Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Ministère
de l'Écologie,
du Développement
durable,
des Transports
et du Logement

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE DU TRAVAIL,
DE L'EMPLOI
ET DE LA SANTÉ

PLAN NATIONAL SUR LES RESIDUS DE MEDICAMENTS DANS LES EAUX

30 MAI 2011

ENJEUX

La France est le 4ème consommateur mondial de médicaments. Plus de 3 000 médicaments à usage humain et 300 médicaments vétérinaires sont actuellement disponibles sur le marché français. Les substances biologiquement actives contenues dans chaque spécialité pharmaceutique se caractérisent par une grande diversité de structure chimique. Les résidus de médicaments sont excrétés essentiellement dans les selles et les urines sous leur forme initiale ou sous la forme d'un ou plusieurs métabolites actifs ou non puis relargués dans les réseaux d'assainissement, les eaux usées et sur les sols en ce qui concerne la plupart des médicaments vétérinaires.

Antibiotiques, antidépresseurs, bêtabloquants, contraceptifs oraux, autant de substances qui sont rejetées de façon continue dans les milieux aquatiques notamment au niveau des stations (collectives ou autonomes) de traitement des eaux usées et potentiellement des boues d'épandage et des déversoirs d'orage aménagés sur les réseaux d'assainissement. Les voies d'entrée des médicaments vétérinaires (antibiotiques, hormones, antiparasitaires) dans les écosystèmes aquatiques sont souvent différentes, via les rejets des fermes aquacoles, ou encore la re-mobilisation des résidus de médicaments présents dans les fumiers et lisiers épandus sur les sols agricoles par ruissellement. Les concentrations dans le milieu récepteur varient selon la biodégradabilité des molécules et les capacités des installations d'assainissement (stations de traitement des eaux usées) à éventuellement les éliminer ou les transformer, sachant que celles-ci sont conçues et dimensionnées pour traiter les paramètres physico-chimiques dits « classiques » (matières en suspension, DBO5, DC0, azote, phosphore).

Depuis plusieurs années, la communauté scientifique, les pouvoirs publics et le public s'interrogent sur la présence dans les milieux aquatiques (eaux de surface, eaux souterraines, milieux de transfert, sols) et dans l'eau potable, à l'état de traces, de résidus de médicaments et sur leurs effets sur l'environnement et la santé humaine. Cette interrogation s'inscrit dans un contexte plus général de préservation de l'environnement et des ressources en eau, notamment contre les micropolluants (substances susceptibles d'avoir une action toxique à faible dose dans un milieu donné : de l'ordre du nano ou du microgramme par litre pour l'eau). Des programmes de recherche ont également été lancés au niveau communautaire sur le sujet (ERAPHARM, KNAPPE, POSEIDON, etc.).

Les réglementations, européenne et française, relatives à la qualité des eaux ne prévoient actuellement pas de surveiller la présence des résidus de médicaments dans les différents compartiments aquatiques ou de fixer des normes de qualité pour ces substances, bien que la présence de certains micropolluants soit réglementée par la fixation de limites de qualité dans les milieux aquatiques ou de valeurs guide dans l'eau potable. Des campagnes de mesures ont toutefois été menées par différents organismes (AFSSA devenue ANSES, agences de l'eau, BRGM, CEMAGREF, DRASS devenues ARS, LERH devenu LHN, programme PIREN-Seine, laboratoires universitaires etc.). Par ailleurs, dans le cadre de la

révision de la liste des substances prioritaires au titre de la directive cadre sur l'eau, des discussions sont en cours pour ajouter éventuellement certaines substances médicamenteuses (notamment : ibuprofène, diclofénac, 17 alpha éthinyloestradiol, bêta oestradiol). La commission européenne doit faire des propositions à cet égard dans le courant de l'année 2011.

Dans le cadre du plan national santé environnement 2004-2008 (PNSE 1), des campagnes exploratoires de mesure de contamination des eaux de surface et souterraines pour 76 composés pharmaceutiques ont été menées dans 3 bassins pilotes (Seine-Normandie, Rhône-Alpes et Adour-Garonne) en 2006 et 2007, dans les eaux utilisées pour la production d'eau potable et dans les eaux potables, à l'initiative du Ministère chargé de la santé. Les résultats corroborent ceux observés à l'étranger : une vingtaine de substances a été retrouvée au moins une fois dans les eaux potables à des concentrations variant de quelques nanogrammes à quelques centaines de nanogrammes par litre (ng/l).

Dans les différentes études, les concentrations rencontrées sont de l'ordre de la dizaine de nanogrammes par litre (ng/l) pour les eaux souterraines et de surface, et atteignent le microgramme par litre (µg/l) pour les effluents de station de traitement des eaux usées. Certains produits sont retrouvés dans les effluents à des concentrations proches des seuils d'écotoxicité mais les effets chroniques des mélanges ne sont pas connus et difficiles à évaluer. Pour les hormones ou composés hormono-mimétiques des effets peuvent se manifester à des teneurs proches de celles trouvées dans les eaux de surface (cas du contraceptif éthinylestradiol). De nombreuses observations, telle la « féminisation » des poissons, confirment le risque environnemental associé à ces substances même si les effets observés peuvent résulter de molécules à effets perturbateurs endocriniens qui ne sont pas des médicaments (pesticides, métaux, retardateurs de flamme…).

Cet état des lieux des connaissances ainsi que des réflexions sur les axes de progrès à accomplir ont notamment fait l'objet de colloques ou séminaires sous l'égide du ministère chargé de la santé et du ministère chargé de l'environnement à deux reprises au cours des deux dernières années[1].

Le gouvernement a déjà pris certaines mesures au travers des plans nationaux santé environnement et des plans cancer. Ainsi, l'action n°11 du PNSE 1 (2004-2008), visait à limiter les pollutions des eaux et des sols dues aux pesticides et à certaines substances potentiellement dangereuses, notamment les perturbateurs endocriniens et les substances médicamenteuses. Les mesures 13 et 14 (chapitre A, plan prévention) du plan national de mobilisation contre le cancer 2003-2007, instauré par la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, ont renforcé la lutte contre les cancers professionnels et environnementaux, et recommandé notamment l'étude de résidus d'anticancéreux dans l'eau. La maîtrise des risques liés aux résidus de médicaments dans l'eau fait partie des conclusions des tables rondes du Grenelle de l'environnement. Cette action est intégrée dans le PNSE 2 et fait l'objet d'une mention dans l'article 34 de la loi Grenelle 1. Il s'inscrit également dans le plan d'action national contre la pollution des milieux aquatiques par les micropolluants[2] présenté par le ministère en charge du développement durable, en Conseil des ministres le 13 octobre 2010.

---

[1] Colloque du 1er octobre 2008 sur les « Résidus de médicaments dans l'eau : des molécules à surveiller ? des risques à évaluer ? » organisé par l'AESN, l'AFSSA, l'AFSSAPS, la DGS et l'Université Paris Sud 11 et séminaire MSS/MEEDDAT organisé par l'ONEMA des 25 et 26 mai 2009 consacré aux besoins d'acquisition de connaissance sur la présence et les risques associés des résidus de médicaments dans l'eau

[2] plan disponible sur Internet :
http://www.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/plan_micropolluants_dv.pdf

METHODE D'ELABORATION DU PLAN

Le groupe « santé environnement » du Grenelle de l'environnement a listé des orientations possibles pour un tel plan[3]. Le comité opérationnel 17 du Grenelle de l'environnement (COMOP eau) a proposé dans son rapport qu'un plan national d'actions sur cinq ans, concernant les résidus de substances médicamenteuses dans l'eau, soit élaboré. Ce plan a été inscrit dans le Plan National Santé Environnement II, de portée plus générale.

Le plan d'actions national de réduction de la présence de résidus médicamenteux dans les eaux (ou PNRM) a été élaboré par les ministres en charge de la santé et de l'écologie en concertation avec les institutionnels, chercheurs, professionnels de santé et également associations de professionnels, d'usagers, de malades et de défense de l'environnement.

Les travaux de concertation et de suivi du plan d'actions ont été organisés au sein d'un comité national de pilotage co-présidé par les ministres en charge de la santé et de l'environnement et réunissant les parties prenantes. Le premier comité national de pilotage s'est tenu en novembre 2009. Au cours de cette réunion d'information et de lancement du comité national de pilotage, une série de propositions d'actions a été soumise aux membres du comité pour réflexion en vue d'élaborer le plan. Les discussions se sont poursuivies lors des réunions du 3 juin et 12 octobre 2010.

Compte-tenu de la complexité du sujet (diversité des molécules impliquées, méthodes analytiques à développer, évaluation des dangers et des risques à bâtir, etc.), **un groupe d'appui scientifique (GAS) a également été mis en place afin d'éclairer le comité de pilotage**. Il est constitué de représentants d'organismes nationaux et de personnalités reconnues pour leur expertise scientifique. Leurs contributions ont été soumises au Comité de pilotage pour validation et intégrées à ce plan. Le GAS s'est réuni à trois reprises et a auditionné des acteurs professionnels du secteur des médicaments et de la gestion du traitement des eaux. A l'issue de sa réunion du 6 septembre 2010, le GAS a proposé 10 recommandations (jointes en annexe du plan). Celles-ci ont été intégrées dans la présente version du plan. Le GAS apportera sa contribution dans son domaine de compétence pendant toute la durée du plan.

Enfin, **la coordination générale du plan est confiée aux ministères en charge de l'environnement et de la santé** qui seront responsables du suivi de l'avancement du plan ainsi que de son évaluation. Un tableau de bord sera élaboré et mis en place afin de mesurer l'avancement de chacune des actions. Il prévoira notamment des indicateurs d'impact, de réalisation et de résultats pour chaque opération définie dans le plan. Ce tableau de bord sera réactualisé autant que de besoin et mis en ligne sur les sites Internet des ministères en charge de la santé et de l'environnement.

