 6 de la directive 2001/83). En application de cette disposition, le règlement 1085/2003 du 3 juin 2003 concernant l'examen des modifications des termes d'une AMM de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires distingue :

- des modifications d'importance mineure (de type IA et de type IB),
- des modifications d'importance majeure de type II ; elles entraînent une augmentation de l'exposition (par exemple, elles sont liées à une nouvelle voie d'administration ou à une nouvelle posologie du médicament).

Les dossiers d'AMM des modifications de type IA et IB sont allégés alors que ceux portant sur des modifications de type II sont voisins de ceux de l'AMM initiale.

➤ *L'AMM de médicaments génériques*

Au terme d'une période de 10 ans suivant l'AMM, un médicament peut être copié. Le médicament copié est le médicament de référence ou princeps, la copie est appelé médicament générique.

Le médicament générique est défini comme *un médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en substances actives et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence et dont la bioéquivalence avec le médicament de référence a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité.* (article 10 de la directive 2001/83).

Le médicament générique bénéficie de la connaissance (pharmacovigilance) de dix années d'utilisation du médicament copié. La période de protection du brevet (les 20 années de protection dues au brevet sont

généralement couvertes par la période d'essais nécessaire à la mise au point du médicament qui suit le dépôt du brevet à laquelle s'ajoute la période de 10 années de protection des données liées à l'AMM).

Le dossier d'AMM est très allégé (il n'a pas à présenter les essais pour lesquels les essais de l'AMM du médicament princeps servent de référence) et a pour objectif essentiel de démontrer la bioéquivalence au médicament de référence.

Compte tenu de ces éléments, le prix du médicament générique est en moyenne 30 % moins élevé que celui du médicament copié (ce qui peut d'ailleurs entraîner une baisse du prix du médicament copié).

5. La pharmacovigilance

La pharmacovigilance est une démarche particulière au médicament. Elle a pour objet la collecte et l'exploitation des effets indésirables causés par les médicaments constatés sur les patients. Elle a pour acteurs, outre les patients et professionnels de santé, le titulaire de l'AMM, les agences nationales et l'EMA. Elle peut conduire, en-dehors du retrait du marché par l'industriel, sur proposition de l'évaluateur du risque, à la suspension ou au retrait de l'AMM par l'autorité compétente. Il faut toutefois noter que la pharmacovigilance, fondée sur la notification spontanée, ne peut assurer à elle seule le suivi et la collecte des effets indésirables sur les patients. Elle doit être complétée par des études épidémiologiques.

Sites internet

- site de l'EMA : www.emea.europa.eu
- site de l'AFSSAPS : www.afssaps.fr
- site de l'ANMV : anmv.anses.fr

* * * * *

Annexe 11. L'évaluation du risque pour l'environnement

L'utilisation des substances chimiques est aujourd'hui soumise à un droit qui prend en compte les conséquences de leur dissémination dans l'environnement. L'étude des dangers et des risques dus à ces molécules est réalisée au travers de l'évaluation du risque pour l'environnement (ERE).

C'est ainsi que de nombreuses catégories de substances chimiques (biocides, phytopharmaceutiques, médicaments, certains produits chimiques...) relèvent d'un régime juridique d'autorisation et voient leur autorisation subordonnée à une évaluation du risque pour l'environnement.

L'ERE est une démarche codifiée selon des principes qui s'appliquent aux principales substances chimiques (partie 1). Le droit des médicaments l'a quant à lui formalisé d'une façon qui lui est propre (partie 2).

1. L'ERE pour les substances chimiques autres que les médicaments

Les principes de l'ERE ont été posés initialement par l'Agence américaine de protection de l'environnement (Environmental Protection Agency ou EPA⁷⁶) et repris par les textes juridiques communautaires concernant les substances dangereuses, en premier lieu la directive 93/67/CEE du 20 juillet 1993 établissant les principes d'évaluation des risques pour l'homme et pour l'environnement des substances notifiées conformément à la directive 67/548 (aujourd'hui abrogée). Ces principes prévoient 4 étapes pour l'ERE :

- d'abord **l'identification des dangers** qui a pour objet d'identifier les effets indésirables qu'une substance est intrinsèquement capable de provoquer dans l'environnement ; cette étape inclut l'étude du devenir et du comportement de la substance dans l'environnement (avec l'introduction de la notion de métabolite qui peut être défini comme tout produit de dégradation de la molécule-mère, formé soit dans l'organisme, soit dans l'environnement),
- ensuite, la **caractérisation des dangers**, qui a pour objet l'évaluation du rapport dose-réponse et qui se traduit par la PNEC (*Predicted no effect concentration* ou concentration prévisionnelle sans effet pour l'environnement),
- puis **l'évaluation de l'exposition**, c'est-à-dire l'estimation des concentrations de la substance et de ses métabolites auxquelles l'environnement (milieu, faune, flore) est susceptible d'être exposé ; elle est traduite par la PEC (*Predicted environmental concentration* ou concentration prévisionnelle dans l'environnement) ,
- enfin, la **caractérisation des risques**, c'est-à-dire l'estimation de l'incidence et des effets indésirables susceptibles de se produire dans l'environnement compte tenu de l'exposition à la substance et à ses métabolites ; il se traduit par le rapport PEC/PNEC.

La notion de risque peut être définie comme la probabilité et la gravité d'un danger sur l'environnement.

Ces 4 étapes – identification et caractérisation des dangers, exposition, caractérisation des risques - guident l'ERE pour les substances appartenant aux catégories des biocides, phytopharmaceutiques, et de certains produits chimiques relevant du règlement REACH.

2. L'ERE pour les médicaments

L'ERE des médicaments prévue par les directives 2001/83 (médicaments à usage humain) et 2001/82 (médicaments vétérinaires) voit son champ d'application et ses modalités définies par des lignes directrices ou *guidelines* adoptées par l'Agence européenne des médicaments (EMA).

Le principe mis en place est original puisqu'en premier lieu les *guidelines* précisent, le cas échéant en le restreignant, le champ de l'obligation d'ERE. En second lieu, elles remplacent le déroulement classique de l'ERE caractérisée par les 4 étapes,

- identification des dangers
- caractérisation des dangers
- évaluation de l'exposition

⁷⁶ C'est l'Académie des sciences américaine qui définit initialement l'évaluation des risques comme "une démarche méthodique de synthèse des connaissances scientifiques en vue d'évaluer les effets sur la santé résultant d'une exposition d'une population ou d'individus à une substance, un agent ou une situation dangereuse" (NAS, 1983)

- caractérisation des risques

par une démarche échelonnée dont la première étape est la détermination de l'exposition (estimation de la PEC) ; cette étape est décisive puisqu'elle permet de s'exonérer de toute étape ultérieure d'identification et de caractérisation des dangers lorsque la PEC est inférieure à un certain seuil.

2.1. - L'ERE pour le médicament à usage humain

➤ *Historique de l'obligation d'ERE*

L'obligation d'ERE apparaît récemment : en 1993 avec la directive 93/39 qui modifie la directive 65/65 et introduit dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) l'obligation d'y présenter *s'il y a lieu, des explications sur les mesures de précaution et de sécurité à prendre lors du stockage du médicament, de son administration au patient et de l'élimination des déchets, ainsi que l'indication des risques potentiels que le médicament pourrait présenter pour l'environnement.*

C'est ensuite en 2004 avec la directive 2004/27 qui modifie la directive 2001/83 qu'apparaît la notion d'évaluation des risques pour l'environnement avec le libellé suivant (3 de l'article 8) :

c bis) évaluation des risques que le médicament pourrait présenter pour l'environnement. Cet impact est étudié et, au cas par cas, des dispositions particulières visant à le limiter sont envisagées;

Tout dossier d'AMM pour le médicament à usage humain doit donc contenir une évaluation des risques que le médicament pourrait présenter pour l'environnement. Cette obligation voit son champ et ses modalités définies par une ligne directrice de l'EMA, la *Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use* (EMEA/CHMP/SWP/4447/(http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500003978.pdf))

Cette ligne directrice a été élaborée par le Safety Working Group (SWP) au sein du Comité du médicament à usage humain de l'Agence (CHMP). L'adoption de cette ligne directrice a nécessité 7 ans. Sa mise en application date de décembre 2006. Ce qui signifie que les dossiers d'AMM déposés avant cette date ne contiennent pas d'évaluation du risque environnemental conforme à la ligne directrice.

➤ *Le champ de l'ERE*

La ligne directrice rappelle les obligations d'ERE mentionnées par la directive 2001/83 et le règlement 1085/2003 :

- pour un nouveau médicament
- pour une variation de type II (dite "modification d'importance majeure") au titre du règlement 1085/2003, qui entraîne une augmentation de l'exposition (par exemple une nouvelle voie d'administration),

et exclut implicitement :

- le renouvellement d'AMM (l'AMM initiale étant valable seulement 5 ans ; elle peut être ensuite renouvelée pour une durée indéterminée sur la base du rapport bénéfice-risque, qui exclut le risque environnemental),
- les AMM correspondant à des variations de type IA et IB (dite "modification d'importance mineure") au titre du règlement 1085/2003.

