



RAPPORT

de l'Académie nationale de Pharmacie

« *Médicaments et environnement* »

Mars 2019

adopté par le Conseil d'Administration du 10 avril 2019

SOMMAIRE

<i>Table des illustrations</i>	5
<i>Liste des abréviations</i>	7
<i>Glossaire</i>	9
<i>Approche méthodologique</i>	10
<i>Introduction</i>	11
<i>1. La consommation de médicaments dans le monde et en France</i>	13
<i>1.1. La consommation mondiale</i>	13
<i>1.1.1. Les médicaments à usage humain</i>	13
<i>1.1.2. Les médicaments à usage vétérinaire</i>	14
<i>1.2. La consommation en France</i>	16
<i>1.2.1. Les médicaments à usage humain</i>	16
<i>1.2.2. Les médicaments à usage vétérinaire</i>	17
<i>2. Le cycle de vie des médicaments</i>	20
<i>2.1. Conception, production, distribution des principes actifs</i>	20
<i>2.2. Usage en médecine humaine et vétérinaire et rejets dans l'environnement</i>	21
<i>2.3. Devenir dans l'environnement des résidus de médicaments</i>	23
<i>2.4. Les déchets d'activités de soins</i>	23
<i>3. Évolution des capacités d'analyse et hiérarchisation des résidus de médicaments pour leur suivi dans l'environnement</i>	24
<i>3.1. Les progrès de l'analyse physico-chimique</i>	24
<i>3.2. Substances concernées et priorisation</i>	25
<i>4. Le constat de la contamination environnementale</i>	26
<i>4.1. Contamination des milieux aquatiques</i>	26
<i>4.1.1. Les eaux usées et efficacité des stations d'épuration des eaux usées (STEU)</i>	26
<i>4.1.2. Les eaux de surface</i>	27
<i>4.1.3. Les eaux souterraines</i>	28
<i>4.1.4. Les eaux côtières</i>	28
<i>4.2. Les eaux de consommation humaine</i>	29
<i>4.2.1. Les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH) distribuées en réseau public</i>	29
<i>4.2.2. Les eaux embouteillées</i>	29
<i>4.3. Résidus solides, liquides d'origine agricole et domestique, produits d'épandages des sols</i>	30
<i>4.4. Le Biote</i>	31

<i>5. L'évaluation des risques liés à la présence de résidus de médicaments dans les eaux</i>	32
<i>5.1. Écotoxicité</i>	33
<i>5.2. Démarche d'évaluation des risques pour l'environnement</i>	35
<i>5.2.1. Pour les médicaments à usage humain</i>	35
<i>5.2.2. Pour les médicaments à usage vétérinaire</i>	36
<i>5.2.3. Démarches d'évaluation des risques hors cadres réglementaires</i>	36
<i>5.3. Démarche d'évaluation des risques sanitaires</i>	37
<i>6. Gestion</i>	39
<i>6.1. Contextes réglementaires</i>	39
<i>6.1.1. Contexte législatif et obligations réglementaires pour les demandes d'Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments (AMM)</i>	39
<i>6.1.1.1 Réglementation relative à l'AMM des médicaments à usage humain</i>	39
- Dans l'Union européenne.....	39
- Aux États-Unis.....	39
- Dans les autres pays.....	40
<i>6.1.1.2 Réglementation relative à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments vétérinaires</i>	40
- Dans l'Union européenne.....	40
- Aux États-Unis.....	41
- Dans les autres pays.....	41
<i>6.1.2. Réglementation relative aux milieux aquatiques</i>	41
- Dans l'union européenne.....	41
- En France.....	42
<i>6.2. Autres actions de gestion</i>	43
<i>6.2.1. L'industrie pharmaceutique</i>	44
<i>6.2.2. Actions vers les prescripteurs et les patients</i>	45
<i>6.2.3. Actions suivant la prescription, la délivrance et l'usage</i>	45
- Médicaments Non Utilisés (MNU) et Cyclamed.....	45
- Déchet d'Activités de Soins à Risques Infectieux (DASRI) - DASTRI.....	46
- Déchets hospitaliers.....	46
- Gestion des médicaments vétérinaires non utilisés.....	47
<i>6.2.4. Actions suite aux rejets dans les eaux usées</i>	47
<i>6.2.5. Surveillance post AMM des médicaments vétérinaires et problèmes environnementaux</i>	47
<i>RECOMMANDATIONS DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE</i>	48
<i>Bibliographie</i>	50

TABLE DES ILLUSTRATIONS

<i>Tableau I : Répartition géographique de la vente des médicaments à usage humain dans le monde en 2016 et projection pour 2021 exprimées en milliards de dollars (QuintilesIMS, 2016).</i>	13
<i>Tableau II : Perspectives des principales classes thérapeutiques en termes de dépenses (exprimées en milliards de dollars) et de taux de croissance (Quintiles IMS, 2016).</i>	14
<i>Tableau III : Classement des douze molécules actives délivrées en ville et en France, en 2013, en valeur et en quantité (ANSM, 2014).</i>	17
<i>Tableau IV : Répartition des ventes en 2017 (en tonnage de matière active d'antibiotiques à usage vétérinaire) par famille d'antibiotiques et par voie d'administration (ANSES 2018a).</i>	18
<i>Tableau V : Synthèse des ERS menées par l'Anses sur des résidus de médicaments dans les EDCH</i>	38
<i>Figure 1 : Évolution des ventes globales agrégées et des ventes individualisées de céphalosporines de troisième et quatrième générations, fluoroquinolones et polymyxines, pour 25 pays de l'UE / EEE de 2011 à 2016 en thérapeutique vétérinaire – (EMA, 2018a) (PCU = unité de correction de population tenant compte du cheptel et de la masse des animaux traités).</i>	15
<i>Figure 2 : Répartition spatiale des ventes globales de tous les antibiotiques destinés aux animaux producteurs d'aliments, en mg / PCU, pour 30 pays en 2016 (EMA, 2018a).</i>	15
<i>Figure 3 : Évolution du chiffre d'affaires des médicaments de 1990 à 2017 en France en prix fabricant HT, en millions d'euros (LEEM, 2018).</i>	16
<i>Figure 4 : Répartition du chiffre d'affaires des médicaments à usage vétérinaire par classes thérapeutiques (SIMV, 2015).</i>	18
<i>Figure 5 : Schéma de circulation de médicaments et de leurs résidus dans l'environnement (crédit Y. LÉVI).</i>	20
<i>Figure 6 : Voies du métabolisme hépatique de la carbamazépine et de l'oxcarbazépine (Breton et al., 2005).</i> ..	22
<i>Figure 7 : Exemple d'abattelements de 46 résidus de médicaments dans une station de traitement des eaux usées à Lausanne (Margot et al., 2011).</i>	26
<i>Figure 8 : Un exemple de concentrations en RdM dans les milieux aquatiques. Pour chaque molécule figurent les évolutions de concentrations des effluents hospitaliers (à gauche) aux eaux potables (à droite)(Bailly, 2013).</i>	30
<i>Figure 9 : Valeurs minimales, médianes (points) et maximales des PNEC issues de la littérature pour des PA de médicaments. (Destrieux, 2018).</i>	33
<i>Figure 10 : Concentrations toxiques (mg/L) dans des cas de toxicité aiguë (à gauche, EC10, EC50, IC10, IC50, LC50) ou chronique (à droite, NOEC, LOEC) pour une large diversité de PA de médicaments et d'organismes (crustacés, bactéries, poissons, algues, cyanobactéries et autres classes d'organismes) sur la base de 98 articles scientifiques publiés de 1993 à 2018. À droite figurent les PNEC calculés par les auteurs. (Desbiolles et al., 2018).</i>	34

Figure 11 : Démarche d'évaluation des risques pour l'environnement des médicaments à usage humain (d'après Casellas et Levi, 2018). 35

Figure 12 : Schéma de la démarche de fixation de la valeur guide adoptée par l'Anses pour les résidus de médicaments dans les EDCH (Anses 2013). VTR : valeur toxicologique de référence, TTC : seuil de préoccupation toxicologique (Threshold of Toxicological Concern). 37

Figure 13 : Les principales actions proposées lors de la consultation publique européenne 2018 (suite au rapport Deloitte Sustainability, 2017). 44

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADEME : Agence de l'Environnement et de la Maîtrise de l'Énergie
ALEA : Animal Level of Exposure to Antimicrobials
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANMV : Agence nationale du médicament vétérinaire
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
BLSE : Béta-lactamase à spectre élargi
CA : Chiffre d'affaires
CE : Commission européenne
CEP : Comité d'experts national de priorisation
CL-SM/SM : Chromatographie en phase liquide couplée à une détection par spectrométrie de masse en tandem
CIP : Code Identifiant de Présentation
CSP : Code de la santé publique
CPAM : Caisse Primaire d'Assurance Maladie
CSAPA : Centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie
DAS : Déchets d'activités de soins
DASRI : Déchets d'activités de soins à risques infectieux
DASTRI : Eco organisme national qui collecte et traite les DASRI perforants de 2 catégories de bénéficiaires : les patients en auto-traitement et les utilisateurs d'autotests de diagnostic des maladies infectieuses transmissibles
DCE : Directive Cadre sur l'Eau
DDJ : Dose définie journalière
DGS : Direction Générale de la Santé
DOM : Département d'Outre-Mer
EDCH : Eaux destinées à la consommation humaine
EA : Environmental assessment
EM : États membres
EMA : Agence européenne des médicaments (antérieurement EMEA)
ERA : Environmental risk assessment (Évaluation du risque pour l'environnement)
EQRS : Évaluation quantitative des risques sanitaires
ERS : Évaluation des risques sanitaires
EM : États membres de l'union européenne
FDA : Food and Drug Administration (USA)
ICP-MS : Inductively coupled plasma-mass spectrometry
ICRAPHE : International Conférence sur les risques liés aux résidus de médicaments dans l'environnement (*International conference on risk assessment of pharmaceuticals in the environment*)
IMI : Innovative Medicines Initiative
INERIS : Institut National de l'Environnement industriel et des RISques
Kd : Coefficient de partage eau sol
Kow : Coefficient de partage octanol eau
LBM : Laboratoire de biologie médicale
LEEM : Syndicat professionnel « LÉs Entreprises du Médicament »
LHN : Laboratoire d'Hydrologie de Nancy
LNE : Laboratoire national de métrologie et d'essais
MAFOR : matières fertilisantes d'origine résiduaire
MEC : Mesured Environmental Concentration
MNU : Médicaments non utilisés
MS : matières sèches
NQE : Normes de qualité environnementales
OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Économique

OGM : Organismes Génétiquement Modifiés
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OTC : Médicaments d'automédication en vente libre « Over the counter »
PA : Principe actif des médicaments
PBT : Substances persistantes bioaccumulables et toxiques
PEC : Predicted environmental concentration ou seuil de concentration environnementale prédite
PCU : Population collection unit
PDC : Point de collecte
PNEC : Predicted No Effect Concentration
PUI : Pharmacie à usage intérieur
POD : Portable storage unit
RdM : Résidus de médicaments
SIMV : Syndicat de l'industrie du médicament et réactif vétérinaires
SPE : Extraction en phase solide
STEU : Station d'épuration des eaux usées
TTC : Threshold of Toxicological Concern ou Seuil de préoccupation toxicologique
USEPA : United States environmental protection agency
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
VTR : Valeur toxicologique de référence

GLOSSAIRE

Médicaments : (Article L5111-1 du Code de la santé publique (CSP)) Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'Homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

Principe actif (PA) : composant pharmacologiquement actif d'un médicament qui lui confère sa capacité et sa spécificité pour traiter ou prévenir une maladie.

Métabolites : molécules issues du métabolisme des médicaments dans un organisme vivant (Homme, animal, bactéries...). Dans ce document, ce terme sera utilisé pour définir les molécules issues du métabolisme humain ou animal au cours de l'usage thérapeutique.

Produit de transformation : espèce chimique issue de la transformation du médicament ou de ses métabolites par des réactions physico-chimiques non biologiques (photo-transformation, chimio-transformation ...).

Résidus de médicaments (RdM) : ensemble des molécules (molécules parents, métabolites et produits de transformation) issues de la production, de l'usage thérapeutique ou de l'élimination des médicaments destinés à un usage thérapeutique humain ou animal.

Déchets d'Activités de Soins (DAS) : (Article R 1335-1 du CSP). Déchets issus des activités de diagnostic, de suivi et de traitement préventif, curatif ou palliatif, dans les domaines de la médecine humaine et vétérinaire.

APPROCHE MÉTHODOLOGIQUE

Le présent document actualise le rapport « *Médicaments et environnement* » publié par l'Académie nationale de Pharmacie en 2008. Il a été construit à partir d'une analyse rigoureuse des textes réglementaires, études, publications, recommandations d'experts, de sociétés savantes et des autorités de santé environnementales. Il a intégré les informations issues de la première conférence internationale sur les risques liés aux résidus de médicaments dans l'environnement (1st International conference on risk assessment of pharmaceuticals in the environment – ICRAPHE) organisée les 12 et 13 septembre 2016 par l'Académie nationale de Pharmacie. Des personnalités ont également été auditionnées :

- Agence française pour la biodiversité (Pierre-François STAUB) ;
- Anses, (Morgane BACHELOT, Direction de l'évaluation des risques, Unité d'évaluation des risques liés à l'eau) ;
- INERIS, (Valéria DULIO, membre du réseau NORMAN) ;
- LEEM, (Anne CARPENTIER, Directrice des Affaires Pharmaceutiques et Thomas KOUAME AKA, chargé de mission RSE) ;
- SANOFI, (Romain JOURNEL, en charge des questions de médicaments et environnement) ;
- SIMV, (Claire BRUGEROLLES).

Le groupe de travail s'est attaché à rédiger une synthèse des données disponibles afin d'identifier les évolutions en cours. Il a sollicité le support actif de collègues membres des Académies Vétérinaire de France et d'Agriculture de France pour les aspects concernant les médicaments vétérinaires. Le groupe de travail, animé par Hélène FENET et Jean-Ulrich MULLOT, était composé de :

Pour l'Académie nationale de Pharmacie

- Agnès ARTIGES ;
- Hélène FENET ;
- Véronique LAMARQUE-GARNIER ;
- Yves LÉVI ;
- Isabelle MOMAS ;
- Jean-Ulrich MULLOT.

Pour les aspects vétérinaires

- Arlette LAVAL (Académie d'Agriculture de France) ;
- Jean-François ROUSSELOT (Académie Vétérinaire de France) ;

Le projet de rapport a ensuite été examiné par les membres de la 6^e section « Santé environnementale » puis soumis à l'appréciation des cinq autres sections de l'Académie nationale de Pharmacie.

De cette consultation, une version corrigée a été établie et complétée par des recommandations qui ont fait l'objet d'une approbation par le Conseil d'Administration de l'Académie nationale de Pharmacie le 10 avril 2019.

INTRODUCTION

L'Académie nationale de Pharmacie, institution placée sous la protection du Président de la République, travaille aux progrès des sciences et des techniques sur des sujets touchant aux divers domaines de la Pharmacie et a toujours joué un rôle dans la diffusion des données scientifiques et dans la réflexion sur les grands problèmes de Santé Publique. Étant représentative de toute la diversité des activités pharmaceutiques, elle se doit de réaliser la synthèse des connaissances et des interrogations relatives aux problématiques liées aux médicaments et à l'art pharmaceutique et de proposer des recommandations aux Ministères concernés.

Elle est donc particulièrement attentive aux préoccupations croissantes relatives aux relations entre l'environnement et la santé. Elle s'est dotée d'une commission « Santé – Environnement », dès 1996, qui a conduit à créer une 6^e section spécialisée en santé environnementale en 2017. Le problème des résidus de médicaments (RdM) dans l'environnement ayant émergé depuis les années 2000, l'Académie a publié le premier rapport sur le sujet en 2008 (AnP, 2008) synthétisant les connaissances sur la nature des dangers, les effets associés, les risques d'exposition, les évaluations de risque et les mesures de gestion.

L'Académie a organisé, en septembre 2016 à Paris, la première conférence internationale sur l'évaluation des risques sanitaires et environnementaux liés aux résidus de médicaments dans l'environnement (International conference on risk assessment of pharmaceuticals in the environment - ICRAPHE). Cette conférence a été organisée sous le haut patronage et avec le soutien des ministres en charge de l'environnement et de la santé.

Les médicaments sont essentiels et plus de 3 000 principes actifs (PA) sont disponibles pour la prise en charge de la santé des populations humaines et animales à travers le monde. Ces PA, de nature très variée, issus pour beaucoup de la synthèse chimique, sont produits à plus de 100 000 tonnes par an. Cette production, en rapport avec leurs usages, conduit logiquement, comme pour toutes les autres molécules d'usages massifs et courants, à leur présence dans l'environnement avec des concentrations du même ordre de grandeur que celles d'autres micropolluants comme les produits phytosanitaires. Les PA de médicaments sont conçus pour induire un effet biologique favorable à la santé de l'organisme animal ou humain. Ils sont mis sur le marché en raison de leurs effets biologiques intrinsèques et les résidus dispersés dans l'environnement portent potentiellement ces mêmes effets. Après avoir exercé leurs effets thérapeutiques envers l'Homme ou l'animal, les PA sont éliminés par les organismes en étant plus ou moins transformés par métabolisation.

Suite à la prise de conscience de la présence de RdM dans le milieu aquatique à la fin des années 1980, le nombre de publications scientifiques sur l'occurrence des RdM dans l'environnement a augmenté de façon très importante (Daughton, 2016). Des campagnes nationales d'analyses ont été conduites dans différents pays complétant cette connaissance sur la présence des RdM dans l'environnement. Il est aujourd'hui démontré et admis par la communauté scientifique, comme par de nombreux gestionnaires et législateurs que les RdM sont présents dans les différents milieux : eaux usées, eaux de surface, eaux côtières, eaux souterraines, certaines eaux destinées à la consommation humaine, boues des stations d'épuration et sols. Les RdM sont ainsi reconnus et intégrés dans la très vaste famille des micropolluants organiques des milieux aquatiques, comme le sont depuis longtemps les pesticides, les plastifiants, les retardateurs de flamme, les hydrocarbures et autres polluants. Ces éléments ont conduit la France à structurer le premier plan national sur le sujet puis à l'introduire dans son dernier Plan « micropolluants » (Meem, 2016).

Parallèlement à ces travaux et à cette prise de conscience, le contexte réglementaire a évolué. D'une part, la préoccupation environnementale a conduit à l'introduction, au niveau de l'Union européenne, en 2006, d'un volet « Évaluation du risque pour l'Environnement » (ERA) dans les dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des nouveaux médicaments à usage humain évalués par l'Agence européenne des médicaments (EMA). Cette ERA existait déjà à cette date pour les médicaments à usage vétérinaire. D'autre part, la préoccupation de la préservation de la qualité des milieux aquatiques dans le cadre de la Directive Cadre sur l'Eau a conduit à l'introduction de molécules à usage de médicaments dans une liste de vigilance. Aujourd'hui, en France, une dizaine de ces molécules figurent dans la liste des molécules pertinentes à surveiller dans les plans de suivis des milieux aquatiques. Cette évolution sera présentée dans ce document.

La dispersion des RdM est une préoccupation environnementale et sanitaire mondiale. Dans un contexte de pression démographique urbaine, de vieillissement de la population, avec augmentation de la prise en charge de la morbidité associée, y compris au domicile des patients, cette pression anthropique sur l'environnement est en accroissement. De plus, dans un contexte de changement climatique, de la modification de la disponibilité de la ressource en eau, de la modification de l'usage de l'eau avec notamment la réutilisation croissante des eaux usées, cette pression anthropique va évoluer, la transformation et la disponibilité des RdM dans l'environnement vont changer nécessitant la mise en place d'actions adaptées de gestion reposant sur des progrès scientifiques, technologiques et sociologiques.

Dans ce rapport, seule la problématique de la contamination chronique des milieux (eau, sols, air) par les RdM est présentée, l'eau étant le vecteur majeur de cette contamination. Les rejets accidentels des sites de production ne sont pas détaillés.

Différentes actions ont été proposées, discutées, mises en œuvre pour limiter cette contamination de l'environnement. La maîtrise des sites de production, la gestion des médicaments non utilisés, l'amélioration des performances des stations d'épuration des eaux usées (STEU), la prise en charge spécifique des établissements hospitaliers, la proposition d'un indice suédois de classement des substances actives en fonction de leur impact pour l'environnement sont autant d'exemples d'actions de gestions préventives ou curatives qui seront discutées dans ce document.

Il convient de noter que, lorsque des actions sont mises en œuvre pour limiter les rejets, il est fondamental que l'aspect environnemental ne soit pas traité de façon isolée des règles de prises en charge sanitaire des populations et que les mesures de gestion ne puissent en aucun cas nuire à la santé publique. Ceci concerne les prescriptions adaptées des médicaments tant pour les usages humains que vétérinaires.

Devant l'ampleur des préoccupations mondiales, l'évolution du contexte et des problématiques, l'Académie nationale de Pharmacie a souhaité actualiser son rapport de 2008, et proposer de nouvelles recommandations.

Le présent rapport a pour objectif de rappeler les sources de contamination de l'environnement par les résidus de médicaments incluant les métabolites et les produits de transformation, de présenter brièvement un état des lieux des connaissances acquises ces dernières années (occurrence, écotoxicité...), de montrer l'évolution des obligations réglementaires et de décrire les actions de gestions proposées, tout en les discutant, afin de proposer des recommandations en accord avec les enjeux environnementaux et sanitaires associés à cette problématique. Les produits d'hygiène corporelle et dispositifs médicaux n'entrent pas dans le cadre de ce rapport.

* * *
*

1. LA CONSOMMATION DE MÉDICAMENTS DANS LE MONDE ET EN FRANCE

L'accès aux données de consommation de médicaments est souvent insatisfaisant pour les études car les données publiées sont:

- globales pour un pays ou une région et les informations locales souvent inconnues ou peu accessibles ;
- financières (chiffre d'affaires, part de marché) et ne fournissent pas les masses de principe actif ;
- anciennes et non actualisées.

Cependant, plusieurs pays autorisent désormais l'accès public aux données de consommation apparente ou réelle des médicaments humains. Au niveau européen, dans le cadre d'*Innovative Medicines Initiative* (IMI), le programme de recherche PROTECT (*Pharmaco epidemiological Research on Outcomes of Therapeutics by a European Consortium*) a permis de dresser un état des lieux des bases de données de consommation de médicaments en Europe, à partir des données actualisées en février 2015 (Protect, 2019). La comparaison entre les pays reste néanmoins difficile car les sources ne sont pas identiques entre les médicaments à prescription médicale obligatoire, à prescription facultative, les molécules en vente libre (OTC), les médicaments dispensés en officine, les médicaments dispensés à l'hôpital...

Le rapport présente les synthèses disponibles au moment de la rédaction dans les limites des données accessibles.

1.1. La consommation mondiale

1.1.1. Les médicaments à usage humain

Alors que l'Europe, l'Amérique du Nord et le Japon représentaient environ 80 % du marché mondial pour moins de 15 % de la population en 2006, cette part est réduite à près de 65 % en 2011.

Récemment, la Chine a pris la deuxième place derrière les États-Unis. Les projections pour 2021 indiquent que le trio de tête des pays consommateurs de médicaments à usage humain serait identique : les États-Unis, la Chine et le Japon. L'Allemagne serait le premier pays européen (Tableau I).

En 2016, les médicaments les plus vendus, en chiffre d'affaires, concernent le traitement du cancer, des maladies cardio-vasculaires, de la douleur et du diabète. Les 10 premières familles d'indications représentent 50 % des dépenses mondiales totales et illustrent les pathologies les plus fréquentes des pays industrialisés (Tableau II).

Tableau I : Répartition géographique de la vente des médicaments à usage humain dans le monde en 2016 et projection pour 2021 exprimées en milliards de dollars (Quintiles IMS, 2016).

	Année 2016 en milliards US \$	Année 2021 en milliards US \$ (Projections)
MONDE	1104,6	1455 – 1485
AMÉRIQUE du NORD	481,0	671 - 706
USA	461,7	645-675
Canada	19,3	27-31
EUROPE	151,8	170 - 200
Allemagne	43,1	49-59
France	32,1	33-37
Royaume Uni	27,0	34-38
Italie	28,8	34-38
Espagne	20,7	23-27
CHINE	116,7	140-170
JAPON	90,1	90-94
BRÉSIL	26,9	32-36
RUSSIE	11,6	14-18
INDE	17,4	26-30

Tableau II : Perspectives des principales classes thérapeutiques en termes de dépenses (exprimées en milliards de dollars) et de taux de croissance (Quintiles IMS, 2016).

Famille de pathologies	Dépenses 2016	Taux de croissance annuel moyen 2011-2016	Dépenses 2021	Taux de croissance annuel moyen 2016-2021
Oncologie	75,3	10,9 %	120-135	9-12 %
Diabète	66,2	16,4 %	95-110	8-11 %
Auto-immunité	45,1	18,2 %	75-90	11-14 %
Douleur	67,9	7,1 %	75-90	2-5 %
Cardiovasculaire	70,5	-2,5 %	70-80	0-3 %
Respiratoire	54,4	3,4 %	60-70	2-5 %
Antibiotiques et vaccins	54,4	2,5 %	60-70	2-5 %
Santé mentale	36,8	-5,0 %	35-40	(-1)-2 %
VIH	24,6	11,5 %	35-40	6-9 %
Antiviraux hors VIH	33,2	38,1 %	35-40	0-3 %
Autres	230,2	5,5 %	360-415	4-7 %

Les antibiotiques représentent une classe de médicaments d'intérêt particulièrement surveillée au niveau mondial. En 2016, 29 pays de l'espace économique européen publiaient des données de consommation d'antibiotiques par les officines et 23 pays au sein des hôpitaux, accessibles sur le site internet du Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC Europa, 2018). Pour l'année 2016, la consommation en médicaments de la classe ATC J01 (antibactériens à usage systémique) à partir des données de vente et/ou de remboursement en officine s'élevait à 21,9 doses définies journalières (DDJ) pour 1000 habitants, s'étendant de 10,4 aux Pays-Bas à 36,3 en Grèce. La consommation dans les hôpitaux se situait en moyenne à 2 DDJ pour 1000 habitants, de 1,0 aux Pays-Bas à 2,9 à Malte.