Après adoption du plan, le comité national de pilotage réunira régulièrement les ministères, les professionnels de la santé, les organismes nationaux de recherche et d'expertise, les

[3] extrait du rapport du groupe 3 :
1.6 L'impact des médicaments humains et vétérinaires sur la santé…
…du fait de leur présence croissante dans l'environnement et surtout dans l'eau est un sujet de préoccupation croissante. Un programme sera mis en place et permettra d'améliorer les connaissances dans les milieux en utilisant notamment les espèces sentinelles et de développer la prévention à plusieurs niveaux : prise en compte de l'impact sur l'environnement dans les autorisations de médicaments humains, gestion des déchets individuels humains et vétérinaires, des zones de production et de concentrations d'effluents.

ONG environnementales et les industriels afin de rendre compte du degré d'avancement des mesures et proposer d'éventuelles adaptations.

La relation entre le PNRM et les autres plans tels que le Plan Cancer ou le Plan national d'action contre la contamination des milieux aquatiques par les micropolluants est primordiale et les modalités d'articulation sont à définir. De même, une réflexion avec les partenaires européens doit être menée y compris dans le cadre d'une coopération dans les programmes d'étude européens et internationaux.

♦♦♦♦♦

Ce plan s'articule autour de 3 axes :

- l'évaluation des risques,
- la gestion des risques,
- la recherche,

avec en préambule, une action transversale concernant la priorisation des substances médicamenteuses.

L'intitulé des actions identifiées comme prioritaires est surligné en jaune.

Ce plan pourra faire l'objet de modifications pour tenir compte notamment de l'état d'avancement des connaissances. A ce titre, les recommandations du rapport du Conseil général de l'environnement et du développement durable (CGEDD) intitulé « Médicament et environnement : la régulation vis-à-vis du risque environnemental» pourront être prises en compte[4]. En outre, l'ANSES et l 'ONEMA, sous l'égide des ministères, ont organisé le 10 février 2011 un séminaire dédié aux mesures de gestion afin de formaliser des propositions concrètes d'actions de gestion (réduction des pressions) pour la mise en œuvre de l'axe B du plan d'action. Ce séminaire a associé les acteurs impliqués dans la gestion des risques [5] compétents pour proposer des mesures concrètes de prévention en intégrant leur rapport coût–bénéfice. Les conclusions seront publiées prochainement.

NB : Les résidus de produits cosmétiques comme ceux des biocides posent également des questions. Cependant, dans un souci de cohérence et d'efficacité, il a été décidé que le plan se consacre dans un premier temps exclusivement aux résidus de médicaments à usage humain et vétérinaires. La problématique des résidus de produits cosmétiques devra faire néanmoins l'objet de mesures futures.

[4] http://www.cgedd.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/007058-01_rapport_cle2ef48b.pdf

[5] autorités sanitaires dont les ARS, services compétents des collectivités territoriales, praticiens de santé, AFSSAPS, Anses (ANMV), Caisses d'assurance maladie, associations de malades, représentants de l'élevage et de la pisciculture, industrie pharmaceutique (médicaments à usage humain et vétérinaires), industrie du traitement de l'eau, ONEMA, Agences de l'eau, AQUAREF, Laboratoires de contrôle des eaux, etc.

ACTION TRANSVERSALE

PRIORISER LES DIFFERENTES MOLECULES ET METABOLITES POUR LESQUELS LES TRAVAUX DOIVENT ETRE ENGAGES EN PRENANT EN COMPTE LES DIFFERENTS PROGRAMMES NATIONAUX ET INTERNATIONAUX EN COURS

Compte tenu du nombre important de molécules consommées en France, de l'urgence et de l'importance d'harmoniser les travaux sur des molécules jugées prioritaires, il est nécessaire, d'établir une méthode de hiérarchisation et de sélection des molécules prioritaires sur lesquelles les travaux doivent être conduits en priorité.

Cette hiérarchisation doit viser les résidus de médicaments à usage humain et vétérinaires, comprenant à la fois le principe actif et les métabolites associés (actifs et inactifs) qu'il faudra aussi prioriser, mesurer et quantifier. Elle devra prendre en compte les différents travaux réalisés dans ce domaine aux niveaux français (ANSES) et européen.

L'accès aux données disponibles non confidentielles doit être facilité pour les acteurs chargés de l'élaboration des listes. Des programmes de recherche doivent être soutenus pour améliorer les critères de hiérarchisation et compléter les données manquantes. En cas de données manquantes, une ou (des) liste(s) minimale(s) provisoire(s) de molécules sera(ont) proposée(s).

Au préalable et afin de faciliter les mécanismes de coopération avec les partenaires concernés, les données nécessaires à l'élaboration des critères de priorisation seront définies précisément. Les modalités de partage de données auront été également précisées.

Une réflexion sera conduite sur les critères de sélection pertinents pour des listes de substances communes ou non en fonction de la nature de l'impact mesuré.

A ce titre, le GAS fera des propositions de critères de priorisation et de listes de substances en 2011, pour appuyer les pouvoirs publics dans la priorisation des substances pour lesquelles des actions sont à mettre en œuvre (surveillance, réduction, travaux de recherche…). Une articulation sera recherchée avec les travaux de priorisation actuellement prévus dans le cadre du plan national sur les micropolluants. Les experts industriels seront associés à ces réflexions.

Cf. recommandation du GAS n°1

Porteur de l'action : GAS
Levier : Groupe d'experts
Partenaires (à titre indicatif) : comité d'experts mobilisé pour le plan « micropolluants », experts industriels
Calendrier prévisionnel : 2011-15
Budget estimé : 10-20 k€/an

AXE A : EVALUATION DES RISQUES ENVIRONNEMENTAUX ET SANITAIRES

ACQUISITION DES CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES ET TECHNIQUES RELATIVES A LA PRESENCE, AU DEVENIR ET AUX EFFETS DE CES MEDICAMENTS SUR L'ENVIRONNEMENT ET SUR LA SANTE HUMAINE

1. RENFORCER LA CONNAISSANCE DE L'ETAT DES MILIEUX

1.1. Réaliser un état des lieux de la contamination des eaux et des sols par les résidus de médicaments

Avant fin 2011, la DEB et la DGS établiront, avec l'appui d'un bureau d'études, un rapport présentant l'état des lieux des connaissances en ce qui concerne la présence de résidus de médicaments dans les milieux aquatiques et les sols et des risques associés lorsqu'ils sont connus, afin de permettre à l'ensemble des acteurs impliqués de disposer d'éléments communs de connaissance et de langage et partagés par tous.

Ce rapport s'appuiera, en particulier, sur les données issues des études de l'InCA, des campagnes de mesures conduites par les agences régionales de santé (ARS) en lien avec les agences de l'eau, les inventaires menés sur les ressources en eau par la DGS en 2009 avec l'appui du laboratoire d'hydrologie de Nancy (LHN), et les synthèses des séminaires organisés respectivement par l'académie nationale de pharmacie et l'ONEMA en 2008 et 2009.

Ce bilan sera mis à jour régulièrement, pour tenir compte de l'acquisition de nouvelles données, prévues notamment à l'action 1.2.

Porteur de l'action : DEB/DGS
Levier : Marché auprès d'un bureau d'études ou prestation interne
Partenaires (à titre indicatif) : COPIL, GAS
Calendrier prévisionnel : fin 2011
Budget estimé : 50-100 k€

1.2. Poursuivre la mise au point et la validation de méthodes de référence avec les professionnels du médicament, le LHN (laboratoire d'hydrologie de Nancy) et AQUAREF, pour quantifier les molécules à des concentrations aussi faibles que le nanogramme par litre

Il est indispensable de développer des outils métrologiques harmonisés (étalonnage, stratégie d'échantillonnage, incertitude de mesure) associés à la liste des molécules désignées comme prioritaires en matière de surveillance.

Un certain nombre de difficultés analytiques rencontrées est lié au fait que les molécules à suivre sont présentes à de très faibles concentrations dans des matrices complexes : eaux de surface, effluents, boues, etc.

Le choix des milieux d'analyses sera fonction de la nature des risques à évaluer : ressources brutes/eaux traitées destinées à la consommation pour les risques sanitaires ; eaux usées

brutes/eaux usées traitées/boues d'épandage et état des ressources pour les risques environnementaux.

Les retours d'expérience permis grâce aux inventaires menés sur les ressources en eau par la DGS, de 2006 à 2009, seront capitalisés, notamment en prévision des campagnes exceptionnelles prévues sur les eaux souterraines en 2011 puis de surface en 2012 par la DEB (voir action 1.3).

Il faut également veiller à une représentation française dans les groupes d'experts européens en matière de normalisation.

Cf. recommandation du GAS n°3

Porteurs de l'action : AQUAREF/LHN(Anses)
Levier : Conventions
Partenaires (à titre indicatif) : professionnels du médicament, AFSSAPS et ANMV, universitaires
Calendrier prévisionnel : 2011-15
Budget estimé : DEB : 250 k€ par an pour la coordination d'AQUAREF + ONEMA 130 k€ en 2011 pour les actions AQUAREF/médicaments + DGS : 50-100 k€/an

1.3. Engager des campagnes exceptionnelles de surveillance des milieux aquatiques et des sols

Il convient de prioriser les différentes molécules et métabolites afin de choisir des traceurs ou des molécules présentant un impact sanitaire ou environnemental, en prenant en compte les différents programmes nationaux et internationaux en cours.

Le LHN a effectué, à la demande de la DGS, un inventaire sur la présence de résidus médicamenteux dans les ressources en eau en 2010. Les analyses ont porté sur 500 points et 45 résidus médicamenteux. Les résultats de cette campagne ont été rendus en février 2011.

Dans le cadre du plan « micropolluants », la DEB et les agences de l'eau ont prévu d'engager des campagnes de surveillance exceptionnelles : en 2011 pour les eaux souterraines et 2012 pour les eaux de surface. Pour les eaux souterraines, des médicaments figurent dans la liste des molécules à suivre. En ce qui concerne les eaux de surface, la liste n'est pas encore arrêtée, mais comportera des résidus de médicaments, en s'appuyant sur les travaux de priorisation prévus à la première action n°1 du présent plan. Les méthodes analytiques définies à l'issue de l'action 1.2 seront utilisées. Une attention particulière devra être portée à la contamination par résidus de médicaments anticancéreux du fait de leurs propriétés cytotoxique, reprotoxique et mutagène.