La ligne directrice exonère en outre de l'obligation d'ERE :

- les vitamines, électrolytes, acides aminés, peptides, glucides et lipides,
- les vaccins (rappelons que seuls les médicaments chimiques sont de fait concernés) et les médicaments à base de plantes.

Les génériques ne sont pas exclus nommément par la ligne directrice mais en pratique leur AMM n'est pas subordonnée à la présentation d'une ERE. Cette interprétation de l'EMA se fonde sur le principe selon lequel la mise sur le marché d'un générique n'augmente pas la consommation et par conséquent les rejets de résidus médicamenteux puisqu'il se substitue en partie à un médicament existant, le médicament princeps.

➤ *Les modalités de l'ERE*

L'ERE est une procédure échelonnée qui prévoit 2 étapes ou phases : d'abord la phase I qui détermine la PEC. En fonction du niveau de la PEC, soit l'ERE s'arrête, soit elle se poursuit par la phase II qui détermine la PNEC et la compare à la PEC.

L'ERE relative au médicament à usage humain, concerne principalement le milieu des eaux superficielles, c'est pourquoi la démarche décrite vaut pour ce milieu (ce qui n'exclut pas d'autres milieux : eaux souterraines, boues activées...).

x la phase I

La phase I consiste en la détermination de la concentration environnementale prévisionnelle pour les eaux superficielles (PEC pour *Predicted environmental concentration*).

Le principe est simple : on détermine la concentration prévisible de la substance concernée dans le milieu aquatique selon une formule simplifiée et en posant le postulat que l'intégralité de la molécule se retrouve dans le milieu aquatique (pas de dégradation ni par l'organisme, ni par l'épuration, ni par le milieu aquatique). La formule utilisée est la suivante :

$$\text{PEC eau de surface} = \text{DOSE} * \text{Fpen} / \text{Quantité eaux usées ht} * \text{Fdilution}$$

où

- DOSE est la dose maximale quotidienne du médicament consommée par un patient (elle est fournie par le demandeur de l'AMM)
- Fpen est le taux de pénétration du marché prévu pour le médicament sur l'aire géographique envisagée (il est fourni par le demandeur ; sinon la valeur par défaut est 0,01)
- “Quantité eaux usées ht” est la quantité d'eaux usées rejetée par habitant et par jour, qui est fixée de manière forfaitaire à 200 L
- F dilution est le facteur de dilution fixé forfaitairement à 10.

Si la PEC est inférieure à 10 ng/L, l'ERE est arrêtée : la conclusion de l'ERE est, compte tenu de la seule PEC calculée, que le médicament ne présente pas de risque pour l'environnement.

Si la PEC est supérieure ou égale à 10 ng /L, on passe à la phase II.

Il existe deux exceptions qui ne bénéficient pas de la procédure échelonnée : les médicaments potentiellement à effet endocrinien qui sont soumis systématiquement à la phase II et les médicaments présentant un $\log K_{ow} > 4,5$ (substances hautement lipophiles) qui relèvent de tests supplémentaires relatifs à la persistance, la bioaccumulation et la toxicité.

x la phase II

La phase II comporte 2 parties successives : la partie A et éventuellement la partie B.

L'objectif de la partie A de la phase II est de déterminer le devenir du médicament dans l'environnement, de déterminer la PNEC (concentration prévisionnelle sans effet) et de la comparer à la PEC définie en phase I (caractérisation des risques).

Si le rapport PEC/PNEC est inférieur à 1, il est conclu à une absence de risque pour l'environnement aquatique. Dans le cas contraire, il est nécessaire d'approfondir l'évaluation par la partie B de la phase II.

La partie A de la phase II étudie pour le milieu “eau de surface” le devenir de la molécule-mère et des principaux métabolites rejetés par l'organisme et en particulier leur hydrosolubilité, dégradation, adsorption, persistance, bioaccumulation. Elle réalise l'étude des effets sur l'écosystème et pour chaque effet étudié la courbe dose-réponse (identification et caractérisation des dangers).

La démarche classique comporte des essais d'écotoxicité chronique sur 3 niveaux trophiques afin de définir la NOEC (*No observed effect concentration*) pour chaque niveau avec, par exemple :

- un test d'inhibition de croissance sur algues (cyanohycte)
- un test sur la reproduction de microcrustacés (daphnie)
- un test sur le développement de poissons.

A partir de la NOEC la plus pénalisante et avec l'introduction d'un facteur d'évaluation (multiplication par un coefficient qui prend en compte l'incertitude due à la variabilité des espèces), la PNEC est définie.

Une démarche similaire peut être réalisée pour les milieux “eaux souterraines” et “boues activées”.

La partie B de la phase II consiste en un approfondissement des études d'écotoxicité.

L'étape finale consiste alors à comparer la PEC et la PNEC la plus pénalisante (caractérisation des risques). Si le rapport PEC/PNEC est inférieur à 1, le risque est considéré comme acceptable. Si ce rapport est supérieur ou égal à 1, des mesures de gestion peuvent être proposées par le candidat à l'AMM ou l'évaluateur du risque telles la neutralisation des métabolites dans les urines par un oxydant, la récupération de patch...

2.2. L'ERE pour le médicament vétérinaire

➤ *Historique de l'obligation d'ERE*

L'obligation d'ERE pour le médicament vétérinaire apparaît en 1992 avec la directive 92/182 qui modifie la directive 81/852 : *il est obligatoire d'effectuer une évaluation de l'écotoxicité pour toute demande d'autorisation de mise sur le marché relative à un médicament vétérinaire*. Une ligne directrice précise les modalités de cette évaluation en 1996 (EMEA/CVMP/055/96).

Le libellé de l'obligation évolue avec la directive 2001/82 et diffère de celle du médicament à usage humain puisque l'article 12 de ce texte prévoit dans le contenu du dossier d'AMM :

- *les explications des mesures de précaution et de sécurité à prendre lors du stockage du médicament vétérinaire, de son administration aux animaux et de l'élimination des déchets, accompagnées de l'indication des risques potentiels que le médicament vétérinaire pourrait présenter pour l'environnement, la santé humaine et animale et les plantes ;*

- *les tests évaluant les risques que le médicament pourrait présenter pour l'environnement. Cet impact est étudié et, au cas par cas, des dispositions particulières visant à le limiter sont envisagées .*

L'obligation de la directive voit son champ réduit de façon notable et ses modalités précisées par trois lignes directrices :

- la *guidelines* VICH 6 (CVMP/VICH/592/98) dite GL6 qui concerne la phase I de l'ERE (<http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/vich/059298en.pdf>)

- la *guidelines* VICH 38 (CVMP/VICH/790/03) dite GL32 qui concerne la phase II (<http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/vich/079003en.pdf>).

Ces deux lignes directrices ont été élaborées par le VICH et adoptées par l'EMA : le VICH⁷⁷ (Coopération internationale pour l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des produits médicaux vétérinaires) est un programme tripartite (Union européenne, Japon, États-Unis) dont la mission est d'harmoniser les exigences techniques régissant l'homologation ou autorisation des produits médicaux vétérinaires.

- et par la *guideline* EMEA/CVMP/ERA/418282/2005 qui est propre à l'Union européenne.

➤ *Le champ de l'ERE*

Le champ de l'ERE est défini par la GL6 (entrée en application en 2000). Celle-ci dispense de l'obligation d'ERE :

- les vitamines, électrolytes, acides aminés, peptides, glucides et lipides,
- les vaccins (ceci étant un rappel puisque seuls les médicaments chimiques sont de fait concernés) et les médicaments à base de plantes,
- les médicaments pour animaux de compagnie (animaux non destinés à la consommation),
- les médicaments utilisés pour un petit groupe d'animaux au sein d'un troupeau.

Ce qui signifie que sont soumis à l'obligation d'ERE uniquement les médicaments destinés à être administrés simultanément à un nombre important d'animaux au sein d'un cheptel constitué d'animaux dont les produits sont destinés à la consommation.

On peut ainsi constater qu'une simple ligne directrice a réduit de façon drastique le champ de l'obligation de l'ERE prévue par la directive 2001/82.

⁷⁷ Un processus équivalent existe pour le médicament à usage humain avec l'ICH (*International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*)

➤ **Les modalités de l'ERE**

L'ERE bénéficie, comme pour le médicament à usage humain, d'une procédure échelonnée, avec phases I et II, cette dernière comportant 2 parties successives A et B.

x la GL6

La GL6 définit les modalités de calcul de la PEC à laquelle sont soumis uniquement les médicaments ayant pour indications les administrations à des troupeaux (à l'exception des médicaments destinés aux poissons qui relèvent de modalités particulières).