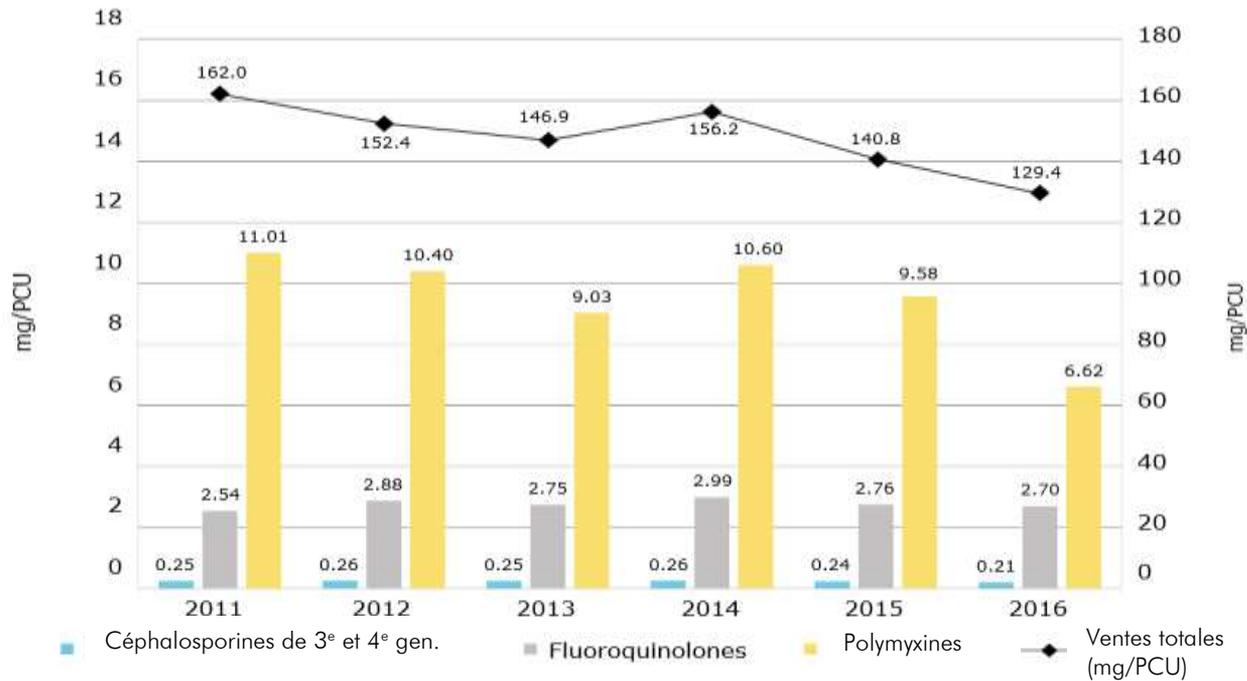
Selon l'OCDE, la consommation humaine d'antibiotiques au niveau mondial était relativement stable pour la période 2005-2014 avec une consommation moyenne de 20,5 DDJ/1000 habitants. En 2014, les antibiotiques représentaient environ 3 %, en chiffres d'affaires, des médicaments humains (OCDE, 2016)

1.1.2. Les médicaments à usage vétérinaire

L'utilisation de médicaments à usage vétérinaire fait également l'objet de peu de publications quantitatives, essentiellement limitées à la famille des anti-infectieux.

À l'échelle mondiale, Van Boeckel *et al.* (2015) fournissent de précieuses indications sur les tonnages d'antibiotiques utilisés pour l'élevage d'animaux à des fins alimentaires (pratique interdite en Europe en 2006) : en 2010, les auteurs ont estimé que 63 151 tonnes d'antibiotiques avaient été utilisées, avec une projection à 105 596 tonnes pour l'année 2030 ; 66 % de cette augmentation étant la résultante de l'augmentation du cheptel à traiter pour répondre à l'augmentation des besoins alimentaires mondiaux. La Chine contribuait, en 2010, à 23 % de cette consommation totale, suivie par les États-Unis (13 %), le Brésil (9 %), l'Inde (3 %).

En 2009, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a initié le projet ESVAC (*European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption*) à la demande de la Commission Européenne (CE). Il s'agit d'une approche harmonisée de recueil d'analyse et de publication des données d'utilisation des antibiotiques chez les animaux au niveau de l'espace économique européen. Un rapport est publié chaque année. Le dernier rapport accessible, publié en octobre 2018 et concernant les données 2016, porte sur la consommation dans 30 pays. Pour les 25 pays pour lesquels une information est disponible de 2011 à 2016, une baisse des ventes (en mg vendu par PCU (population correction unit), une unité tenant compte du cheptel et de la masse des animaux traités) de 20,1 % est observée (Figure 1). Cette baisse est essentiellement due à celles observées dans les pays les plus consommateurs (EMA, 2018a).



Allemagne, Autriche, Belgique, Bulgarie, Chypre, Danemark, Espagne, Estonie, Finlande, France, Grande Bretagne, Hongrie, Irlande, Islande, Italie, Lettonie, Lituanie, Pays Bas, Norvège, Pologne, Portugal, République tchèque, Slovaquie, Slovénie, Suède.

Figure 1 : Évolution des ventes globales agrégées et des ventes individualisées de céphalosporines de troisième et quatrième générations, fluoroquinolones et polymyxines, pour 25 pays de l'UE / EEE de 2011 à 2016 en thérapie vétérinaire – (EMA, 2018a) (PCU = unité de correction de population tenant compte du cheptel et de la masse des animaux traités).

Globalement, les consommations les plus modérées se trouvent dans les pays du nord et les plus élevées dans les pays du sud de l'Europe (Figure 2). Ces résultats doivent néanmoins être examinés avec précaution compte tenu de différences importantes entre les États-membres dans les sources de données, du changement dans les systèmes nationaux de collecte de données au cours de la période, de l'utilisation variable des anti-infectieux entre les espèces animales ainsi que de la nature du système d'élevage.

Au-delà des antibiotiques, les ventes les plus importantes en Europe concernent les parasitocides et les vaccins (Deloitte *et al.*, 2016).



Figure 2 : Répartition spatiale des ventes globales de tous les antibiotiques destinés aux animaux producteurs d'aliments, en mg / PCU, pour 30 pays en 2016 (EMA, 2018a).

1.2. La consommation en France

1.2.1. Les médicaments à usage humain

Les données sont incomplètes et concernent les chiffres d'affaires plutôt que des masses de principes actifs fabriqués ou utilisés en France. Les données présentées dans la Figure 3, publiées par le syndicat professionnel « Les entreprises du médicament » (LEEM, 2018), correspondent à l'évolution des chiffres d'affaires entre 1990 et 2017.

En France métropolitaine, le chiffre d'affaires des médicaments commercialisés « en ville » s'élevait en 2017, à 20,3 milliards d'euros (en prix fabricant hors taxes).

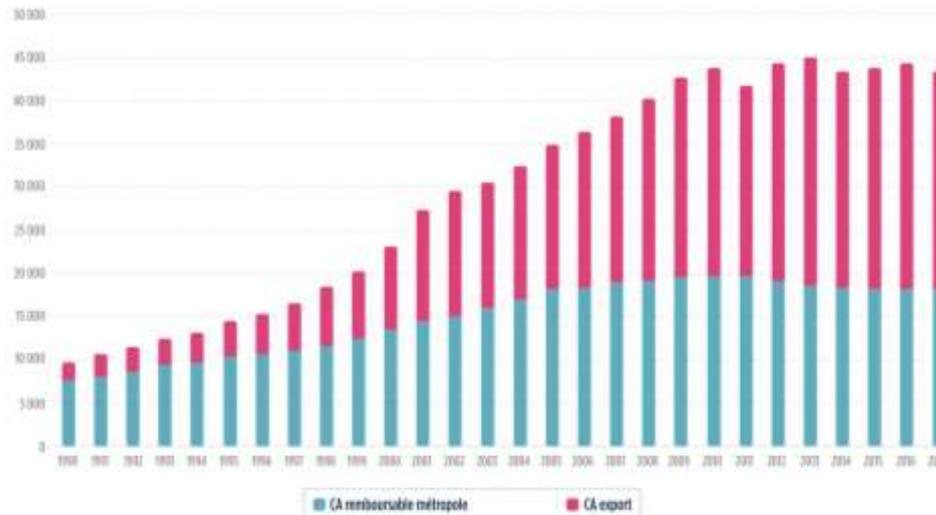


Figure 3 : Évolution du chiffre d'affaires des médicaments de 1990 à 2017 en France en prix fabricant HT, en millions d'euros (LEEM, 2018).

En 2013, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a estimé que le marché français dépassait 26,8 milliards d'euros (en prix fabricant) qui se décomposaient entre :

- les ventes aux officines : 20,6 milliards d'euros ;
- les ventes aux hôpitaux : 6,2 milliards d'euros.

Toujours selon l'ANSM (2014), 2 800 molécules actives différentes auraient été commercialisées en 2013, correspondant à plus de 11 000 spécialités. Un peu moins de 3,1 milliards de boîtes étaient commercialisées, soit en moyenne 48 boîtes de médicaments par Français par an. En ville, ce sont les spécialités soumises à prescription obligatoire qui étaient les plus vendues avec plus de 84 % du chiffre d'affaires et plus de 54 % des quantités vendues.

Afin d'illustrer les différences entre les statistiques « en quantités » et les statistiques « en valeur », le tableau III présente les 12 principes actifs les plus vendus en ville en France, en 2013.

Dans ce tableau, la variable « quantité » désigne le nombre de boîtes vendues et donc indirectement la masse de principe actif mise sur le marché. Il est possible de constater que, si le paracétamol apparaît en première ligne des deux classements, l'ibuprofène par exemple, deuxième en quantité, ne figure pas dans la liste des 30 premières molécules exprimées « en valeur ». Les 12 premières molécules « en quantité » représentent 30 % des masses vendues en France alors que les 12 premières « en valeur » ne représentent que 15,1 % du total. Dans le premier cas, les antalgiques/analgésiques dont le paracétamol, seul ou associé, l'ibuprofène et le tramadol sont très représentés. Dans le second cas, le tableau est plus contrasté avec toujours à la première place le paracétamol, mais aussi deux hypolipémiants, deux immunosuppresseurs et deux médicaments de traitement des syndromes obstructifs des voies aériennes.

Tableau III : Classement des douze molécules actives délivrées en ville et en France, en 2013, en valeur et en quantité (ANSM, 2014).

Rang	En valeur	En quantité (en nombre de boîtes vendues)
1	Paracétamol	Paracétamol
2	Ranibizumab	Ibuprofène
3	Adalimumab	Codéine en association
4	Rosuvastatine	Tramadol en association
5	Salmétérol et autres médicaments	Amoxicilline
6	Etanercept	Cholécalférol
7	Formotérol et autres médicaments	Acide acétylsalicylique
8	Insuline glargine	Lévothyroxine sodique
9	Imatinib	Phloroglucinol
10	Simvastatine et ézétimibe	Paracétamol en association
11	Clopidogrel	Metformine
12	Interferon β -1a	Diclofénac

Pour la classe des antibiotiques, il a été vendu en France en 2016, 786 tonnes, avec plus de 90 % utilisés en médecine de ville (30,3 doses/1000 habitants/jour) et 7 % à l'hôpital (environ 2,2 doses/1 000 habitants/jour pour l'ensemble des établissements de santé français, publics et privés). Au total, en 2015, la France se situait, en thérapeutique humaine, au 4^e rang européen des plus gros pays consommateurs d'antibiotiques (ANSES, 2017a)

Jusqu'à ces dernières années, les données de vente n'étaient pas publiques, mais seulement commercialisées par des entreprises spécialisées. Désormais, pratiquement tous les pays européens ont développé un libre accès aux données de consommation en nombre de boîtes vendues ou en DDJ, en ville et à l'hôpital, comme en France avec Medic'AM (Assurance maladie, 2018). L'assurance maladie donne accès aux données sur les médicaments remboursés par l'ensemble des régimes, annuellement depuis 2012, puis mensuellement depuis 2015, sous forme de dossiers de tableur téléchargeables. Ces données Medic'AM indiquent, pour chaque médicament, le nombre de boîtes remboursées et le montant remboursé des prescriptions en ville et à l'hôpital en France métropolitaine. Ces données brutes, bien qu'incomplètes car ne concernant que les médicaments prescrits, représentent une source importante d'information mais nécessitent un long traitement pour obtenir des données en masses. En effet, les données sont triées par code CIP et exprimées en nombre de boîtes. Pour chaque code CIP il convient d'identifier le nombre d'unités contenues et la quantité de principe actif pour chaque unité.

Besse (2010) a appliqué un mode de calcul comparable à celui décrit ci-avant à partir de deux sources de données : celles publiées par l'ANSM et celles de la CPAM (base de données Medic'AM). Ce travail illustre les possibilités de traitement des données disponibles. Malgré la différence d'origine de ces données, ce travail mettait en exergue la corrélation des résultats pondéraux obtenus. Par exemple, pour le paracétamol, molécule largement dispensée hors prescription, la base de données Medic'AM indiquait pour l'année 2004 une consommation de 3300 tonnes environ alors que, pour la même année, l'exploitation des données de l'ANSM (ex Afssaps) (2011) autorise une estimation de l'ordre de 2300 tonnes. Pour le tamoxifène, molécule exclusivement dispensée sur ordonnance, la base de données Medic'AM indiquait pour l'année 2008 une consommation de 377 kg, identique à celle issue de l'exploitation des données de Afssaps (2011).

1.2.2. Les médicaments à usage vétérinaire

Pour l'ensemble des classes thérapeutiques utilisées en médecine vétérinaire, en 2015, les vaccins arrivaient en première place en part de marchés, suivis de la classe des insecticides/endoparasitocides, puis des antibiotiques, des antiparasitaires internes et des produits topiques (Figure 4).

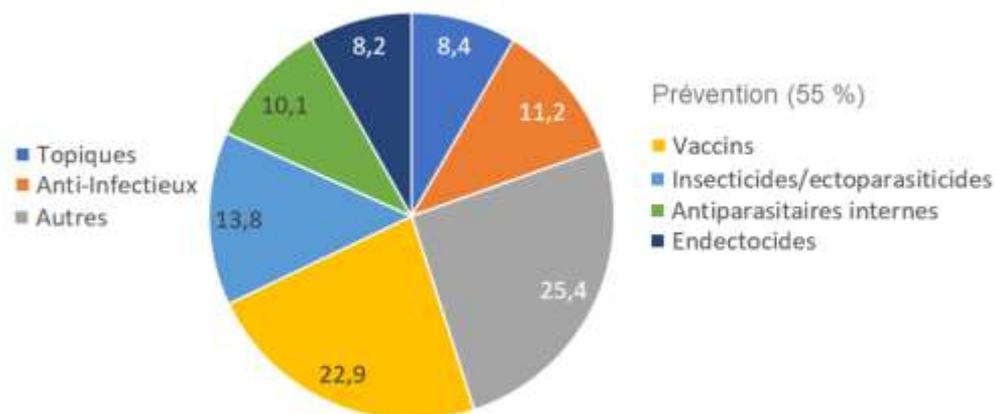


Figure 4 : Répartition du chiffre d'affaires des médicaments à usage vétérinaire par classes thérapeutiques (SIMV, 2015).

Depuis 1999, l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV) a mis en place un suivi annuel des ventes d'antibiotiques à usage vétérinaire en collaboration avec le Syndicat de l'Industrie du Médicament et réactif Vétérinaires (SIMV). En France, en 2017, la masse totale vendue s'élevait à 499 tonnes, alors qu'elle était de 910 tonnes en 2011, année de référence pour le début du plan national Ecoantibio, représentant une baisse de 45,2 % (ANSES, 2018a). Cette diminution serait principalement due à une diminution des ventes d'antibiotiques administrés par voie orale. Néanmoins, compte tenu des différences d'activité et de posologie entre les différents antibiotiques, une diminution du volume des ventes ne correspond pas obligatoirement à une baisse de leur utilisation. Pour évaluer l'exposition des animaux aux antibiotiques, l'unité souvent utilisée est l'ALEA (Animal Level of Exposure to Antimicrobials) qui estime le niveau d'exposition des animaux aux antibiotiques en prenant en considération certains paramètres comme la posologie, la durée d'administration et l'évolution de la population animale au cours du temps. Depuis 1999, l'ALEA a baissé de 34,2 %.

Le tableau IV présente la répartition des masses d'antibiotiques vendues en France pour 2017 par famille d'antibiotiques et par voie d'administration.

Il est également intéressant de connaître la répartition par espèce pour mieux cerner l'importance des apports environnementaux diffus. L'ANSES (2018a) précise qu'en 2017 les bovins comptent environ pour 26,27 % de l'utilisation de l'ensemble de tous les antibiotiques, les porcins (36,35 %), les volailles (18,97 %), les ovins - caprins (6,83 %), les lapins (6,35 %), les chiens et chats (3,22 %), les chevaux (1,6 %), alors que les poissons ne représentent que 0,15 % de ce total mais, dans ce dernier cas, les molécules sont habituellement directement déversées dans une matrice environnementale.

Tableau IV : Répartition des ventes en 2017 en tonnage de matière de chaque famille d'antibiotiques et par voie d'administration (ANSES 2018a).

	PREMELANGES MEDICAMENTEUX	FORMES ORALES HORS PREMELANGES	INJECTABLES	INTRAMAMMAIRES ET INTRAUTERINS	TOTAL	PART DE LA FAMILLE (%)
AMINOGLYCOSIDES	13,18	10,34	29,65	1,66	54,83	10,99%
AUTRES FAMILLES ¹	-	1,28	-	0,04	1,32	0,27%
CEPHALOSPORINES 1&2G	-	4,02	0,05	1,37	5,44	1,09%
CEPHALOSPORINES 3&4G	-	-	0,11	0,00	0,11	0,02%
FLUOROQUINOLONES	-	0,99	0,19	-	1,18	0,24%
LINCOSAMIDES	0,42	1,88	0,69	0,03	3,01	0,60%
MACROLIDES	7,26	18,74	7,99	-	33,99	6,82%
PENICILLINES	8,32	31,81	30,07	2,47	72,68	14,57%
PHENICOLES	-	0,19	5,21	-	5,41	1,08%
PLEUROMUTILINES	1,94	2,19	0,02	-	4,16	0,83%
POLYPEPTIDES	1,31	14,44	0,52	0,14	16,40	3,29%
QUINOLONES	0,12	3,21	-	-	3,33	0,67%
SULFAMIDES	38,87	47,50	5,43	-	91,80	18,41%
TETRACYCLINES	83,11	94,74	9,55	1,59	188,99	37,89%
TRIMETHOPRIME	7,64	7,42	1,03	-	16,09	3,23%
TOTAL	162,18	238,76	90,50	7,30	498,74	100,00%
POURCENTAGE	32,52%	47,87%	18,15%	1,46%	100,00%	

Les ventes d'antibiotiques administrés sous des formes locales (sprays, crèmes, solutions auriculaires ou oculaires) ne sont pas présentées dans ce rapport. Elles représentent environ 0,5 % du tonnage vendu de matière active.

En résumé :

Des statistiques globales de consommation de médicaments sont disponibles au niveau national. Pour les médicaments à usage humain, les données disponibles sont souvent exprimées en unités monétaires, peu utiles pour évaluer l'impact environnemental des médicaments. Les données « en quantités » sont peu accessibles.

La consommation de médicaments augmente dans le monde notamment dans les pays émergents. En Europe, des écarts sont observés entre les pays notamment dans le cas des antibiotiques.

2. LE CYCLE DE VIE DES MÉDICAMENTS

La compréhension du cycle de vie des médicaments est importante afin d'identifier les possibles points de contact avec l'environnement mais également les options de gestion disponibles pour limiter ces contacts. La figure 5 résume les principaux points d'entrée des principes actifs de médicaments et de leurs métabolites dans l'environnement.

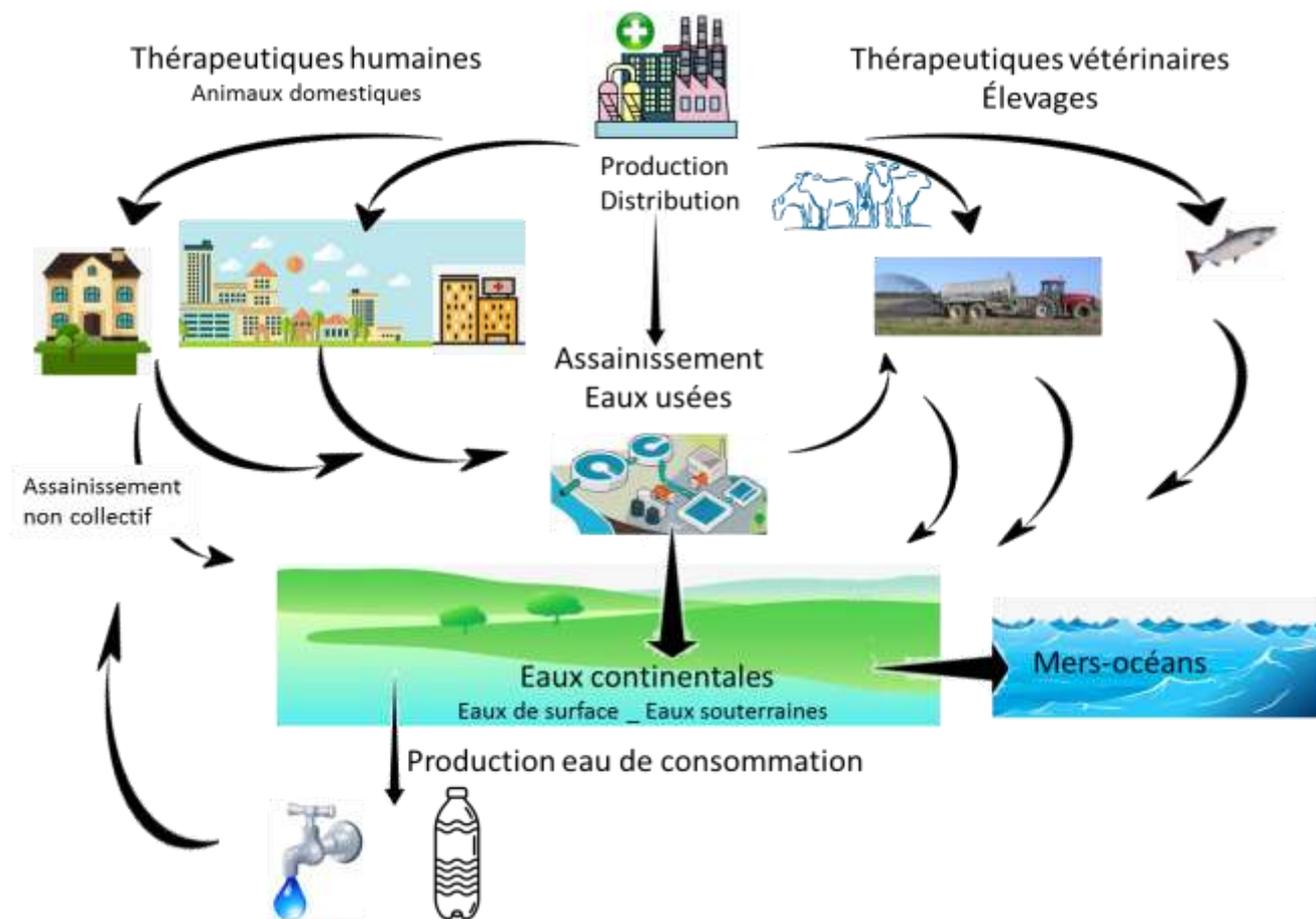


Figure 5: Schéma de circulation de médicaments et de leurs résidus dans l'environnement (crédit Y. LÉVI).

2.1. Conception, production, distribution des principes actifs

Les PA utilisés en thérapeutique sont issus de la synthèse chimique, de l'extraction à partir d'organismes vivants ou de tissus vivants ainsi que de matières minérales et des biotechnologies. Aujourd'hui, les nanoparticules et nano-objets sont en développement dans le domaine du médicament qui est en évolution constante. La recherche de nouvelles molécules est réalisée par des équipes de l'industrie pharmaceutique, des centres de recherche publique associant des universités notamment des laboratoires de chimie thérapeutique et de pharmacognosie des Facultés de Pharmacie et des organismes nationaux comme le CNRS et l'INSERM en France. Elle fait également appel à des coopérations entre laboratoires publics et privés.

Avant d'atteindre le stade de médicaments commercialisables, les molécules criblées devront subir de nombreuses étapes de tests et d'essais cliniques au cours desquelles seront obtenues des informations sur leurs propriétés physico-chimiques, leur efficacité thérapeutique, leur toxicité, leurs effets indésirables et leur pharmacocinétique, depuis leur absorption jusqu'à leur élimination en particulier dans les urines ou les fèces.

La synthèse du principe actif et des agents de formulation est effectuée très majoritairement par les laboratoires pharmaceutiques ou de chimie fine. La fabrication de leurs composants et la mise en forme des médicaments sont effectuées sur le territoire national et à l'international, notamment dans les pays émergents. Lors de la fabrication des médicaments, les principes actifs et les excipients sont

associés avant d'être produits sous différentes formes galéniques (sirops, comprimés, gélules, sachets, solutés injectables, suppositoires...) puis sont conditionnés pour expédition.

En Europe, comme pour d'autres activités industrielles, les installations sont soumises au contrôle des autorités sur la base d'une réglementation très complète, principalement traduite en France dans le régime des installations classées pour la protection de l'environnement (ICPE) sous la rubrique 3450 et d'autres selon les spécificités. Ces réglementations couvrent en particulier les rejets gazeux, liquides et solides. Ces entreprises sont très souvent certifiées pour leur conformité aux normes ISO 9000 (qualité) et ISO 14001 (environnement).

Les sites de production peuvent être des sources de libération de RdM dans l'environnement : atmosphère, milieux aquatiques. Ces rejets peuvent être continus ou accidentels. Dans ce rapport, la problématique de la contamination chronique des milieux aquatiques est majoritairement abordée mais il est important d'être conscient que le compartiment aérien est également un milieu concerné notamment sur les sites de production avec des composés organiques volatils comme le bromopropane. Cette question est très « site et région du monde » dépendante. Larsson (2014) montre que les émissions directes de contaminants dans l'environnement, liées à la fabrication de médicaments, constitueraient une source potentiellement élevée du fait de la concentration mondiale des unités de production.

Néanmoins, dans le contexte des réglementations et démarches de certification évoquées ci-avant, en France, le contrôle systématique et spécifique des rejets de RdM et des intermédiaires de synthèse dans l'environnement n'est pas imposé et est organisé de manière site-dépendant en fonction des politiques internes.

2.2. Usage en médecine humaine et vétérinaire et rejets dans l'environnement

Les médicaments à usage humain sont délivrés soit sur prescription (médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes), soit sur conseils pharmaceutiques ou en automédication.

Les médicaments à usage vétérinaire sont prescrits par les vétérinaires pour le traitement des animaux domestiques et des animaux d'élevage, lesquels représentent l'essentiel des utilisations. Ils sont dispensés soit par les vétérinaires eux-mêmes soit, pour une petite partie, par les pharmaciens. De nombreuses classes thérapeutiques sont présentes dans les médicaments vétérinaires. Les traitements des maladies infectieuses d'origine bactérienne ou parasitaire, concernent principalement les animaux d'élevage. L'usage d'antibiotiques en vue d'améliorer la croissance et les performances des animaux, toutes espèces confondues, est formellement interdit dans l'Union européenne (Directive 96/22/CE modifiée par les Directives 2003/74/CE et 2008/97/CE). Cet usage est en revanche toujours autorisé en Amérique du Nord et du Sud et en Asie.

De nombreux médicaments destinés à l'Homme sont aussi utilisés pour les animaux domestiques. Daughton et Ternes (1999) donnent notamment l'exemple des tranquillisants et antidépresseurs aux États-Unis. Pour cette raison, les études reposant uniquement sur l'occurrence environnementale des médicaments ne peuvent pas avec une garantie absolue distinguer les apports relevant de la médecine humaine de ceux relevant de la médecine vétérinaire.

Après absorption par l'Homme ou l'animal, les médicaments peuvent être excrétés inchangés ou métabolisés par les enzymes de phase I et de phase II, dans les fèces et/ou dans les urines. La figure 6 illustre la complexité des schémas de métabolisation, multipliant les produits potentiellement rejetés dans l'environnement. Les métabolites plus hydrophiles que la molécule mère, ou leurs conjugués, éliminés dans les urines et les fèces peuvent être nombreux et il est impossible de les rechercher tous dans les divers compartiments de l'environnement.