Des investigations, dans le cadre de campagnes nationales, seront envisagées dans les sols en tenant en compte le bilan des connaissances prévu à l'action 1.1. Il conviendra de distinguer les parcelles en fonction des types d'apports organiques effectués (effluents d'élevage ou boues).

Cf. recommandation du GAS n°6

Porteurs de l'action : DGS/DEB
Levier : mesures sur le terrain et conventions
Partenaires (à titre indicatif) : agences de l'eau, ARS, LHN, ONEMA, INRA, …

Calendrier prévisionnel : toute la durée du plan
Budget estimé : à préciser

2. AMELIORER LES CONNAISSANCES SUR L'EXPOSITION AUX RESIDUS DE MEDICAMENTS ET SES EFFETS SUR L'ENVIRONNEMENT ET LA SANTE

La priorité doit être donnée à une stratégie de prévention tout au long du cycle de vie du médicament et au plus près des sources d'émission de manière à traiter et/ou réduire la quantité de rejets médicamenteux. Pour ce faire, il convient, là aussi, d'identifier les substances pour lesquelles les travaux doivent démarrer en priorité.

2.1. Faire un bilan sur les résidus de médicaments rejetés dans l'environnement qui peuvent avoir des impacts sanitaires ou environnementaux et déterminer la part des différents contributeurs dans les rejets globaux

Il s'agit d'un axe prioritaire, en amont des modalités de mise en place d'une surveillance.

Deux catégories de sources d'émission peuvent ainsi être identifiées :

- les rejets dans les réseaux d'eaux usées de substances médicamenteuses et de leurs dérivés dans les urines et les fèces de la population humaine,
- les sources d'émissions localisées liées aux rejets de l'industrie chimique fine, de l'industrie pharmaceutique, des établissements de soins, des cabinets vétérinaires, des élevages animaliers et piscicoles, des abattoirs, des centres d'équarrissages, aux collectivités locales (boues et compost), aux lixiviats ou aux épandages des boues de stations d'épuration chargées de résidus médicamenteux... Les rejets des établissements de soins représentent une situation particulière en raison du nombre de malades traités, de la quantité et de la diversité des médicaments utilisés notamment des anticancéreux, des anesthésiques, des antibiotiques, des produits de diagnostic, de contraste ou des produits radioactifs.

Il est important de pouvoir déterminer la fraction respective moyenne des apports de ces différentes sources, notamment en exploitant au maximum les données de ventes et les enquêtes existantes (par exemple les enquêtes de consommation de médicaments effectuées par la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques – DREES – du Ministère chargé de la santé), en identifiant et en réalisant les études complémentaires nécessaires. Un classement des apports de ces sources à l'échelle du bassin versant semble approprié.

Il s'agit donc d'identifier les sources, caractériser la nature des rejets, les quantifier, dans les milieux *ad hoc*. Les actions à décliner sont à titre d'exemples :

- Connaître le tonnage vendu de médicaments en France et localement au niveau de des zones ateliers (cf. C-2.4), définir la part des rejets attribués aux traitements ambulatoires puis inclure ces informations dans une base de données ;
- Décrire les niveaux de rejets à la sortie des stations d'assainissement ;
- Calculer l'efficacité des stations de traitement (stations de traitement des eaux usées et station de potabilisation) sur la réduction des résidus de médicaments en réalisant des bilans matière globaux ;
- Approfondir les connaissances sur la contamination des boues et notamment la connaissance sur le devenir des contaminants après leur traitement (adsorbés, relargués, etc.) ;

- Poursuivre et développer la modélisation de la contamination des rejets des hôpitaux en utilisant notamment leurs données de consommation de médicaments déjà collectées par la DREES.

Il est important de collecter les données éco-toxicologiques et toxicologiques disponibles (comme pour les autres substances présentes dans l'environnement) auprès des différents acteurs impliqués institutionnels et industriels, inclues dans les dossiers d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et en prenant en compte les métabolites et les substances dérivées (bioconversion, transformation abiotique, etc.). Il faudra prendre en compte le caractère confidentiel de certaines données (accords de confidentialité).

Cf. recommandation du GAS n°7

Porteurs de l'action : ONEMA/GAS
Levier : Sites pilotes ou zones ateliers
Partenaires (à titre indicatif) : AFSSAPS, ANMV, industries du médicament, FP2E, FNCCR, DGS, ONEMA et agences de l'eau, CEMAGREF, ARS
Calendrier prévisionnel : 2011-2015
Budget estimé : 50-100 k€

2.2. Créer une banque nationale de données

Une banque de données ouverte répertoriant le bilan des doses d'exposition pouvant induire des impacts sanitaires ou environnementaux, voire des données éco-toxicologiques et toxicologiques disponibles préalablement collectées (cf. A-2.1), sera réalisée.

Une réflexion est à mener sur la gouvernance, le contenu et le partage éventuel des données acquises dans le cadre du PNRM dans d'autres bases de données telles qu'Agritox sur les pesticides ou le Portail Substances Chimiques de l'INERIS.

Le caractère confidentiel de certaines données doit être pris en considération.

Enfin, il faudra tenir compte des initiatives européennes existantes.

Cf. recommandation du GAS n°2

Porteurs de l'action : ANSES/ AFSSAPS/INERIS
Levier : Portail INERIS
Partenaires (à titre indicatif) : ANMV, fournisseurs de données d'études (GAS), industries du médicament
Calendrier prévisionnel : toute la durée du plan
Budget estimé : à définir (de l'ordre de 500 k€)

AXE B : GESTION DES RISQUES ENVIRONNEMENTAUX ET SANITAIRES

CONTROLE ET REDUCTION DES EMISSIONS DE MEDICAMENTS DANS L'ENVIRONNEMENT

NB : La progression des actions prévues dans cet axe s'inscrira dans le prolongement des résultats des études menées dans l'axe A. En outre, leurs déclinaisons pratiques ont été discutées lors du séminaire de gestion du 10 février 2011.

1. METTRE EN PLACE UN DISPOSITIF DE SURVEILLANCE

1.1. Fixer des valeurs cibles en matière de qualité environnementale et sanitaire pour interpréter les résultats d'analyse en s'appuyant sur les travaux d'évaluation conduits dans l'axe A

Des valeurs cibles de contamination dans l'eau seront définies pour les molécules identifiées comme prioritaires dans le cadre de l'action transversale présentée en début du plan.

Il faudra apprécier le niveau plafond d'une dispersion de rejets médicamenteux dans l'environnement (flux maximal admissible).

Porteurs de l'action : ANSES/INERIS
Levier : Conventions
Partenaires (à titre indicatif) : AFSSAPS, ANMV/Anses, partenaires européens
Calendrier prévisionnel : 2015
Budget estimé : 10-20 k€

1.2. Proposer les modalités de mise en place d'une surveillance pérenne des milieux

Cette action est en lien avec les actions prévues dans l'axe A.1, notamment les campagnes exceptionnelles et les données relatives à l'évaluation des pressions, ainsi que la « priorisation » (action transversale). Elle prend également en compte le contexte européen et notamment la révision de la directive cadre sur l'eau ou ses directives filles.

Porteurs de l'action : DEB/DGS
Levier : Réglementation
Partenaires (à titre indicatif) : GAS, Agences de l'Eau, ARS
Calendrier prévisionnel : 2015
Budget estimé : à définir (10-20 k€ pour l'analyse initiale)

2. REDUIRE LES EMISSIONS DANS L'ENVIRONNEMENT

En vue de limiter au maximum les rejets dans l'environnement de substances biologiquement actives, il sera envisagé des mesures préventives de gestion des résidus de médicaments le plus en amont possible dans le cycle de l'eau, y compris dans la procédure de mise sur le marché et de production, en prenant en compte les impacts socio-économiques et sanitaires des mesures de gestion qui pourraient être adoptées :

acceptabilité sociale, enjeux financiers, amélioration des technologies de traitement en vue de réduire l'exposition des consommateurs, stratégies préventives de réduction à la source, etc.

Les zones ateliers seront un des moyens d'action à privilégier.

2.1. Améliorer de l'évaluation réglementaire de l'impact environnemental des médicaments

L'évaluation des impacts environnementaux des médicaments fait partie des dossiers d'autorisation de mise sur le marché des médicaments. Toutefois, une révision des lignes directrices est souhaitable, notamment pour ce qui concerne les conditions d'exemption de certains médicaments. En effet, des effets de seuil empêchent qu'un certain nombre de molécules soient étudiées du point de vue de leur devenir dans l'environnement. Certaines modalités de calcul (notion de facteur de pénétration du marché, concentrations prédites dans l'environnement, prise en compte des métabolites par exemple) pourraient également faire l'objet d'une réévaluation.

Dans le cadre de ces réflexions à mener, une mise en perspective des lignes directrices relatives au médicament à usage humain et au médicament vétérinaire semble judicieuse.

Pour les médicaments déjà sur le marché (molécules propriétaires et génériques) une procédure de rattrapage pourrait être définie afin de pouvoir (ré)évaluer leurs impacts environnementaux. Afin d'en définir l'étendue, les critères de priorisation à prendre en compte et un calendrier, il convient de bien en analyser préalablement la faisabilité technique ainsi que les impacts socio-économiques, notamment quant aux conséquences problématiques que cela pourrait poser en terme de disponibilité des médicaments ou d'utilisation hors AMM.

L'ensemble de la régulation des médicaments étant du ressort communautaire, c'est au niveau européen qu'il est pertinent de porter les discussions. En outre, il faudra tenir compte des lignes directrices internationalement reconnues.

Enfin, les instances et comités d'expertise en charge de l'instruction et de l'évaluation des dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché devraient systématiquement inclure, au moins un spécialiste en écotoxicologie sous leur responsabilité.

Porteurs de l'action : AFSSAPS/ANMV
Levier : saisine ANSES/AFSSAPS
Partenaires (à titre indicatif) : ANSES, DGS, DEB, DGPR
Calendrier prévisionnel : 2011-2015
Budget estimé : champ d'action des agences sanitaires

2.2. Développer la surveillance ciblée des différents rejets potentiels de substances médicamenteuses

Cette action est à coordonner avec les actions prévues dans la partie 1 de l'axe B.