Compte tenu de la destination des déjections animales qui sont soit rejetées directement par les animaux dans les prairies, soit collectées en stabulation puis épandues mécaniquement, le milieu environnemental de référence est le sol. La PEC concerne donc le sol ; elle a une valeur-seuil de 100 µg /kg. En-dessous de cette valeur, le risque est considéré comme négligeable. Au-dessus, il convient de réaliser une identification et une caractérisation des dangers afin d'établir une PNEC et de la comparer à la PEC.

x La GL38

Les modalités de la phase II sont définies par la GL 38. Elles suivent des principes similaires à celles du médicament à usage humain.

* * * * *

Annexe 12. L'accès aux données environnementales relatives aux médicaments

Le libre accès aux données détenues par l'administration et concernant la protection de l'environnement est aujourd'hui la règle, la confidentialité et le secret étant l'exception. Le principe de transparence est un des piliers de toute politique environnementale, sans cesse affirmé. Il a été traduit en termes juridiques par le droit communautaire et au niveau international par la convention de l'ONU/CEE sur l'accès à l'information, la participation du public au processus décisionnel et l'accès à la justice en matière d'environnement, dite convention d'Aarhus.

1. Les obligations de transparence édictées par le droit communautaire

En matière de transparence des données environnementales, c'est la directive 2003/4 du 28 janvier 2003 concernant l'accès du public à l'information en matière d'environnement qui édicte de façon claire et simple les obligations dans ce domaine. Cette directive est transversale et s'applique en particulier au droit des substances : produits chimiques, biocides, médicaments...

DIRECTIVE 2003/4/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 28 janvier 2003 concernant l'accès du public à l'information en matière d'environnement

Article 2

Définitions

Aux fins de la présente directive, on entend par :

1) «information environnementale»: toute information disponible sous forme écrite, visuelle, sonore, électronique ou toute autre forme matérielle, concernant :

a)

b) des facteurs, tels que les substances, l'énergie, le bruit, les rayonnements ou les déchets, y compris les déchets radioactifs, les émissions, les déversements et autres rejets dans l'environnement, qui ont ou sont susceptibles d'avoir des incidences sur les éléments de l'environnement visés au point a) ;

Article 3

Accès sur demande aux informations environnementales

1. Les États membres veillent à ce que les autorités publiques soient tenues, conformément à la présente directive, de mettre à la disposition de tout demandeur, et sans que celui-ci soit obligé de faire valoir un intérêt, les informations environnementales qu'elles détiennent ou qui sont détenues pour leur compte.

.....

Article 4

Dérrogations

Les Etats-membres peuvent prévoir qu'une demande d'informations environnementales peut être rejetée lorsque la divulgation des informations porterait atteinte :

.....

d) à la confidentialité des informations commerciales ou industrielles, lorsque cette confidentialité est prévue par le droit national ou communautaire afin de protéger un intérêt économique légitime, y compris l'intérêt public lié à la préservation de la confidentialité des statistiques et du secret fiscal ;

Ce texte est donc le socle de l'information environnementale et le droit communautaire doit être en conformité avec ses dispositions.

En droit français, l'information du public fait l'objet des articles L.124-1 et suivants du code de l'environnement.

Au-delà des données environnementales, il existe une obligation générale de transparence créée par le règlement 1049/2001 du 30 mai 2001 relatif à l'accès du public aux documents du Parlement européen, du Conseil et de la Commission. Ce règlement rend accessible aux tiers les documents détenus par les organes précités ou leurs délégataires, telles les agences d'évaluation (ainsi l'EMA et les agences nationales). Les documents concernés sont également les documents reçus par ces administrations (cf. le considérant 10 du règlement), ce qui signifie que le dossier d'AMM, à l'exception de données protégées au titre du secret industriel, doit être accessible aux tiers en vertu de ce règlement.

2 La traduction du principe de transparence pour différentes catégories de substances relevant du droit communautaire

L'accès aux données environnementales est en conséquence de droit. L'exception pour ce qui concerne les substances se réduit au secret industriel et commercial et intéresse alors les modes de fabrication. En conséquence les données concernant les effets d'une molécule sur la santé et l'environnement doivent être accessibles aux tiers.

L'accès aux données environnementales peut se réaliser :

- soit par une démarche individuelle auprès du détenteur de l'information (le régulateur, l'industriel) ;
- soit par la mise à disposition du public de l'information par l'un de ses détenteurs.

C'est la deuxième solution qui est désormais privilégiée et qui a connu son épanouissement avec internet, ce qui n'exclut pas la première pour des objets particuliers. La mise à disposition du public des données environnementales est en général assurée par un régulateur (ou par un délégataire du régulateur). C'est ainsi que les données environnementales sont disponibles sur des portails internet:

- pour les biocides (substances) sur le site communautaire présentant les rapports d'évaluation des substances actives de biocides
[:http://circa.europa.eu/Public/irc/env/bio_reports/library?l=/assessment_directive&vm=detailed&sb=Title](http://circa.europa.eu/Public/irc/env/bio_reports/library?l=/assessment_directive&vm=detailed&sb=Title) .
- pour les phytopharmaceutiques (substances) sur
http://ec.europa.eu/food/plant/protection/evaluation/exist_subs_rep_en.htm et
<http://www.efsa.europa.eu/> et sur la base de données sur les substances actives phytopharmaceutiques AGRITOX <http://www.dive.afssa.fr/agritox/index.php>
- pour les produits chimiques) sur le portail substances chimiques de l'INERIS <http://chimie.ineris.fr/fr/index.php#> et celui de l'Agence européenne des produits chimiques <http://echa.europa.eu/>

Les données environnementales disponibles sur ces sites paraissent très complètes puisqu'elles reprennent celles fournies par le demandeur de l'autorisation ou de l'inscription. Elles permettent notamment de connaître le devenir de la substance et de ses métabolites dans les différents compartiments environnementaux, les méthodes d'analyses de la substance et de ses métabolites, les données d'écotoxicité aiguës et chroniques.

3. L'accès aux données environnementales relatives aux médicaments

(l'analyse ci-dessous porte sur le médicament à usage humain ; elle serait identique pour le médicament vétérinaire)

Lorsque l'on souhaite accéder aux données environnementales concernant un médicament, on peut :

- soit les demander au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), qui vous renvoie vers l'agence du médicament, européenne (*European Medicines Agency ou EMA*) ou nationale (en France, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ou AFSSAPS),

- soit les demander à l'agence du médicament, européenne ou nationale, qui vous renvoie vers les documents destinés à l'information du public présents sur le site internet de l'agence.

Trois documents sont prévus par le droit communautaire pour l'information du public. Ce sont :

- le résumé des caractéristiques du produit ou RCP (article 11 de la directive 2001/83). Il est inclus dans le dossier d'AMM et rédigé par le demandeur de l'AMM ; il est destiné aux professionnels de santé. Il ne contient pas de données environnementales, si ce n'est les *précautions particulières d'élimination des médicaments utilisés ou de déchets dérivés de ces médicaments, s'il y a lieu*,
- le rapport public d'évaluation (EPAR, *European public assessment report* ; ou RAPPE, rapport public d'évaluation) ; c'est ce document qui peut répondre au besoin en matière de données environnementales,
- le plan de gestion des risques, prévu par l'article 8 de la directive 2001/83, élaboré par le demandeur de l'AMM et qui consiste en un dispositif de pharmacovigilance détaillé ; ce document n'intéresse donc pas le risque environnemental.

Le rapport public d'évaluation (EPAR) (cf. article 13-3 du règlement 726 /2004 et article 21 de la directive 2001/83) est rédigé et publié par l'évaluateur du risque (EMA, AFSSAPS), avec les motifs de son avis favorable à la délivrance de l'autorisation, après suppression de toute information présentant un caractère de confidentialité commerciale. Il est accompagné d'un résumé qui doit être compréhensible par le public. Le rapport est mis à jour en fonction de la pharmacovigilance lors des révisions et autorisations nouvelles intéressant la molécule. C'est donc ce document qui peut contenir les données environnementales.

Article 21 de la directive 2001/83

3. Les autorités compétentes rendent sans retard l'autorisation de mise sur le marché publiquement accessible, accompagnée du résumé des caractéristiques du produit pour chaque médicament qu'elles ont autorisé.

4. Les autorités compétentes rédigent un rapport d'évaluation et des commentaires sur le dossier quant aux résultats des essais pharmaceutiques, précliniques et cliniques du médicament concerné. Le rapport d'évaluation est mis à jour dès que de nouvelles informations qui s'avèrent importantes pour l'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du médicament concerné deviennent disponibles. Les autorités compétentes mettent sans retard à la disposition du public le rapport d'évaluation et les raisons justifiant leur avis, après suppression de toute information présentant un caractère de confidentialité commerciale. Les motifs sont indiqués séparément pour chaque indication demandée.