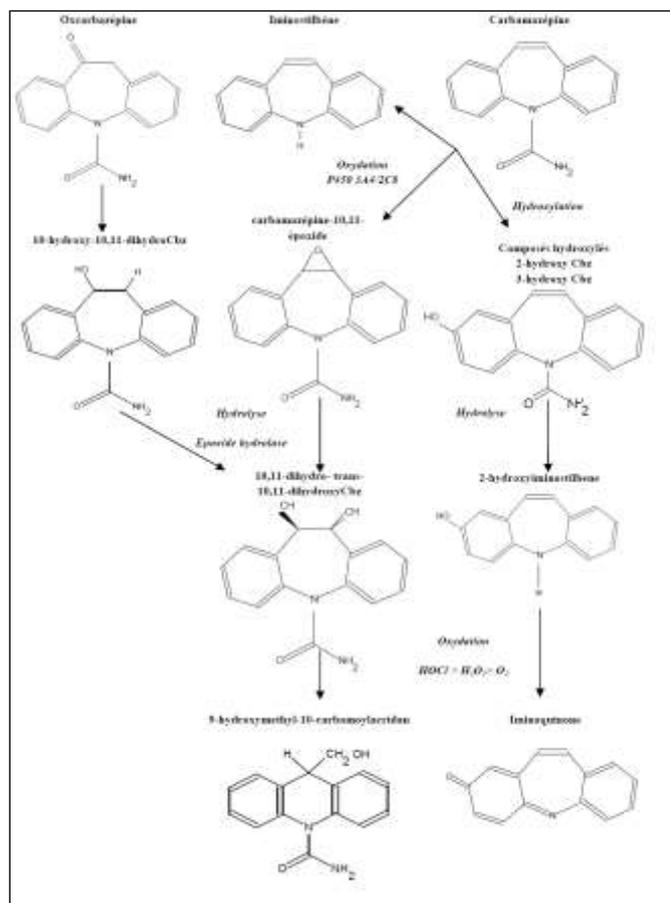


Figure 6: Voies du métabolisme hépatique de la carbamazépine et de l'oxcarbazépine (Breton *et al.*, 2005).

Après administration chez l'Homme, les PA de médicaments et leurs métabolites sont rejetés dans les eaux usées qui représentent la principale voie d'entrée de ces médicaments dans l'environnement. Dans les eaux usées des établissements de soins, les RdM et leurs métabolites sont plus concentrés que dans le réseau d'eaux usées général de la ville. Cependant, les calculs réalisés sur les eaux usées urbaines en fin de réseaux de collecte montrent que les établissements contribuent environ pour 10 à 15 % des flux de RdM arrivant à la station d'épuration urbaine (STEU), sauf bien entendu pour les produits à usage exclusif des établissements de soins.

La question de la contribution des établissements de soins à la globalité des RdM qu'il est possible de quantifier dans l'environnement aquatique est régulièrement posée, notamment afin d'éclairer la décision sur le traitement spécifique de leurs effluents. En effet, par analogie avec d'autres situations, les établissements de soins sont perçus comme des sources ponctuelles importantes, plus faciles à collecter et à traiter que les sources diffuses associées à la consommation communautaire.

Bien que de formulation simple, cette question relève d'une démarche scientifique complexe. En effet, comme déjà mentionné au chapitre 1, les données de consommation de médicaments exprimées en unités massiques, *a priori* mieux corrélées à l'impact écotoxique ou toxique, sont difficilement accessibles et ne fournissent qu'une image nationale. À l'inverse, les approches par mesures ou modélisation fournissent l'image d'une situation locale, ponctuelle, dont l'extrapolation à plus grande échelle doit être prudente.

Dans ce contexte, les résultats de l'étude française SIPIBEL, récente et inédite dans sa conception sont éclairants (Sipibel-Graie, 2016 ; Wiest *et al.*, 2018). Réalisées sur les effluents d'un établissement hospitalier de taille moyenne (Centre Hospitalier Alpes Léman, 450 lits) les analyses sont comparées avec celles des effluents urbains locaux (population de 20 000 habitants environ) avant leur mélange, permettant notamment une estimation des flux relatifs. Quinze médicaments ont été dosés avant traitement par la STEU, au cours de 30 campagnes réparties entre 2012 et 2014. Pour les douze molécules quantifiées, trois catégories de concentrations de RdM peuvent être distinguées :

- du même ordre de grandeur dans les effluents hospitaliers et urbains (aténolol, propranolol, acide salicylique, ibuprofène, carbamazépine, éconazole). Les volumes d'effluents hospitaliers étant faibles (~ 3 % du total), cette égalité de concentration correspond en réalité à un flux hospitalier minoritaire ;
- significativement inférieures dans l'effluent hospitalier (diclofénac) ;

- significativement supérieures dans l'effluent hospitalier par rapport à l'urbain (paracétamol, kétoprofène, ciprofloxacine, sulfaméthoxazole et vancomycine). En raison des différences de flux, la contribution hospitalière reste néanmoins significativement inférieure à la contribution urbaine (< 50 %), sauf pour la ciprofloxacine et la vancomycine.

L'extrapolation de ces résultats, et des nombreux autres résultats de cette vaste étude, doit prendre en compte une dernière variable : la densité lits/habitants dans cette étude est près de quatre fois supérieure à la densité moyenne dans les pays développés. À la lumière de cette dernière information, il semble donc erroné de considérer que les établissements hospitaliers seraient « LA » source importante de tous les médicaments dans l'environnement, dont le traitement dédié ferait disparaître la pollution de l'environnement. Comme souvent, la réalité est plus complexe et nécessite une approche différenciée, molécule par molécule, site par site. Globalement, parmi les médicaments récemment mis sous surveillance, seuls certains antibiotiques pourraient présenter une origine hospitalière significative mais pour d'autres, diclofénac et carbamazépine par exemple, leur origine est très majoritairement communautaire ... et donc diffuse. La contribution des établissements de soins aux émissions de RdM dans l'environnement est habituellement limitée à quelques pourcents à l'exception des molécules à prescription hospitalière (pour lesquelles la contribution n'atteint cependant pas 100 %) ou de zones géographiques très particulières. De plus, la tendance à limiter les séjours hospitaliers et le développement de l'hospitalisation à domicile augmentent la prise ambulatoire et l'émission des RdM et de leurs métabolites dans les rejets domestiques et urbains rejoignant les réseaux d'assainissement et les stations de traitements des eaux usées, tout au moins pour les pays où ces installations existent.

Pour les médicaments à usage vétérinaire, les principaux usages concernent le traitement des animaux d'élevage ; le rejet dans l'environnement dépend des modalités de prescriptions et de gestions des rejets. En aquaculture, les poissons traités éliminent directement les médicaments non métabolisés et les métabolites dans le milieu aquatique tandis que les autres animaux d'élevage éliminent ces composés soit directement sur les sols des prairies, soit dans le fumier et le lisier, dans lesquels se poursuivent des réactions de transformation. Ces fumiers et lisiers sont généralement destinés à amender les cultures ; dans ces conditions, les métabolites et les résidus non totalement dégradés peuvent entrer dans la chaîne alimentaire.

2.3. Devenir dans l'environnement des résidus de médicaments

Les données relatives à la transformation des médicaments, ou de leurs métabolites, dans l'environnement sont très variables en fonction du processus de transformation étudié et des molécules concernées. Les médicaments d'une famille de substances regroupées autour d'une finalité ou d'une même classe thérapeutique, présentent une très grande hétérogénéité physicochimique. Ainsi, concernant la biodégradabilité dans l'environnement des PA et métabolites, tous les cas de figures existent. Il existe des PA dégradables et biodégradables, d'autres persistants et certains bio-accumulables au même titre que d'autres contaminants de l'environnement. En outre, la déconjugaison environnementale des métabolites éliminés sous forme conjuguée conduit à la libération du principe actif sous sa forme et avec son activité biologique initiales dans l'environnement aquatique et ce phénomène, variable selon les conjugués, est maintenant bien décrit (Jones *et al.*, 2005 ; Brown et Wong, 2018).

2.4. Les déchets d'activités de soins

Tous les médicaments ne sont pas consommés par les patients après délivrance. Ils deviennent alors des déchets d'activités de soins (DAS). Ils sont définis dans l'article R 1335-1 du CSP comme issus des activités de diagnostic, de suivi et de traitement préventif, curatif ou palliatif, dans les domaines de la médecine humaine et vétérinaire. Les médicaments non utilisés (MNU) ou périmés sont alors des déchets d'activité de soins à risques chimiques et toxiques. Ces MNU domestiques sont collectés majoritairement par l'association CYCLAMED en France. Certains MNU peuvent rejoindre le circuit des ordures ménagères, d'autres peuvent être rejetés plus exceptionnellement dans les eaux usées suite à l'absence du suivi des recommandations (retour des MNU en officine) par les patients.

Il convient également d'ajouter les déchets d'activités de soins à risques infectieux (DASRI) qui comprennent pour certains des RdM. Ils suivent un circuit de traitement particulier notamment pour ceux générés par les soins à domicile *via* l'association « DASTRI » et ces RdM issus de l'activité de soins ne devraient pas rejoindre l'environnement.

En résumé :

Il existe de multiples lieux de production et d'usage des médicaments conduisant à des rejets dans l'environnement.

En complément des rejets pouvant intervenir en sortie des unités de production, les RdM peuvent se retrouver directement dans les eaux ou les sols au cours de l'usage thérapeutique (usage vétérinaire essentiellement) ; beaucoup de RdM rejoignent les eaux et les sols après traitement (eaux usées et médicaments à usage humain ; stockage et traitement des boues et lisiers).

Les établissements de soins ne constituent pas les sources principales de contamination des eaux usées urbaines.

Les principes actifs sont rejetés en l'état ou après métabolisation. Différents processus interviennent à des degrés variables dans l'environnement (dégradation biotique et abiotique) dont la déconjugaison « régénérant » la molécule initiale.

3. ÉVOLUTION DES CAPACITÉS D'ANALYSE ET HIÉRARCHISATION DES RÉSIDUS DE MÉDICAMENTS POUR LEUR SUIVI DANS L'ENVIRONNEMENT

3.1. Les progrès de l'analyse physico-chimique

L'analyse de molécules à des niveaux d'ultra-traces dans des matrices environnementales complexes a été favorisée par l'innovation importante et le transfert accéléré d'instrumentation, en particulier par la généralisation de la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse, associée à une préparation d'échantillon plus efficace.

Concernant la préparation des échantillons, l'extraction en phase solide (SPE) est la méthode d'extraction et de pré-concentration des contaminants organiques dans les matrices aqueuses la plus utilisée. Elle est complétée maintenant par des techniques de pré-concentration sur phase solide en ligne au sein des appareils de chromatographie liquide. Les deux types de phases stationnaires les plus souvent utilisées dans le domaine d'analyse des RdM sont : HLB (Hydrophilic Lipophilic Balance) et MCX (Mixed-mode Cation eXchange and reversed-phase). Certaines de ces résines sont également utilisées dans des dispositifs d'intégrateurs passifs qui sont directement placés dans l'eau sur site pendant plusieurs jours pour concentrer les polluants avant de recueillir la résine et d'extraire les molécules (Miège *et al.*, 2015).

Ces techniques d'extraction et d'analyse ont conduit à une amélioration de la spécificité et de la sensibilité des méthodes qui permettent la détection des PA de médicaments à des niveaux de concentration voisins du ng/L dans les phases liquides. Elles permettent également l'identification d'un grand nombre de molécules simultanément.

La disponibilité des molécules de référence (étalons) et de leurs homologues deutérés a permis une optimisation des conditions d'analyse pour pallier l'effet interférent des matrices. Cependant, cette approche reste freinée par une disponibilité encore limitée de certains étalons et de leurs homologues deutérés. La complexité des échantillons environnementaux nécessite souvent des techniques de détection puissantes avec de hautes résolutions afin de fournir des informations supplémentaires nécessaires à l'identification sans équivoque des contaminants et la confirmation des résultats positifs. Concernant la maîtrise de la qualité des résultats produits, il convient enfin de noter que pour ces analyses de contaminants émergents, le plus souvent aucun matériau de référence certifié n'est disponible, compliquant l'établissement du profil d'exactitude.

En 2011, un essai interlaboratoires a été conduit en France, sous le pilotage du réseau Aquaref, afin de mieux documenter les performances analytiques des laboratoires pour des molécules émergentes, dont des RdM (Amalric *et al.*, 2012). L'essai portait sur trois échantillons d'eaux souterraines présentant des taux de contamination différents, contenant jusqu'à 11 molécules, trois hormones et huit PA de classes thérapeutiques différentes. Les résultats, issus des travaux des 33 laboratoires participants, montrent des coefficients de variation de l'ordre de 20 % pour le niveau de concentration de 100 ng/L et de l'ordre de 25 % pour le niveau de concentration de 25 ng/L qui s'inscrivent dans la lignée des dosages de micropolluants organiques plutôt reproductibles dans des matrices peu complexes. Ces niveaux de concentration sont donc mesurables par la profession.

En revanche, le dosage de concentrations très faibles de RdM dans des matrices parfois aussi complexes que des eaux usées, est limité à des laboratoires ayant démontré de grandes qualités dans l'analyse des traces, ce qui exige de vérifier la fiabilité des laboratoires dans les très faibles concentrations avant de leur confier des analyses ou d'interpréter des résultats.

La norme AFNOR XP T90-223 est disponible depuis février 2013 pour le dosage de certains RdM dans la fraction dissoute par extraction sur phase solide (SPE) et analyse par chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS).

Si un grand nombre de protocoles analytiques est disponible pour l'analyse dans les phases dissoutes, un nombre plus limité existe pour les phases particulaires et dans les biotes. Cela est lié aux difficultés rencontrées pour extraire ces molécules, de manière reproductible, des matrices et pour les quantifier au niveau des traces auxquelles elles pourraient effectivement être présentes. Les analyses sur le biote nécessitent des étapes préalables d'extraction et de purification avant la mise en œuvre de l'analyse en LC-MS/MS. Différentes techniques d'extraction et de purification ont été développées pour répondre à cette nécessité et permettre une analyse des RdM présents à l'état de traces dans le biote (Martinez Bueno *et al.*, 2013; Huerta *et al.*, 2015). À ce jour, à notre connaissance, il n'existe pas de norme relative à ces analyses dans le biote et aucun essai interlaboratoires n'a été conduit.

La grande majorité des méthodes analytiques publiées dans la littérature concentrent leur attention sur les molécules mères et, de façon plus rare, sur les métabolites et /ou les produits de transformation. Or, certains de ces métabolites ou produits de transformation - pertinents du fait de leurs concentrations importantes et de leurs effets biologiques significatifs - seraient à considérer. Il est de plus en plus reconnu que le nombre de composés mesurés aujourd'hui *via* une analyse chimique ciblée n'est pas suffisant pour fournir une estimation exhaustive de l'état de la contamination des masses d'eau et que l'application de techniques de criblage non ciblées, accessibles aujourd'hui, pourrait être nécessaire pour détecter la présence de molécules nocives potentiellement négligées y compris les sous-produits de dégradation et les métabolites (Ruff *et al.*, 2015).

D'autres techniques analytiques (torche à plasma couplée à la spectrométrie de masse, couplages HPLC) permettent un meilleur suivi des produits de contraste à base de métaux comme le technétium (Tc) et le gadolinium (Gd) utilisés en imagerie médicale (scintigraphie et imagerie par résonance magnétique) (Clases *et al.*, 2018).

Les méthodes développées concernent les PA de médicaments issus de la synthèse chimique qui restent aujourd'hui les plus consommés. Concernant les nanoparticules et nano-objets en développement dans le domaine du médicament, leur commercialisation future nécessitera de disposer de méthodes d'analyse capables d'assurer un suivi de leur devenir dans l'environnement. Il en est de même pour les produits issus des biotechnologies (peptides, protéines, anticorps...), réputés biodégradables, mais dont il convient d'étudier et vérifier la réelle élimination dans les rejets et l'absence d'impact environnemental ou sanitaire.

En résumé :

De très grands progrès analytiques ont été accomplis permettant de doser les résidus de certains médicaments organiques à des concentrations proches du ng/L dans les matrices aqueuses. Les limites de détection sont différentes en fonction de la charge organique des eaux (eaux usées, de rivière ou eau potable). Il existe encore peu de travaux caractérisant les métabolites et produits de dégradation pertinents. Il manque également un accès facilité aux étalons analytiques et leurs équivalents deutérés notamment pour ces métabolites. En l'absence de méthodes standardisées, les performances des méthodes analytiques sont différentes (limite de quantification...) dans les différentes études conduites sur l'évaluation de la contamination de l'environnement par des RdM. Ces différences sont à considérer lors des comparaisons des données d'occurrence (% de détection, de quantification) à l'échelle nationale et internationale.

3.2. Substances concernées et priorisation

Face à la variété des médicaments, des métabolites et produits de transformation rencontrés dans l'environnement, une des questions actuelles est « Quelles sont les molécules les plus pertinentes à suivre ? ». Une synthèse, réalisée à la demande du Ministère de l'environnement allemand, à partir des données disponibles dans le monde au sujet de la présence de RdM dans l'environnement (Aus der Beek *et al.*, 2016) indique que 631 PA ont été détectés à ce jour et essentiellement des molécules mères. Toutefois, certains métabolites sont aujourd'hui connus et pris en compte comme ceux de la carbamazépine ou de l'ibuprofène. Les données sur les produits de transformation issus de réactions biotiques ou abiotiques dans les compartiments environnementaux ou dans les processus de production des eaux destinées à la consommation humaine (EDCH) (chloration, ozonation...) sont cependant encore rares.

Afin de cibler les molécules les plus pertinentes à surveiller, une procédure de sélection est souvent mise en œuvre en utilisant des travaux de priorisation sur la base de critères, avec une estimation *a priori* des risques. Les critères classiquement utilisés sont i) la consommation, l'occurrence déjà renseignée, les caractéristiques physico-chimiques et les propriétés de danger (propriétés toxiques et écotoxiques) en fonction du compartiment environnemental concerné, ii) la prise en compte des contraintes analytiques (performances des méthodes analytiques, standards disponibles ...) et, bien entendu, iii) les ressources financières disponibles pour réaliser les campagnes d'échantillonnage et d'analyse.

Des priorisations ont été conduites pour choisir les molécules à analyser lors des campagnes nationales françaises prospectives d'analyse de RdM dans les eaux de surface (Botta et Dulio, 2014), dans les eaux souterraines et dans les EDCH (Afssa, 2008).

Un comité d'experts national de priorisation (CEP) a été créé par l'Office national de l'eau et des milieux aquatiques (ONEMA devenu Agence française de la biodiversité) et l'Institut national de l'environnement et des risques industriels (INERIS), mis en place dans le cadre du Plan micropolluants 2009-2013 (Dulio et Andres, 2012). La mission du CEP est de proposer des listes priorisées de molécules selon les objectifs de connaissances à acquérir (surveillance régulière, campagnes exploratoires, développement analytique ou recherche en écotoxicologie).

Le CEP travaille en collaboration avec le groupe de travail sur la priorisation des substances émergentes du réseau européen NORMAN (www.norman-network.net).

En résumé :

Identifier les molécules qui présentent la plus grande menace pour les écosystèmes et la santé humaine est un défi majeur qui nécessite une analyse quantitative des risques. En France et en Europe, des efforts concertés sont conduits pour répondre à ce défi et identifier les molécules à suivre. Les données utilisées pour la priorisation (caractérisation danger, occurrence ...) ne sont pas disponibles pour toutes les molécules notamment les métabolites et produits de transformation. Les travaux de priorisation classiques ne tenaient que peu compte de ces données manquantes. Les travaux du CEP et du réseau Norman visent à développer une stratégie rationnelle de priorisation tenant compte de ces lacunes.

4. LE CONSTAT DE LA CONTAMINATION ENVIRONNEMENTALE

Il est important de rappeler au préalable que les milieux concernés par cette contamination par les RdM le sont aussi par la présence d'autres micropolluants (pesticides, plastifiants, hydrocarbures, perfluorés, retardateurs de flamme bromés...). Le constat de la contamination par les RdM doit donc être impérativement conduit dans le contexte plus global de la problématique des micropolluants et de l'environnement en général.

La première mise en évidence de RdM dans les eaux remonte à 1977 (Hignite et Azarnoff, 1977) avec des concentrations d'environ 28 µg/L d'acide salicylique et 7 µg/L d'acide clofibrique dans les eaux de la STEU de « Big Blue Rivers » à Kansas City dans le Missouri. Depuis, les données sur la contamination de l'environnement par des RdM se sont considérablement accrues et concernent tous les continents. Un des leviers forts de l'amélioration de la connaissance de la contamination environnementale par l'ensemble de ces molécules, ces dernières années, a été l'acquisition de nouveaux outils analytiques adaptés à l'analyse des molécules organiques présentes à l'état de trace dans les matrices environnementales.

4.1. Contamination des milieux aquatiques

Comme présenté dans le chapitre 2, en raison de l'usage et des caractéristiques physicochimiques des produits à usage pharmaceutique, les milieux aquatiques sont les plus concernés par la contamination par les RdM car ils sont en général le compartiment récepteur des xénobiotiques polaires ou rendus polaires par métabolisation.

4.1.1. Les eaux usées et efficacité des stations d'épuration des eaux usées (STEU)

Les eaux usées constituent le premier compartiment récepteur des RdM après usage thérapeutique ou diagnostique chez l'Homme. Les effluents urbains sont une des principales sources de leur déversement dans les milieux aquatiques récepteurs en raison de leur incomplète dégradation dans les STEU conventionnelles, lorsqu'elles existent. Ces stations n'ont pas été conçues pour traiter spécifiquement des micropolluants organiques à l'état de traces comme le sont notamment les RdM. Les taux d'élimination au sein des STEU sont très variables selon les molécules. Certaines comme l'aténolol, la carbamazépine, le métoprolol, le triméthoprime présentent des taux d'abattement (élimination) inférieurs à 30 %, alors que d'autres comme la norfloxacine, le 17 βœstradiol et l'estriol présentent des taux d'abattement supérieurs à 80 % (Miège *et al.*, 2009, Soulier *et al.*, 2011) en raison de leurs propriétés physicochimiques et de leur biodégradabilité (Projet AMPERES 2006-2009 relatif au devenir des micropolluants dont les RdM dans les STEU).

À titre d'exemple, la figure 7, issue des travaux de Margot *et al.*, 2011 sur l'efficacité d'une STEU utilisant des boues activées (Lausanne) témoigne de cette disparité des taux d'abattement des RdM.

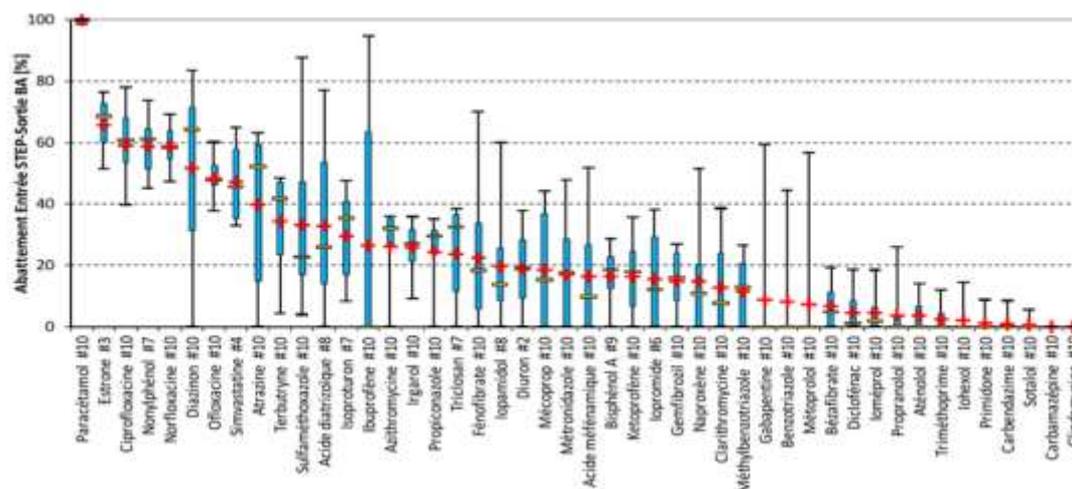


Figure 7: Exemple d'abattements de 46 résidus de médicaments dans une station de traitement des eaux usées à Lausanne (Margot *et al.*, 2011).

Plusieurs articles de synthèse ont été publiés sur les RdM dans les eaux usées (Verlicchi *et al.*, 2012, Yang *et al.*, 2017). Plus d'une centaine de molécules de diverses classes pharmaceutiques, des analgésiques et anti-inflammatoires, des antibiotiques, des anti-épileptiques, des bêtabloquants, des hypocholestérolémiants, des agents de contraste, des cytostatiques, des hormones, des antidépresseurs et anxiolytiques, ont été recherchés et retrouvés dans les eaux usées et ceci dans plusieurs régions du monde.

À titre d'exemple, une vaste étude de suivi des micropolluants des eaux usées a été conduite en Europe (EU Wide Monitoring Survey on Waste Water Treatment Plant Effluents, 2012). Les RdM les plus fréquemment détectés dans plus de 80 % des échantillons d'eaux usées analysés sont, entre autres, le tramadol, la venlafaxine, la codéine, le fluconazole, la benzotriazole, le bisoprolol, la ciprofloxacine, l'oxazépam, la carbamazépine, le diclofénac, la sulfaméthoxazole, le triméthoprim. Les plus fortes concentrations ont été trouvées pour le 1H-benzotriazole (221 µg/L), l'iopromide (150 µg/L), la carbamazépine (4,6 µg/L), le gemfibrozil (3,6 µg/L), l'ibuprofène (2,1 µg/L), l'oxazépam (1,8 µg/L), le sulfaméthoxazole (1,7 µg/L) et le kétoprofène (1,7 µg/L).

Un des constats des données actuelles sur les RdM dans les entrées et sorties de STEU est le manque de données sur les quantités pouvant être adsorbées sur les matières en suspension et il est probable que les apports aux milieux récepteurs *via* les STEU soient sous-estimés lorsque seule la fraction dissoute est considérée dans l'analyse.

4.1.2. Les eaux de surface

L'ensemble des études conduites témoigne de la présence des résidus de médicaments dans les eaux de surface associée, entre autres, à la pression anthropique. Les RdM non retenus ou non éliminés directement dans les STEU sont déversés dans les eaux de surface.

Des articles de synthèse ont été publiés sur ce sujet ces dernières années (Pal *et al.*, 2010). Comme dans les eaux usées, plus d'une centaine de molécules de diverses classes pharmaceutiques -des analgésiques et anti-inflammatoires, des antibiotiques, des anti-épileptiques, des bêtabloquants, des hypocholestérolémiants, des agents de contraste, des hormones, des antidépresseurs et anxiolytiques-ont été trouvées dans les eaux de surface, et ceci, dans plusieurs régions du monde : Europe, Amérique, et plus récemment Asie et Afrique (Balakrishna *et al.*, 2017 ; Mzukisi Madikizela *et al.*, 2017).

Les concentrations sont nécessairement plus faibles que dans les eaux usées, ne serait-ce que par dilution en aval des rejets de STEU et, en cas de déversement direct, avec une dégradation biotique et abiotique très variable d'une molécule à l'autre. Des demi-vies ont été calculées en laboratoire ou en conditions naturelles, mais les données sont très parcellaires : elles varient de plusieurs mois pour l'acide clofibrique et la carbamazépine à quelques heures ou quelques jours pour le diclofénac, le sulfaméthoxazole, l'ofloxacine ou l'ibuprofène (Andreozzi *et al.*, 2003).

La présence de RdM dans les eaux françaises a fait l'objet d'une étude prospective en 2012, dans le cadre d'une étude plus globale sur les contaminants émergents (Botta et Dulio, 2014), dans le contexte du plan micropolluants (Meeddm, 2010) et du plan national sur les RdM (Meedtl, 2011). Dix-sept molécules ont été quantifiées au moins une fois dans les eaux de surface de métropole (matrice eau) soit environ 75 % des cibles recherchées. Quatre molécules (carbamazépine, acide niflumique, oxazépam, kétoprofène) ont été trouvées dans plus de 50 % des échantillons. La concentration maximale a été mesurée pour l'oxazépam avec 2 µg/L. Sont également à signaler deux hormones (un estrogène, l'estrone et un progestatif de synthèse, le norethindrone) quantifiées dans environ 5 % des échantillons avec une concentration maximale de 0,09 µg/L pour l'estrone. Cette étude confirme que des RdM sont présents dans les eaux de surface en France au côté d'autres micropolluants comme les parabènes (utilisés dans les produits de soins corporels) présents dans plus de 99 % des eaux de surface échantillonnées, des phtalates et du bisphénol A utilisés comme plastifiants dans beaucoup de produits de consommation courante, ainsi que des pesticides.