Il convient de conduire ce travail auprès des différentes activités pouvant être à l'origine de rejets de substances médicamenteuses ou de leurs résidus.

Il faudra définir des valeurs limites d'émission dans les rejets en lien avec les procédés de traitement, en concertation avec les industriels (normes, abattement).

Porteurs de l'action : DEB/DGPR/DGS
Levier : Incitation financière
Partenaires (à titre indicatif) : DREAL, DGOS, Agences de l'Eau, DDSV, industries du médicament
Calendrier prévisionnel : 2011-15
Budget estimé : à définir (10-20 k€ pour l'analyse initiale)

2.2. Analyser la faisabilité de mesures de réduction à la source des rejets médicamenteux afin de limiter leur dispersion dans l'environnement

Comme précédemment, il convient de conduire ce travail auprès des différentes activités contributrices mais aussi particulièrement concernant les usages ambulatoires et vétérinaires en espace ouvert.

Il s'agit notamment d'évaluer les dispositions actuelles (administratives, réglementaires, incitatives, …) permettant de limiter les risques environnementaux et sanitaires liés aux résidus de médicaments.

Ces actions se fonderont sur des stratégies de prévention (usages, décontamination, traitement des eaux en amont) pour minimiser les rejets de substances médicamenteuses et de leurs métabolites en intervenant sur les différentes étapes du cycle de vie des médicaments (autorisation de mise sur le marché, production, commercialisation, bon usage du médicament en établissement hospitalier ou dans le cadre familial, gestion des déchets souillés, gestion des médicaments non utilisés, mesures de gestion pour l'épandage des lisiers et boues, évaluer les besoins d'une évolution réglementaire, etc.).

On peut évoquer à titre d'exemples :

- Examiner les pistes offertes par la pharmacovigilance ou le suivi post homologation pour évaluer et réduire les risques sanitaires et environnementaux liés à la présence de résidus médicamenteux ;

- Prévoir dans les solutions des alternatives au traitement médicamenteux en envisageant une substitution par d'autres thérapeutiques comme la vaccination ou encore l'immuno-stimulation en médecine vétérinaire.

- Identifier les marges de progrès possibles dans le cadre de la procédure de mise sur le marché des médicaments :

2.4. Analyser la pertinence d'améliorer les traitements des eaux usées et des eaux potables

Le développement de méthodes ciblées de traitement au niveau des stations de traitement des eaux usées selon la contamination identifiée doit se faire en appréciant le coût-efficacité de telles mesures et en évaluant les sous-produits générés par les filières de traitement.

Une réflexion sera menée dans un second temps et au besoin sur les performances des filières de traitement de l'eau potable.

Cf. recommandation du GAS n°10

Porteur de l'action : ONEMA
Levier : Partenariats et pôles de compétitivité, Séminaire de gestion
Partenaires (à titre indicatif) : Agences de l'eau, FNCCR, CEMAGREF, FP2E
Calendrier prévisionnel : 2011-15
Budget estimé : à définir (10-20 k€ pour l'analyse initiale)

3. FORMER ET INFORMER

3.1. Informer le grand public

Les actions à décliner sont les suivantes :

- Sensibiliser la population au bon usage du médicament en rendant le citoyen acteur : éviter par principe, toute consommation ou prescription inadaptées de substances médicamenteuses à usage humain ou vétérinaire, qui ne peut qu'aggraver la contamination environnementale ;

- Evaluer les méthodes de communication vers les utilisateurs pour en ajuster le contenu et adapter les campagnes de sensibilisation ;

- Promouvoir et renforcer les filières de récupération et d'élimination des médicaments non utilisés à usage humain (Cyclamed) et vétérinaire ;

- Inclure des précautions d'élimination dans les notices en accord avec les données du dossier d'AMM de la spécialité (cf. B-2.2).

Porteur de l'action : DGS
Levier : Enquêtes et méthodes de communication
Partenaires (à titre indicatif) : AFSSAPS, ANSES, INPES
Calendrier prévisionnel : 2011-13
Budget estimé : à définir (en fonction des résultats de l'analyse initiale)

3.2. Informer et former les professionnels (professionnels de santé, professions agricoles)

Les actions à décliner sont les suivantes :

- Sensibiliser les différents professionnels de santé (aide-soignants, infirmiers, médecins, pharmaciens) au problème des résidus de substances médicamenteuses dans l'environnement par différents moyens adaptés à leur exercice professionnel ;

- Sensibiliser tous les étudiants qui se destinent à la chimie pharmaceutique et aux professions de santé par une formation concernant le problème des résidus de substances médicamenteuses dans l'environnement ;

- Renforcer le rôle des pharmaciens d'officine et hospitaliers dans la sensibilisation et l'éducation environnementale du public, notamment concernant la collecte des médicaments non utilisés (Cyclamed) ;

- Sensibiliser la profession agricole et les vétérinaires au problème des résidus de substances médicamenteuses dans l'environnement et aux médicaments non utilisés ;

- Diffuser aux professionnels un bulletin de veille scientifique et technique sur ce sujet.

Porteurs de l'action : DGS/DGAL
Levier : Développement d'outils
Partenaires (à titre indicatif) : ANSES, AFSSAPS, CNAMTS, LEEM, SIMV, ordres professionnels, profession agricole, universités
Calendrier prévisionnel : 2012-13
Budget estimé : à définir (en fonction des résultats de l'analyse initiale)

3.3. Plan de communication sur les résidus de médicaments dans les eaux à destination de l'ensemble des acteurs concernés par la problématique

Cette communication sera élaborée sur la base de l'état des lieux (cf. A-1.1.1) et des mesures de gestion indiquées dans le plan d'action.

Porteurs de l'action : DEB/DGS
Levier : Etat des lieux
Partenaires (à titre indicatif) : COPIL
Calendrier prévisionnel : 2011-12
Budget estimé : /

AXE C : RENFORCER ET STRUCTURER LES ACTIONS DE RECHERCHE

1. LANCER DES ETUDES DANS LE DOMAINE ECONOMIQUE ET SOCIAL AFIN DE MESURER L'ACCEPTABILITE DU RISQUE DANS TOUTES SES DIMENSIONS

Les médicaments sont des molécules au statut particulier que leur confère la propriété de soigner (prévenir, traiter, diagnostiquer). Perçus comme des polluants indésirables, cette ambigüité doit être évaluée avec la plus grande objectivité auprès des acteurs et du public.

En matière de prévention des rejets et de traitement des contaminations des actions de gestion sont envisagées dont les impacts doivent être anticipés. Il est ainsi nécessaire notamment d'apprécier les niveaux d'acceptabilité des populations vis-à-vis des faibles traces de contaminants jugés non toxiques, l'évaluation des actions de communication sur la réduction des usages au niveau des prescripteurs et des usagés ou encore l'estimation économique des différentes voies de traitements au sein des stations d'assainissement.

Sont autant de sujets à investiguer :
- l'évaluation des niveaux d'acceptabilité des risques par les consommateurs et les acteurs du domaine (producteurs de médicaments, utilisateurs, gestionnaire du cycle des usages de l'eau…) ;
- l'évaluation technico-économique des moyens de gestion les plus adaptés pour réduire les éventuels risques classés comme inacceptables.

L'élimination de faibles traces de micropolluants, que ce soit dans des stratégies préventives (réduction à la source sans nuire à la santé publique) ou curatives (traitement des flux aux rejets ou aux points d'usage) présente un coût à la charge de la collectivité. Il convient d'évaluer l'acceptabilité du risque au regard des enjeux financiers qui doivent être anticipés.

Les démarches de prévention ne peuvent être optimales que par des études préliminaires sur les objectifs de communication, les cibles, les messages et l'évaluation des actions et méthodes appliquées vers les professionnels et le grand public.

Cf. recommandation du GAS n°9

Porteurs de l'action : DEB/DGS/DGRI
Levier : Mettre en place un groupe de travail pour inventorier les connaissances disponibles pour des études dans les domaines économique et social sur le sujet et le cas échéant identifier les programmes et l'offre de recherche pouvant venir en appui
Partenaires (à titre indicatif) : CGDD/DRI, Alliances
Calendrier prévisionnel : 2011-15

2. RENFORCER ET STRUCTURER LES ACTIONS DE RECHERCHE

Il y a une véritable nécessité de hiérarchiser / prioriser les actions de recherche, d'états de l'art et d'expertises collectives et ce, grâce à une grille d'analyse multicritères. A ce titre, il

convient de s'appuyer sur les différentes instances existantes permettant de développer des programmes de recherche pluridisciplinaires et multi-partenariaux concertés sur des thématiques transversales (par exemple : l'Alliance nationale de recherche pour l'environnement, groupe alliance santé environnement, groupe alliance des sciences de la vie et de la santé).

La question du financement de ces actions de recherche est primordiale. Il convient également de réfléchir aux moyens de financer la recherche pour les médicaments tombés dans le domaine publique n'ayant pas été investigués.

2.1. Etablir une cartographie des projets et résultats obtenus en recherche et développement sur le thème des risques sanitaires et environnementaux liés à la présence de résidus médicamenteux présents dans les eaux et les sols

L'objectif est de disposer d'un état des lieux sur les travaux disponibles et d'orienter, en cohérence avec la SNRI (stratégie nationale de recherche et d'innovation) et la programmation des Alliances de recherche, les travaux de recherche à privilégier dans des domaines méconnus et inconnus (impacts toxicologiques et écotoxicologiques, méthodes d'analyse, modélisation des transferts entre les différents compartiments, aspects socio-économiques…), etc.
L'état des lieux des savoirs disponibles et des lacunes pourra s'appuyer sur une cartographie des projets et de leurs résultats obtenus dans le cadre de programmes nationaux tels que : Perturbateurs endocriniens (CGDD/DRI), Contaminants écosystèmes santé (ANR), Chimie pour un développement durable ECOTECH (ANR) et les programmes de l'ANSES ou de l'ONEMA.