L'examen des sites de l'EMA, de l'AFSSAPS et de l'ANSES-ANMV conduit aux constatations suivantes : seuls les EPAR du site de l'EMA présentent quelquefois des ERE ou plus exactement les résultats ou conclusions des études d'écotoxicité. En revanche, les RAPPE présents sur les sites de l'AFSSAPS (médicament à usage humain) et de l'ANSES-ANMV (médicaments à usage vétérinaire) ne mentionnent aucun élément relatif au risque environnemental et cela pour des motifs divers : AMM de génériques, AMM liées à une variation mineure, renouvellement d'AMM, AMM dont l'ERE est exclus par les *guidelines*....

L'examen – non exhaustif - des EPAR (cf. en annexe les EPAR examinés) sur le site de l'EMA montre de fait que ce sont les EPAR relatifs à des AMM de nouveaux médicaments

(site <http://www.ema.europa.eu/htms/human/epar/eparintro.htm> ;) et de variation majeure qui contiennent un chapitre Ecotoxicité/évaluation du risque environnemental (ERE). On peut ainsi constater que :

- soit l'ERE se limite à une phase I (ABRAXANE, GLIOLAN, JAVLOR, MULTAQ, NYMUSA, REVOLADE, SILODIX, TEPADINA, UROREC) au motif d'une PEC inférieure à 10 ng/L. Et en conséquence ne figure aucune donnée environnementale relative au devenir des métabolites ni à l'identification des effets néfastes sur les écosystèmes. Ce constat infirme par ailleurs l'affirmation de certains des interlocuteurs de la mission selon laquelle la plupart des ERE présentent aujourd'hui une phase II, et cela quelle que soit la valeur de la PEC,
- soit une phase II de l'ERE a été réalisée, avec identification des dangers. Cependant l'EPAR ne présente pas de données mais seulement des conclusions succinctes telles que « le risque est acceptable » (ONGLYSA, SAMSCA, SOMAC CONTROL),
- soit enfin le rapport mentionne le besoin d'études supplémentaires qui devront être rendues ultérieurement mais dont l'absence ne remet pas en cause la délivrance immédiate de l'AMM (MULTAQ, RESOLOR, SOMAC CONTROL).

On peut donc constater que l'EPAR, s'il renseigne sur les conclusions de l'ERE, ne fournit pas les données environnementales censées figurer dans le dossier d'AMM. Au niveau de la pratique, il n'apparaît pas que la présentation des EPAR sur les sites des agences du médicament (EMA, AFSSAPS, ANSES-ANMV), de même que l'attitude des agences consistant à ne fournir aucune autre donnée que celles présentes dans les EPAR, répondent aux exigences de transparence résultant du droit communautaire et de la convention d'Aarhus.

Il est clair par ailleurs qu'un tel rapport n'apporte aucune donnée utile au gestionnaire du milieu aquatique ou au scientifique écotoxicologue

Au niveau des textes, le droit communautaire du médicament ne semble pas mentionner la directive 2003/4 concernant l'accès du public à l'information en matière d'environnement et diffère sur ce point avec les textes communautaires concernant les autres substances (biocides, phytopharmaceutiques...) qui affichent les obligations d'accès aux données environnementales et en font un point essentiel de leur dispositif.

Afin de satisfaire au droit communautaire, il conviendrait que les EPAR figurant sur les sites des agences du médicament exposent, au moins pour les AMM contenant des évaluations du risque environnemental avec une phase II, l'intégralité des éléments étudiés.

Annexe : EPAR présentant un chapitre Ecotoxicité/évaluation du risque environnemental sur le site de l'EMA

- **ABRAXANE (paclitaxel)**

Ecotoxicity/environmental risk assessment

A revised Environmental Assessment Report (EAR) is provided based on the drug paclitaxel. The PECSURFACEWATER value for paclitaxel in ABRAXANE is 0.0001 µg/l, based on peak (maximum) projected consumption at Year 2017 (projected figures provided from Year 2008 to 2017). This value is significantly below (100 times) the 0.01 µg/l Phase I action limit, as stipulated in the Guideline EMEA/CHMP/SWP/4447/00. It is concluded that Abraxane offers a negligible risk to the environment following its prescribed usage in metastatic breast cancer patients and from its storage and disposal.

The applicant has provided ISM Health data to address the potential emission to the environment after use of Abraxane. Abraxane was estimated to take a 35% share in the estimated use of taxanes to treat the indicated health condition. Under this assumption the PEC is 0.1 ng/L. Even for a 100% share in the group of patients treated with taxanes, the PEC would not be surpassed.

- **GLIOLAN (chlorhydrate d'acide 5-aminolévulinique)**

Ecotoxicity/environmental risk assessment

The risk posed to the environment by Gliolan has been assessed according to the draft guideline on ERA of Medicinal Products for Human Use CHMP/SWP/4447/00. The PEC_{surfacewater} was calculated as 0.0002 µg/L not requiring further studies.

- **JAVLOR (vinflunine)**

Ecotoxicity/environmental risk assessment

The applicant submitted an ERA. The Log Kow for vinflunine was below 4.5. The calculation of PEC_{sw} using this F_{pen} and a maximum daily dose of 320 mg/m² would be equal to 0.000726 µg/L, i.e. a value far below the threshold of concern for environment, that is 0.01 µg/L.

- **MULTAQ (dronedarone)**

Ecotoxicity/environmental risk assessment

With respect to the environmental risk assessment, the following conclusions have been drawn: DRO is neither PBT nor vPvB, risk to the microorganisms in a sewage treatment plants, risk to the aquatic

compartment, the groundwater compartment and the terrestrial is considered to be negligible. In order to complete the environmental risk assessment, it has been agreed that further studies, i.e. OECD 307 and OECD 308 will be performed as well as recalculation of the kinetic BCF OECD 305 fish BCF study. It has been agreed that these data will be provided as a follow-up measures (FUM1 – 3).

- NYMUSA (caféine)

Ecotoxicity/environmental risk assessment

An environmental risk assessment has been provided. A revised PEC surface water (0.008 µg/L) below the action limit was obtained for a F_{pen} of 0.0008%. The revised F_{pen} was based on a disease prevalence of 1.18/10000 inhabitants per year and assuming 20 mg of caffeine citrate as the maximum daily dose and a 25 days mean treatment duration. No published data was provided by the applicant to justify either the disease prevalence or the assumption of 1kg as the maximum body weight of premature newborns or even the treatment duration. However, natural substances are exempted from an environmental risk assessment because they are unlikely to result in significant risk to the environment. Consequently no further steps in ERA were required.

- ONGLYSA (saxagliptine)

Ecotoxicity/environmental risk assessment

A phase II environmental risk assessment was conducted for saxagliptin as the trigger value was exceeded. Saxagliptin is neither persistent, bioaccumulating or toxic (PBT) nor very persistent, very bioaccumulating (vPvB). Risk to the surface water, groundwater, soil, sediment and sewage treatment plant is acceptable.

- RESOLOR (prucaloprid)

Ecotoxicity/environmental risk assessment

An environmental risk assessment was conducted in compliance with the EU guideline (CHMP/SWP/4447/00). A Phase I environmental risk assessment based on a refined F_{pen} was provided. In addition, one ready biodegradation study and one short-term toxicity study in *Daphnia magna* was presented. No conclusion on the environmental risk can be drawn at the moment and a full Phase II assessment is still required. This will be carried out as a post-authorisation follow-up measure.

- REVOLADE (eltrombopag)

Ecotoxicity/environmental risk assessment

Using the Phase I calculation without marketing penetration factor (F_{pen}) refinement for prediction of Predicted Environmental Concentration (PEC), the calculated PEC for eltrombopag (0.35 µg/l) was above the trigger value of 0.01 µg/l. According to published epidemiological data 20/79 (Abrahamson *et al.* 2009), an incidence of 0.39 in 10,000 is equivalent to 0.0039% of the population and use of this refined figure in the standard Phase I calculation of worst case PEC would give a PEC value of 0.0015 µg/L which is significantly below the nominal trigger value of 0.01 µg/L.

The study OECD 107 for the determination of logKow showed a log Kow above 4.5 at pH7.