Ni le diclofénac, ni l'ibuprofène n'avaient été sélectionnés pour inclusion dans l'étude prospective car, au moment de la priorisation, ces deux molécules étaient candidates pour faire partie de la nouvelle liste des Substances Prioritaires de la Directive cadre sur l'eau (DCE). Suite à la décision de la Commission européenne d'imposer le suivi dans les milieux aquatiques d'une liste de vigilance de plusieurs molécules, dont des RdM, en vue de réviser la liste des substances prioritaires de la DCE, des campagnes de mesures réalisées sur 26 sites français ont permis d'acquérir en 2016 des données sur les hormones (17βœstradiol, éthinyloœstradiol), un anti-inflammatoire non stéroïdien le diclofénac et trois antibiotiques-macrolides (Staub, 2018). Quand le diclofénac est détecté dans les eaux, les concentrations peuvent atteindre la centaine de ng/L. Les macrolides sont moins fréquemment trouvés (une dizaine de ng/L).

La contamination des milieux aquatiques résulte des usages humains et vétérinaires des médicaments sans qu'il soit possible de distinguer les apports réciproques pour les molécules à usage mixte. Cependant, la contribution des médicaments vétérinaires, notamment dans les situations d'élevages intensifs, n'est pas à négliger. Suite au programme de recherche « Remèdes », piloté par l'INRA sur la contamination des eaux de rivières par des RdM d'origine vétérinaire dans le contexte de production animale intensive (porc, poulet) en Bretagne, un guide de diagnostic a été proposé (Soulier *et al.*, 2015). Au cours de ces travaux, la contribution des médicaments à usage vétérinaire a été démontrée sur deux rivières avec des bassins versants en contexte d'élevage intensif. Les molécules les plus quantifiées sont des anti-inflammatoires (flunixin), des antibiotiques (lincomycine...) et des antiparasitaires (ivermectine, éprinomectine). À titre d'exemple, l'antiparasitaire, éprinomectine, à usage exclusif de traitement des bovins, est détecté avec une fréquence de 31 % et une concentration moyenne de 415 ng/L sur une des rivières étudiées. Ces travaux soulignent également de très grandes variabilités temporelles et spatiales tant en ce qui concerne la nature des molécules détectées que les niveaux de concentrations constatés dans les eaux de rivières. Ils ont conduit à des recommandations de suivi après épandage et après des épisodes pluvieux (Soulier *et al.*, 2015).

4.1.3. Les eaux souterraines

Sans surprise, la présence de RdM issus de différentes classes pharmaceutiques a été notée dans les eaux souterraines (Lapworth *et al.*, 2012). Leurs concentrations, souvent plus faibles que dans les eaux de surface, varient du ng/L à la centaine de ng/L.

Deux études prospectives menées par le Bureau de recherches géologiques et minières (BRGM) et l'Office national des eaux et des milieux aquatiques (ONEMA) ont été menées en 2011 en métropole et dans les DOM sur ce sujet dans le cadre d'une étude plus globale sur les micropolluants organiques (Lopez et Laurent, 2013, Lopez *et al.*, 2013).

Environ 60 PA ont été quantifiés au moins une fois au côté d'autres micropolluants tels que des produits phytosanitaires ou des substances d'usage domestique ou industriel.

En métropole, parmi ces PA quantifiés, 14 montrent des fréquences de quantification cumulées supérieures à 1 %. Deux ont été quantifiés dans plus de 10 % des échantillons : le paracétamol (26 %) et la carbamazépine (14 %). L'hydrochlorothiazide (antihypertenseur) est la molécule dont les concentrations maximales et le percentile 95 des mesures sont les plus élevées (respectivement 2,46 et 1,73 µg/L sur 7 quantifications). Dans les DOM, 7 PA ont été trouvés avec des fréquences de quantification supérieures à 25 % : ibuprofène, 2-hydroxy-ibuprofène, acide salicylique, paracétamol, carbamazépine, kétoprofène et progestérone.

4.1.4. Les eaux côtières

L'origine de la contamination du milieu marin est principalement continentale. Il convient de noter que les médicaments sont directement déversés dans l'eau en aquaculture ou pénéculture.

Les données de la littérature sur ces pollutions sont plus récentes. Arpin-Pont *et al.* (2014) ont édité une revue de la littérature sur ce thème indiquant qu'environ 190 RdM ont fait l'objet de recherche dans les eaux marines. Les molécules les plus souvent détectées sont des antibiotiques (érythromycine, sulfaméthoxazole et triméthoprim), un anti-épileptique (carbamazépine), un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) l'ibuprofène et le paracétamol. Les concentrations les plus élevées (voisine du µg/L) ont été renseignées au niveau de sites directement impactés par l'activité humaine tels que les STEU, les ports, les baies et les estuaires, et cette contamination décroît avec l'éloignement des sources de contamination. Cependant, l'hydrodynamique du site induit parfois un impact plus fort sur la distribution de la pollution que la proximité des sources de pollution (Bayen *et al.*, 2013).

La revue de Gaw *et al.*, (2014) indique que les concentrations des 113 RdM détectés dans les eaux côtières varient entre 0,01 et 6 800 ng/L. Vingt molécules apparaissent dans plusieurs études : paracétamol, aténolol, carbamazépine, clarithromycine, diclofénac, 17α-éthinyloestradiol, érythromycine-H₂O, gemfibrozil, ibuprofène, kétoprofène, naproxène, norfloxacine, oxafloxacine, propranolol, roxithromycine, sulfadiazine, sulfadimidine, sulfaméthoxazole, triméthoprim, tétracycline.

En France, une étude prospective sur les polluants émergents, dont les RdM, a été conduite dans des eaux littorales (Abarnou *et al.*, 2014). En métropole, la fréquence de détection de ces résidus est voisine de 7 % alors que les fréquences de détection de pesticides et d'agents plastifiants sont voisines de 43 % et 32 % respectivement. Concernant les RdM, les deux plus fortes concentrations ont été observées pour le kétoprofène et la carbamazépine (129 et 24 ng/L respectivement). Le kétoprofène est détecté sur deux stations (la plus forte teneur est observée en Guadeloupe) et la carbamazépine sur huit stations (avec la plus forte concentration dans l'estuaire de la Gironde).

En résumé :

Des RdM, dégradés de façon variable (de moins de 10 % à plus de 90 %) dans les STEU, sont trouvés dans les effluents déversés dans le milieu récepteur avec des concentrations inférieures au ng/L notamment pour les hormones de synthèse et jusqu'à plusieurs µg/L notamment pour certains antalgiques (selon les quantités consommées, leur persistance ...). Outre les caractéristiques physicochimiques des RdM concernés, selon l'efficacité de la STEU et la qualité de sa gestion, les taux d'élimination dans l'eau sont variables et il convient de ne pas oublier que dans de nombreux pays les eaux usées ne sont pas ou peu traitées.

Dans les eaux de surface, les RdM sont trouvés à des concentrations pouvant atteindre la centaine de ng/L selon la proximité d'un rejet de STEU pour les médicaments à usage humain, ou la proximité d'un élevage intensif pour les médicaments à usage vétérinaire. Fort logiquement, les RdM sont moins fréquemment trouvés dans les eaux souterraines que dans les eaux superficielles. Quand ils y sont présents, leur concentration est le plus souvent inférieure à celle mesurée dans les eaux de surface.

Ils sont également détectés dans les eaux des zones côtières, notamment celles soumises à des pressions anthropiques et avec des hydrodynamiques particulières. Les concentrations y sont souvent plus faibles que celles constatées dans les eaux de surface sauf pour les zones d'activité aquacole.

Les RdM sont présents au côté d'autres micropolluants comme des pesticides, des produits d'usages domestique et industriel. Le niveau de connaissance est encore faible sur les métabolites et produits de transformation.

4.2. Les eaux de consommation humaine

4.2.1. Les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH) distribuées en réseau public

Différents travaux ont montré la présence de RdM dans des EDCH à des concentrations inférieures à 50 ng/L.

Une large étude a été conduite aux États Unis, entre 2007 et 2012, par l'Agence américaine de l'environnement (USEPA) et le U.S. Geological Survey (USGS) sur 25 usines de production d'EDCH dont les ressources en eau sont potentiellement soumises à des influences de rejets d'eaux usées. Plus de 100 molécules, dont des RdM, ont été recherchées, 35 molécules ont été détectées ou quantifiées au moins une fois dans les échantillons. Les molécules les plus fréquemment détectées sont le bupropion, le métoprolol, la carbamazépine avec des concentrations maximales voisines de 10 ng/L (Furlong *et al.*, 2017).

En France, une seule campagne d'ampleur nationale d'analyse des RdM dans les EDCH a été conduite par l'Anses en 2010 (Anses, 2011) sur 280 échantillons. 2/3 provenaient d'eaux souterraines et 1/3 d'eaux superficielles. 75 % des échantillons ne contenaient aucune molécule quantifiable. Pour les 25 % d'échantillons positifs, les analyses ont révélé généralement la présence de une à quatre molécules dont les plus fréquemment détectées (hors caféine) sont l'époxy-carbamazépine, la carbamazépine, l'oxazépam et l'hydroxybupropifène. L'oxazépam, fréquemment retrouvé, constitue à la fois une molécule mère et un métabolite de la famille des benzodiazépines.

Concernant les niveaux de concentration des molécules retrouvées : plus de 90 % des échantillons présentent une concentration cumulée inférieure à 25 ng/L et moins de 5 % des eaux traitées présentent une teneur cumulée supérieure à 100 ng/L. La teneur maximale cumulée retrouvée dans un échantillon est de 131 ng/L.

La teneur maximale cumulée permet de donner un ordre de grandeur en fonction des grandes classes de micropolluants (médicaments, pesticides), mais ne rend pas compte, pour ces molécules, de mécanismes d'action similaires.

Concernant l'origine de l'eau : les molécules trouvées dans les eaux traitées sont sensiblement les mêmes, quelle que soit l'origine de l'eau brute (eau souterraine ou eau superficielle). Néanmoins, quelques différences sont observées ; ainsi, les métabolites tels que l'époxy-carbamazépine, l'oxazépam et l'hydroxybupropifène sont les molécules les plus fréquemment trouvées dans les eaux traitées d'origine superficielle ; la carbamazépine est plus fréquemment observée dans les eaux traitées d'origine souterraine.

4.2.2. Les eaux embouteillées

Deux publications françaises décrivent l'analyse de RdM dans des eaux embouteillées.

Les travaux de Lardy-Fontan *et al.* (2017), associant le Laboratoire national de métrologie et d'essais (LNE) et le laboratoire d'hydrologie de l'Anses, ont étudié 167 échantillons d'eaux embouteillées correspondant à des « eaux de source » (71 échantillons d'eau plate et 10 échantillons d'eau gazeuse), des « eaux minérales naturelles » (44 échantillons d'eau plate et 37 échantillons d'eau gazeuse) ou des eaux rendues potables par traitement (six échantillons d'eau plate et un échantillon d'eau gazeuse), acquis auprès des fournisseurs ou dans les circuits de distribution.

L'analyse réalisée a permis la détection de 20 RdM, couvrant dix classes thérapeutiques et choisis à l'issue d'un travail de priorisation réalisé par l'Anses, identifiant les molécules les plus susceptibles d'être présentes dans l'environnement aquatique. Les limites de quantification de la méthode multi-résidus validée variaient entre 5 et 25 ng/L. Parmi les 3 340 résultats publiés :

- 3 174 étaient inférieurs aux limites de quantification ;
- 162, soit 4,85 %, correspondaient à des traces, définies par les auteurs comme des concentrations situées entre la limite de quantification (LQ) et le tiers de celle-ci. Les traces détectées correspondaient à l'acide salicylique (62 échantillons), la gabapentine (20 échantillons), le paracétamol (14 échantillons), l'ibuprofène, l'ofloxacine, la carbamazépine, la metformine (deux échantillons), le diclofénac et le sulfaméthoxazole (un échantillon) ;
- Quatre résultats, soit 0,01 %, correspondaient à des échantillons où ont été quantifiés de la metformine (12 ng/L) et de l'acide salicylique (16 ng/L) dans un échantillon et de la gabapentine (10 et 12 ng/L) dans deux échantillons.

Le Coadou *et al.* (2017) ont étudié 40 échantillons d'eaux embouteillées correspondant à des « eaux de source » (15 échantillons) et à des « eaux minérales naturelles » (25 échantillons), recueillis après embouteillage en France continentale et Outre-mer. L'analyse réalisée a permis la détection de 172 RdM ou métabolites, couvrant 12 classes thérapeutiques et choisis à l'issue d'un travail de priorisation réalisé dans le cadre du réseau NORMAN. Cette étude concernait également d'autres marqueurs anthropiques dont les résultats ne seront pas discutés ici : pesticides, phtalates, perfluorés et alkylphénols. Les LQ des méthodes validées variaient pour les

RdM entre 1 et 315 ng/L. Aucun des 40 échantillons analysés n'a montré la présence de RdM à une concentration supérieure à la LQ. L'une des différences notables avec la publication détaillée ci-avant concerne les eaux analysées : il s'agissait dans le dernier cas uniquement d'eaux minérales naturelles ou de sources alors que la première étude avait inclus des eaux rendues potables par traitement. Les auteurs de la première étude suggèrent d'ailleurs, sans détailler les résultats par manque de puissance statistique, que les eaux rendues potables par traitement semblent plus sujettes à des contaminations à l'état de traces que les eaux minérales naturelles ou de source.

En Résumé :

Des traces de résidus de médicaments sont trouvées ponctuellement dans des eaux destinées à la consommation humaine et des eaux conditionnées. Quand des RdM sont détectés, leurs concentrations sont voisines du ng/L. Les molécules les plus fréquemment détectées sont la carbamazépine, l'époxycarbamazépine, l'oxazépam et l'hydroxybuprofène.

Synthèse

Les études disponibles confirment un gradient de concentration décroissant dans tous les milieux aquatiques cités, au fur et à mesure de l'éloignement du point d'usage ou de fabrication des médicaments. La figure 8, extraite de la thèse d'Émilie Bailly 2013 synthétisant les concentrations décrites dans la littérature pour huit médicaments dans différents types d'eaux, illustre ce constat. Globalement les concentrations les plus importantes sont documentées dans les effluents hospitaliers puis urbains, en entrée de STEU, puis en sortie de STEU, dans les eaux de surface, les eaux souterraines et enfin en entrée puis sortie d'usine de potabilisation. Ce gradient de concentration ne correspond pas nécessairement à un classement par ordre décroissant des sources de pollution de l'environnement par les RdM car il s'agit ici de concentrations seulement et non de flux.

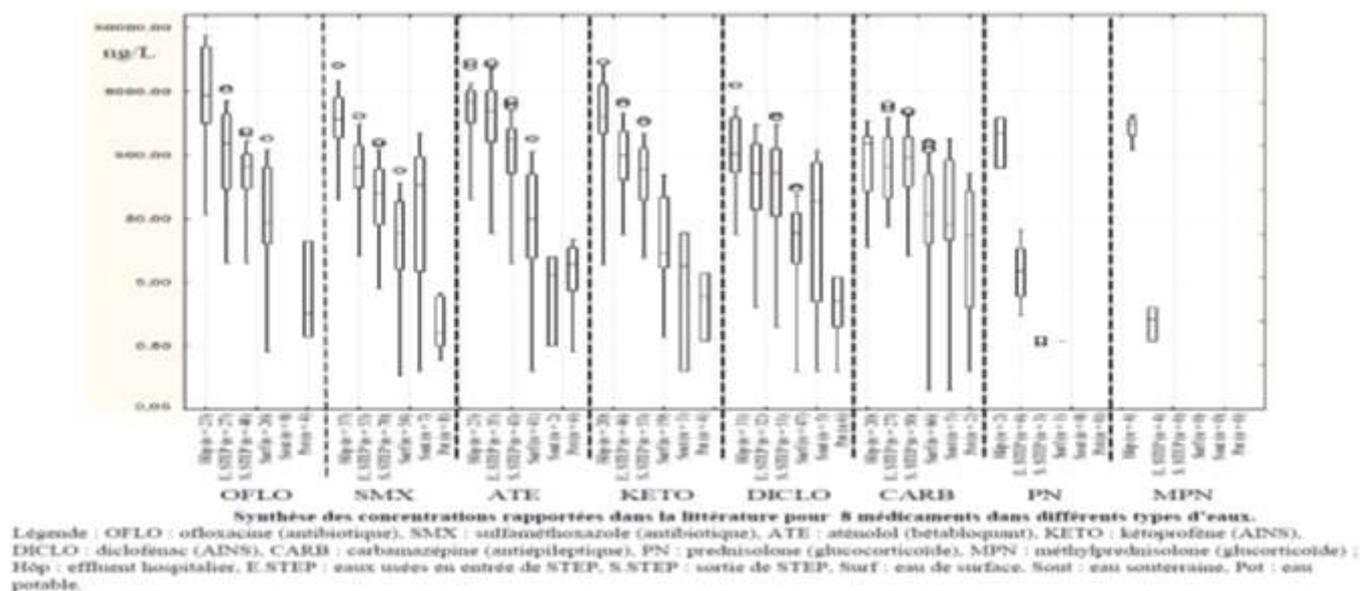


Figure 8: Un exemple de concentrations en RdM dans les milieux aquatiques. Pour chaque molécule figurent les évolutions de concentrations des effluents hospitaliers (à gauche) aux eaux potables (à droite)(Bailly, 2013).

4.3. Résidus solides, liquides d'origine agricole et domestique, produits d'épandages des sols

Dans les STEU, les RdM sont principalement retrouvés dans la phase dissoute, cependant le compartiment boues est également concerné. Dans le cadre du projet AMPERES (Soulier *et al.*, 2011), les RdM sont retrouvés essentiellement dans la phase dissoute mais sont également présents à faibles concentrations dans les boues (entre 1 ng/g et 245 ng/g) sauf pour l'aspirine et le kétoprofène (7 985 et 3 799 ng/g respectivement). La présence de RdM dans les boues varie fortement en fonction de leurs caractéristiques physicochimiques et notamment de leur K_{ow} , pK_a et K_d , des caractéristiques de la boue (CEC, carbone organique), de leur concentration dans la phase aqueuse et de leur biodégradabilité. De plus, les boues issues des STEU par boues activées en fonction de leur destination (usage agricole, incinération) sont soumises à différents types de traitements (stabilisation chimique ou biologique, déshydratation...) conduisant le plus souvent à une diminution des RdM. Une revue récente fait une synthèse des données disponibles, notamment sur les RdM dans les boues brutes et traitées (59 publications entre 2002 et 2015 faisant référence à 152 RdM). Dans les boues secondaires (issues du traitement biologique des boues), les antiseptiques et les antibiotiques présentent les concentrations les

plus élevées, de quelques dizaines de ng/g de matières sèches (MS) à plus de 10 000ng/g MS (clarithromycine : 67,000 ng/g MS). Ces concentrations diminuent au cours des traitements des boues notamment lors de la digestion anaérobie et du compostage (Verlicchi et Zambello, 2015).

Une des questions essentielles est le devenir de ces RdM après épandage sur les sols. L'étude de Bourdat-Deschamps *et al.* (2017) porte sur le devenir de treize RdM et du triclosan issu de produits de soins corporels dans différentes matrices environnementales provenant de champs expérimentaux amendés à long terme avec différents déchets organiques comme les boues, les boues compostées de déchets verts, les effluents d'élevage et les déchets urbains compostés appliqués aux taux agricoles habituels. Les concentrations de RdM dans des sols amendés depuis plusieurs années sont inférieures à quelques $\mu\text{g}/\text{Kg}$ de masse sèche. Dans les sols amendés par les boues et les boues compostées, les molécules les plus persistantes sont la carbamazépine et les fluoroquinolones. Les demi-vies de ces molécules dans les sols en région tempérée sont approximativement de 750-2 500, 900 et <300 jours pour les fluoroquinolones, la carbamazépine et l'ibuprofène respectivement. La détection des RdM dans les lixiviats de sol est faible (inférieure à 7 %) avec des concentrations faibles allant de la limite de détection à exceptionnellement 0,27 $\mu\text{g}/\text{L}$. Les molécules les plus retrouvées dans les lixiviats sont la carbamazépine et l'ibuprofène.

Une expertise scientifique collective a été conduite sur les matières fertilisantes d'origine résiduaire (Mafor) (Houot *et al.*, 2014). La question de l'apport de contaminants chimiques y a été traitée dont les éléments traces organiques. De nombreux travaux décrivent la présence, dans les boues et effluents d'élevage, de divers RdM : des antibiotiques, analgésiques, anti-inflammatoires, antihistaminiques, hormones, bêtabloquants, agents de contraste... Parmi les antibiotiques, les trois grandes familles les plus utilisées que sont les fluoroquinolones, les sulfamides et les macrolides sont retrouvées dans les Mafor. Patureau *et al.* (2013) ont estimé des flux médians potentiels (à partir des concentrations médianes Mafor) variant du mg/ha/an (sulfaméthoxazole) à la centaine de g/ha/an pour d'autres micropolluants (nonylphénol). Les flux sont donc variables ; ils dépendent des composés, de leur utilisation et donc de leur teneur dans les Mafor; par exemple, œstradiol et sulfaméthoxazole sont apportés majoritairement par les fumiers alors que la ciprofloxacine l'est par les boues. Les auteurs ont discuté la difficulté, la robustesse et la fiabilité de cette approche d'évaluation des flux entrant dans les agrosystèmes, dues au manque ou au choix de données, soit sur les flux de Mafor (flux globaux, flux régionalisés), soit sur les teneurs en contaminants dans ces Mafor (concentrations moyennes nationales/internationales).

En raison des pressions croissantes sur la ressource en eaux douces et des conflits d'usage associés à la raréfaction de cette ressource, l'utilisation des eaux usées pour l'irrigation est une alternative de plus en plus adoptée à travers le monde. La question se pose alors du transfert dans les sols des RdM présents dans les eaux usées traitées pour l'irrigation. Différents travaux ont conduit à montrer que certaines molécules comme la carbamazépine ou le diclofénac étaient retrouvées dans les sols irrigués (Biel-Maeso *et al.*, 2018).

Des travaux sur le transfert des RdM vers la plante en cas d'épandage ou de réutilisation des eaux usées ont été conduits ces dernières années. Lorsque les RdM sont retrouvés dans les plantes, les concentrations sont faibles (Wu *et al.*, 2015). À ce jour, les données sont encore insuffisantes pour comprendre les processus de transfert et le devenir dans les plantes.

En résumé :

Les RdM présents dans les boues de STEU utilisées en amendement des sols et dans les effluents d'élevage sont retrouvés ponctuellement dans les sols après épandage à des concentrations le plus souvent inférieures à quelques $\mu\text{g}/\text{kg}$ de poids sec. La réutilisation des eaux usées pour l'irrigation apporte également au sol des RdM à des concentrations le plus souvent inférieures à $\mu\text{g}/\text{kg}$ de poids sec. Le transfert vers les plantes est encore peu documenté.

4.4. Le Biote

Les données de contamination dans le biote sont très parcellaires. Quelques études témoignent de la présence de RdM notamment chez des poissons en aval de STEU (Chu et Metcalfe, 2007; Ramirez *et al.*, 2009). La présence de diclofénac et de propranolol a été observée dans des tissus de poissons pêchés dans des rivières méditerranéennes avec des concentrations moyennes respectives de 8,8 et 4,2 ng/g de poids sec (Huerta *et al.*, 2013). Aux États Unis, la présence de composés pharmaceutiques chez les poissons sauvages, provenant de 25 sites fluviaux pollués, situés en aval de STEU a été étudiée. Treize produits pharmaceutiques (sur les vingt composés analysés) ont été quantifiés à des concentrations couramment inférieures à 10 ng/g de poids. La venlafaxine, la carbamazépine et son métabolite, la 2-hydroxy carbamazépine sont les substances psychoactives les plus retrouvées (58 %, 27 % et 42 %, respectivement) (Huerta *et al.*, 2018). Ces données d'occurrence dans le biote indiquent bien que ces molécules sont absorbées par les organismes exposés.

Les données de bioaccumulation sont rares mais témoignent qu'il ne s'agit généralement pas de molécules à fort potentiel d'accumulation. D'une part, la plupart des médicaments possèdent des log Kow < 3 (Lignes directrices OCDE 315, log Kow > 3 tendance à la bioaccumulation) ; d'autre part, les organismes exposés possèdent des capacités métaboliques favorisant l'élimination des RdM. Les capacités métaboliques des organismes exposés comme les poissons ou les moules ont été décrites pour la carbamazépine (Gomez *et al.*, 2011 ; Valdes *et al.*, 2016).

Cependant, certaines molécules présentent des potentiels de bioaccumulation. Howard et Muir (2011) ont noté que 92 des 275 RdM détectés dans l'environnement présentent un potentiel de bioaccumulation (relation structure activité ou jugement scientifique). La bioconcentration a été étudiée chez des organismes aquatiques exposés en laboratoire : les facteurs de bioconcentration observés sont très variables avec des valeurs de moins de 10 à 900 en fonction des organismes (gammare, poissons) et des organes étudiés (foie, muscle...) pour des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (fluoxétine et norfluoxétine) et pour des anti-inflammatoires non stéroïdiens (diclofénac, ibuprofène) (Zenker *et al.*, 2014).

Il est important de rappeler que les médicaments sont rejetés en continu conduisant à une exposition chronique des organismes du milieu aquatique.

En résumé :

La plupart des RdM ne sont pas classés comme molécules persistantes et bioaccumulables. Cependant, les quelques études disponibles montrent la présence de RdM dans différents tissus témoignant d'une exposition des organismes aquatiques. La présence de ces RdM dans des organismes non cible conduit à la nécessité d'une évaluation de l'écotoxicité de ces molécules.

5. L'ÉVALUATION DES RISQUES LIÉS À LA PRÉSENCE DE RÉSIDUS DE MÉDICAMENTS DANS LES EAUX

Suite au constat de la contamination de l'environnement par les RdM, à leur toxicité potentielle pour des organismes non cible, et aux expositions indirectes de la population, différentes procédures d'évaluation des risques pour l'environnement et la santé publique ont été proposées. Certaines ont été développées pour répondre aux besoins d'un cadre réglementaire, comme l'évaluation des risques environnementaux dans les dossiers d'AMM, d'autres pour répondre aux nécessités des agences sanitaires d'évaluation des risques pour la santé publique. Ces procédures d'évaluation des risques ont également fait l'objet de travaux de recherche afin, d'une part de proposer de nouveaux outils et des adaptations des procédures et, d'autre part de conduire des évaluations du risque dans des contextes particuliers.

La situation globale est maintenant assez claire : l'environnement mondial, avec en particulier ses milieux aquatiques, est contaminé par une grande diversité de produits chimiques parmi lesquels se trouvent des RdM. La diffusion est continue, variable selon les flux déversés, les conditions de pluviométrie et l'équipement des pays en STEU.

Il s'agit donc d'un mélange complexe de contaminants dont certains présentent des effets biologiques significatifs, auxquels sont exposés les organismes et parfois les organismes humains *via* l'eau et les aliments.

Toutes les décisions à mener pour agir contre cette contamination et, en particulier la définition des investissements nécessaires, sont conditionnées par les réponses à deux questions :

- le risque environnemental est-il significatif et inacceptable ?
- le risque sanitaire est-il significatif et inacceptable ?