Porteurs de l'action : DGRI/DEB/DGS
Levier : /
Partenaires (à titre indicatif) : GAS, ANSES, ONEMA, CGDD/DRI, Alliances de recherche
Calendrier prévisionnel : 2011
Budget estimé : /

2.2. Lancer des études et des expérimentations et mobiliser la communauté des chercheurs sur des sujets ciblés permettant de répondre aux questions de recherche identifiées dans les axes A et B du plan d'action national

Suite à l'analyse prévue au point précédent, des priorités de recherche et développement seront actées et proposées pour faire l'objet d'appels à projets de recherche. Préférentiellement, ces appels seront opérés dans le cadre des processus existants : ceux de l'ANR, du CGDD/DRI, de l'ANSES… Le cas échéant des processus *ad hoc* pourront être mis en place.

Toutes les questions ne nécessitent pas la mise en place d'un processus formel d'appel à propositions de recherche. Si les informations scientifiques et techniques disponibles sont suffisantes alors le lancement d'un état de l'art ou d'une expertise scientifique collective peut suffire pour apporter les réponses souhaitées.

Parmi les thèmes potentiels d'un appel à propositions de recherche, notamment sur les données manquantes en matière de toxicité environnementale, d'interactions, de tests globaux de toxicité, de technologies de minimisation des rejets, on peut évoquer :

- développer les bioessais afin de caractériser les rejets et d'évaluer l'écotoxicité des effluents contaminés par un mélange de résidus médicamenteux et, par conséquent, de surveiller la toxicité sur le milieu récepteur et les organismes aquatiques. Utiliser si possible des espèces sentinelles et des biomarqueurs représentatifs des molécules prioritaires ;

- anticiper les conséquences environnementales et sanitaires éventuelles des nouvelles technologies comme celles utilisant les nanoparticules au service des médicaments ;

- prendre en compte les effets liés à la multiplicité des substances présentes dans les rejets en développant et validant des tests globaux de toxicité, en particulier pour les substances cancérigènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction,

- étudier la relation entre les rejets d'antibiotiques et le développement d'antibiorésistance et son impact sur l'écologie microbienne et la bioremédiation.

- développer des outils d'évaluation des effets écotoxiques et sanitaires pour des mélanges de résidus de médicaments et de leur toxicité chronique et sub-chronique.

Cf. recommandations du GAS n°5 et n°8

Les deux instances de pilotage et de suivi du PNRM (COPIL et GAS) permettent l'articulation souhaitée et souhaitable entre décideurs, programmateurs et opérateurs du volet recherche.

Parmi les projets en cours ou organisations avec lesquels le PNRM doit interagir on peut citer :

- Au niveau de la Commission Européenne, le catalogue du programme FP 7 comprend le projet PHARMAS (« Ecological and human health risk assessments of antibiotics and anti-cancer drugs found in the environment »), impliquant notamment 3 organismes français ;

- Le projet de programme 2011-2013 de l'ANR « Contaminants – Environnement – Santé » comprend cinq volets, qui intéressent directement ou indirectement le PNRM. D'autres programmes thématiques peuvent éventuellement recevoir des propositions, de même que le programme « blanc », qui comprend un comité scientifique « écosystème, environnement, écotoxicologie » ;

- Les 2 Alliances (Aviesan et AllEnvi) sont d'ores et déjà sont informées et sont associées indirectement au PNRM ;

- Le groupe de coordination du volet recherche du PNSE 2 animé par l'Institut de Santé Publique (ITMO) a été informé des travaux du GAS ;

- Le programme pérenne Environnement, Santé, Travail (EST) de l'ANSES relaie aussi les besoins de recherche de ce plan, au travers de thèmes stables et de questions de recherche posées par ses financeurs ;

- Le financement du volet recherche, pour les aspects opérationnels, entre également dans le champ des missions de l'ONEMA pour ce qui relève des milieux aquatiques ;

- D'autres opérateurs (CGDD/DRI, INCA, AFSSAPS, etc.) seront contactés au cas par cas.

Porteurs de l'action : DGS/DEB/DGRI

Levier : lancement d'études et d'expérimentation par l'ANSES et l'ONEMA ; Mobilisation des alliances sur les orientations de la recherche et de la communauté des chercheurs par la DGRI,

Partenaires (à titre indicatif) : CGDD/DRI, Alliances & agences sanitaires
Calendrier prévisionnel : 2011-2013
Budget estimé : à définir

2.3 Acquérir des données pour améliorer l'évaluation des risques pour l'homme et pour l'environnement liés aux résidus des substances médicamenteuses présentes dans les eaux et dans les sols, ainsi que dans les denrées végétales et animales

L'évaluation des risques est particulièrement complexe notamment en raison des difficultés analytiques, des faibles doses rencontrées, de la diversité chimique des contaminants et des effets biologiques variables qu'il faut investiguer. En outre, il convient d'inclure les métabolites pertinents de chaque médicament dans l'évaluation des risques et la hiérarchisation des molécules à rechercher.

Les domaines à investiguer sont :

- Evaluer, décrire et quantifier (seuils de toxicologie), l'exposition environnementale et humaine : quantification, description et scenarii d'exposition incluant les facteurs humains (métabolisme et excrétion), les modifications induites par le passage en station d'épuration (rétention), et les transformations ou dégradations naturelles (photolyse, biodégradation). Définir un rapport dose/effet, score-exposition et score-toxicologique ;

- Prévoir de comparer les risques sanitaires liés à la consommation d'eau potable contenant des résidus de médicaments vétérinaires à ceux liés à la présence de ces substances dans les denrées animales et préalablement évalués pour toute AMM de médicaments pour animaux de rente avec l'établissement de Limites Maximales de Résidus (en matière de niveau de risque et mesures de gestion du risque) ;

- Comparer les données de risques sanitaires et environnementaux liés à la présence de médicaments, métabolites et produits de transformation à celle liée à la présence d'autres polluants ;

- Améliorer les connaissances en matière de modélisation du transfert des médicaments dans les différents compartiments de l'environnement à travers des travaux concentrés et coordonnés au sein de sites pilotes (ou zones ateliers) centrés sur des bassins versants d'intérêt ;

- Améliorer les connaissances en matière de pratiques et usages liés aux rejets de médicaments dans l'eau. Encourager des recherches permettant de mieux comprendre la nature et les mécanismes des actions individuelles et collectives, décisions impliquées, etc.

- Plus généralement, améliorer les connaissances des relations, des pratiques et des décisions sur l'ensemble du cycle de vie des médicaments (AMM, production, commercialisation, utilisation en établissement hospitalier ou familial, rejet dans les eaux usées traitées, gestion des médicaments non utilisés, etc.)

Porteurs de l'action : DEB/DGS
Levier :Réunions spécifiques du GAS
Partenaires (à titre indicatif) : privé-public
Calendrier prévisionnel : 2011-15
Budget estimé : à définir

2.4 Identifier et sélectionner des zones ateliers pour tester les différentes actions du plan

Cf. recommandation du GAS n°4

Les zones ateliers contribueront à renforcer les connaissances en matière d'évaluation et de gestion des risques. L'objectif est d'avoir sur quelques zones réduites une démarche intégrée d'acquisition et de validation de données scientifiques et techniques sur les différents axes du plan depuis la connaissance des contaminations et des flux avec la validation des méthodes d'analyse et des modèles de transfert, jusqu'à l'évaluation de certaines mesures de gestion. Il faudra, pour ce faire, permettre à la communauté scientifique d'avoir accès aux données précises de consommation (à défaut de prescription ou de vente) de médicaments sur les bassins versants des zones ateliers.

Une articulation sera recherchée avec les bassins versants pilotes prévus dans le plan « micropolluants ».

Porteurs de l'action : ONEMA/GAS/ANSES
Levier : Sites pilotes ou zones ateliers
Partenaires (à titre indicatif) : AFSSAPS, ANMV, FP2E, DGS, ONEMA, agences de l'eau, ARS, DREAL
Calendrier prévisionnel : 2011-15
Budget estimé : à définir (30 k€ pour l'étude de la mise en place d'une zone atelier)

ACRONYMES UTILISES

AFSSA : agence française de sécurité sanitaire des aliments (devenue ANSES)

AFSSAPS : agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANMV : agence nationale du médicament vétérinaire

ANSES : agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANR : agence nationale de la recherche

ARS : agences régionales de santé

BRGM : bureau de recherches géologiques et minières

CEMAGREF : institut de recherche pour l'ingénierie de l'agriculture et de l'environnement

CGDD/DRI : commissariat général au développement durable/ direction de la recherche et de l'innovation

COPIL : comité de pilotage du plan

DBO5 : demande biochimique en oxygène en 5 jours

DCO : demande chimique en oxygène

DEB : direction de l'eau et de la biodiversité

DGAL : direction générale de l'alimentation

DGOS : direction générale de l'offre de soin

DGS : direction générale de la santé

DREES : direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques

DRASS : directions régionales des affaires sanitaires et sociales

DREAL : directions régionales de l'environnement, de l'aménagement et du logement

FP2E : fédération professionnelle des entreprises de l'eau

GAS : groupe d'appui scientifique

INCA : institut national du cancer

INERIS : institut national de l'environnement industriel et des risques)