- SAMSCA (tolvaptan)

Ecotoxicity/environmental risk assessment

The phase I calculation of Predicted Environmental Concentration (PEC) produced a value (0.3 µg/L) that was greater than the action limit of 0.01 µg/L, and therefore a Phase II Tier A assessment was conducted. The outcome of the Tier A fate and effects analysis led to the conclusion that potential for bioaccumulation (because the Kow of 9000 exceeds the 1000 trigger value) and the effects on sediment dwelling organisms (because tolvaptan is not readily biodegradable and the results from the water sediment study demonstrate shift from water to sediment where >10% remains after 14 days) should be evaluated in Tier B. Data on bioaccumulation in fish (OECD 305) are being collected, and the report will be submitted as a post-authorisation commitment. On the basis of the data available so far, tolvaptan does not appear to present a risk to the environment.

- SILODIX (silodosin)

Ecotoxicity/environmental risk assessment

The applicant has submitted the F_{pen} value of 0.181 % based on recently published pharmacoepidemiological data taking into account the whole male population from >45 years in the entire EU 25 (Eurostat). The revised

estimate of F_{pen} based on published pharmacoepidemiological data has been rounded up to 0.2%, which is associated with a $PEC_{surface\ water}$ of 0.008 $\mu\text{g/L}$. It was concluded that the updated ERA provides clarification that the $PEC_{surface\ water}$ for silodosin was less than the action limit of 0.01 $\mu\text{g/L}$, and therefore a phase II assessment was not required. Consequently, it was considered that the use of silodosin for the treatment of BPH is unlikely to pose a risk to the environment.

- SOMAC CONTROL (pantoprazole)

Ecotoxicity/environmental risk assessment:

For the environmental risk assessment, the applicant has conducted the following studies: Ready biodegradability (OECD 301 D), Aerobic Transformation in Water (OECD 308), Respiration Inhibition Test (OECD 209), Daphnia immobilisation (OECD 202), Daphnia reproduction Test (OECD 211), Acute Toxicity to Fish (OECD 203), Fish Early Life Stage Toxicity Test (OECD 210) and Algae Growth Inhibition Test (OECD 201). In addition, the applicant has initiated a sedimentwater chironomid toxicity test using spiked Sediment (OECD 218). The final report of this study will be provided as post-approval commitment together with a discussion on the impact of this data on the environmental risk assessment.

- TAMIFLU (informations de suivi)

Ecotoxicity/environmental risk assessment:

In a carbon dioxide evolution test for determination of biodegradability, Ro 64-0796/002 was not readily biodegradable.

In an acute toxicity study in Daphnia magna, Ro 64-0796/002 was classified as harmful according to the EU Directive 67/548/EEC as amended.

Exposure estimations according to the worst case scenario for the environment has been carried out. According to the draft regulations a quotient of PEC and PNEC Predicted No-Effect Concentration equal or less than one is taken as indicative of environmental compatibility for a given active substance. ($PEC_{water} [Europe] / PNEC_{water} = \mu\text{g/l } 33 \text{ ng/l } 173 \sim 0.005$).

As the PEC/PNEC ratio is significantly smaller than 1, no long-term negative effect on the aquatic environment is to be expected. Even using the lowest NOEC (NOEbC algae, 10 mg/l) for extrapolating the PNEC, the PEC/PNEC ratio is still below 0.02.

Considering ecotoxicological properties, use pattern, dosage and maximal estimated Amounts of Oseltamivir to be placed on the market, no exposure levels of concern to the environment are to be expected.

- TEPADINA (thiotepa)

Ecotoxicity/environmental risk assessment

The $PEC_{surface\ water}$ was calculated taking into account that in Europe there are 25000 Haematopoietic Progenitor Cells Transplants each year.

The F_{pen} was found to be $6.85 \cdot 10^{-5} \mu\text{g/L}$ (which is lower than the limit value of 0.01 $\mu\text{g/L}$).

- UROREC (silodosine)

Ecotoxicity/environmental risk assessment

The applicant has submitted the F_{pen} value of 0.181 % based on recently published pharmacoepidemiological data taking into account the whole male population from >45 years in the entire EU 25 (Eurostat). The revised estimate of F_{pen} based on published pharmacoepidemiological data has been rounded up to 0.2%, which is associated with a $PEC_{surface\ water}$ of 0.008 $\mu\text{g/L}$. It was concluded that the updated ERA provides clarification that the $PEC_{surface\ water}$ for silodosin was less than the action limit of 0.01 $\mu\text{g/L}$, and therefore a phase II assessment was not required.

Consequently, it was considered that the use of silodosin for the treatment of BPH is unlikely to pose a risk to the environment.

* * * * *

Annexe 13. La régulation du prix du médicament

Le prix du médicament à usage humain est soumis à un encadrement législatif précis de même que son accès au remboursement par l'assurance maladie. C'est le droit national, à la différence de celui de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), qui intervient dans ce domaine. Les décisions intéressant le prix et la prise en charge sont fondamentales pour le médicament puisqu'elles en déterminent la vie économique.

1. Classification des médicaments en fonction de l'obligation de prescription et de la possibilité de prise en charge

Les médicaments peuvent être classés soit en fonction de leur accessibilité, soit en fonction de leur prise en charge. Leur accessibilité (obligation ou non de prescription) est définie par l'AMM.

- ***médicaments à prescription obligatoire***

Ce sont des médicaments dits listés car ils relèvent soit de la liste I, soit de la liste II, soit des stupéfiants. Il existe en outre des types de prescriptions particulières, dites restreintes, relevant de la pratique hospitalière ou exigeant une surveillance ou une compétence particulière.

Les médicaments à prescription obligatoire sont

- soit remboursables (produits inscrits sur les listes I et II),
- soit non remboursables (ex. : contraceptifs oraux, produits contre la dépendance à la nicotine, Viagra...).

- ***médicaments à prescription facultative***

Ces médicaments sont en vente libre, disponibles sans ordonnance (médicaments n'appartenant pas aux listes I, II et à celle des stupéfiants). Ils peuvent être

- soit remboursables (ils sont alors prescrits),
- soit non remboursables.

2. Le circuit administratif du médicament

Le circuit administratif du médicament - c'est l'appellation de l'ensemble des procédures qui intéressent le médicament - fait intervenir les différentes étapes qui permettent au médicament d'être utilisé et qui sont :

- l'AMM,
- l'inscription sur la liste de l'assurance-maladie et la fixation du taux de remboursement,
- la fixation du prix de vente.

L'inscription sur la liste de l'assurance-maladie, la fixation du taux de remboursement et celle du prix de vente du médicament constituent des préalables aussi essentiels que la délivrance de l'AMM à la vie économique du médicament. Leurs modalités sont prévues par les articles R.163-1 et suivants du code de la sécurité sociale.

Une fois l'AMM délivrée, l'industriel dépose son dossier auprès du ministre chargé de la sécurité sociale. Au sein d'une procédure commune, les trois demandes font l'objet de trois décisions distinctes prises sur la base de l'avis de la Commission de la transparence de la Haute autorité de santé (HAS).

La HAS est une autorité indépendante, chargée notamment d'évaluer scientifiquement l'intérêt médical des médicaments et des actes professionnels de santé. La Commission de la transparence (CT) est l'une de ses commissions spécialisées.

L'avis de la CT distingue :

- un avis sur le service médical rendu ou SMR. Cette appréciation prend en compte l'efficacité et les effets indésirables du médicament sur le patient, sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles, la gravité de l'affection à laquelle il est destiné, le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux et son intérêt pour la santé publique. Elle comprend 4 niveaux : le SMR peut être majeur, important, modéré, insuffisant ;
- un avis sur l'amélioration du service médical rendu ou ASMR. Cette appréciation est réalisée de façon comparative par rapport à d'autres médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique. L'ASMR est notée de I à V : l'ASMR peut être majeure (ASMR I), importante (ASMR II), modeste (ASMR III), mineure (ASMR IV), ou inexistante (ASMR V).

A la suite de l'avis de la CT, les trois décisions peuvent intervenir :

- l'inscription sur la liste des spécialités remboursables est prise par les ministres chargés de la sécurité sociale et de la santé. Les médicaments dont le SMR est insuffisant au regard des autres médicaments ou thérapies disponibles ne sont pas inscrits sur la liste. Les génériques bénéficient de la position adoptée pour le médicament de référence (article R.163-3 du code de la sécurité sociale). L'inscription vaut pour 5 années au terme desquelles un renouvellement peut intervenir. Le médicament peut être radié de la liste et notamment pour des motifs autres que ceux liés au SMR et à l'ASMR, par exemple lors de non-respect de dispositions intéressant la publicité ;
- la décision relative au taux de remboursement mentionnée au troisième alinéa du I de l'article L.322-2 du code de la sécurité sociale est prise par le directeur général de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) ;
- le prix de vente au public est fixé par convention, donc dans le cadre d'une négociation, entre l'industriel et le Comité économique des produits de santé conformément à l'article L.162-17-4 du code de la sécurité sociale. Ce comité rassemble notamment les représentants de l'Etat et de l'UNCAM. La fixation⁷⁸ de ce prix tient compte principalement de l'ASMR apportée par le médicament, des prix des médicaments à même visée thérapeutique, des volumes de vente prévus ou constatés ainsi que des conditions prévisibles et réelles d'utilisation du médicament.