C'est pour tenter de répondre à ces questions et faire le point sur la connaissance mondiale, qu'en septembre 2016, s'est tenue à Paris la première conférence internationale sur l'évaluation des risques environnementaux et sanitaires liés aux résidus de médicaments dans l'environnement (ICRAPHE – International conference on risk assessment of pharmaceuticals in the environment). Organisée par l'Académie nationale de Pharmacie, sous l'égide des ministères en charge de l'environnement et de la santé, cette conférence avait pour ambition de mener la nécessaire synthèse des connaissances sur la capacité internationale des agences et des équipes de recherche à établir une représentation des risques.

Avec une grande simplification, les principales conclusions de la conférence ICRAPHE, sont :

- la présence des dangers (PA et métabolites de médicaments) dans l'environnement n'est plus contestable ;
- des outils analytiques très performants existent mais les métabolites et produits de transformation pertinents sont très peu étudiés dans les milieux ;
- les concentrations en présence sont très faibles mais les expositions sont chroniques et il s'agit de mélanges avec de très nombreux autres micropolluants dont certains sont également biologiquement actifs ;
- la large variété des effets (antibiotiques, antiinflammatoires, psychoactifs, hypolipémiants...) rend, par définition, impossible le développement d'un test biologique unique, et même relativement complexe une batterie judicieuse d'essais permettant la surveillance en routine de la qualité des milieux ;

- les réglementations européennes relatives à l'AMM des médicaments à usages humains ou vétérinaires, qui intègrent un volet d'étude du risque environnemental, offrent des éléments de conclusion mais encore insuffisants et une révision est en cours pour les médicaments à usage humain ;
- des freins existent concernant les accès libres aux données permettant de mener une évaluation des risques et notamment les chiffres précis de commercialisation des médicaments par zone géographique ;
- des risques écotoxiques significatifs ont été mis en évidence pour certaines molécules sur certaines espèces et les tentatives d'estimation de risques sanitaires, en particulier *via* l'eau de boisson, ont conclu à des risques négligeables au moins dans les pays disposant d'unités de potabilisation de bonnes qualité et fiabilité.

Ainsi, une des conclusions actuelles est que le risque environnemental existe pour certaines molécules et pour certaines organismes ou groupes d'organismes.

5.1. Écotoxicité

L'exposition chronique des organismes du milieu aquatique aux RdM conduit à des interrogations sur les effets. Cette question est particulièrement prégnante dans la mesure où les médicaments ont été conçus pour agir sur des cibles biologiques chez l'Homme qui, pour certaines d'entre elles, sont partagées avec des organismes de l'environnement. Au-delà des essais d'écotoxicité standardisés (test sur crustacé daphnie, algues, poissons...), des travaux ont été conduits sur différentes espèces du milieu aquatique avec une approche plus ciblée.

Il est imprudent de vouloir examiner les effets écotoxiques des RdM présents dans les milieux dans la mesure où ils sont presque toujours en mélange avec d'autres polluants. Sans oublier cette condition, il est toutefois nécessaire d'en réaliser une évaluation indépendante.

Globalement nous pouvons dire que, compte tenu du nombre de molécules concernées et du nombre d'organismes, la tâche est immense et l'évaluation des risques environnementaux est, même si de grands progrès ont été accomplis dans l'acquisition de connaissance, encore trop incomplète.

Destrieux (2018) a rassemblé, dans une base de données réalisée pour son doctorat, des valeurs de PNEC (Predicted no effect concentration) issues de la littérature pour une liste de PA et pour les différents organismes sur lesquels étaient réalisés les essais. La figure 9 montre à quel point la variabilité est grande, pouvant représenter parfois trois unités logarithmiques.

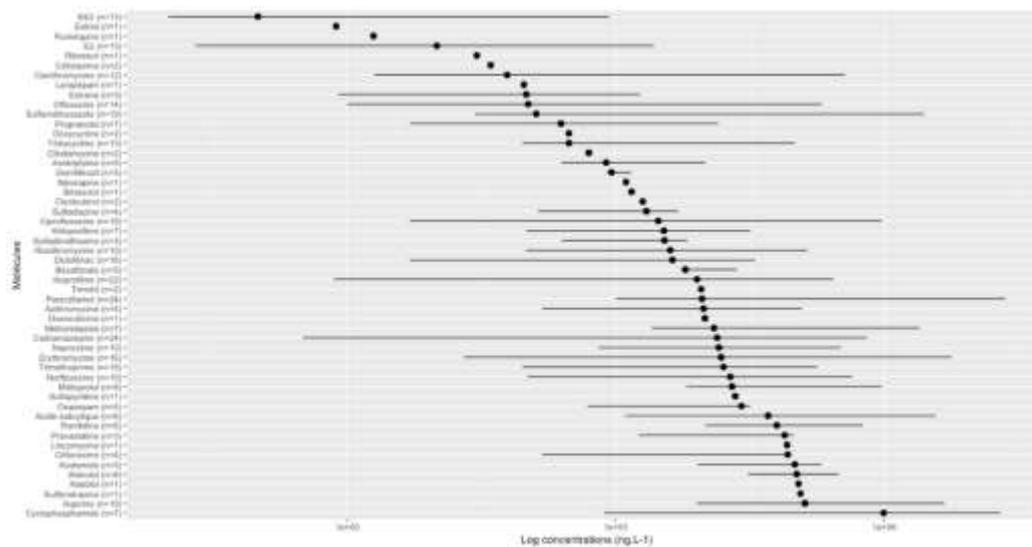


Figure 9: Valeurs minimales, médianes (points) et maximales des PNEC issues de la littérature pour des PA de médicaments. (Destrieux, 2018).

Les actions de gestion doivent alors décider, selon le type d'environnement concerné, s'il convient de baser ses stratégies sur la médiane de ces valeurs ou, pour être le plus protecteur possible, sur les valeurs les plus faibles.

Une intéressante synthèse a été publiée par Desbiolles *et al.* (2018) qui ont cherché à calculer les risques pour la mer Méditerranée. La figure 10 montre, pour une large liste de molécules dosées dans des rejets de STEU, la diversité des valeurs de PNEC dans les cas de toxicité aiguë ou chronique.

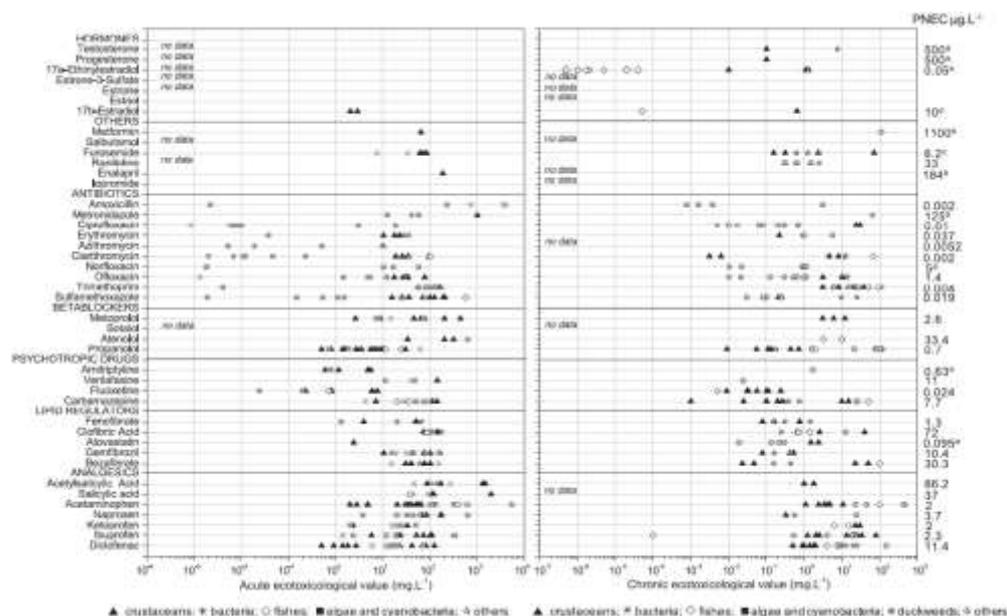


Figure 10: Concentrations toxiques (mg/L) dans des cas de toxicité aiguë (à gauche, EC10, EC50, IC10, IC50, LC50) ou chronique (à droite, NOEC, LOEC) pour une large diversité de PA de médicaments et d'organismes (crustacés, bactéries, poissons, algues, cyanobactéries et autres classes d'organismes) sur la base de 98 articles scientifiques publiés de 1993 à 2018. À droite figurent les PNEC calculés par les auteurs. (Desbiolles *et al.*, 2018).

Il apparaît ainsi, qu'en exposition chronique, certaines molécules sont actives à des concentrations entre le microgramme et la dizaine de microgrammes par litre comme, par exemple, la carbamazépine sur des crustacés, des antibiotiques sur des cyanobactéries ou la fluoxétine sur des poissons. Les hormones sont actives à des concentrations bien plus faibles, proches du nanogramme par litre (Desbiolles *et al.*, 2018). Les données confirmant les impacts écotoxiques des RdM sont maintenant très nombreuses et largement publiées.

Les développements dans ce domaine sont, comme pour toutes les études écotoxicologiques sur n'importe quel agent chimique, non seulement d'estimer les effets du produit sur diverses classes d'organismes, mais également d'évaluer l'impact écologique sur un environnement global intégrant toutes ses capacités de résilience, de réparation ou de dégradation irréversible. Pour cela, les études se font sur des simulateurs de type mésocosmes qui tentent de reproduire les écosystèmes et permettent de mener des expérimentations plus globales. Ce sont des investissements lourds et des travaux qui se mènent dans la durée pour favoriser les expositions chroniques.

Concernant la problématique de la diffusion des antibiotiques dans l'environnement, un travail récent de l'INRA de Dijon et de l'Université de l'Ontario montre que les résidus d'un mélange de tylosine, sulfaméthazine et chlortétracycline modifient la distribution des *Bradyrhizobia* associés aux racines de soja sans que leur sensibilité aux antibiotiques ne soit cependant modifiée (Revellin *et al.*, 2018). Cependant, une étude réalisée en Bourgogne dans 182 fermes bovines a permis d'isoler 13 souches de colibacilles bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE), à la fois à partir des déjections et du sol ; les souches des deux origines génétiquement apparentées doivent inciter à la vigilance (Hartmann *et al.*, 2012).

La problématique associée à la présence de RdM d'antibiotiques dans l'environnement et à l'antibiorésistance est complexe. Il est fort probable que la présence des antibiotiques dans l'ensemble des compartiments de l'activité humaine exerce une influence sur la présence de bactéries résistantes dans l'environnement. Il est important de ne pas restreindre les réflexions sur l'antibiorésistance uniquement à l'utilisation des antibiotiques. La pollution des différents réservoirs de vie par les activités humaines (anti-infectieux, métaux lourds, intrants agricoles chimiques, etc.) favorise la sélection des résistances dans les milieux naturels. Ces éléments sont discutés dans le rapport du groupe de travail *ad hoc* sur la préservation des antibiotiques en 2015 (Carlet et Lecoz, 2015).

En résumé :
 Les données d'écotoxicité ne cessent d'augmenter ces dernières années et conduisent à des travaux de synthèse témoignant de la diversité des espèces cibles dans les milieux aquatiques et des effets potentiels. Si beaucoup de données indiquent une activité à des concentrations voisines du µg/L, quelques travaux indiquent des effets non intentionnels à des concentrations environnementales voisines de la centaine de ng/L.

5.2. Démarche d'évaluation des risques pour l'environnement

La procédure d'autorisation de mise sur le marché d'un nouveau médicament à usage humain ou à usage vétérinaire intègre une évaluation des risques pour l'environnement. Cette évaluation des risques pour l'environnement est conduite par molécule. L'évaluation du risque pour l'environnement des métabolites est plus exceptionnellement conduite.

5.2.1. Pour les médicaments à usage humain

Cette évaluation, décrite dans une ligne directrice publiée par l'Agence européenne du médicament (EMA, 2006) comprend schématiquement deux grandes phases détaillées dans la figure 11. La première correspond à l'estimation de l'exposition avec le calcul de la concentration environnementale prédite (PEC – Predicted Environmental Concentration) dans les eaux de surface, effectué en tenant compte des consommations probables de la molécule, en considérant que la source de la contamination est les effluents de STEU. Ce calcul est réalisé dans le pire cas, c'est-à-dire en considérant que la molécule n'est pas métabolisée et qu'elle ne subit aucune dégradation dans les STEU.

Au cours de cette phase, pour les molécules présentant des caractéristiques physicochimiques particulières ($\log K_{ow} > 4,5$), et pour les molécules ayant potentiellement une activité hormonale (seuil PEC non applicable), des études complémentaires sont conduites pour estimer leur caractère de persistance, de bioaccumulation et de toxicité. Si la PEC est inférieure à $0,01 \mu\text{g/L}$, en l'absence d'information sur un risque environnemental particulier, il est admis que la molécule est peu susceptible de présenter un risque pour l'environnement après usage par les patients. Si la PEC est supérieure à $0,01 \mu\text{g/L}$, la deuxième phase doit être réalisée.

Cette phase II aboutit au calcul du rapport PEC/PNEC. La PNEC est estimée sur la base de tests d'écotoxicité standardisés (Normes OCDE) qualifiés de long terme sur trois taxons différents : daphnies, algues et poissons et en appliquant des facteurs d'incertitudes. Cette phase comprend également la caractérisation du caractère de biodégradabilité de la molécule ainsi que de ses capacités de bioaccumulation lorsqu'elles sont suspectées.

À l'issue de cette phase dite IIA, si le rapport PEC/PNEC est inférieur à 1, la molécule est considérée comme peu susceptible de présenter un risque pour l'environnement. Si le rapport est supérieur à 1, la procédure est complétée par une phase dite IIB au cours de laquelle est pris en compte le métabolisme de la molécule. La procédure est reprise en tenant compte des métabolites dits « pertinents » soit \geq à 10 % de la fraction excrétée (correction de la PEC).

Ces démarches sont également conduites pour le compartiment eaux souterraines et pour le compartiment sols lorsque la molécule présente des capacités de sorption importantes ($\log K_{oc} > 3$).

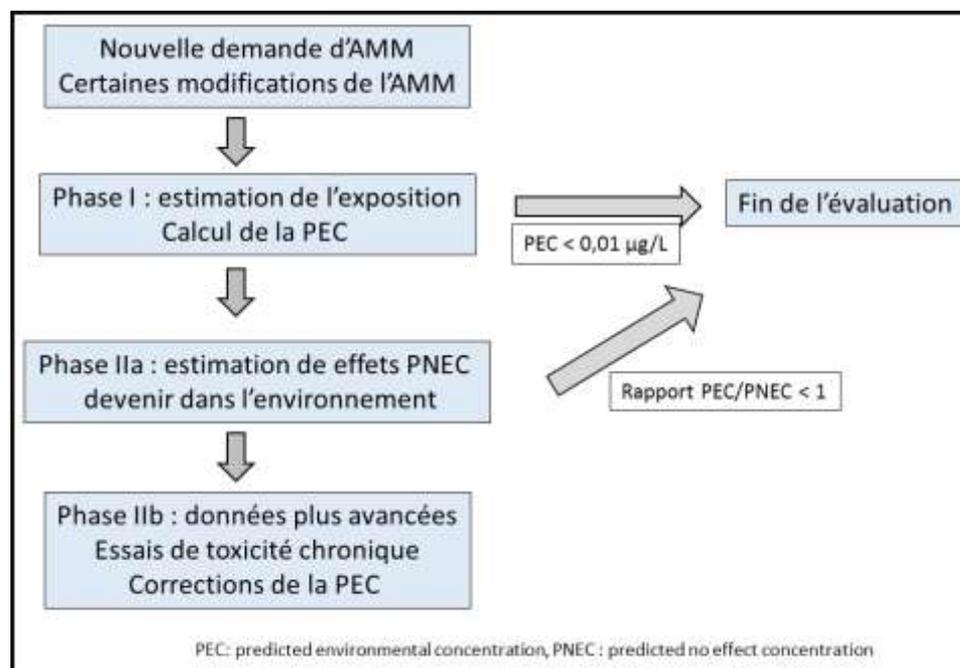


Figure 11: Démarche d'évaluation des risques pour l'environnement des médicaments à usage humain (d'après Casellas et Levi, 2018).

Une actualisation du document de lignes directrices est en cours et une nouvelle version est soumise à consultation publique jusqu'en juin 2019 (EMEA/CHMP/SWP/ 4447/ 00 REV.1).

5.2.2. Pour les médicaments à usage vétérinaire

L'évaluation du risque pour l'environnement comprend également deux grandes phases.

La première correspond à l'estimation de l'exposition avec le calcul d'une PEC sol et d'une PEC eau en cas d'usage aquacole. Le calcul de la PEC sol tient compte de la consommation de la molécule, des espèces cibles traitées, des modalités d'administration, d'élevage et de gestion des rejets animaux.

Si la PEC sol est inférieure à 100 µg/Kg, la molécule est considérée comme peu susceptible de présenter des risques pour l'environnement. Si la PEC sol est supérieure à 100 µg/kg, alors l'évaluation nécessitera d'être approfondie en une deuxième étape (phase II), sauf si des études appropriées démontrent une rapide biodégradation de la substance pendant le temps de stockage du fumier.

Au cours de la phase II, le rapport entre la PEC sol et la PNEC sol est calculé. Pour cela, des essais standardisés sont conduits sur des espèces terrestres (plantes, lombrics). À l'issue de cette phase dite IIA, si le rapport PEC/PNEC est inférieur à 1, la molécule est considérée comme peu susceptible de présenter un risque pour l'environnement. Si le rapport est supérieur à 1, la phase IIB est conduite complétant les données écotoxicologiques et les autorités réalisent une évaluation du risque-bénéfice et statuent soit en assortissant l'autorisation de mesures de gestion, permettant une limitation globale de l'usage (cas de l'oxyde de zinc pour la filière porcine par exemple), soit en n'accordant pas d'AMM (IMBS Viallet, 2008). Les lignes directrices VICH GL 6 et GL 38 décrivant les 2 types d'études à réaliser permettent une approche harmonisée de l'évaluation du risque environnemental au niveau des trois régions du monde concernées (États-Unis, Europe et Japon) mais tous les pays ne les appliquent pas encore.

5.2.3. Démarches d'évaluation des risques hors cadres réglementaires

Différents modèles ont été utilisés pour évaluer les concentrations de médicaments dans les eaux de surface aux États-Unis (PhATE- Pharmaceuticals assessment and transport evaluation) et en Europe (GREAT-ER- Geography-referenced Regional Exposure Assessment Tool for European Rivers) (Cunningham *et al.*, 2010). Des travaux ont été conduits pour modéliser le devenir en milieu marin (Fenet *et al.*, 2014). Les calculs de PEC sont souvent surestimés ; cependant si ces calculs intègrent des ajustements sur les consommations (contexte local), des données de pharmacocinétique, des données de biodégradabilité et de flux des milieux récepteurs, les PEC apparaissent comme étant des estimations raisonnables des concentrations réelles acquises par la mesure *in situ* (elle-même dépendante de la méthode d'échantillonnage)(Celle-Jeanton *et al.*, 2014).

La démarche ERA permet d'objectiver des données acquises sur le niveau de concentration dans les cours d'eau au regard du risque pour les écosystèmes. Un quotient de risque est calculé. Il est défini comme le rapport entre l'exposition – concentration dans l'environnement [PEC ou MEC (measured environmental concentration)] et la PNEC. Comme présenté précédemment, les données écotoxicologiques sont très variables tant en terme d'effets recherchés qu'en terme de niveaux trophiques. En fonction des données écotoxicologiques disponibles (3 niveaux trophiques, CE 50, NOEC ...), des facteurs de sécurité sont appliqués pour le calcul de la PNEC (Desbiolles *et al.*, 2018).

Les résultats de l'analyse du risque pour l'environnement sont dépendants du choix de la méthode d'évaluation de l'exposition : PEC calculée selon la procédure EMA, PEC calculée à l'aide de modèle géoréférencé, PEC ajustée en intégrant les données de métabolisme et de dégradation dans l'environnement et enfin MEC.

Les résultats de l'analyse du risque pour l'environnement sont également dépendants du choix des données toxicologiques retenues pour le calcul de la PNEC. L'utilisation de tests standardisés est demandée dans le contexte réglementaire, or ces tests ne sont pas toujours adaptés pour révéler des effets particuliers. Cependant, les données écotoxicologiques acquises sur des modèles non standardisés ne répondent pas toujours à des critères suffisants pour leur utilisation en ERA (Ågerstrand *et al.*, 2011).

Les choix qui sont faits lors de l'ERA doivent être documentés et discutés et l'extrapolation des résultats de l'ERA en dehors du contexte de l'étude doit être conduite avec prudence.

De plus, une des limites de cette démarche d'ERA est qu'elle est conduite, à ce jour, molécule par molécule et ne tient pas compte du contexte environnemental, de la présence de produits de dégradation des médicaments ni du mélange de substances pouvant agir sur des cibles biologiques similaires.

En résumé :

La démarche d'évaluation des risques pour l'environnement permet de calculer des quotients de risque molécule par molécule (PEC-MEC/PNEC). Une analyse critique des choix des méthodes de calcul de PEC, des choix des données écotoxicologiques doit être conduite lors de l'interprétation des résultats de toute ERA.

Une évolution des lignes directrices européennes de l'ERA requise dans le cadre de l'AMM est en cours de consultation en 2019.

5.3. Démarche d'évaluation des risques sanitaires

L'Anses travaille sur les risques sanitaires liés à la présence de RdM dans l'EDCH depuis 2006, notamment à la demande du Ministère en charge de la santé.

En 2008, l'Agence a mis au point une stratégie de hiérarchisation afin de déterminer les médicaments à usages humains et vétérinaires les plus pertinents à rechercher dans les EDCH (Afssa, 2008). Les résultats de la campagne de mesure des RdM dans les EDCH en France, réalisée par le laboratoire d'hydrologie de l'Anses, fournissent une image ponctuelle de leur présence.

En 2013, l'Anses, avec la participation de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et de l'Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV), a proposé une méthode générale d'évaluation quantitative des risques sanitaires (EQRS) liés à la présence de RdM dans les EDCH qui tient compte des particularités des médicaments. Cette méthode se déroule en huit parties portant respectivement sur les caractéristiques de la molécule, l'identification des métabolites et des produits de transformation pertinents pour l'évaluation des risques, l'évaluation de l'exposition de l'Homme *via* l'EDCH, la détermination des effets biologiques des molécules évaluées, la détermination des valeurs toxicologiques de référence, l'élaboration d'une valeur guide et, enfin, l'évaluation des risques.

Des valeurs guides sont établies par l'Anses sur la base de l'arbre de décision présenté dans la figure 12 selon les méthodes classiques pour des contaminants de l'EDCH (Afssa 2007, OMS 2017). Compte tenu du faible nombre de données de toxicologie ou de métabolisation disponibles en accès libre pour la communauté scientifique ou les évaluateurs de risque, l'arbre de décision prend en compte les différents types de données disponibles sur la toxicité des médicaments et les incertitudes associées à chaque type de données. L'Anses déroule plusieurs scénarios en fonction du degré d'existence et de robustesse des données existantes pour permettre d'offrir l'hypothèse la plus protectrice pour la santé des citoyens.

Ainsi, si les données de toxicologie sont très robustes, le scénario 1 conduit à une EQRS fiable. À l'inverse, en absence de données suffisantes, c'est le principe du seuil de préoccupation toxicologique (ou TTC pour Threshold of Toxicological Concern) qu'il est suggéré d'appliquer. Afin de retenir l'approche la plus conservatrice, le scénario retenu pour la construction de la valeur guide est celui de l'exposition des nourrissons. Ces valeurs guides sont un outil pour l'évaluation des risques sanitaires qui se traduit par le calcul d'une marge de sécurité comparant la valeur guide avec les concentrations maximales mesurées dans les EDCH. Si cette marge de sécurité est supérieure à 1, le risque est jugé négligeable.

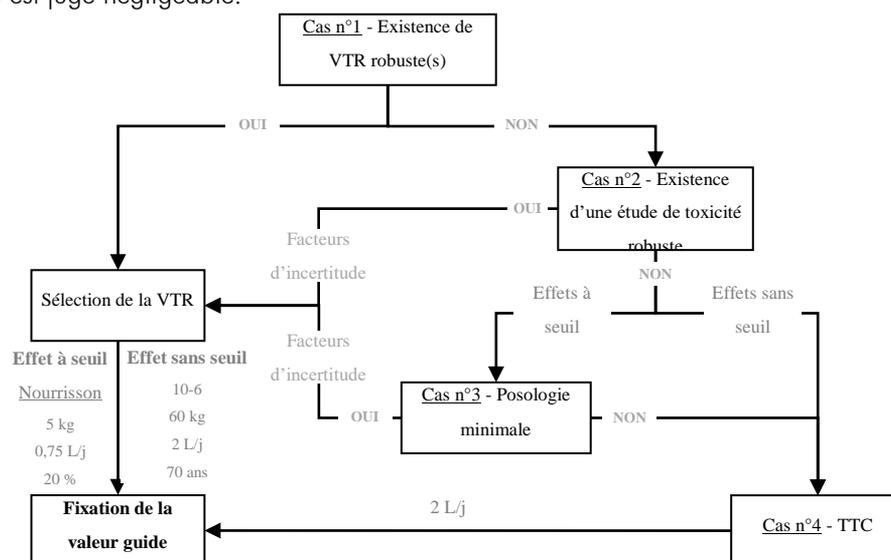


Figure 12: Schéma de la démarche de fixation de la valeur guide adoptée par l'Anses pour les résidus de médicaments dans les EDCH (Anses 2013). VTR : valeur toxicologique de référence, TTC : seuil de préoccupation toxicologique (Threshold of Toxicological Concern).

Sur la base des résultats de la campagne du laboratoire hydrologie de Nancy (LHN), la méthode d'ERS a été évaluée pour une molécule utilisée en médecine humaine (carbamazépine) et une molécule utilisée en médecine vétérinaire (danofloxacin - Anses 2013), puis pour deux antibiotiques vétérinaires (tylosine et florfenicol - Anses 2014) et deux anti-inflammatoires non stéroïdiens (ibuprofène et kétoprofène - Anses 2015). La synthèse de ces ERS est présentée dans le tableau V.

Les experts concluent à un risque négligeable pour la santé suite à l'ingestion des six principes actifs étudiés et du métabolite pertinent de la carbamazépine *via* les EDCH en France, au regard des données acquises avec la seule campagne d'ampleur nationale et ponctuelle réalisée à ce jour. En revanche, en l'absence de données toxicologiques, aucune valeur guide n'a pu être construite pour les deux métabolites et/ou produits de transformation identifiés pour l'ibuprofène. De plus, en l'absence de données de contamination des EDCH par la déméthyl-danofloxacin, l'Anses n'a pas pu conclure sur le risque sanitaire lié à la présence de ce métabolite dans les EDCH.

Ainsi, bien que les PA de médicaments soient des molécules actives particulièrement étudiées avant leur mise sur le marché et que leurs effets chez l'Homme soient connus aux doses thérapeutiques, l'évaluation des risques sanitaires se heurte à une difficulté d'obtention de données permettant la construction de valeurs toxicologiques de référence robustes, principalement pour les médicaments à usage humain, parce qu'elles sont, soit inexistantes, soit inaccessibles. Le manque de données est encore accru pour les métabolites et les produits de transformation des médicaments, tant en termes de toxicité qu'en termes d'exposition.