INPES : institut national de prévention et d'éducation pour la santé

LEEM : Les Entreprises du médicament

LERH : laboratoire d'études et de recherches en hydrologie

LHN : laboratoire d'hydrologie de Nancy

ONEMA : office national de l'eau et des milieux aquatiques

PNRM : plan national sur les résidus de médicaments dans les eaux

PNSE : plan national santé environnement

SIMV : syndicat de l'industrie du médicament vétérinaire

COMPOSITION DU COMITE DE PILOTAGE ET DE SUIVI

	Organismes représentés
Présidence du comité	Ministre du Travail, de l'Emploi et de la Santé
	Ministre de l'Ecologie, du Développement durable, des Transports et du Logement
Directions des ministères pilotes	Ministère en charge de la santé / DGS / EA4
	Ministère en charge de l'environnement / DEB / GR3
Autres directions ou ministères associés	Ministère en charge de l'agriculture / DGAL
	Ministère en charge de l'environnement / DGPR / Bureau de la prospective et de l'évaluation des données
	Ministère en charge de la santé /DGS / PP2 / PP3
	Ministère en charge de la santé / DGOS / Qualité et sécurité de soins PF2
	Ministère en charge de l'environnement/ Commissariat général au développement durable / direction de la recherche et de l'innovation
	Ministère en charge de la recherche / DGRI
	Ministère en charge de l'économie / DGCIS
Agences sanitaires	INVS
	INCA
	ANSES (ex-AFSSET)
	AFSSAPS
	ANSES (ex-AFSSA) / ANMV
Agences de l'eau et ONEMA	ONEMA
	Agences de l'eau
Représentants du secteur de la recherche	Président du conseil scientifique
	Président du comité d'experts spécialisés « eau » de l'Anses (Afssa)
	Président du conseil scientifique de l'ONEMA
Représentants de l'industrie pharmaceutique	LEEM (médicaments humains)
	SIMV (médicaments vétérinaires)
Représentants des professionnels	Ordre national des pharmaciens
	Ordre national des médecins
	Ordre national des vétérinaires
	Académie nationale de pharmacie
	Fédération hospitalière de France
	Fédération des Etablissements Hospitaliers & d'Aide à la Personne (FEHAP)
	Union des syndicats des pharmaciens d'officines (USPO, FSPF, UNPF)

	Organismes représentés
	Syndicats des pharmaciens des hôpitaux (SYNHPREF, SNPGH et PNPHPU)
	FNSEA
	Fédération des Syndicats Vétérinaires de France (FSVF)
	Fédération française d'aquaculture
	Syndicats des pêcheurs (CNPMEM, CONAPPED, FNPF)
Collège élus	AMF
	ADF
Traiteurs d'eau	FP2E
	FNCCR
Organisations environnementales	FNE
	WWF
	Robin des Bois
Associations de consommateurs/ des malades et usagers du système de santé	UFC Que choisir
	Collectif Interassociatif sur la Santé (CISS)

Rapporteur du groupe d'appui scientifique : Yves LEVI

Collège « experts »

H. Budzinski (CNRS Bordeaux)
C. Casellas (Université Montpellier)
P. Hartemann (Université Nancy)
G. Lagier (Hop. Fernand Widal)
B. Legube (Université Poitiers)
Y. Levi (Université Paris sud)
J.M. Mouchel (Université Pierre et Marie Curie)
P. Parvy (AP-HP)
F. Petit (Université Rouen)
B. Roig (EHESP)
J.F. Savouret (INSERM)
P. Vasseur (Université Metz)

Collège « Organismes »

R. Bally (CNRS)
N. Baran (BRGM)
L. Bodin (Anses)
J. Duchemin (Agence de l'eau Seine-Normandie)
P. Duchêne (Cemagref)
V. Dulio (Ineris)
J. Garric (Cemagref)
P. Houeto (Afssaps)
B. Jegou (Inserm)
D. Masset (Afssaps)
A.Morin (Aquaref-Ineris)
J.F. Munoz (Anses),
P. Panetier (Anses)
D. Patureau (Inra)
T. Pelte (Agence de l'eau Rhône-Méditerranée et Corse)
L.A. Romana (Ifremer)
P.F. Staub (Onema)
A. Togola (BRGM)
S. Zini (Anses)

InVS (non représentée)

ANNEXE : RECOMMANDATIONS DU GROUPE D'APPUI SCIENTIFIQUE

Plan National sur les Résidus de Médicaments dans les eaux (PNRM)

Recommandations du Groupe d'Appui Scientifique

Constitution du groupe

Collège « experts » :

Mmes H. Budzinski (CNRS Bordeaux), C. Casellas (Univ. Montpellier), F. Petit (Univ. Rouen), P. Vasseur (Univ. Metz)

MM. P. Hartemann (Univ. Nancy), G. Lagier (Hop. Fernand Widal), B. Legube (Univ. Poitiers), Y. Levi (**Président** - Univ. Paris sud), J.M. Mouchel (Univ. Pierre et Marie Curie), P. Parvy (AP-HP), B. Roig (EHESP), J.F. Savouret (INSERM)

Collège « Organismes »

Mmes N. Baran (BRGM), V. Dulio (Ineris), J. Garric (Cemagref), A. Morin (Aquaref-Ineris), P. Panetier (Anses), A. Togola (BRGM), S. Zini (Anses),

MM. R. Bally (CNRS), L. Bodin (Anses), J. Duchemin (Ag. eau Seine-Normandie), P. Duchêne (Cemagref), P. Houeto (Afssaps), B. Jegou (Inserm), D. Masset (Afssaps), J.F. Munoz (Anses), D. Patureau (Inra), T. Pelte (Ag. eau RMC), L.A. Romana (Ifremer), P.F. Staub (Onema).

Secrétariat scientifique et technique

DGS/EA4 Mme C. Gatignol, M. T. Leopold
DEB/GR3 Mmes E. Duclay et N. Tchilian

Mandat

Dans la phase d'élaboration du plan, le Comité de pilotage et de suivi du Plan national sur les résidus médicamenteux (CoPil du PNRM) a demandé au Groupe d'appui scientifique (GAS) :

- d'identifier les actions à introduire dans le PNRM ou d'en affiner leur contenu, en particulier mais de façon non exclusive pour les actions de recherche et développement,
- de détailler les aspects socio-économiques notamment sur l'acceptabilité sociale et la faisabilité économique des mesures qui pourraient être prises,
- de prioriser les actions de recherche et développement,
- de proposer un plan de déroulement des actions de recherche pouvant se dérouler à court, moyen ou long terme,
- de participer à la rédaction des cahiers des charges,
- d'éclairer le CoPil sur les budgets nécessaires à ces actions.

Sommaire

Préambule …….. …. p 3
Schéma général ……. p 4
Propositions d'action ……..... p 7

I- Actions et développements préalables à mener pour permettre le déroulement des programmes de recherche et d'étude…… p 7

I-1 Établissement de liste(s) prioritaire(s) de molécules (EVAL et GEST)……. p 7
I-2 Structuration d'une base de connaissances (EVAL et GEST) …….. p 7
I-3 Développement des matériels et méthodes pour l'acquisition de connaissances .. p 8

I-3-1 Stratégie d'échantillonnage, validation des méthodes analytiques, développements analytiques. (EVAL et GEST) …….. p 8
I-3-2 Sélection de zones ateliers, organisation et coordination des études associées. (EVAL) …….. p 8
I-3-3 Évaluation des effets biologiques permettant l'établissement de valeurs de référence toxicologiques et de valeurs guide écotoxicologiques (EVAL) ……. p 10
I-3-4 Caractérisation des risques ……. p 11

II- Organisation des programmes de recherche et d'étude ……. p 11

II-1 Campagnes d'analyses nationales (EVAL) ……. p 11
II-2 Zones ateliers (EVAL) ……. p 11
II-3 Etudes de toxicologie et écotoxicologie (EVAL) ……. p 12
II-4 Etudes dans le domaine économique et social (EVAL et GEST) …….. p 12
II-5 Amélioration de la connaissance du rendement d'élimination des molécules cibles dans les STEP et filières AEP et développements de nouvelles technologies et de traitement à la source (EVAL et GEST) ……. p 13

III Synthèse des données ……. p 13

Préambule

Le GAS s'est réuni les 3 mars, 15 avril et 6 septembre 2010 pour proposer ses recommandations au CoPil en charge de l'élaboration du Plan national sur les Résidus de Médicaments dans les Eaux (PNRM).

Une première restitution a été présentée aux membres du CoPil réunis en séance le 2 juin 2010.

Les propositions se basent sur un premier échéancier de 5 ans correspondant à la phase I du plan.

Les recommandations sont orientées en conformité avec les deux grands axes définis par le document d'orientation stratégique du PNRM remis au CoPil le 23 novembre 2009 :

- acquisition de connaissances ;
- et aide à la gestion.

Les propositions du GAS portent sur les éléments structurants du Plan relevant d'un caractère scientifique.

Les impacts sur l'environnement et sur la Santé Publique sont pris en compte dans chaque phase du projet.

Malgré le niveau de connaissance élevé sur la toxicologie qui accompagne la mise sur le marché des médicaments, la problématique est rendue complexe en raison des faibles doses disséminées dans l'environnement, des expositions chroniques et de la diversité des effets directs et indirects (allergies, perturbations endocriniennes, génotoxicité…).

Les questions relevant du domaine scientifique portent sur :

- l'évaluation des risques environnementaux liés aux résidus de médicaments dans les milieux aquatiques ;
- l'évaluation quantitative des risques sanitaires (eaux de boisson et contamination éventuelle des organismes aquatiques consommés), au regard des risques engendrés par d'autres polluants du milieu et d'autres sources d'apports de résidus médicamenteux (apports via les denrées alimentaires) ;
- l'évaluation des niveaux d'acceptabilité des risques par les consommateurs et les acteurs du domaine (producteurs de médicaments, utilisateurs, gestionnaire du cycle des usages de l'eau…) ;
- l'évaluation technico-économique des moyens de gestion les plus adaptés pour réduire les éventuels risques classés comme inacceptables.

La pluridisciplinarité est justifiée en raison :

- des impacts sur les écosystèmes et sur l'Homme ;
- de la diversité des sources et des voies de transfert ;
- du continuum bassin versant, estuaire et zone côtière ;
- de la nature des dangers chimiques et biologiques ;
- des différents types d'approches en chimie analytique ;
- de la prise en compte de la complexité écologique ;
- des besoins en matière d'innovation technologique ;
- du développement nécessaire de la modélisation des flux et des transformations ;
- de l'analyse économique et sociologique indispensable.

Pour tous les programmes à développer, une action de compilation et de synthèse des informations et des expériences existantes est un pré requis essentiel à une optimisation des moyens mis en œuvre. Une contribution des différents opérateurs publics (et privés volontaires) doit être recherchée.