D'une façon générale, ces trois décisions peuvent être revues à tout moment (article R163-12 du code de la sécurité sociale). Elles sont finalisées par la publication au Journal officiel de l'arrêté d'inscription sur la liste des soins remboursables et des avis de fixation du taux de remboursement et du prix du médicament.

3. Effets du prix et de la prise en charge du médicament sur sa commercialisation

Il est intéressant de présenter, de façon succincte, les effets du prix, de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables et du taux correspondant sur la vente du médicament.

- Dans la fixation du prix : l'industriel souhaite naturellement un prix élevé (le plus élevé possible). Le prix élevé n'a pas d'impact sur la vente d'un médicament remboursable, lorsque ce médicament n'est pas concurrencé par des génériques, c'est-à-dire pendant les dix premières années suivant l'AMM (le prix élevé est même un facteur positif pour de nombreux prescripteurs).
- L'inscription sur la liste des spécialités remboursables est bien sûr déterminante. Le taux de remboursement a un impact sur les ventes, la minoration du taux (100 %, 65 %, 35 %, 15 %) pénalisant le patient.

Une stratégie de pénalisation d'un médicament (SMR et ASMR insuffisants) pourrait utiliser les moyens suivants, de façon individualisée ou combinée :

⁷⁸ Un médicament présentant une note d'ASMR de V ne rentre pas sur le marché. Avec IV, il y a discussion. Par contre, un médicament ayant une note de I à III bénéficie d'un dispositif spécifique à la France très intéressant tant pour le prix retenu que pour le délai de la procédure, dit « acceptation du prix européen ». Cela signifie notamment que, si l'industriel a fait valider son médicament (avec AMM européenne) dans des pays comme le Royaume-Uni ou l'Allemagne, - où le prix n'est pas discuté-, ce prix sera retenu pour la France.

- un prix de vente bas lors de sa mise sur le marché initial, ce qui pénalise l'industriel (qui peut d'ailleurs renoncer alors à sa commercialisation),
- la non-inscription sur la liste des spécialités remboursables (ce qui peut également condamner le produit),
- l'attribution d'un taux de remboursement minimal (15%).

Il faut noter que les effets néfastes d'un médicament sur l'environnement (actuellement seuls les effets néfastes sur le patient sont concernés) ne sont pas pris en compte dans les appréciations de la SMR et de l'ASMR

Bibliographie

David GAUDILLERE, *Impact des rejets de médicaments dans l'environnement : état des lieux et propositions d'évolution concernant la prise en compte du risque environnemental au sein du circuit administratif du médicament*, rapport de stage de l'ENA, octobre 2009

Site internet

le site de la HAS : www.has-sante.fr

* * * * *

Annexe 14. La régulation des biocides, phytopharmaceutiques et autres substances chimiques

Les molécules issues de la chimie sont destinées à des usages divers : matériaux pour les biens de la vie courante (du bâtiment aux objets quotidiens en passant par les véhicules), alimentation, produits de santé, cosmétiques, produits pour la destruction des organismes nuisibles, etc.

Ces molécules et leurs produits de dégradation finissent toujours par se retrouver dans l'environnement : dès leur usage pour les phytopharmaceutiques, lors de leur abandon ou destruction pour les matériaux.

C'est pourquoi il existe aujourd'hui des obligations juridiques pour celui qui met sur le marché une molécule, ces obligations consistant à connaître les risques que cette molécule, ou ses produits de dégradation, lorsqu'elle est libérée dans l'environnement, peut faire courir pour et par l'environnement. C'est le droit communautaire qui édicte ces obligations soit à travers des textes spécifiques aux domaines d'usage de ces molécules (phytopharmaceutiques, biocides, médicaments, additifs alimentaires...), soit par un texte général (REACH pour les produits chimiques autres).

Les trois réglementations intéressant les biocides, les phytopharmaceutiques et REACH présentent un système de régulation, qui dans ses principes généraux comme dans ses spécificités, doivent être connues lorsqu'on étudie la régulation concernant le médicament.

1. Principes généraux

L'examen des trois réglementations permet de dégager quelques principes généraux à la base du système de régulation de ces produits.

- Les produits concernés sont des molécules, dénommées substances ou substances actives, qui sont des produits de synthèse de la chimie ; ce sont également des produits commercialisés, dénommés produits ou préparations, qui peuvent contenir une ou plusieurs substances, ainsi que d'autres éléments.
- Le système juridique pour les biocides et phytopharmaceutiques met en place un double système, d'abord d'inscription des substances sur une liste positive (ce qui équivaut à une autorisation), ensuite d'autorisation de mise sur le marché pour le produit. Il peut également se fonder sur une procédure d'enregistrement (REACH) et réserver l'obligation d'autorisation aux substances *les plus préoccupantes*. Les systèmes d'enregistrement, d'inscription et d'autorisation sont associés à une étude des effets des substances et de leurs métabolites sur les personnes exposées (c'est le risque sanitaire qui intéresse les travailleurs, utilisateurs, consommateurs, autres personnes exposées...) et sur l'environnement et toutes ses composantes (milieux, faune, flore). C'est ainsi que l'on distingue l'évaluation du risque et la gestion du risque (décision d'inscription et d'autorisation; surveillance des prescriptions afférentes).
- Les acteurs de l'évaluation et de la gestion du risque interviennent au niveau communautaire (agences, Commission européenne associée aux États membres dans les procédures de comitologie) et au niveau national (agences, ministère intervenant comme autorité compétente).
- Ces réglementations s'appliquent non seulement aux substances et produits nouveaux mais également à ceux existants (c'est même l'objet majeur du règlement REACH). A cet égard, des calendriers précis sont prévus ainsi que des modalités d'association entre industriels concernés par une même substance pour la réalisation des études et dossiers.
- Dans ces réglementations, le principe de transparence est omniprésent. Il intéresse d'une part les procédures et décisions, d'autre part les dossiers. Ce qui permet, au moyen de divers sites internet, un accès aux données environnementales relatives à ces molécules.

2. Spécificités des trois réglementations

Pour les trois réglementations communautaires choisies intéressant des produits chimiques (biocides, phytopharmaceutiques, REACH), sont examinés ci-après :

- les grandes lignes de leur système juridique,
- les obligations en matière d'évaluation du risque s'appliquant aux substances existantes,
- l'accès aux données environnementales.

2.1. La réglementation relative aux biocides

le système juridique : il est définie par la directive 98/8/CE du 16 février 1998 concernant la mise sur le marché des produits biocides. Ce texte est en cours de révision.

(<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31998L0008:FR:NOT>)

Son domaine : les produits de destruction et neutralisation des organismes nuisibles. Les organismes nuisibles sont des agents microbiens, des plantes, des invertébrés, des vertébrés. Les biocides sont destinés au traitement des matériaux et excluent les plantes (il s'agit alors de phytopharmaceutiques), l'homme et l'animal (il s'agit alors de médicaments).

La directive distingue les substances actives et les préparations. Les biocides sont soumis à une procédure d'autorisation en deux temps :

- avec la détermination d'une liste de substances actives autorisées au niveau communautaire, sur la base d'une évaluation du risque pour et par l'environnement,
- avec l'autorisation de mise sur le marché national des préparations (produits contenant des substances actives autorisées au niveau communautaire), sur la base d'une évaluation du produit, avec une possibilité d'autorisation simplifiée pour les produits dits « faibles risques », et de « reconnaissance mutuelle » avec d'autres États membres de l'UE.

Pour les substances, l'autorité compétente est la Commission européenne (associée à un processus de comitologie) avec l'évaluation confiée à un Etat membre rapporteur.

Pour les produits, l'autorité compétente est le ministre chargé de l'environnement avec l'ANSES comme évaluateur. La procédure est prévue par les articles L.5222-1 et suivants du code de l'environnement. La commission des produits chimiques et biocides (article R.523-4 du code de l'environnement), qui donne un avis sur les demandes d'autorisation, associe les différents ministères concernés dont ceux chargés de l'environnement et de la santé.

Le rattrapage de l'existant en matière d'ERE : les obligations en matière environnementale ont évolué et celles définies par la directive 98/8 sont plus exigeantes que celles qui pré-existaient. La directive prévoit une mise à niveau des substances (963 substances identifiées en 1999) et des préparations existantes. C'est ainsi qu'a été mis en place un processus d'évaluation du risque pour toutes les substances existantes selon les modalités suivantes : 4 groupes de substances avec un calendrier d'évaluation à partir de 2004 et une évaluation répartie dans les différents Etats membres.