Tableau V : Synthèse des ERS menées par l'Anses sur des résidus de médicaments dans les EDCH

Molécules	Concentration maximale (ng/L)		Valeur guide EDCH (ng/L)	Données utilisées pour construire la valeur guide	Marge de sécurité	Référence
Carbamazépine	33	40	33 000	Étude de toxicité	825	Anses 2013
10,11-époxy-carbamazépine	6					Anses 2013
Danofloxacin	57		32 000	VTR existante	561	Anses 2013
<i>Déméthyl-danofloxacin</i>	<i>nr</i>		<i>3 000</i>	<i>VTR existante</i>	<i>nd</i>	<i>Anses 2013</i>
Kétoprofène	36		2 700	VTR existante	75	Anses 2015
Tylosine	20		667 000	VTR existante	33 350	Anses 2014
Florfenicol	Traces (<50)		1 300	VTR existante	26	Anses 2014
Ibuprofène	Traces (<10)		33 000	Étude de toxicité	3 300	Anses 2015
<i>2-hydroxyibuprofène</i>	<i>85</i>		<i>nd</i>	<i>Pas de données</i>	<i>nd</i>	<i>Anses 2015</i>
<i>Carboxyibuprofène</i>	<i>nr</i>		<i>nd</i>	<i>Pas de données</i>	<i>nd</i>	<i>Anses 2015</i>

(Les résidus de médicaments en italique sont des métabolites ou produits de transformation identifiés dans les modules B et/ou C ; VTR : valeur toxicologique de référence ; nr : non recherché ; nd : non déterminé.)

Des travaux d'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de RdM dans des EDCH ont été conduits dans d'autres pays en Europe. Ces travaux concluent également à des risques négligeables pour les consommateurs (Riva *et al.*, 2018 ; Houtman *et al.*, 2014 ; Gaffney *et al.*, 2015).

En résumé :

Les travaux d'évaluation des risques sanitaires associés à la présence de RdM dans des EDCH concluent à un risque négligeable pour la santé humaine en l'état des connaissances. Ces évaluations du risque sanitaire se heurtent à des difficultés d'obtention des données pour la construction des valeurs toxicologiques de référence.

6. GESTION

6.1. Contextes réglementaires

6.1.1. Contexte législatif et obligations réglementaires pour les demandes d'Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments (AMM)

Depuis plus de vingt ans, la prise en compte du risque environnemental lié aux médicaments à usage humain ou vétérinaire n'a cessé de croître à travers des dispositions réglementaires de plus en plus contraignantes. Il existe des différences notables selon les pays/régions, car beaucoup de pays n'ont, pour le moment, légiféré que sur la surveillance des substances chimiques à usage autre que médicaments. L'UE et les États-Unis sont les plus avancés, avec une séparation nette des réglementations pour les deux catégories de médicaments.

6.1.1.1 Réglementation relative à l'AMM des médicaments à usage humain

- Dans l'Union européenne

En Europe, la première apparition de l'évaluation du risque environnemental (*Environmental Risk Assessment: ERA*) dans un texte communautaire, remonte à 1993 dans la Directive 93/39/EEC, concernant le rapprochement des dispositions législatives et réglementaires relatives aux médicaments destinés à l'Homme. C'est dans la Directive 2001/83/CE, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, qu'il était précisé que toute demande d'AMM devait être accompagnée par une évaluation des risques que le médicament pouvait présenter pour l'environnement ainsi que l'explication sur les mesures de précaution à prendre.

Cependant, les résultats des essais évaluant l'impact potentiel sur l'environnement n'étaient pas listés dans les documents à fournir dans le dossier d'AMM. Il faudra attendre la Directive 2004/27/CE, modifiant la Directive 2001/83/CE pour rendre obligatoire l'ERA pour tout nouveau dossier d'AMM, soumis après le 30 octobre 2005. Cette directive a été complétée par la publication d'une ligne directrice par l'EMA en décembre 2006 qui en a précisé le cadre et la méthodologie (EMA, 2006). Quant au Règlement n°726/2004, établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments humains et vétérinaires, il prévoit pour les médicaments consistant en des organismes génétiquement modifiés (OGM) ou en contenant, une évaluation des risques pour l'environnement semblable à celle prévue dans la Directive 2001/83/CE. Des dispositions supplémentaires sont décrites pour les produits radiopharmaceutiques, dans les Directives EURATOM dont la dernière version date de 2013 (Directive 2013/59).

Depuis 2004, l'ERA est ainsi obligatoire pour toute nouvelle demande d'AMM d'un médicament à usage humain, associée à la détermination, au cas par cas, des mesures destinées à en limiter l'impact, quelle que soit la procédure d'enregistrement, mais aussi pour toute extension d'AMM ou variation de type II à l'origine d'une augmentation de l'exposition environnementale. Cependant, l'impact environnemental ne constitue pas un critère de refus de délivrer l'AMM, contrairement aux médicaments à usage vétérinaire. Certaines molécules sont exclues de cette évaluation comme les vitamines, les électrolytes, les acides aminés, les peptides, les glucides, les lipides, les vaccins, et les médicaments à base de plantes.

Les génériques ne sont pas exemptés de fournir un dossier ERA, dès l'instant où il existe une augmentation de l'exposition environnementale par rapport au médicament princeps, ce qui est illustré par exemple quand le médicament princeps n'est pas ou plus commercialisé. Un document de questions et réponses donnant aux industriels des éléments très détaillés sur la démarche à suivre et les essais à pratiquer a été publié par l'EMA en 2011 (EMA, 2011) et actualisé en mai 2016 (EMA, 2016). Malgré ces textes complémentaires, il est apparu que la mise en œuvre des recommandations de la ligne directrice de 2006 soulevait toujours des difficultés d'interprétation. C'est pour cela qu'un document questionnant sur le besoin de réviser la ligne directrice actuelle a été mis en consultation publique en avril 2016, dans lequel il est proposé de mieux définir les situations dans lesquelles l'absence d'ERA est justifiée et d'intégrer les derniers développements scientifiques.

Parmi les autres propositions, figurent une meilleure prise en compte des données de consommation, une meilleure utilisation des données publiques pour limiter la répétition des essais chez les animaux, la révision des groupes de produits pharmaceutiques pour lesquels les données ne sont pas couramment requises, la révision des stratégies des essais et l'actualisation des essais recommandés, ainsi que la réflexion sur de nouvelles mesures de minimisation des risques. La consultation publique sur l'actualisation de la ligne directrice est en cours.

- Aux États-Unis

Si le principe de l'évaluation de l'impact environnemental associé au principe d'exemptions et de l'approche par étapes est partagé avec l'UE, les différences perdurent quant à la nature des premiers essais à réaliser et surtout quant à la valeur seuil de la PEC pour initier les essais, valeur 10 fois plus élevée aux États-Unis (0,1 µg/L) qu'en Europe (0,01 µg/L).

Pour les médicaments d'origine chimique, le texte de référence reste la réglementation du 29 juillet 1997 (FDA, 1997) complétée par la ligne directrice de 1998 (FDA, 1998), qui détaille les modalités d'évaluation du risque environnemental (*Environmental assessment : EA*) pour les médicaments à usage humain, à l'exception des catégories exclues, notamment les substances naturelles et les médicaments dérivés du sang. Le centre pour l'évaluation et la recherche biologique (*Center for Biologic Evaluation and Research-CBER*), qui dépend de la Food and Drug Administration, a publié, en mai 2015, de nouvelles recommandations à l'attention de l'industrie pharmaceutique concernant des évaluations environnementales pour toute demande d'étude de nouveaux médicaments (*IND : investigational new drug application*) et d'enregistrement de nouveaux biologiques (*BLA : biologics license application*). Elles complètent la ligne directrice de 1998 et précisent en quoi doit consister l'évaluation environnementale (EA) pour les thérapies géniques, les vaccins vectorisés destinés aux maladies infectieuses et les produits microbiens ou viraux recombinants (FDA, 2015).

- Dans les autres pays

En Australie, depuis 2010, de nouvelles modalités de soumission des dossiers d'AMM ont été mises en place par les autorités, dans lesquelles ne figure plus clairement l'évaluation du risque environnemental alors qu'elle était décrite dans l'avis aux demandeurs de 2008 [*Notice to applicants de novembre 2008*]. Cette exigence était particulièrement requise pour les nouveaux PA et les vaccins vivants. L'évaluation comportait une évaluation des risques potentiels pour l'environnement ainsi que des propositions d'« information produit » destinées à minimiser les risques.

Au Canada, jusqu'à ce jour, l'ERA de toute nouvelle substance chimique industrielle suivait la législation chimique (Canadian Environmental Protection Act, 1999). Cependant, de nouvelles dispositions similaires aux obligations européennes et américaines pourraient être mises en place prochainement pour les médicaments humains et vétérinaires. L'estimation de l'exposition utilisant les concentrations prévisibles dans l'environnement suivrait les seuils fixés par les autorités américaines, soit 0,1 µg/L en dessous desquels la phase 2 ne serait pas réalisée.

Le Japon a pris des dispositions précoces en matière de protection de l'environnement à l'égard des produits chimiques en dehors des médicaments. La prise en compte du risque environnemental des produits pharmaceutiques a fait l'objet de discussions avec les parties prenantes depuis 2005 mais les lignes directrices qui devraient à la fois s'inspirer de la réglementation japonaise sur les produits chimiques et à la fois des lignes directrices européennes ne sont toujours pas publiées (Joss, 2010).

6.1.1.2 Réglementation relative à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments vétérinaires

- Dans l'Union européenne

Dès 1981, toute demande d'AMM d'un médicament vétérinaire devait comporter une évaluation de l'écotoxicité par application de la Directive 81/852/CEE, évaluation qui a été renforcée avec la Directive 92/18/CEE. La première ligne directrice sur l'ERA a été publiée par le CVMP (*Committee for Veterinary Medicinal Products*) en janvier 1997 (EMA, 1997). Les dispositions réglementaires ont ensuite été complétées par la Directive 2001/82/CE, modifiée par la Directive 2004/28/EC et enfin par le Règlement n°726/2004 (article 31) pour les médicaments vétérinaires contenant des OGM ou consistant en de tels organismes. La nécessité d'évaluer le risque pour l'environnement est obligatoire pour toutes les nouvelles demandes d'AMM qu'elles concernent les nouveaux médicaments ou les génériques, mais également pour les extensions d'indications.

Comme pour le médicament à usage humain, il est nécessaire d'expliquer les mesures de précaution et de sécurité à prendre lors du stockage du médicament, de son administration aux animaux et de l'élimination des déchets, ces mesures étant accompagnées de l'appréciation des risques potentiels que le médicament vétérinaire pourrait présenter pour l'environnement, la santé humaine et animale ainsi que pour les plantes.

Dès lors, plusieurs lignes directrices, documents de réflexion et documents questions réponses ont été publiés décrivant des recommandations spécifiques toujours plus détaillées et plus contraignantes, notamment la ligne directrice applicable en 2009 (EMA, 2016b) en complément des lignes directrices de l'*International Cooperation on Harmonisation of technical requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products* (VICH), « guideline GL6 » de 2000, qui décrit les études de phase 1 (VICH, 2000) et « guideline GL38 » de 2004 qui décrit les études de Phase 2 (VICH, 2004). Les lignes directrices VICH ne concernent pas les médicaments vétérinaires biologiques ni ceux contenant des OGM.

Un document « questions/réponses » (EMA, 2018b), dont la dernière version a été publiée en 2018, donne des recommandations complètes et spécifiques pour l'évaluation du risque environnemental, tant sur les données scientifiques à fournir, que les paramètres à choisir, les conditions des essais et la détermination des valeurs limites, et ce quelle que soit la procédure d'enregistrement et le statut du médicament (princeps, générique...). L'évaluation complète se déroule en deux phases et la phase 2 n'est généralement réalisée que pour les médicaments vétérinaires administrés aux animaux destinés à l'alimentation.

Les risques environnementaux sont inclus dans l'analyse du rapport bénéfice risque et peuvent justifier un refus d'AMM, à la différence des médicaments destinés à l'Homme. Si un risque est identifié, l'AMM ne sera accordée que sous réserve de mesures de minimisation des risques permettant, par exemple, de réduire l'exposition de l'environnement au médicament concerné.

Un projet de nouveau règlement européen du médicament vétérinaire est en cours de procédure de codécision, projet qui renforcera l'ERA (Parlement Européen, 2016). Il est souligné que le système actuel d'évaluation de l'impact peut conduire à des évaluations répétitives et potentiellement divergentes des risques sur l'environnement, à l'origine de décisions différentes pour des produits ayant une exposition comparable à l'environnement. D'où la proposition de recourir à une évaluation unique centralisée pour les substances actives vétérinaires par le biais d'un système de monographie. Parmi les autres propositions, figure celle d'actualiser l'estimation des risques pour l'environnement lorsque de nouvelles informations sont disponibles ou celle de conduire des études post-AMM.

- Aux États-Unis

La Food and Drug Administration (FDA) a régulièrement actualisé sa législation dans le domaine de l'évaluation de l'écotoxicité des médicaments vétérinaires, législation qui s'intègre, comme pour les médicaments à usage humain, dans le *National Environmental Policy Act (NEPA)*. L'évaluation environnementale est obligatoire depuis 1980. Il est de la responsabilité des titulaires d'AMM de conduire l'évaluation et de préparer le rapport qui doit être public et concis. La FDA suit les lignes directrices VICH GL 6 et GL 38.

- Dans les autres pays

Le Canada devrait, comme évoqué pour les médicaments humains, mettre en place une évaluation du risque environnemental. « Santé Canada » adoptera les lignes directrices internationales VICH GL6 et VICH GL38. Les médicaments visés par la phase 2, quel que soit le résultat de la phase 1, seraient les médicaments vétérinaires utilisés en aquaculture, les hormones et les stéroïdes, les antiparasitaires, et les substances potentiellement persistantes, bioaccumulables et toxiques. En revanche, les vitamines, les électrolytes, les acides aminés, les peptides, les protéines, les glucides, les lipides, les substances naturelles et les médicaments destinés aux animaux non destinés à l'alimentation ne seraient pas concernés par la réalisation de la phase 2 [Proposed Canadian Regulatory Framework].

6.1.2. Réglementation relative aux milieux aquatiques

- Dans l'union européenne

Depuis la Directive 2000/60/CE, premier texte réglementaire à avoir établi un cadre communautaire pour la protection des eaux de surface et des eaux souterraines, accompagné d'une stratégie de lutte contre la pollution des eaux, d'autres actes de l'Union ont été adoptés. À cette Directive cadre était associée une annexe comprenant une liste de 33 substances ou groupes de substances polluantes prioritaires, dans laquelle ne figurait aucun médicament. C'est dans cette Directive, également, que le principe du « pollueur-payeur » a été érigé. Cette liste a été actualisée avec la Directive de 2008/105/CE, sans toujours qu'aucun produit pharmaceutique n'y figure. Entre temps, la Directive n°2006/118/CE a adopté des mesures spécifiques visant à prévenir et à contrôler la pollution des eaux souterraines.

Quant à la Directive 2009/90/CE, son objectif était de déterminer des spécifications techniques pour l'analyse chimique et la surveillance de l'état des eaux. Elle a défini des critères de performance minimaux des méthodes d'analyse utilisées aux fins de la surveillance de l'état des eaux, afin de permettre la comparabilité des résultats entre les États-membres (EM). Ces derniers doivent aussi veiller à ce que les laboratoires ou les parties engagées par les laboratoires apportent la preuve de leur compétence dans les analyses requises. Cependant, cette Directive a rencontré plusieurs difficultés de mise en œuvre en raison, en particulier, du fait que le développement des méthodes de surveillance n'est pas harmonisé entre les EM et que les mesures demandées nécessitent des ressources humaines et financières trop importantes.

À l'occasion de la Directive 2013/39/CE, un réexamen de la liste des substances prioritaires a été mené notamment grâce à une large consultation auprès des parties prenantes. De nouvelles molécules (12) ont été ajoutées avec l'établissement de normes de qualité environnementales (NQE) et les NQE des anciennes ont été revues en tenant compte de données scientifiques actualisées. Il était recommandé que les NQE révisées pour les substances prioritaires soient prises en considération dans les plans de gestion de districts hydrographiques pour la période de 2015 à 2021. Quant aux NQE se rapportant aux nouvelles substances, elles devraient servir à l'établissement de programmes de surveillance supplémentaires ainsi que dans des programmes préliminaires de mesures à présenter d'ici la fin de l'année 2018.

Cette Directive introduit, pour la première fois, une disposition qui précise que la Commission européenne devra établir une liste de vigilance composée de substances qui seront surveillées au sein de l'Union sur un nombre limité de sites afin d'établir de nouvelles priorités, le cas échéant. La première liste de surveillance a été établie le 14 décembre 2014 et elle comportait six molécules à usage de médicament : le diclofénac, le 17- β -œstradiol et le 17- α éthinyloœstradiol et trois macrolides (érythromycine, clarithromycine, azithromycine). Le 20 mars 2015 a été publiée la décision d'exécution relative aux substances soumises à surveillance, au niveau de

L'Union dans le domaine de la politique de l'eau. La liste de vigilance a été complétée, notamment du côté des RdM, par les macrolides. L'actualisation de cette liste doit être réalisée tous les deux ans. La liste de vigilance a été revue en Juillet 2018. Le diclofénac a été retiré et deux antibiotiques ont été ajoutés (amoxicilline et ciprofloxacine). L'inclusion des antibiotiques est conforme au Plan d'action européen contre la résistance aux antimicrobiens (AMR), qui soutient l'utilisation des listes de surveillance "watch list" pour « améliorer les connaissances sur la présence et la propagation des antimicrobiens dans l'environnement ». Dans le but de renforcer la transparence, un portail centralisé fournissant des informations sur les plans de gestion de districts hydrographiques, leurs réexamens et leurs mises à jour devrait être accessible par voie électronique pour le public dans chaque État-membre (EM).

Concernant la qualité des EDCH, la Directive 98/83/CE a modernisé la première Directive 80/778/CEE de 1980 en l'adaptant aux progrès scientifiques et techniques et a fixé le cadre juridique pour permettre aux EM de traiter les cas de non-conformité aux normes de qualité en leur laissant plus de souplesse pour l'analyse, la surveillance et les mesures à prendre en référence, au principe de subsidiarité. Les RdM ne sont pas évoqués dans ces directives. Actuellement, la refonte de la Directive 98/83/CE est en cours de discussion. Les médicaments ne sont pas concernés.

- En France

Les principaux textes relatifs à la qualité des eaux relèvent essentiellement de l'adaptation des Directives communautaires et notamment la Directive cadre qui a été transposée en droit français dans la loi du 21 avril 2004, mais ces textes ne concernent pas les RdM. Le premier arrêté introduisant des médicaments date de 2015. Cet Arrêté du 7 août 2015, modifiant l'arrêté du 25 janvier 2010 établissant le programme de surveillance de l'état des eaux en application de l'article R. 212-22 du code de l'environnement, introduit des PA de médicaments comme « substances pertinentes » à surveiller dans les eaux de surface. Contrairement aux paramètres de l'état chimique et de l'état écologique, les « substances pertinentes » à surveiller ne sont pas utilisées pour évaluer l'état des eaux de surface. Il s'agit de contaminants recherchés pour préciser les niveaux de présence et de risque associés, en vue d'une possible inclusion dans les listes de polluants spécifiques. Les RdM concernés sont au nombre d'une dizaine avec la carbamazépine, la carbamazépine époxyde, l'ibuprofène (carboxy et hydroxyibuprofène), le kétoprofène, le diclofénac, le paracétamol, le sulfaméthoxazole, l'oxazépam, l'ofloxacine, la metformine. Les campagnes de mesure planifiées devraient compléter les informations déjà acquises sur les niveaux de contamination des eaux de surface en France métropolitaine et dans les DOM.

En dehors de ces dispositions réglementaires et législatives, d'autres initiatives importantes ont été prises par le Ministère en charge de l'Environnement dès 2010 avec le plan national sur les résidus de médicaments dans les eaux. Le plan micropolluants 2016-2021 (Meem, 2016) a été initié le 8 septembre 2016 faisant suite à la publication en mai 2014 de la stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens et constituant l'action 53 du 3^e Plan National Santé Environnement (PNSE 3) communiqué en décembre 2014. Ce plan fait suite à trois plans nationaux, le premier ciblant les polychlorobiphényles, le second les micropolluants pour la période 2010-2013 (Meedm, 2010) et le troisième, les résidus de médicaments dans les eaux (Meedtl, 2011). Le plan d'action contre la pollution des milieux aquatiques par les micropolluants pour la période 2010-2013 avait pour objectifs de réduire la présence des micropolluants dans ces milieux. Le nouveau plan 2016-2021 prévoit également de réduire d'ores et déjà les émissions de micropolluants aux risques connus et de dresser une nouvelle liste de contaminants à éliminer.

À ces différents plans, il faut ajouter le plan d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016, qui fixait un objectif de réduction de 25 % de la consommation en antibiotiques pour la santé humaine pour la durée du plan. En matière vétérinaire, le second plan « Ecoantibio » (2012-2017) cible un objectif de réduction de l'exposition des animaux aux antibiotiques également de 25 % (http://agriculture.gouv.fr/sites/minagri/files/130208plaquantibiofr_bd_cle0447e7-1.pdf).

Ce dernier s'inscrit également dans un contexte plus large porté par le Ministère en charge de l'agriculture, à savoir le projet agro-écologique qui doit aider à répondre aux nombreux défis auxquels fait face l'agriculture française : compétitivité, changement climatique, sécurité sanitaire mondiale, préservation des ressources naturelles, qualité et sûreté de l'alimentation, moindre recours aux intrants chimiques.

Les principales dispositions du plan micropolluants 2016-2021 en lien avec les RdM peuvent ainsi être résumées :

- Objectif 1 : Réduire dès maintenant les émissions de micropolluants présents dans les eaux et les milieux aquatiques, dont la pertinence est connue.

Action 2 : Mettre en œuvre les recommandations du guide relatif à la bonne gestion des déchets issus de médicaments et des déchets liquides dans les établissements de santé et médico-sociaux avec pour objectif principal de sensibiliser ces établissements à la bonne gestion de ces déchets.

Action 7 : Étudier la prise en charge des médicaments non utilisés des établissements de santé et médico-sociaux et des centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie et proposer des évolutions.

Action 8 : Tirer des conclusions de l'expérimentation sur la dispensation à l'unité des médicaments.

Action 9 : Étudier la pertinence de l'indice suédois de classement des substances actives en fonction de leur impact pour l'environnement et l'acceptabilité par les professionnels de santé de la mise en place d'un tel indice de classement des médicaments en France.

- Objectif 2 : Consolider les connaissances pour adapter la lutte contre la pollution des eaux et préserver la biodiversité.

Action 31 : Travailler sur la disponibilité et le partage de données permettant de connaître le danger et l'exposition pour les résidus de médicaments humains et vétérinaires dans les eaux. Une phase exploratoire concernera une centaine de ces molécules, relevant notamment des familles des antibiotiques et des anticancéreux. Une étape préalable de sélection de ces molécules devra être établie avec les acteurs concernés.

En résumé :

Le contexte réglementaire a évolué ces dernières années. L'évaluation des risques pour l'environnement des médicaments à usage humain comme à usage vétérinaire est obligatoire dans les dossiers d'AMM en Europe. Les textes et documents de référence pour conduire cet ERA font l'objet de discussion pour une réactualisation. Si des procédures d'ERA pour les dossiers d'AMM sont également mises en œuvre en Amérique du Nord, elles ne sont pas appliquées ou n'existent pas dans l'ensemble des pays du monde.

Concernant les milieux aquatiques, des médicaments sont aujourd'hui présents dans la liste de surveillance de la Directive Cadre sur l'eau en Europe. La France a fait le choix d'introduire des médicaments dans les substances pertinentes à surveiller dans les eaux de surface.

6.2. Autres actions de gestion

Le constat de la contamination environnementale par les RdM s'accompagne aujourd'hui, au-delà du contexte réglementaire déjà existant, d'une réflexion sur une stratégie globale à mettre en œuvre pour gérer cette problématique en France et en Europe. La Commission européenne a engagé une nouvelle réflexion sur les RdM dans l'environnement et proposera prochainement une stratégie des mesures à prendre par les EM. Cette stratégie européenne permettra d'orienter les nouvelles priorités afin de réduire leur présence dans l'environnement. Un rapport demandé par la Direction générale de l'Environnement propose différentes options pour une approche stratégique de gestion des RdM dans l'environnement (Deloitte Sustainability, 2017).

Suite à ce rapport, une consultation publique européenne sur les différentes actions proposées a été réalisée début 2018. Cette consultation publique comprenait 30 propositions d'actions couvrant l'ensemble du cycle de vie des médicaments depuis la Recherche et Développement jusqu'à la gestion des médicaments non utilisés (Figure 13).

Cette réflexion, en complément des initiatives de groupes d'experts et autres parties prenantes, contribuera à alimenter les travaux de révision de la Directive cadre de l'eau, attendue en 2019.

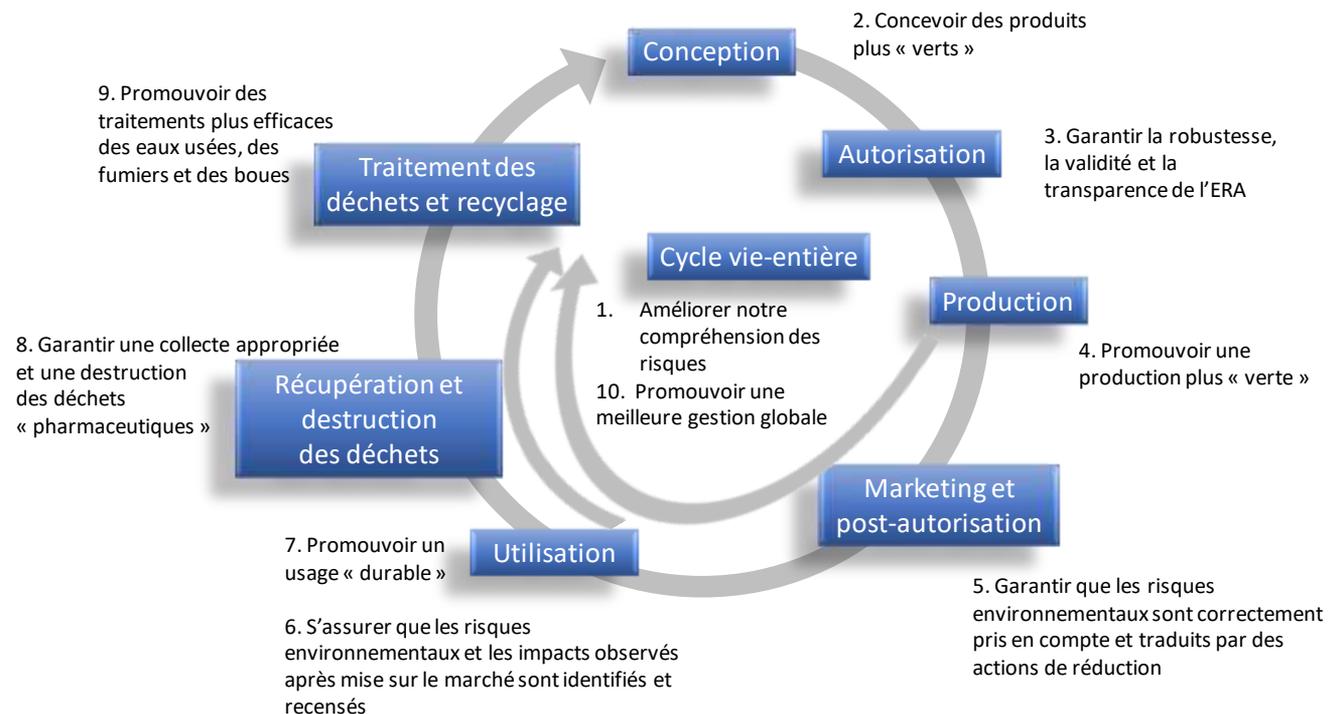


Figure 13: Les principales actions proposées lors de la consultation publique européenne 2018 (suite au rapport Deloitte Sustainability, 2017)

Les parties prenantes impliquées dans le cycle de vie sont nombreuses : industries pharmaceutiques, instances d'évaluation, prescripteurs, pharmaciens, patients, traiteurs d'eaux... Des actions initiées par ces différents acteurs sont présentées dans la suite de ce chapitre.