Le GAS recommande que le Plan national s'applique également aux départements d'outre-mer et que les sujets traités soient envisagés avec une dimension européenne.

Schéma général

Le GAS propose que les actions relevant du domaine scientifique soient menées selon le cadre classique de l'évaluation quantitative des risques, à savoir selon les volets suivants :

1. Identification des dangers : élaboration du profil toxicologique et écotoxicologique de la substance ;
2. Définition des relations dose-réponse : construction de Valeur Toxicologique de Référence (VTR) pour l'effet critique considéré, recherche des concentrations sans effets pour les écosystèmes et pour les effets sanitaires ;
3. Évaluation des expositions : description des populations et des écosystèmes à risque, des voies d'exposition, quantification : fréquence, durée et intensité, construction de scénarii ;
4. Caractérisation des risques sanitaires et environnementaux : estimations des risques pour une population donnée ou un écosystème, analyse des incertitudes.

C'est en associant le meilleur niveau de connaissance sur ces différents volets que l'aide à la décision pourra être la mieux adaptée.
Si le niveau des risques était jugé significatif, des études devront pouvoir contribuer au développement de stratégies et de technologies destinées à leur réduction à un niveau et un coût acceptables.

L'organisation judicieuse du déroulement des volets scientifiques du PNRM implique de savoir mener, en parallèle et de manière hiérarchisée, des actions complémentaires permettant d'optimiser les moyens disponibles et d'enrichir les différentes interdépendances.

Le sujet implique une démarche pluridisciplinaire et comporte des études dont les résultats peuvent être attendus à des échéances de temps variables.

- Certaines phases seront menées à moyen terme, notamment pour l'acquisition de données d'exposition et d'usage grâce à des méthodes d'étude et d'analyse existantes ou ne nécessitant qu'une courte période de développement (campagnes analytiques, études sociologiques…).
- D'autres phases sont à réaliser qui aboutiront à plus long terme et notamment au travers de programmes de recherche à caractères assez fondamentaux ou la validation des modélisations (toxicologie des mélanges, modélisation précise à maille réduite…).

La date initiale du calendrier est dépendante de l'initiation effective des moyens alloués au PNRM. Certains volets doivent faire l'objet d'un appel à projets ouvert auprès de la communauté scientifique, d'autres doivent plus efficacement être incités auprès d'acteurs spécialisés voire réalisés par commandes.

Afin de favoriser au mieux les synergies, ces travaux doivent, autant que faire ce peut, prendre en compte l'existant et s'inscrire dans le cadre des différents programmes de recherche scientifiques actuellement envisagés dans les domaines de la toxicologie et de l'écotoxicologie, et s'articuler avec les travaux portant, de manière plus générale sur l'impact des micropolluants.

Le GAS a évoqué l'importance de l'épidémiologie mais, face à la complexité des évaluations spécifiques sur les effets de ces résidus de médicaments, recommande qu'une expertise préalable soit menée pour étudier la faisabilité d'une démarche dans ce domaine.

Le programme repose sur les actions suivantes :

- Choix des critères de hiérarchisation conduisant à l'élaboration d'une liste prioritaire de molécules incluant des métabolites jugés pertinents en vue d'identifier les molécules sur lesquelles acquérir des connaissances complémentaires et mettre en œuvre des mesures de gestion: niveau de contamination des eaux, données toxicologiques, méthodes analytiques. Pour chaque molécule de la liste, il convient d'y associer le type de danger (environnemental et/ou sanitaire),

- Structuration d'une base de connaissances rassemblant les informations utiles pour l'aide à l'évaluation et la gestion des risques ;
- Développement et validation, avec intercalibrations, de méthodes analytiques adaptées aux molécules de la liste prioritaire et aux différentes matrices à analyser ;
- Mise en œuvre d'une campagne de mesures analytiques pour l'évaluation à l'échelle nationale des profils de contamination aquatique des molécules priorisées et pour lesquelles l'information est encore insuffisante ;
- Développement de la connaissance sur les transferts et la biodégradation dans les stations de traitement des eaux usées, les stockages de boues, les lisiers, sédiments, biote aquatique… ;
- Définition, développement/intégration de méthodes biologiques d'évaluation des effets comprenant la métabolisation des molécules initiales ;
- Programmes de recherche de toxicologie/écotoxicologie sur les faibles doses ;
- Elaboration de valeurs toxicologiques de référence en s'appuyant sur des méthodes de travail faisant l'objet d'un consensus scientifique et faisant appel à une expertise collective approfondie et pluridisciplinaire ;
- Sélection et suivi de quelques « zones ateliers » à caractéristiques complémentaires indispensables, pour caractériser l'impact de pressions représentatives (zones urbanisées ou rurales, hôpitaux, élevages), éprouver sur le terrain de nouveaux outils (échantillonneurs, tests biologiques) et valider la modélisation des flux et les calculs de concentrations environnementales prédites (PEC),
    - Validation ou développement de la modélisation hydraulique des zones ateliers, stratégie de recueil des données, campagnes analytiques ;
    - Extrapolation des données des zones ateliers au niveau national et validation par des campagnes de mesure sur des masses d'eaux représentatives ;
    - Animation, communication et mutualisation des résultats acquis sur les différentes zones ateliers.
- Synthèse des connaissances puis programmes d'études sur l'amélioration des procédés d'élimination des molécules (usines de production d'eau potable, stations d'assainissement, traitement aux points d'usage) et les stratégies technico-économiques les plus adaptées ;
- Etude socio-économique sur l'acceptabilité des niveaux de risques, les pratiques et leurs changements possibles ;

Les différentes actions sont inter-dépendantes et seul l'accomplissement général du programme permettra d'atteindre l'évaluation des risques et la mise en œuvre des outils de gestion les plus adaptés.

La réflexion se base sur le schéma général proposé aux tutelles par l'ONEMA dans son document du 28/08/2009 intitulé « Actions d'acquisition de connaissances dans le cadre du Plan National sur les Résidus de Médicaments dans l'eau. Propositions pour l'accompagnement scientifique sur le volet milieux aquatiques du plan» (Annexe 1).

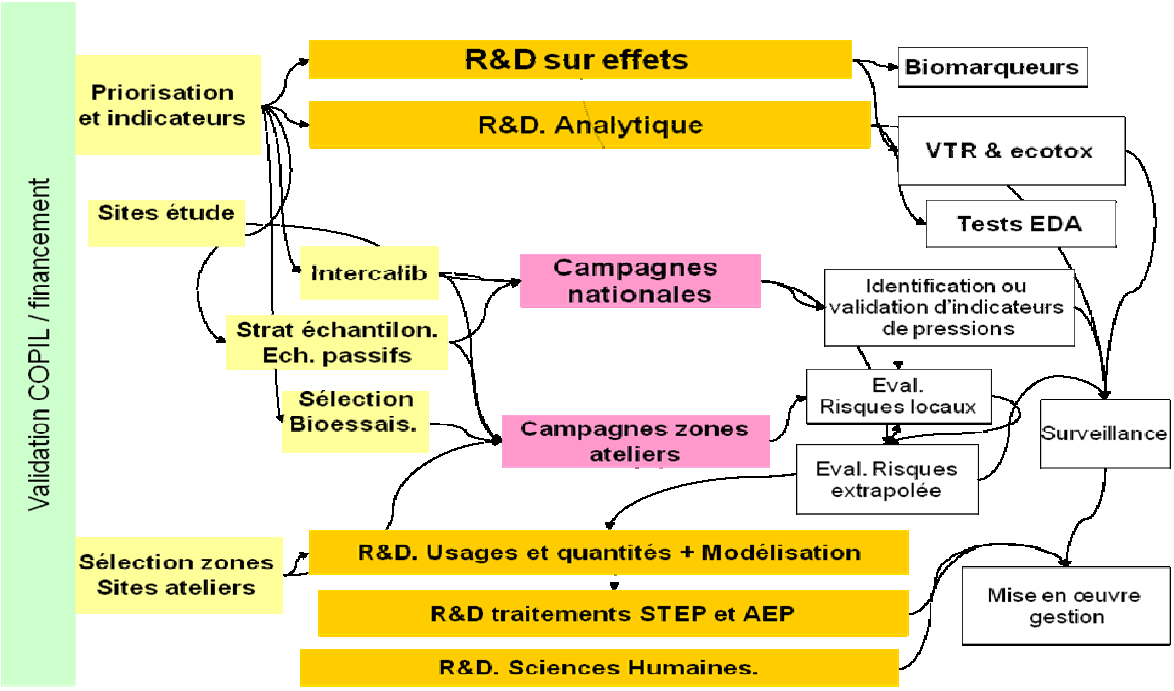


Figure 1 : Organisation générale des actions à mener dans une dynamique orientée pour être la plus efficace pour définir les risques et aider à leur gestion

Le GAS souligne les progrès accomplis ces dernières années par des laboratoires français liés aux institutions de recherche, aux EPIC et dans les structures privées.

Le GAS souligne également la nécessité d'une gestion de ce projet unifiée au plus haut niveau de type « observatoire national », tant pour sa transparence que pour sa visibilité au niveau international. Ce modèle serait particulièrement efficace notamment pour les études de terrains transnationales et la soumission de projets aux PCRD.

Propositions d'actions

Chaque action sera inscrite selon les deux grands axes du PNRM :

- évaluation des risques sanitaires et environnementaux **(EVAL)**
- aide à la gestion des risques sanitaires et environnementaux **(GEST)**.

Sont successivement présentées :
I- Les actions et développements préalables à mener pour permettre le déroulement des programmes de recherche et d'étude plutôt à court et moyen termes ;
II- L'organisation des programmes de recherche et d'étude sur une durée plus longue ;
III- La synthèse des résultats.