L'accès aux données environnementales : il est défini par l'article 19 de la directive 98/8 qui fait du libreaccès à la totalité des données environnementales la règle et de la confidentialité limitée au secret industriel et commercial l'exception. Ces données sont consultables sur le site communautaire présentant les rapports d'évaluation des substances actives de biocides :

http://circa.europa.eu/Public/irc/env/bio_reports/library?l=/assessment_directive&vm=detailed&sb=Title

2.2. La réglementation relative aux produits phytopharmaceutiques

Le système juridique : il est défini par le règlement 1107/2009 du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques qui remplace la directive 91/414. (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:309:0001:0050:FR:PDF>)

Son domaine : les produits phytopharmaceutique utilisés pour la destruction et la neutralisation des organismes nuisibles pour les plantes.

La réglementation distingue les substances actives et les produits. Les produits phytopharmaceutiques sont soumis à une procédure d'autorisation en deux temps, similaire à celle des biocides :

- avec la détermination d'une liste de substances actives autorisées au niveau communautaire, sur la base d'une évaluation du risque pour et par l'environnement,
- avec l'autorisation de mise sur le marché national des produits phytopharmaceutiques (produits contenant des substances actives autorisées au niveau communautaire), sur la base d'une évaluation du produit. L'AMM est délivrée au niveau national avec une procédure de reconnaissance mutuelle.

Pour les substances, l'autorité compétente est la Commission européenne (associée à un processus de comitologie) avec l'évaluation confiée à l'Autorité européenne de sécurité alimentaire (AESA).

Pour les produits, l'autorité compétente est le ministre chargé de l'agriculture qui délivre l'homologation (AMM) avec l'ANSES comme évaluateur. (la procédure est prévue par les articles L.253-1 et

suivants du code rural). La commission des produits phytopharmaceutiques, des matières fertilisantes et des supports de culture (article R.253-4 du code rural), qui donne un avis sur les demandes d'AMM, associe les différents ministères, dont ceux chargés de l'environnement et de la santé.

Le rattrapage de l'existant en matière d'ERE : comme pour les biocides, les exigences en matière d'évaluation du risque pour et par l'environnement ont évolué et la directive 91/414, aujourd'hui remplacée par le règlement 1107/2009, avait déjà mis en place une obligation de mise à niveau des substances et produits existants avant 1993, date d'application de la directive. Ce sont donc les substances qui sont principalement concernées (l'évaluation pour les préparations découlant pour l'essentiel de celles des substances, excepté certains cas particuliers liés aux interactions et à la prise en compte des co-formulants). L'organisation de l'évaluation des substances existantes a prévu 4 groupes et phases dont l'examen s'est échelonné et arrive à son terme : sur 1082 substances existantes en 1993, 33% ont déposé un dossier et seules 26% de ces substances sont aujourd'hui inscrites, soit 350 substances inscrites en 2010 dont 87 nouvelles.

L'accès aux données environnementales : il est défini par l'article 16 du règlement de manière très simple : outre le rapport d'évaluation de l'AESA, le dossier déposé par le demandeur pour l'inscription de la substance est mis à la disposition du public. Ce dossier exclut les données confidentielles (relevant du secret industriel et commercial) ; il contient les données des essais à la base de l'évaluation du risque environnemental. Ces données sont consultables sur les sites communautaires

http://ec.europa.eu/food/plant/protection/evaluation/exist_subs_rep_en.htm et <http://www.efsa.europa.eu/> et sur la base de données sur les substances actives phytopharmaceutiques AGRITOX de l'AFSSA <http://www.dive.afssa.fr/agritox/index.php>

2. 3. La réglementation REACH (*Registration, evaluation and autorisation of chemicals*)

Le système juridique : le règlement 1907/2006 du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH) met en place un ensemble d'obligations au titre de la santé et de la protection de l'environnement pour toutes les substances chimiques autres que celles déjà soumises à des réglementations spécifiques telles les biocides, phytopharmaceutiques, médicaments, cosmétiques, additifs alimentaires...(cf.règlement <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:136:0003:0003:FR:PDF>).

Ce règlement, qui se substitue à certains dispositifs existants, met en place un ensemble d'obligations pour les substances chimiques, en fonction des quantités utilisées et de leur dangerosité :

- enregistrement de toutes les substances produites ou importées à plus d'une tonne par an sous 11 ans,
- évaluation des propositions d'essais, des dossiers et des substances par les Etats membres ou l'Agence créée par le règlement,
- autorisation pour les substances extrêmement préoccupantes,
 - restrictions pour gérer les risques liés à d'autres substances.

Une étude toxicologique et écotoxicologique (dossier technique et rapport sur la sécurité chimique) est donc exigée pour toutes les substances, elle est plus ou moins approfondie selon leur dangerosité et une autorisation concerne les substances les "plus préoccupantes".

L'Agence européenne des produits chimiques, implantée à Helsinki, est l'acteur principal du système REACH. Elle gère les enregistrements et les évaluations avec la participation des Etats membres (en France , l'ANSES et des organismes experts tels l'INERIS).

L'autorité compétente qui délivre les autorisations est la Commission européenne (avec un processus de comitologie).

Le rattrapage de l'existant en matière d'ERE : le système REACH s'applique de la même façon aux substances existantes qu'aux substances nouvelles avec un calendrier d'enregistrement des substances existantes étalé jusqu'en 2018, mais avec une échéance fixée à décembre 2010 pour les substances les "plus préoccupantes" qui seront donc traitées en priorité.

Compte tenu de la dimension de la tâche (30.000 substances existantes dont 1500 relevant de l'autorisation), le partage des données et des coûts entre industriels est favorisé au travers des dispositifs divers tels le Forum d'échange d'informations sur les substances (FEIS), la constitution de consortium entre industriels (plusieurs

industriels pouvant relever du règlement pour une même substance). Le règlement insiste par ailleurs sur la nécessaire obligation de diminuer les essais non seulement pour des raisons de coût, mais également de protection animale (en évitant les essais redondants, causes de sacrifices inutiles d'animaux de laboratoire).

L'accès aux données environnementales : la transparence est un principe de base du règlement. Plusieurs bases de données contenant des informations sur toutes les substances enregistrées sont à la disposition du public tels le portail substances chimiques de l'INERIS <http://chimie.ineris.fr/fr/index.php#> et celui de l'Agence des produits chimiques <http://echa.europa.eu/>.

* * * * *

Annexe 15. Les listes prioritaires de médicaments

Des listes de médicaments et de leurs métabolites devant faire l'objet d'un suivi préférentiel au titre du risque pour et par l'environnement ont été établies ces dernières années dans différents pays. Elles concernent généralement quelques dizaines de molécules de médicaments à usage humain et/ou vétérinaires. Elles sont établies sur des critères tels que :

- les quantités consommées (ou commercialisées), d'où les concentrations environnementales prévisionnelles,
- les données physico-chimiques,
- les données pharmacologiques,
- les données écotoxicologiques.

La liste CEMAGREF (cf. Thèse de J.-P.Besse, *Impact environnemental des médicaments à usage humain sur le milieu récepteur : évaluation de l'exposition et des effets biologiques pour les écosystèmes d'eau douce*, université de Metz, 2 mars 2010)

Elle a pour objet de définir une liste de molécules pharmaceutiques prioritaires pour le risque vis-à-vis des écosystèmes aquatiques, avec un but de surveillance et d'obtention de données supplémentaires en terme d'occurrence et d'écotoxicité. Elle concerne des médicaments à usage humain, ainsi que leurs métabolites.