6.2.1. L'industrie pharmaceutique

La fédération européenne des associations et industries pharmaceutiques (EFPIA) a lancé une initiative appelée « *Eco-pharmaco-stewardship (EPS)* ». Elle couvre tout le cycle de vie des médicaments et traite des rôles et des responsabilités de toutes les parties prenantes, autorités, industries pharmaceutiques, experts en environnement, médecins, pharmaciens et patients. Ces entreprises se sont engagées dans une démarche volontaire pour mieux évaluer et mieux prévenir les risques environnementaux liés à la fabrication et proposent un programme selon trois « piliers » (EFPIA, 2018) :

- Pilier 1 - projet iPIE du partenariat public-privé « *Innovative Medicines Initiative* » IMI, qui a pour objet l'identification des risques potentiels pour l'environnement des substances pharmaceutiques actives (API), grâce à des stratégies d'évaluation intelligentes et ciblées. Le but est de mieux comprendre les risques relatifs posés par les produits pharmaceutiques dans l'environnement avec l'utilisation d'outils pour classer par ordre de priorité les produits nouveaux et existants.

- Pilier 2 - gestion des effluents industriels avec la mise en commun des meilleures pratiques industrielles permettant aux fabricants de minimiser les risques pour l'environnement. Le but de ce deuxième groupe est de sensibiliser, partager des pratiques et fournir des recommandations afin d'optimiser la gestion des effluents lors de la fabrication.

- Pilier 3 - ERA: amélioration du processus d'évaluation du risque environnemental de manière à ce qu'il reste toujours actualisé. Cela supposerait d'ajuster les prévisions d'expositions au fur et à mesure que les données d'utilisation sont disponibles pour mieux refléter la réalité, y compris pour tous les produits ayant la même substance active, mais aussi de reconsidérer le profil des effets, quand de nouvelles informations pertinentes sont accessibles. Ainsi le but serait que le concept ERA prenne en compte tous les produits contenant la même substance active et suscite la mise en place de la gestion du risque dès qu'un nouveau risque est connu.

En dehors de ces trois groupes de travail bien identifiés, cette initiative s'intéresse également au traitement des médicaments non utilisés ou périmés.

6.2.2. Actions vers les prescripteurs et les patients

- Indice suédois de classement des principes actifs en fonction de leur impact pour l'environnement

La démarche mise en œuvre par la communauté urbaine de Stockholm représente une initiative pionnière intéressante en termes de sensibilisation des prescripteurs à la problématique des RdM dans l'environnement. Elle consiste à un classement des PA en fonction de leur impact sur l'environnement. Elle s'adresse aux prescripteurs qui souhaitent introduire cette préoccupation dans leur choix thérapeutique et apporte une aide pour leurs décisions. Elle est, pour le moment, et avec ses limites, la seule dans le monde. Le document intitulé « Environmentally classified pharmaceuticals » (Médicaments classés pour l'environnement) est édité par le Conseil municipal de Stockholm (Stockholm Läns Landsting ¹).

En réponse à la saisine de la Direction Générale de la Santé (DGS) en date du 1^{er} avril 2015, relative à l'intérêt de la démarche adoptée par la municipalité de Stockholm auprès des prescripteurs, l'Académie nationale de médecine (Anm), l'Académie nationale de Pharmacie (AnP) et l'Académie Vétérinaire de France (AVF) ont constitué un groupe d'expertise collective. Les Académies consultées confirment l'intérêt d'une telle démarche, mais insistent tout particulièrement sur l'exigence de validation indépendante des conclusions données à chaque molécule dans le livret et si possible au niveau européen. Après validation ou correction des données publiées, les académies recommandent, avant éventuelle mise à disposition d'un tel livret, de mettre en place une démarche de communication à caractère national, claire et didactique pour les prescripteurs et les dispensateurs, et non anxiogène pour le grand public, sur des éléments factuels de risque avéré de molécules réellement contaminantes.

- D'autres actions à destination des prescripteurs, tant en médecine humaine que vétérinaire, sur le bon usage des médicaments et sur les recommandations en matière de prescription ont un impact sur les niveaux de consommation des médicaments et de fait sur les niveaux de contamination des milieux aquatiques.

En médecine vétérinaire, le plan Ecoantibio 2017-2021 promeut un usage prudent et raisonné des antibiotiques. Il vise à inscrire dans la durée la baisse de l'exposition des animaux aux antibiotiques. Il prévoit des actions de communication et de formation, l'accès à des alternatives aux antibiotiques et l'amélioration de la prévention des maladies animales. Il fait suite au premier plan Ecoantibio 2012-2016 qui a conduit à une baisse de l'exposition des animaux aux antibiotiques. En février 2018, l'Anses, dans son rapport sur l'état des lieux des alternatives aux antibiotiques en vue de diminuer leur usage, souligne la nécessité d'engager une réflexion pour définir, pour les principales filières animales concernées, les classes d'alternatives qui devraient faire en priorité l'objet de travaux approfondis pour lever les incertitudes sur leur efficacité et leur innocuité (Anses 2018b).

En médecine humaine, les recommandations de prise en charge des infections les plus courantes ont évolué ces dernières années. La Haute Autorité de Santé (HAS), en partenariat avec la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) mais aussi l'Assurance maladie, a mis à la disposition des prescripteurs ces nouvelles recommandations. Une des priorités est de mieux prescrire l'usage des antibiotiques.

- Des outils ou initiatives sont également conduites envers les patients. La délivrance à l'unité a été expérimentée dans quatre régions françaises pour quatorze antibiotiques dans une centaine d'officines volontaires entre novembre 2014 et novembre 2015. L'objectif était de lutter contre une consommation jugée inadaptée des antibiotiques, contre le gaspillage et par conséquent contre leur rejet dans l'environnement. Cette étude a été conduite sous la direction de la DGS. 80 % des patients éligibles ont approuvé la délivrance à l'unité. Le conditionnement initial n'était pas adapté à la prescription dans 60 % des cas. La délivrance à l'unité a conduit à une meilleure sensibilisation des patients au respect des quantités prescrites. Cette expérimentation a montré une baisse de 10 % des quantités d'antibiotiques délivrées (Treibich *et al.*, 2017). Cette étude n'a toutefois été conduite que sur un nombre restreint de pharmacies volontaires.

6.2.3. Actions suivant la prescription, la délivrance et l'usage

- Médicaments Non Utilisés (MNU) et Cyclamed

Une partie des médicaments dispensés aux patients devient des médicaments non utilisés (MNU). Cette fraction a diminué considérablement grâce aux efforts des professionnels et des autorités de santé, mais il existera toujours des facteurs expliquant l'existence de ces MNU : taille des conditionnements définie pour minimiser globalement le nombre de boîtes dispensées mais pas toujours adaptée à chaque patient, manque d'observance, arrêt précoce du traitement, arrêt d'un traitement en raison d'effets indésirables, décès des patients après renouvellement de leur traitement mensuel, ...

Il est indispensable d'offrir aux patients un dispositif organisé de collecte et d'élimination respectueuse de l'environnement pour leurs MNU pour éviter qu'ils ne soient jetés à l'évier, dans les effluents ou encore dans les poubelles, avec les risques associés de pollution des sols et des eaux. Ce constat a conduit à la création de Cyclamed en 1993, en s'appuyant sur la chaîne de distribution

¹ www.janusinfo.se/Global/Miljo_och_lakemedel/Miljobroschyr_2014_engelsk_webb.pdf

pharmaceutique en France, pour répondre au décret n°92-377 du 1^{er} avril 1992. Ce système a été modifié en 2004 en raison de son efficacité très relative.

À la suite d'une loi en 2007, les officines de pharmacie collectent gratuitement les MNU à usage humain apportés par les particuliers qui les détiennent. En 2009, dans le cadre de la responsabilité élargie du producteur (REP), un décret a organisé et encadré cette collecte. Dans ce nouveau cadre, l'association Cyclamed a été agréée en 2010. Actuellement cet éco-organisme a pour mission de collecter et valoriser les MNU à usage humain, périmés ou non, rapportés par les patients dans les pharmacies. Dans le cadre de l'accord conclu avec la société Adelphe (filiale d'Eco-Emballages), les emballages vides de médicaments sont orientés vers le tri sélectif et les emballages non dissociables des MNU sont incinérés dans des installations conformes aux normes environnementales et permettent une récupération énergétique sous forme de chaleur et/ou d'électricité.

Depuis 2010, à la demande de l'association Cyclamed, l'institut CSA conduit une étude bisannuelle reposant sur une pesée des MNU dans des foyers représentatifs de la population française, afin d'estimer le gisement de MNU disponibles. Ainsi en mars 2018, l'étude a porté sur 653 foyers français, et a retrouvé une masse annuelle moyenne de 614 grammes de MNU soit une baisse de 8,6% par rapport à 2016 où la quantité était de 672 grammes (Csa Research, 2018). En 2017, Cyclamed situe la performance de la collecte par rapport au gisement à 63 % de taux de récupération des MNU. La valorisation énergétique évaluée correspondrait à l'éclairage et au chauffage de 7 000 logements (<https://www.cyclamed.org/association/chiffres>).

Le dispositif Cyclamed, pionnier dès 1993 en Europe et dans le reste du monde pour la collecte et la valorisation des MNU, s'est étendu rapidement dans d'autres pays. Sur les 28 pays de l'Union Européenne, 19 ont leur propre filière. Pour maintenir et amplifier le geste éco-citoyen, Cyclamed développe chaque année de nouveaux supports et actions de communication.

- Déchet d'Activités de Soins à Risques Infectieux (DASRI) - DASTRI

L'association DASTRI a été créée le 8 février 2012 pour répondre au décret du 22 octobre 2010 rendant obligatoire, pour les exploitants et fabricants, la mise à disposition gratuite de collecteurs destinés à recueillir les DASRI produits par les patients à leur domicile. DASTRI regroupe 53 entreprises adhérentes qui en assurent le financement. Cet éco-organisme à vocation sanitaire met gratuitement à disposition des patients en auto-traitement et des utilisateurs d'autotests de diagnostic de maladies infectieuses transmissibles, des boîtes à aiguilles, pour l'élimination des déchets de soins piquants, coupants, tranchants qui représentent un risque pour la collectivité. Ces boîtes à aiguilles sont distribuées dans l'ensemble des pharmacies d'officine et des pharmacies à usage intérieur des établissements de santé. Après avoir rempli leurs boîtes à aiguilles, les patients en auto-traitement doivent les rapporter dans un Point de Collecte (PDC). Les PDC peuvent être des pharmacies d'officine, des déchetteries, des pharmacies à usage interne (PUI), des laboratoires de biologie médicale (LBM), des bornes automatisées sur la voie publique, des locaux municipaux...

Près de 10 millions de boîtes ont été distribuées depuis 2013 *via* le réseau officinal. Afin de surveiller l'amélioration de l'adhésion des patients à ce système de collecte, des baromètres IFOP-DASTRI sont régulièrement publiés. En 2017, plus de huit patients en auto-traitement sur 10 ont déclaré avoir adopté les bons gestes concernant les DASRI et près de 16 000 pharmacies se sont engagées volontairement dans le réseau de collecte DASTRI (objectif initial 5 000) pour recueillir les boîtes des patients.

En juillet 2017, le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) s'est saisi de la question de l'élimination des Pods (portable storage unit). Ces dispositifs médicaux (DM) associent un perforant sécurisé, des piles, une carte électronique et permettent l'administration continue de médicaments comme l'insuline. Après utilisation par les patients en auto-traitement, ils sont considérés comme des DASRI dits « complexes ». Ils ne peuvent donc pas suivre le circuit de collecte et d'élimination des DASRI perforants classiques (incinération ou prétraitement par désinfection) et doivent être recyclés.

À titre temporaire, ces dispositifs sont collectés par l'écosystème DASTRI et le HCSP recommande la création dans les officines d'un nouveau circuit « DASRI complexes ».

- Déchets hospitaliers

Un rapport daté de novembre 2017 de l'ADEME (Agence De l'Environnement et de la Maîtrise de l'Énergie) a traité du sujet de la gestion des MNU provenant des établissements de santé et médico-sociaux avec pharmacie à usage intérieur ainsi que des centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA). Le traitement des MNU hospitaliers répond à la mesure 39 du plan micropolluants 2016-2021.

En 2016, le tonnage en provenance des 5000 établissements a été estimé à 742 tonnes, représentant moins de 8 % du gisement des MNU rapportés par les foyers aux officines de pharmacie dans le cadre de la filière à Responsabilité Élargie du Producteur (REP) gérée par Cyclamed. Selon l'étude, la majorité des établissements fait le choix d'adosser l'élimination des MNU à ces filières (élimination par incinération) compte tenu des volumes relativement faibles. Même si, selon l'ADEME, « les pouvoirs publics recommandent l'élimination de ces MNU (hors MNU cytotoxiques / cytostatiques) par incinération avec valorisation énergétique, les établissements n'ont aucune

obligation réglementaire d'incinération des MNU, à la différence des MNU entrant dans le périmètre de la filière REP et des MNU cytotoxiques / cytostatiques. »

L'ADEME et ses partenaires ont émis les recommandations suivantes:

- 1) renforcer le suivi des MNU au sein des établissements, notamment pour favoriser la prévention de leur production ;
- 2) s'interroger sur la révision de la réglementation afin de considérer un traitement par incinération avec, le cas échéant, valorisation énergétique pour l'ensemble des MNU qu'ils soient produits par les particuliers ou les établissements ;
- 3) s'interroger sur la mise en place d'une filière dédiée aux MNU au sein des établissements ;
- 4) s'interroger sur l'extension de la filière REP des MNU aux MNU des établissements, et ses conditions d'extension.

- **Gestion des médicaments vétérinaires non utilisés**

La présence de MNU vétérinaires est théoriquement faible, les médicaments vétérinaires, compte tenu de leur coût, étant souvent délivrés à l'unité, en quantité juste suffisante pour traiter la maladie, et administrés dans les établissements de soins vétérinaires pour les animaux de compagnie. La collecte Cyclamed ne retrouve qu'un faible pourcentage de MNU vétérinaires. Il serait souhaitable que les propriétaires d'animaux soient encouragés à rapporter les MNU aux pharmacies d'officine ou aux établissements de soins vétérinaires et que les entreprises de médicaments vétérinaires participent au réseau Cyclamed.

Enfin, dans le guide réglementaire de bonnes pratiques d'emploi des médicaments anticancéreux en médecine vétérinaire, publié par l'Ordre National des Vétérinaires, la fiche 14 indique au propriétaire du chien ou du chat malade, comment recueillir vomissures et excréta de manière à éviter la contamination de l'environnement par les résidus des anticancéreux et précise le nombre de jours, en fonction du type de médicament, pendant lesquels ces mesures doivent être prises.

6.2.4. Actions suite aux rejets dans les eaux usées

Les RdM sont présents dans les eaux usées et sont retrouvés dans les STEU. Comme indiqué préalablement, l'efficacité des STEU est très variable selon les RdM concernés. Des traitements avancés de l'eau ont été développés pour traiter les contaminants organiques traces dans les eaux usées. Les initiatives sont le plus souvent restées à l'échelle du pilote. Cette voie qui peut paraître prometteuse pour diminuer les apports de RdM et d'autres micropolluants aux milieux aquatiques reste à discuter au regard du coût des installations comparé aux enjeux environnementaux. La Suisse a fait le choix d'améliorer l'efficacité de ses STEU. En mars 2014, le Parlement fédéral a approuvé une modification de la loi sur la protection des eaux instaurant un financement national pour l'équipement d'une centaine de STEU avec une étape supplémentaire de traitement (dite tertiaire) pour éliminer les micropolluants.

Concernant les établissements hospitaliers, comme évoqué dans le chapitre 2, la contribution des effluents des établissements de soins au regard de la contribution domestique des patients n'est pas en faveur de l'installation de STEU pour les établissements de soins (en dehors des actions spécifiques pour certains traitements comme la radiopharmacie). Installer une STEU dans ou près d'un établissement de soins pourrait engendrer des risques de contamination et impliquerait des frais et difficultés de gestion à mettre en balance avec les bénéfices attendus.

6.2.5. Surveillance post AMM des médicaments vétérinaires et problèmes environnementaux

Dans le cas des médicaments vétérinaires en post AMM, les problèmes environnementaux peuvent faire l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance. En 2015, aucun cas d'effet indésirable sur l'environnement n'a été déclaré. Le rapport de l'ANSES (2016) « surveillance des médicaments vétérinaires en post-AMM » souligne que les résultats des années précédentes montrent que, mis à part d'éventuels accidents tels que des animaux sauvages consommant des carcasses d'animaux euthanasiés, le système de pharmacovigilance vétérinaire ne permet pas de mettre en évidence d'éventuels problèmes environnementaux.

En résumé :

Au-delà du contexte réglementaire, différentes actions de gestion ont été proposées afin de limiter la contribution des RdM à la contamination de l'environnement. Parmi les actions mises en œuvre, si certaines d'entre elles sont largement appliquées (Cyclamed), d'autres paraissent plus difficiles à réaliser à large échelle (amélioration des STEU). Les différentes propositions (indice suédois, délivrance à l'unité ...) révèlent la complexité de la problématique. Les actions, qu'elles soient dédiées à l'amélioration de l'observance ou à la gestion des déchets et des rejets, contribuent cependant à la limitation des rejets de RdM dans l'environnement.

RECOMMANDATIONS DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE

« *Médicaments et environnement* »

Adoptées lors du Conseil du 10 avril 2019

Le problème des résidus de médicaments (RdM) dans l'environnement découle du constat réalisé, sur tous les continents, de la présence de ces contaminants dans les différents compartiments de l'environnement.

Les analyses de risques réalisées avec les données de contamination, principalement disponibles dans les eaux et pour quelques molécules, confirment des risques écotoxiques mais le risque sanitaire est estimé négligeable en l'état des connaissances.

Cependant, ces analyses de risques sont encore très incomplètes. Elles s'inscrivent dans la problématique générale des expositions chroniques aux polluants à faible dose et en mélange.

Considérant :

- la présence affirmée de RdM dans les différents compartiments de l'environnement et les niveaux de contamination mieux documentés dans les milieux aquatiques (eaux de surface, eaux souterraines ...)
- une hétérogénéité géographique de la nature et des concentrations des RdM dans les milieux ;
- le manque de standardisation des méthodes d'analyse et la variabilité des limites de quantification selon les laboratoires ;
- le caractère parcellaire des données sur les métabolites et les produits de transformation des médicaments ;
- le faible nombre de données permettant d'évaluer les caractères toxique et écotoxique des RdM, en particulier des métabolites et des produits de transformation ;
- la grande difficulté à disposer des données sur les masses de médicaments dispensées à l'échelle des différents territoires ;
- la diversité des contextes réglementaires afférents au sujet ;

L'Académie nationale de Pharmacie :

Note les avancées suivantes :

- le renforcement des exigences réglementaires en termes d'évaluation des risques pour l'environnement, dans le cas des dossiers européens de mise sur le marché des médicaments ;
- l'intégration de certains RdM dans les programmes européens de surveillance de la qualité des milieux aquatiques ;

Souligne l'importance :

- de progresser au plus vite dans la connaissance de tous les éléments nécessaires à l'évaluation quantitative des risques liés aux RdM ;
- de tenir compte des interactions entre les animaux, les humains et leurs divers environnements, en accord avec l'approche intégrée « One Health » / « Une seule santé » développée par l'Organisation Mondiale de la Santé ;

- de fonder les décisions et orientations de mesures de gestion sur les analyses quantitatives des risques environnementaux et sanitaires, sans nuire à l'amélioration de l'état de santé de la population.

Recommande :

Pour l'acquisition des connaissances, de :

- faciliter l'accès aux molécules étalons de RdM, notamment de métabolites et produits de transformation afin de standardiser les méthodes analytiques, d'harmoniser les limites de quantification ; favoriser les essais interlaboratoires ;
- réaliser de nouvelles campagnes nationales, européennes et internationales de dosages de RdM dans les eaux destinées à la consommation humaine et dans d'autres matrices (aliments par exemple) dans le but de mieux évaluer l'exposition des populations ;
- encourager la création de bases de données européennes, en particulier avec la collaboration des industries du médicament, sur les propriétés (éco)toxiques et les consommations pondérales des médicaments à usages humain et vétérinaire et inciter au libre partage des informations ;
- promouvoir, dans le cadre du plan micropolluants, les programmes de recherche sur les approches améliorant l'évaluation quantitative des risques (effets toxiques des mélanges, approches multivoies et multi-polluants, développement de bio-essais, ...)

Pour la surveillance des milieux aquatiques, de :

- poursuivre la démarche de priorisation des risques associés à la présence de RdM dans l'environnement, afin de faire évoluer les programmes de surveillance réglementaires ;
- étudier la pertinence et la faisabilité d'indicateurs agrégés pour mieux rendre compte de cette forme de contamination ;
- évaluer l'impact de la dispensation unitaire des médicaments sur les concentrations environnementales en RdM ;

Pour les professionnels de santé, de développer les mesures de gestion visant à :

- renforcer les actions engagées en France sur le bon usage des médicaments à usage humain et vétérinaire ;
- intensifier les actions engagées en médecine humaine et vétérinaire pour promouvoir l'usage raisonné des antibiotiques et lutter contre l'antibiorésistance ;
- appeler l'attention, dès leur formation initiale, de tous les professionnels concernés sur le respect des bonnes pratiques de gestion et d'élimination des médicaments ;
- poursuivre les actions permettant d'augmenter le rendement de collecte, par les pharmaciens, des médicaments humains non utilisés sur l'ensemble du territoire y compris ultra-marin ;
- organiser une structure nationale de collecte et de destruction des médicaments vétérinaires non utilisés ;
- élaborer un guide de bonnes pratiques de gestion des déchets de traitement dans le contexte des soins à domicile ;

Pour les professionnels du traitement de l'eau, de :

- favoriser l'efficacité des stations d'épuration des eaux usées (STEU) des industries du médicament et urbaines au regard de l'élimination des micropolluants ;

BIBLIOGRAPHIE

Abarnou A, Bocquene G, Champin M, Durand G, Gonzalez JL, Le Moigne M *et al.* (2014). Étude sur les contaminants émergents dans les eaux françaises - Rapport de l'étude prospective sur les contaminants émergents dans les eaux littorales de la métropole et des DOM. 56p. <https://archimer.ifremer.fr/doc/00259/36994/>.

Académie Nationale de Pharmacie (AnP, 2008). Rapport : Médicaments et environnement. Paris : Académie Nationale de Pharmacie. [Consulté le 3 juin 2018]. 105p.
www.acadpharm.org/dos_public/1_Rapport_Med_Env_version_JMH_def_JPC.pdf.

Ademe (2017). Etude sur la gestion des MNU des établissements de santé et médico-sociaux avec PUI et des CSAPA . 48p.
<https://www.ademe.fr/sites/default/files/assets/documents/gestion-mnu-201711.pdf>

Afssa (2007). Rapport de l'Afssa relatifs à l'évaluation des risques sanitaires liés aux situations de dépassement des limites et références de qualité des eaux destinées à la consommation humaine - Tome I (saisine n° 2003-SA-0164). Maisons-Alfort : Afssa.

Afssa (2008). Rapport de l'Anses relatifs à la hiérarchisation des résidus de médicaments d'intérêt pour l'analyse des ressources et des eaux traitées. Maisons-Alfort : Afssa.

Andreozzi R, Raffaele M, Nicklas P (2003). Pharmaceuticals in STP effluents and their solar photodegradation in aquatic environment. *Chemosphere*;50: 1319-30.

Anses (2011). Rapport de l'Anses relatif à la campagne nationale d'occurrence des résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine (convention G2799). Maisons-Alfort : Anses.

Anses (2013). Avis et rapport de l'Anses relatifs à l'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine : méthode générale et application à la carbamazépine et à la danofloxacine (saisine 2009-SA-0210). Maisons-Alfort : Anses.

Anses (2014). Avis de l'Anses relatifs à l'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de tylosine ou de florfenicol dans les eaux destinées à la consommation humaine (saisine 2013-SA-0079). Maisons-Alfort : Anses.

Anses (2015). Avis de l'Anses relatifs à l'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de kétoprofène ou d'ibuprofène dans les eaux destinées à la consommation humaine (saisine 2013-SA-0081). Maisons-Alfort : Anses.

Anses (2016). Surveillance des médicaments vétérinaires en post AMM. Rapport annuel. Maisons-Alfort : Anses.

Anses (2017a). Brochure - Consommation D'antibiotiques Et Résistance Aux Antibiotiques En France : Soyons Concernés, Soyons Responsables ! Maisons-Alfort : Anses. [Consulté le 3 Novembre 2018]. 11p. Disponible : https://www.anses.fr/fr/system/files/2017_Brochure_Antibioresistance.pdf

Anses (2018a). Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2017– Rapport annuel. Maisons-Alfort : Anses. <https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV-Ra-Antibiotiques2017.pdf>

Anses (2018b). État des lieux des alternatives aux antibiotiques en vue de diminuer leur usage en élevage - Élaboration d'une méthode d'évaluation des publications scientifiques et résultats. Maisons-Alfort : Anses. [Consulté le 3 Novembre 2018]. 208p.
<https://www.anses.fr/fr/system/files/ALAN2013SA0122Ra.pdf>

Afssaps (2011). Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux En France - 1999-2009 - 11e Edition [En ligne]. Saint Denis : Agence française de sécurité des produits de santé ;[Consulté le 3 juin 2018]. 132p.

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6949f3707b826ada566544613ee8dafe.pdf

Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)(2014). Analyse des ventes de médicaments en France en 2013 [En ligne]. Saint Denis : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé ; [Consulté le 3 juin 2018].. 36p.

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf

Ågerstrand M, Küster A, Bachmann J, Breitholtz M, Ebert I, Rechenberg B *et al.* (2011). Reporting and evaluation criteria as means towards a transparent use of ecotoxicity data for environmental risk assessment of pharmaceuticals. *Environ Pollut* ;**159**: 2487-92.

Amalric L, Bados P, Charpentier R, Lardy-Fontan S, Strub MP (2012). Résultats de l'essai interlaboratoires « résidus de médicaments dans les eaux ». Rapport final. Aquaref – BRGM.

Arpin-Pont L, Bueno MJ, Gomez E, Fenet H (2014). Occurrence of PPCPs in the marine environment: a review. *Environ Sci and Pollut Res*; **23**: 4978-91.

Assurance maladie (2018). Données mensuelles et annuelles sur les médicaments remboursés par l'Assurance Maladie. [Consulté le 3 juin 2018]. www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medic-am/medic-am-2008-2013.php

Aus der Beek T, Weeber FA, Bergmann A (2016). Pharmaceuticals in the environment. Global occurrence and potential cooperative action under the strategic approach to International Chemical Management (SAICM). *German Environment Agency*.

Bailly E(2013). Étude de l'applicabilité des POCIS (Polar Organic Chemical Integrative Sampler) au dosage des résidus de médicaments dans les effluents hospitaliers. *Thèse, Université Paris Sud - Paris XI*.

Balakrishna K, Rath A, Praveenkumarreddy Y, Guruge KS, Subedi B (2017). A review of the occurrence of pharmaceuticals and personal care products in Indian water bodies. *Ecotoxicol Environ Saf*; **137**:113-20.

Bayen S, Zhang H, Desai MM, Ooi SK, Kelly BC (2013). Occurrence and distribution of pharmaceutically active and endocrine disrupting compounds in Singapore's marine environment: Influence of hydrodynamics and physical–chemical properties. *Environ Pollut*; **182**: 1-8.

Besse JP (2010). Impact environnemental des médicaments à usage humain sur le milieu récepteur : évaluation de l'exposition et des effets pour les écosystèmes d'eau douce. *Thèse, Université de Metz*.

Biel-Maeso M, Corada-Fernández C, Lara-Martín PA (2018). Monitoring the occurrence of pharmaceuticals in soils irrigated with reclaimed wastewater. *Environ Pollut*; **235**: 312-21.

Botta F, Dulio V(2014). Étude sur les contaminants émergents dans les eaux françaises - Résultats de l'étude prospective 2012 sur les contaminants émergents dans les eaux de surface continentales de la Métropole et des DOM. Rapport final N° DRC-13-136939-12927A. 139p. [Consulté le 4 Février 2019].

https://professionnels.afbiodiversite.fr/sites/default/files/pdf/2014_006.pdf

Bourdat-Deschamps M, Ferhi S, Bernet N, Feder F, Crouzet O, Patureau D *et al.* (2017). Fate and impacts of pharmaceuticals and personal care products after repeated applications of organic waste products in long-term field experiments. *Sci Total Environ*; **607–608**: 271-80.

Breton H, Cociglio M, Bressolle F, Peyriere H, Blayac JP, Hillaire-Buys D (2005). Liquid chromatography-electrospray mass spectrometry determination of carbamazepine, oxcarbazepine and eight of their metabolites in human plasma. *J Chromatogr B, Analyt Technol BiomedLife Sci*; **828**:80-90.

Brown AK, Wong CS (2018). Distribution and fate of pharmaceuticals and their metabolite conjugates in a municipal waste water treatment plant. *Water Res*; **144**: 774-83.

Casellas C, Levi Y (2018). Évaluation des risques environnementaux et sanitaires liés aux résidus de médicaments dans les eaux : préalable fondamental pour guider les décisions de gestion. *Environnement, risques et santé*; **17**:29-39.

Carlet J, LeCoz P (2015). Rapport du groupe de travail spécial sur la préservation des antibiotiques. 150p. [Consulté le 3 juin 2018]. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_antibiotiques.pdf

Celle-Jeanton H, Schemberg D, Mohammed N, Huneau F, Bertrand G, Lavastre V *et al.* (2014). Evaluation of pharmaceuticals in surface water: Reliability of PECs compared to MECs. *Environ Int*; **73**: 10-21.

Clases D, Sperling M, Karst U (2018). Analysis of metal-based contrast agents in medicine and the environment. *TrAC Trends Anal Chem*; **104**: 135-47.

Chu S, Metcalfe CD (2007). Analysis of paroxetine, fluoxetine and norfluoxetine in fish tissues using pressurized liquid extraction, mixed mode solid phase extraction cleanup and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A*; **1163**: 112-8.

Cunningham VL, Perino C, D'Aco VJ, Hartmann A, Bechter R (2010). Human health risk assessment of carbamazepine in surface waters of North America and Europe. *Regul Toxicol Pharmacol*; **56**: 343-51.

Csa Research (2018). Les Médicaments Non Utilisés : La tendance à la baisse se confirme en 2018. [Consulté le 3 juin 2018]. <https://www.csa.eu/media/1760/etude-gisement-csa-2018-vdef.docx>

Daughton CG, Ternes TA (1999). Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents of subtle change? *Environ Health Perspect*; **107**: 907-38.

Daughton CG (2016). Pharmaceuticals and the Environment (PiE): Evolution and impact of the published literature revealed by bibliometric analysis. *Sci Total Environ*; **562**: 391-426.

Deloitte, INERIS, Kümmerer K, LSE, Milieu Ltd (2016). Options for a strategic approach to pharmaceuticals in the environment. Task 1 report, revised version. Report for European Commission. 87p. Consulté le 3 juin 2018. https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/study_report_public_consultation_pharmaceuticals_environment.pdf

Deloitte Sustainability (2017). Background document for public consultation on pharmaceuticals in the environment. Interim report for European Commission, contact number. 07.0201/2015/721866/SER/ENV.C.1. 90p. [Consulté le 3 juin] 2018. https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/background_document_public_consultation_pharmaceuticals_environment.pdf

Desbiolles F, Malleret L, Tiliacos C, Wong-Wah-Chung P, Laffont-Schwob I (2018). Occurrence and ecotoxicological assessment of pharmaceuticals: Is there a risk for the Mediterranean aquatic environment? *SciTotal Environ*; **639**: 1334-48.

Destrieux D (2018). Résidus de médicaments d'un cours d'eau urbain : constitution d'une base de données pour la gestion des risques écotoxicologiques. *Thèse, Université Toulouse 3 Paul Sabatier*.

Dulio V, Andres S (2012). Référentiel méthodologique pour la priorisation des micropolluants des milieux aquatiques. Établi par le comité d'experts national pour la priorisation des micropolluants aquatiques (CEP). 58p. [Consulté le 3 juin 2018]. https://www.aquaref.fr/system/files/2012_IIA01_point1a_INERIS_Referentiel_m%C3%A9thodo_CEP_25-03-2013_VF.pdf

ECDC Europa (2018). European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption database (ESAC-Net). Consulté le 3 juin 2018. <https://ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/surveillance-and-disease-data/database>

European Medicines Agency (EMA, 1997). Environmental Risk Assessment for Veterinary Medicinal Products other than GMO-containing and immunological products. EMEA/CVMP/055/96-Final. Londres : Agence Européenne du médicament. Janvier 1997. https://www.ema.europa.eu/documents/press-release/17th-meeting-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf

European Medicines Agency (EMA, 2006). Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. Référence : EMEA/CHMP/SWP/4447/00 corr 2. Londres : Agence Européenne du médicament. Juin 2006. [Consulté le 3 novembre 2018]. 8p. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-environmental-risk-assessment-medicinal-products-human-use_en-0.pdf

European Medicines Agency (EMA, 2011). Questions and answers on 'Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use'. Référence : EMA/CHMP/SWP/44609/2010. Londres : Agence Européenne du médicament. Mars 2011. [Consulté le 3 novembre 2018]. 12p. https://www.ema.europa.eu/documents/other/questions-answers-guideline-environmental-risk-assessment-medicinal-products-human-use_en.pdf

European Medicines Agency (EMA, 2016a). Questions and answers on 'Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use'. Référence : EMA/CHMP/SWP/44609/2010 Rev 1. Londres : Agence Européenne du médicament. Mai 2016. [Consulté le 3 novembre 2018]. 17p. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/questions-answers-guideline-environmental-risk-assessment-medicinal-products-human-use_en.pdf

European Medicines Agency (EMA, 2016b). Guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products in support of the VICH guidelines GL6 and GL38. Référence: EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1- Corr. Londres Agence Européenne du médicament. Juin 2016. [Consulté le 3 février 2019]. 77p. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-environmental-impact-assessment-veterinary-medicinal-products-support-vich-guidelines-gl6_en.pdf

European Medicines Agency (EMA, 2018a). Sales of veterinary antimicrobial agents in 30 European countries in 2016. Trends from 2010 to 2016. Eighth ESVAC report [En ligne]. Rapport EMA/275982/2018. Londres : European Medicines Agency; 2018. [Consulté le 3 février 2019]. 184p. https://www.ema.europa.eu/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-30-european-countries-2016-trends-2010-2016-eighth-esvac_en.pdf

European Medicines Agency (EMA, 2018b). Implementation of CVMP guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products in support of the VICH guidelines GL6 (Phase I) and GL38 (Phase II). Référence : EMEA/CVMP/ERA/172074/2008 Rev. 6. Janvier 2018. [Consulté le 3 février 2019]. 6p. https://www.ema.europa.eu/documents/other/questions-answers-implementation-cvmp-guideline-environmental-impact-assessment-veterinary-medicinal_en.pdf

European Union (2012). Wide Monitoring Survey on Waste Water Treatment Plant Effluents. <http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/JRC76400/lb-na-25563-en.pdf>

Food and Drug Administration (FDA, 1997). National Environmental Policy Act; Revision of Policies and Procedures; Final Rule, Federal Register, July 29, 1997 (62 FR 40569)

Food and Drug Administration (FDA, 1998). Guidance for Industry - Environmental Assessment of Human Drug and Biologics Applications, July 1998, CMC 6, Revision 1.

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070561.pdf>

Food and Drug Administration (FDA, 2015). Guidance for Industry - Determining the Need for and Content of Environmental Assessments for Gene Therapies, Vected Vaccines, and Related Recombinant Viral or Microbial Products, March 2015. <https://www.fda.gov/downloads/Guidances/UCM439273.pdf>

Fenet H, Arpin-Pont L, Vanhoutte-Brunier A, Munaron D, Flandrino A *et al.* (2014). Reducing PEC uncertainty in coastal zones: a case study on carbamazepine, oxcarbazepine and their metabolites. *Environ Int*; **68**: 177-84.

Furlong ET, Batt AL, Glassmeyer ST, Noriega MC, Kolpin DW, Mash Het *al.* (2017). Nationwide reconnaissance of contaminants of emerging concern in source and treated drinking waters of the United States: Pharmaceuticals. *Sci Total Environ*; **579**: 1629-42.

Gaffney V, Almeida CMM, Rodrigues A, Ferreira E, Vale Cardoso V (2015). Occurrence of pharmaceuticals in a water supply system and related human health risk assessment. *Water Res*; **72**: 199-208.

Gaw S, Thomas KV, Hutchinson TH (2014). Sources, impacts and trends of pharmaceuticals in the marine and coastal environment. *Philos Trans RSoc London B Biol Sci*; **369**: 20130572.

Gomez E, Bachelot M, Boillot C, Munaron D, Chiron S, Casellas C, Fenet H (2011). Bioconcentration of two pharmaceuticals (benzodiazepines) and two personal care products (UV filters) in marine mussels (*Mytilus galloprovincialis*) under controlled laboratory conditions. *Environmental Science and Pollution Research*, **19**, 7:2561-69

Hartmann A, Locatelli A, Amoureux L, Depret G, Jolivet C, Gueneau E *et al.* (2012). Occurrence of CTX-M Producing *Escherichia coli* in Soils, Cattle, and Farm Environment in France (Burgundy Region). *Front Microbiol*; **3**:83. doi: 10.3389/fmicb.2012.00083.

Hignite C, Azarnoff DL (1977). Drugs and drug metabolites as environmental contaminants: Chlorophenoxyisobutyrate and salicylic acid in sewage water effluent. *Life Sc*; **20**: 337-41.

Houot S, Pons MN, Pradel M, Savini I, Tibi A (2014). Valorisation des matières fertilisantes d'origine résiduaire sur les sols à usage agricole ou forestier, impacts agronomiques, environnementaux, socio-économiques. Synthèse de l'expertise scientifique collective – Octobre 2014. 107p. [Consulté le 4 Février 2019]. https://www6.paris.inra.fr/depe/content/download/3816/36305/file/Mafor_synth%C3%A8se-VF_oct2014.pdf

Houtman CJ, Kroesbergen J, Lekkerkerker-Teunissen K, van der Hoek JP (2014). Human health risk assessment of the mixture of pharmaceuticals in Dutch drinking water and its sources based on frequent monitoring data. *Sci Total Environ*; **496**: 54-62.

Howard PH and Muir DCG (2011). Identifying new persistent and bioaccumulative organics among chemicals in commerce II: pharmaceuticals. *Environ Sci Tech*; **45**: 6938-46.

Huerta B, Jakimska A, Gros M, Rodríguez-Mozaz S, Barceló D (2013). Analysis of multi-class pharmaceuticals in fish tissues by ultra-high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A*; **1288**: 63-72.

Huerta B, Jakimska A, Llorca M, Ruhí A, Margoutidis G, Acuña Vet *al.* (2015). Development of an extraction and purification method for the determination of multi-class pharmaceuticals and endocrine disruptors in freshwater invertebrates. *Talanta*; **132**:373-81.

Huerta B, Rodriguez-Moraz S, Lazorchak J, Barcelo D, Stahl L (2018). Presence of pharmaceuticals in fish collected from urban rivers in the U.S. EPA 2008–2009 National Rivers and Streams Assessment. *Sci Total Environ*; **634**: 542-9.

IMBS-Viallet AM(2008). Médicaments vétérinaires et sécurité de l'environnement. *Bull Acad Vet France*; **161**: 23-30.

Jones OAH, Voulvoulis N, Lester JN (2005). Human pharmaceuticals in wastewater treatment processes. *Crit Rev Environ Sci Technol*; **35**: 401–27.

Joss M (2010). Résidus de médicaments à usage humain dans l'environnement - Aspects réglementaires. *Thèse d'exercice, Université de Montpellier*.

Lapworth DJ, Baran N, Stuart ME, Ward RS (2012). Emerging organic contaminants in groundwater: A review of sources, fate and occurrence. *Environ Pollut*; **163**: 287-303.

Lardy-Fontan S, Le Diouon V, Drouin C, Lalere B, Vaslin-Reimann S, Dauchy X *et al.* (2017). Validation of a method to monitor the occurrence of 20 relevant pharmaceuticals and personal care products in 167 bottled waters. *Sci Total Environ*; **587–588**: 118-27.

Larsson DG (2014). Pollution from drug manufacturing: review and perspectives. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*; **369**: (1656) 20130571. <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2013.0571>

Le Coadou L, Le Ménach K, Labadie P, Dévier MH, Pardon P, Augagneur S *et al.* (2017). Quality survey of natural mineral water and spring water sold in France: Monitoring of hormones, pharmaceuticals, pesticides, perfluoroalkyl substances, phthalates, and alkylphenols at the ultra-trace level. *Sci Total Environ*; **603–604**: 651-62.

LEEM - Les Entreprises du Médicament (2018). Chiffre d'affaires des médicaments. [Consulté le 3 Novembre 2018]. <http://www.leem.org/chiffre-daffaires>

Lopez B, Laurent A (2013). Campagne exceptionnelle d'analyse des substances présentes dans les eaux souterraines de métropole. Exploitation des résultats à l'échelle de la métropole – Rapport final. BRGM/RP-61853-FR. 193p. [Consulté le 3 juin 2018]. <http://infoterre.brgm.fr/rapports/RP-61853-FR.pdf>

Lopez B, Laurent A, Ghestem JP., Courbin A, Croiset N, Ducreux L *et al.* (2013). Recherche de contaminants organiques dans les eaux souterraines des DOM en 2012-2013. Rapport final (BRGM/RP-62810-FR). 190p. [Consulté le 3 juin 2018]. <http://infoterre.brgm.fr/rapports/RP-62810-FR.pdf>

Margot J, Magnet A, Thonney D, Chèvre N, de Alencastro LF, Rossi L (2011). Traitement des micropolluants dans les eaux usées – Rapport final sur les essais pilotes à la STEP de Vidy (Lausanne). Ed. Ville de Lausanne.

Martínez Bueno MJ, Boillot C, Fenet H, Chiron S, Casellas C, Gómez E (2013). Fast and easy extraction combined with high resolution-mass spectrometry for residue analysis of two anticonvulsants and their transformation products in marine mussels. *J Chromatogr A*; **1305**: 27-34.

Miège C, Choubert JM, Ribeiro L, Eusèbe M, Coquery M (2009). Fate of pharmaceuticals and personal care products in wastewater treatment plants – Conception of a database and first results. *Environ Pollut*; **157**: 1721-6.

Miège C, Mazzella N, Allan I, Dulio V, Smedes F, Tixier C *et al.* (2015). Position paper on passive sampling techniques for the monitoring of contaminants in the aquatic environment – Achievements to date and perspectives. *Trends in Environmental Analytical Chemistry*, **8**, : 20-6.

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 (Meeddm, 2010). Plan Micropolluants 2010-2013. Un plan d'action national pour lutter contre la pollution des milieux aquatiques. 47p. [Consulté le 4 février 2019]. <https://www.ecologique-solidaire.gouv.fr/sites/default/files/Plan%20micropolluants%20201-2013.pdf>

Ministère de l'Écologie, de l'Énergie, du Développement durable, des Transports et du Logement (Meedtl, 2011). Plan National sur les Résidus de Médicaments dans les Eaux. 40p. [Consulté le 4 février 2019]. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_national_sur_les_residus_de_medicaments_dans_les_eaux_PNRM_.pdf

Ministère de l'Environnement, de l'Énergie et de la Mer. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Ministère de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt (Meem, 2016). Plan micropolluants 2016-2021 pour préserver la qualité des eaux et de la biodiversité. 72p. [Consulté le 4 février 2019]. <https://www.ecologique-solidaire.gouv.fr/sites/default/files/Plan%20micropolluants%202016-2021%20pour%20pr%C3%A9server%20la%20qualit%C3%A9%20des%20eaux%20et%20la%20biodiversit%C3%A9.pdf>

Mzukisi Madikizel LA, Tawanda Tavengwa N, Chimuka L (2017). Status of pharmaceuticals in African water bodies: Occurrence, removal and analytical methods. *J Environ Manage*; **193**: 211-20.

OCDE (2016). Antimicrobial Resistance. Policy insights [En ligne]. Rapport 2016. Paris : OCDE; 2014. [Consulté le 3 juin 2018]. 12p. www.oecd.org/health/health-systems/AMR-Policy-Insights-November2016.pdf.

OMS (2017). Guidelines for drinking-water quality: Fourth edition incorporating the first addendum.

Pal A, Gin KY, Lin AY, Reinhard M (2010). Impacts of emerging organic contaminants on freshwater resources: Review of recent occurrences, sources, fate and effects. *Sci Total Environ*; **408**: 6062-9.

Patureau D, Luneau M, Delgenes N, Houot S, Deschamps M, Leang S (2013). Évaluation des flux de micropolluants prioritaires et émergents sur les sols via les apports de produits résiduels organiques : efficacité des procédés de traitement et impact potentiel sur les plantes et les écosystèmes aquatiques. Rapport final Action 12-5-1 ONEMA/INRA, 96p. [Consulté le 4 février 2019]. http://oai.afbiodiversite.fr/cindocoai/download/166/1/2013_016.pdf_2612Ko

Plan Écoantibio 2012-2017- http://agriculture.gouv.fr/sites/minagri/files/130208plaquantibiofr_bd_cle0447e7-1.pdf

PROTECT Project Management Support Team. Pharmacoepidemiological Research on Outcomes of Therapeutics by a European Consortium. London : European Medicines Agency [Consulté le 3 juin 2018]. www.imi-protect.eu/

Quintiles IMS Institute (2016). Outlook for Global Medicines through 2021 – Balancing Cost and Value. 58 pages. Rapport de Décembre 2016. [Consulté le 12 mai 2018]. http://static.correofarmaceutico.com/docs/2016/12/12/qihi_outlook_for_global_medicines_through_2021.pdf

Ramirez AJ, Brain RA, Usenko S, Mottaleb MA, O'Donnell JG, Stahl LL *et al.* (2009). Occurrence of pharmaceuticals and personal care products in fish: results of a national pilot study in the United States. *Environ Toxicol Chem*; **28**: 2587-97.

Revellin C, Hartmann A, Solanas S, Toop E (2018). Long-Term Exposure of Agricultural Soil to Veterinary Antibiotics Changes the Population Structure of Symbiotic Nitrogen-Fixing Rhizobacteria Occupying Nodules of Soybeans (*Glycine max*). *Appl Environ Microbiol*; **84**: 9:e00109-18. <https://doi.org/10.1128/AEM.00109-18>

Riva F, Castiglioni S, Fattore E, Manenti A, Davoli E, Zuccato E (2018). Monitoring emerging contaminants in the drinking water of Milan and assessment of the human risk. *Int J Hyg Environ Health*; **221**: 451-7.

Ruff M, Mueller MS, Loos M, Singer HP (2015). Quantitative target and systematic non-target analysis of polar organic micro-pollutants along the river Rhine using high-resolution mass-spectrometry – Identification of unknown sources and compounds. *Water Res*; **87**: 145-54.

Shenker M, Harush D, Ben-Ari J, Chefetz B (2011). Uptake of carbamazepine by cucumber plants – A case study related to irrigation with reclaimed wastewater. *Chemosphere*; **82**: 905-10.

SIMV-Les chiffres-clefs du marché 2015 du médicament vétérinaire - <http://www.simv.org/les-chiffres-clefs-du-marché-du-médicament-vétérinaire>

Sipibel. Graie. Résultats de quatre années de suivi, d'études et de recherches, sur le site pilote de Bellecombe (Rapport 2011-2015). Octobre 2016

Soulier C, Gabet V, LeMenach K, Pardon P, Esperanza M, Miège C *et al.* (2011). Zoom sur les substances pharmaceutiques : présence, partition, devenir en station d'épuration. *Techniques Sciences et Méthodes*; **1/2**: 63-77.

Soulier A, Carrera L, Jarde E, Le Bot B, De Lavenne A, Jaffrezic A (2015). Guide méthodologique : Diagnostiquer les pollutions diffuses des eaux superficielles par les résidus médicamenteux d'origine vétérinaire.

Staub F (2018). Les actions de soutien de l'AFB à la recherche sur la pollution des milieux aquatiques par les résidus des produits de soins : médicaments, biocides d'hygiène sanitaire et cosmétiques. *Envir Risques Santé*; **17**: 84-99.

Treibich C, Lescher S, Sagaon-Teyssier L, Ventelou B (2017). The expected and unexpected benefits of dispensing the exact number of pills. *PLoS ONE*; **12**: e0184420.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184420>.

Valdes ME, Huerta B, Wunderlin DA, Bistoni MA, Barceló D, Rodriguez-Mozaz S (2016). Bioaccumulation and bioconcentration of carbamazepine and other pharmaceuticals in fish under field and controlled laboratory experiments. Evidences of carbamazepine metabolization by fish. *Sci Total Environ*; **557-558**: 58-67.

Van Boeckel TP, Brower C, Gilbert M, Grenfell BT, Levin SA, Robinson TP *et al.* (2015). Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proc Natl Acad Sci U S A*; **112**: 5649-54.

Verlicchi P, Al Aukidy M, Zambello E (2012). Occurrence of pharmaceutical compounds in urban wastewater: Removal, mass load and environmental risk after a secondary treatment—A review. *Sci Total Environ*; **429**: 123-55.

Verlicchi P, Zambello E (2015). Pharmaceuticals and personal care products in untreated and treated sewage sludge: Occurrence and environmental risk in the case of application on soil — A critical review. *Sci Total Environ*; **538**: 750-67.

VICH, 2000. International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products GL6 - Environmental impact assessment for veterinary medicinal products phase I. CVMP/VICH/592/98-FINAL. 9 p.

VICH, 2004. International Cooperation on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (). GL38 - Guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products phase II. Référence : CVMP/VICH/790/03-FINAL. 39 p.

Wiest L, Chonova T, Bergé A, Baudot R, Bessueille-Barbier F, Ayouni-Derouiche L *et al.* (2018). Two-year survey of specific hospital wastewater treatment and its impact on pharmaceutical discharges. *Environ Sci Pollut Res Int*; **25**: 9207-18.

Wu X, Dodgen LK, Conkle JL, Gan J (2015). Plant uptake of pharmaceutical and personal care products from recycled water and biosolids: a review. *Sci Total Environ*; **536**: 655-66.

Yang Y, Ok YS, Kim KH, Kwon EE, Tsang YF (2017). Occurrences and removal of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in drinking water and water/sewage treatment plants: A review. *Sci Total Environ*; **596-597**: 303-20.

Zenker A, Cicero MR, Prestinaci F, Bottoni P, Carere M (2014). Bioaccumulation and biomagnification potential of pharmaceuticals with a focus to the aquatic environment. *J Environ Manage*; **133**: 378-87.

TEXTES REGLEMENTAIRES

Amendements du Parlement européen, adoptés le 10 mars 2016, à la proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil relatif aux médicaments vétérinaires]<http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//NONSGML+TA+P8-TA-2016-0087+0+DOC+PDF+V0//FR>.

Arrêté du 12 janvier 2010 relatif aux méthodes et aux critères à mettre en œuvre pour délimiter et classer les masses d'eau et dresser l'état des lieux prévu à l'article R. 212-3 du code de l'environnement.

Arrêté du 25 janvier 2010 établissant le programme de surveillance de l'état des eaux en application de l'article R. 212-22 du code de l'environnement.

Arrêté du 7 août 2015 modifiant l'arrêté du 25 janvier 2010 établissant le programme de surveillance de l'état des eaux en application de l'article R. 212-22 du code de l'environnement (JORF n°0198 du 28 août 2015, page 15119, texte n° 6 - NOR : DEVL1513988A)

Canadian Environmental Protection Act, 1999. New Substances Notification Regulations (Chemicals and Polymers) (SOR/2005-247). [Consulté le 3 Novembre 2018]. Disponible : <https://laws-lois.justice.gc.ca/eng/regulations/SOR-2005-247/>

Décision d'exécution (UE) n° 2015/495 du 20/03/15 établissant une liste de vigilance relative aux substances soumises à surveillance à l'échelle de l'Union dans le domaine de la politique de l'eau en vertu de la directive 2008/105/CE du Parlement européen et du Conseil. (JOUE n° L 78 du 24 mars 2015).

Décision d'exécution 2015/495 de la Commission du 20 mars 2015 établissant une liste de vigilance relative aux substances soumises à surveillance à l'échelle de l'Union dans le domaine de la politique de l'eau en vertu de la directive 2008/105/CE du Parlement européen et du Conseil.

Directive 65/65/EC DU Conseil du 26 janvier 1965 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques

Directive 93/39/EEC du 14 juin 1993 du Conseil modifiant les directives 65/65/CEE, 75/318/CEE et 75/319/CEE concernant les médicaments.

Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

Directive 2013/59/EURATOM du Conseil du 5 décembre 2013 fixant les normes de base relatives à la protection sanitaire contre les dangers résultant de l'exposition aux rayonnements ionisants et abrogeant les directives 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom et 2003/122/Euratom.

Directive 81/852/CEE du Conseil, du 28 septembre 1981, relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments vétérinaires.

Directive 92/18/CEE du 20 mars 1992 de la Commission modifiant l'annexe de la directive 81/852/CEE du conseil relative au rapprochement des législations entre états membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments vétérinaires.

Directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires.

Directive 2004/28/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/82/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

Directive 80/778/CEE du Conseil, du 15 juillet 1980, relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine.

Directive 98/83/CE du Conseil du 3 novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine.

Directive 2000/60/CE du Parlement européen et du Conseil du 23 octobre 2000 établissant un cadre pour une politique communautaire dans le domaine de l'eau.

Directive 2008/105/CE du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 établissant des normes de qualité environnementale dans le domaine de l'eau, modifiant et abrogeant les directives du Conseil 82/176/CEE, 83/513/CEE, 84/156/CEE, 84/491/CEE, 86/280/CEE et modifiant la directive 2000/60/CE

Directive 2009/90/CE de la Commission du 31 juillet 2009 établissant, conformément à la directive 2000/60/CE du Parlement européen et du Conseil, des spécifications techniques pour l'analyse chimique et la surveillance de l'état des eaux.

Directive 2013/39/CE du Parlement et du Conseil du 12 août 2013 modifiant les directives 2000/60/CE et 2008/105/CE sur les substances prioritaires dans le domaine de l'eau.

Directive n°2014/80/UE du 20/06/14 modifiant l'annexe II de la directive 2006/118/CE du Parlement européen et du Conseil sur la protection des eaux souterraines contre la pollution et la détérioration.

Parlement Européen. P8_TA (2016) 0088. Amendements du Parlement européen, adoptés le 10 mars 2016, à la proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil modifiant le règlement (CE) n°726/2004 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 (COM (2014) 0557 – C8-0142/2014 – 2014/0256 (COD)).

Règlement (CE) n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil 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.