La liste est établie en plusieurs étapes avec :

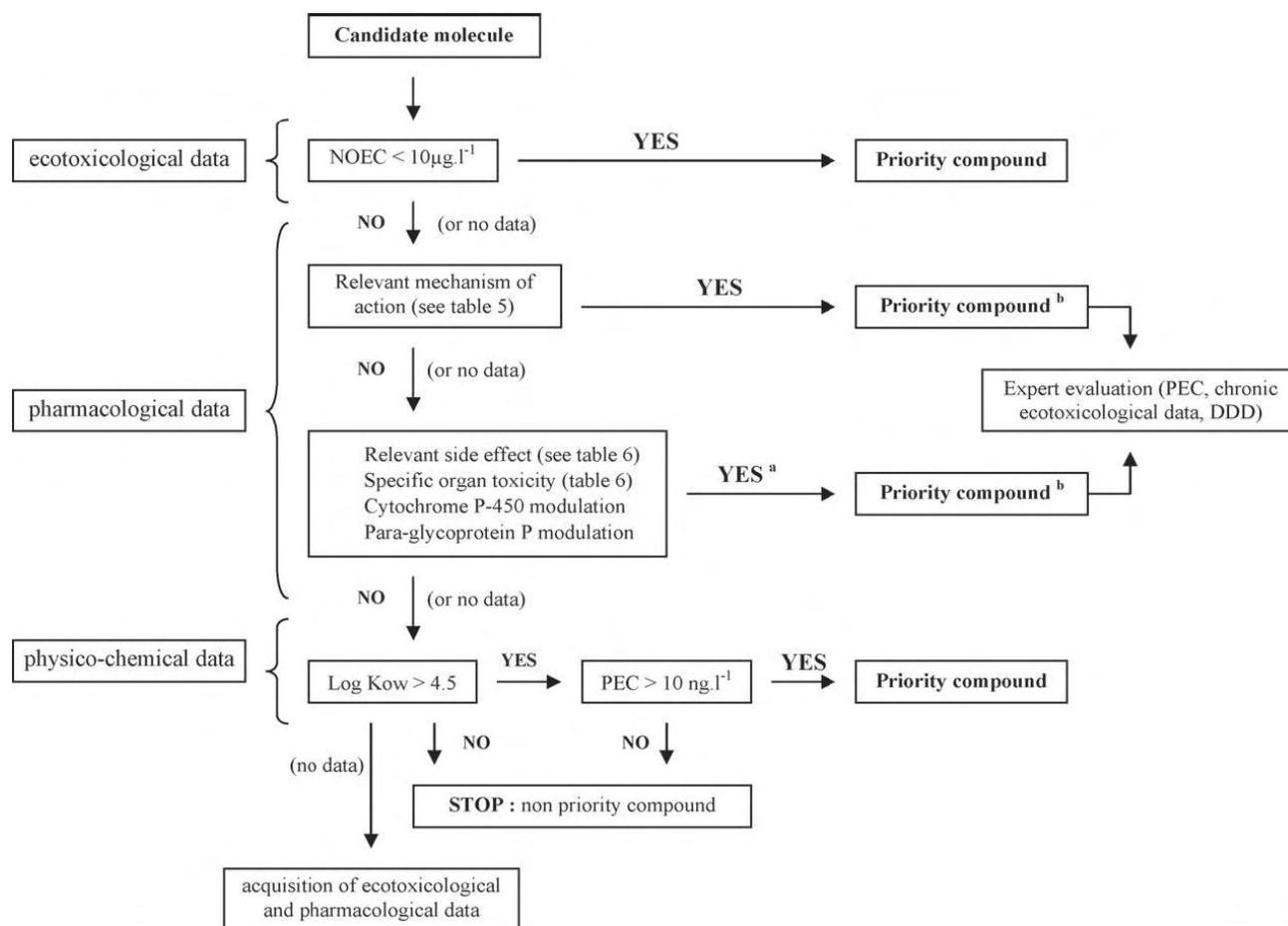
- une liste initiale visant toutes les catégories de médicaments, à l'exception de celles mentionnées ci-dessous,
- une liste de médicaments à caractère perturbateur endocrinien réservés à la thérapeutique endocrine anticancéreuse,
- une liste de médicaments à caractère perturbateur endocrinien (stéroïdes sexuels naturels et de synthèse),
- une liste de médicaments anticancéreux cytotoxiques.
- La liste est établie sur la base :
 - de la PEC
 - de données écotoxicologiques (cependant souvent absentes) et sinon
 - de données pharmacologiques (modes d'action, toxicité spécifique organique) et de données physico-chimiques (logKow).

Le diagramme du Tableau 1 ci-après expose le mode d'examen de la molécule de médicament qui peut se conclure par son inscription dans la liste prioritaire.

La thèse de J.-P.BESSE répertorie également les listes établies dans différents pays. Elles soulignent que les données écotoxicologiques sont la plupart du temps absentes ou insuffisantes. On recourt pour suppléer à ce manque à différents artifices. C'est ainsi par exemple que :

- la liste suédoise donne un avis sur le risque environnemental fondé sur le risque de toxicité aiguë pour le milieu aquatique, ce qui implicitement exclut le risque chronique (le document *Environnement classified pharmaceuticals 2009* reste d'ailleurs assez confus sur cet aspect).
- la liste établie par JONES (Royaume-Uni – 2002) est plus explicite concernant l'établissement de la PNEC, base de l'évaluation du risque (ratio PEC/PNEC). Compte tenu de l'absence de PNEC résultant des essais appropriés, la PNEC est déterminée de façon forfaitaire à partir de la dose thérapeutique, en la divisant par 1000.

Tableau 1 : schéma de priorisation (J.P.BESSE, J.GARRIC /Toxicology Letters 176 (2008) 104-123)



La liste AFSSA de hiérarchisation des résidus de médicaments d'intérêt pour l'analyse des ressources et des eaux traitées (cf. également l'annexe 8)

Cette liste a été élaborée par l'AFSSA au profit du gestionnaire des eaux de consommation, le ministère chargé de la santé (Direction générale de la santé). Elle concerne le médicament à usage humain et le médicament vétérinaire. Elle est construite sur 3 paramètres :

- les quantités mises sur le marché,
- l'affinité des molécules pour l'eau (hydrophilie),
- leur activité (fondée sur la posologie minimale).

Elle sélectionne 76 substances (dont 42 médicaments à usage humain, 23 médicaments vétérinaires, 11 métabolites) à rechercher dans la ressource et les eaux de consommation. Elle est à la base de la campagne commandée par la DGS pour l'analyse de résidus de médicaments dans l'eau brute et l'eau destinée à la consommation dont les résultats sont prévus à la fin de l'année 2010.

* * * * *

Annexe 16. Recommandations de l'Agence européenne de l'environnement

Ces recommandations sont issues de l'atelier "médicaments dans l'environnement" tenu en janvier 2009 au sein de l'Agence européenne de l'environnement (*EEA Technical report No 1/2010*).

Un impact environnemental acceptable

- Définir des normes de qualité environnementales pour les médicaments
- Intégrer le risque environnemental dans le rapport risque-bénéfice, base de la procédure d'autorisation
- Prendre en compte dans l'évaluation des effets des médicaments sur l'environnement l'expérience des biocides, des phytopharmaceutiques et des produits chimiques
- Intégrer des mesures de gestion du risque environnemental dans la procédure d'AMM

Eco-classification

Classer tous les médicaments selon leur dangerosité pour l'environnement (à l'image du système adopté par le *Stockholm county council*)

Médicaments verts

- Envisager pour les « médicaments verts » des mesures incitatives telles un allongement de la durée de la protection du brevet ou des exigences moindres pour les essais d'écotoxicologie
- Favoriser la recherche en faveur de procédé de synthèse écologique de « médicaments verts »
- qui se dégradent après usage

Déchets de médicaments à la maison

- Harmoniser les règles au sein de l'Union européenne pour l'élimination des médicaments non usagés ; la reprise doit être toujours assurée par la pharmacie ; les médicaments doivent porter la mention « retour en pharmacie du médicament non usagé »
- Les médicaments non usagés doivent toujours être incinérés
- L'information sur la récupération des médicaments doit être assurée par les médias tels internet et la télévision

Epuration des eaux résiduaires

- Envisager des procédés d'épuration performants des eaux résiduaires (charbon actif, oxydation poussée, UV) afin d'éliminer les restes inévitables de médicaments et les métabolites

Disponibilité des données et évaluation

- Exiger plus de données afin de connaître les effets – notamment sur le long terme – et le devenir des médicaments dans le milieu aquatique
- Rassembler et rendre accessibles dans un portail internet les données non protégées de la recherche et des dossiers d'AMM
- Prioriser l'évaluation des médicaments susceptibles d'avoir des effets graves sur l'environnement (tels les antibiotiques)
- Sélectionner une expérimentation et une évaluation adaptées des substances et ajouter de nouveaux paramètres d'estimation de leur écotoxicité
- Intégrer dans la pharmacovigilance la compréhension et la prévention des effets néfastes sur l'environnement
- Intégrer dans l'évaluation du risque environnemental du médicament à usage humain les autres molécules à effet similaire présentes dans le milieu récepteur

- Établir une surveillance post-autorisation des effets du médicament dans les eaux superficielles, souterraines et de consommation, ainsi que dans les organismes vivants
- Des données sur le devenir des molécules de médicament dans les boues d'épuration sont nécessaires pour distinguer leurs dégradation et élimination
- Pour améliorer l'éco-classification et l'évaluation du risque, les autorités doivent fournir l'accès aux données confidentielles obtenues pendant l'autorisation
- Étudier la résistance des médicaments aux microorganismes

* * * * *

Ressources, territoires, habitats et logement
Énergies et climat Développement durable
Prévention des risques Infrastructures, transports et mer

**Présent
pour
l'avenir**

Conseil général de l'Environnement
et du Développement durable

7^e section – secrétariat général

bureau Rapports et Documentation

Tour Pascal B - 92055 La Défense cedex

Tél. (33) 01 40 81 68 12/45