I- Actions et développements préalables à mener pour permettre le déroulement des programmes de recherche et d'étude

I-1 Établissement de liste(s) prioritaire(s) de molécules (EVAL et GEST)

L'optimisation des moyens et du temps nécessite d'orienter les travaux du programme sur une (des) liste(s) de molécules jugées prioritaires et de métabolites classés comme les plus pertinents. Plusieurs stratégies ont été publiées par des équipes de recherche, en particulier nationales, et une harmonisation nationale est indispensable pour ensuite maintenir une activité permanente d'actualisation des listes élaborées. Compte tenu de l'expérience acquise et des travaux déjà entrepris, et conformément aux conclusions des séminaires et colloques passés, **le GAS recommande que soit définie une (ou des) liste(s) nationales de molécules à étudier répondant aux objectifs environnementaux et sanitaires à atteindre.**
Cette étape est un préalable important pour l'ensemble du programme.
Il s'agit de prendre en compte les résidus de médicaments humains et vétérinaires et leurs métabolites dont la sélection sera basée sur plusieurs critères tels que la toxicité, le tonnage, la stabilité dans l'environnement ou la bioaccumulation mais également en étudiant la notion d'indicateur de pressions spécifiques (zone urbaine, élevage, pisciculture…). La liste des molécules sélectionnées nécessitera sans doute de nouveaux développements. Ce cadre doit être évolutif et s'adapter aux nouvelles molécules et nouvelles connaissances. Les critères retenus pourraient être différents en fonction des enjeux, à savoir les risques sanitaires ou environnementaux et du type de matrices visées (eaux souterraines, eaux superficielles, biote…). Quelques études particulières seront amenées à déroger à cette liste, notamment en fonction du contexte local d'un site industriel.

Recommandation 1 : Compte tenu de l'urgence et de l'importance d'harmoniser les travaux sur des molécules jugées prioritaires, un groupe de travail doit être chargé de l'élaboration des critères de hiérarchisation qui a vocation à être pérennisé pour faire évoluer ses conclusions au regard des progrès de la connaissance. Le GAS pourrait constituer ce groupe pérenne et cette étape est un préalable important pour l'ensemble du programme. Une articulation doit être recherchée avec les travaux de priorisation actuellement envisagés dans le cadre du plan national sur les micropolluants.

I-2 Structuration d'une base de connaissances (EVAL et GEST)

Compte tenu des divers éléments existants, parfois déjà rassemblés dans diverses bases de données concernant la toxicologie, les propriétés physico-chimiques, la métabolisation, la toxicité, les méthodes analytiques, les données de contamination pour les médicaments et leurs résidus dans l'environnement et dans les rejets, **il est très important que ces éléments soient rassemblés dans une base commune ayant pour vocation le partage de l'information**. La recherche internationale s'est considérablement développée ces dernières années sur le sujet et il est indispensable d'aider la communauté des chercheurs et des gestionnaires à gagner du temps grâce à une base de données commune, pérenne et actualisée en permanence.

Les cas particuliers des données de consommation et des éléments non confidentiels existant dans les dossiers des autorisations de mise sur le marché doivent faire l'objet d'une attention particulière pour être rendus accessibles à tous les acteurs du domaine.
Il conviendrait de rendre obligatoire la transmission des données issues des programmes de recherche financés par les programmes publics (nationaux) pour enrichir la base.

Recommandation 2 : il importe de structurer une base de connaissances nationale publique validée, pérenne et actualisée, rassemblant les éléments d'aide à l'évaluation et la gestion des risques liés aux résidus de médicaments et contribuant à la diffusion libre des données consolidées à tous les demandeurs (données chiffrées, résultats de suivi analytique, bibliographie, formules, ….).

I-3 Développement des matériels et méthodes pour l'acquisition de connaissances

I-3-1 Stratégie d'échantillonnage, validation des méthodes analytiques, développements analytiques (EVAL et GEST)

La publication de la(les) liste(s) de molécules sélectionnées par le groupe de hiérarchisation nécessitera sans doute de nouveaux développements analytiques et des travaux d'intercalibrations entre les laboratoires pour les différentes matrices (eaux, sédiments, sols influençant des ressources en eau, boues).
Pour le déroulement de nouvelles campagnes d'analyse et l'intégration des données de suivis réalisés dans le cadre d'une surveillance, un cahier des charges doit être établi pour guider les campagnes nationales incluant la stratégie d'échantillonnage (ponctuelle, préleveurs automatiques, capteurs intégratifs …) et les seuils de détection.

Certains domaines n'ont toutefois pas encore été suffisamment explorés et notamment :

- les métabolites d'intérêt ;
- certaines matrices plus difficiles à analyser : sédiments, boues, lisiers, sols, tissus animaux, denrées d'origine animale ;
- les niveaux ultra-traces avec les problématiques de blancs d'échantillonnage, de préparation de l'échantillon et d'analyse.

Le cas échéant, des étalons analytiques marqués ou non, y compris les métabolites, devront être produits et rendus disponibles pour approvisionner les laboratoires.

Des campagnes d'analyse nationales de résidus de médicaments dans les eaux ont déjà été initiées ou sont envisagées. Les protocoles n'étaient toutefois pas harmonisés et basés sur des molécules cibles parfois différentes. La standardisation des méthodes d'analyses avec des intercalibrations des laboratoires devra se poursuivre avec l'aide des structures de référence en visant à moyen terme un cadre normatif.
Il sera donc nécessaire de compléter, ajuster et adapter, si nécessaire, de nouvelles campagnes prenant en compte les résultats déjà obtenus.

Recommandation 3 : harmoniser le plus rapidement possible les stratégies d'échantillonnage, de préparation des échantillons et les méthodes de mesures et favoriser l'intercalibration des laboratoires pour permettre l'exploitation optimale des données qui pourront alors participer au calcul des expositions.
Structurer une banque d'échantillons stabilisée en vue d'analyses rétrospectives

I-3-2 Sélection de zones ateliers, organisation et coordination des études associées (EVAL)

En complément aux modélisations expérimentales, les études sur zones ateliers permettent de progresser dans la connaissance des pressions (et de leurs parts relatives), du transfert, de la transformation et du devenir de résidus en permettant de construire et valider des modèles de flux en adoptant une approche DPSIR (Usages/Pressions/Etat/Impacts/Réponses).

Les zones ateliers intègrent des sites ateliers plus limités géographiquement à des fins de recherche sur le comportement et les effets.

Les modèles, une fois calibrés et validés apporteront les éléments prédictifs (PEC) permettant d'estimer, par bassin versant, les niveaux d'exposition en minimisant les coûts analytiques.
Les zones ateliers doivent être choisies sur des bassins sélectionnés en prenant en compte les sols et les nappes et l'impact sur les eaux côtières devra faire l'objet de sites appropriés.

Les modèles intégreront les diverses variables liées aux profils de vente et d'usage, aux facteurs métaboliques, à la stabilité environnementale, à l'influence des stations d'épuration (STEP), aux caractéristiques hydrologiques, géochimiques, climatiques des milieux. Ce travail impliquera le recensement des usages et quantités consommées dans le bassin versant.

Ces programmes ne peuvent se développer qu'avec l'accès aux chiffres de vente précis sur les bassins versants considérés. Les zones ateliers sont l'occasion de tester et vérifier les procédures permettant d'accéder à ces données.

Un nombre réduit de zones doit être sélectionné pour répondre aux différentes situations caractéristiques de pression (agricole, élevages (bovins, ovins, porcins, volaille), zones d'épandages des boues et lisiers, pisciculture, urbaine avec ou sans hôpital, mixte), de ressources (superficielles y compris plans d'eau, souterraines influencées, milieux côtiers estuariens.
Il serait préférable que les zones ateliers aient déjà fait l'objet d'une modélisation du comportement de leur hydrosystème par exemple sur les sites où existe une expérience sur le comportement des pesticides.

Il est donc nécessaire

- d'inclure l'évaluation des apports autres qu'hydriques dans la contamination des milieux et l'exposition à des risques environnementaux ou sanitaires ;
- d'inclure les métabolites pertinents et produits de transformation par les filières de traitement ;
- de prévoir un site témoin sans pression ;
- de s'intéresser à l'influence des résidus d'antibiotiques sur l'écologie microbienne et l'antibiorésistance ;
- de donner aux zones ateliers l'aide et les moyens nécessaires pour l'acquisition des données.

Le GAS recommande qu'au niveau national un bilan des zones ateliers existantes soit réalisé et qu'un pilotage s'attache à fédérer et partager les connaissances issues des zones ateliers. Ce pilotage en établirait l'inventaire en recherchant un éventail de situations représentatives de pressions différentes (urbain, rural, etc.) et d'inter-comparabilité des zones de même finalité. Il organisera et pilotera l'inter-comparabilité des zones de même finalité. Le GAS recommande l'appui sur les organismes nationaux ayant déjà la compétence de coordination de telles zones. Cette démarche doit s'inscrire dans le cadre des réflexions en cours dans le cadre du plan micropolluants qui prévoit également ce type de démarche. Ce sera également un moyen de relativiser les risques liés aux résidus de médicament par rapport à d'autres micropolluants.

Recommandation 4 : Identifier et sélectionner des zones ateliers caractéristiques destinées à réunir les moyens et compétences pour favoriser le développement de modèles des flux de résidus de médicaments.
Mettre en œuvre tous les moyens pour fournir à la communauté scientifique les données précises de vente de médicaments sur les bassins versants des zones ateliers.
Faire porter l'animation et le retour d'expérience des zones ateliers sur une organisation nationale ayant déjà une solide expérience dans le domaine et agissant en concertation étroite avec les décideurs locaux et en associant les équipes compétentes.

I-3-3 Évaluation des effets biologiques permettant l'établissement de valeurs de référence toxicologiques et de valeurs guide écotoxicologiques (EVAL)

Concernant les substances les plus retrouvées dans les milieux aquatiques et dans les eaux distribuées il est intéressant d'engager les études nécessaires pour définir le profil de toxicité et écotoxicité, sans attendre les conclusions des programmes de recherche toxicologiques plus fondamentaux.

La complexité de l'évaluation des effets est liée à :

- la diversité des structures moléculaires en cause ;
- la diversité biologique interdit d'extrapoler l'impact sur la faune de certains effets sur l'Homme (médicaments du SNC par exemple), certains effets spécifiques (antibiorésistance) et les dimensions écosystémiques ;
- les faibles doses en présence ;
- la métabolisation, bioaccumulation et/ou bioamplification ;
- des expositions toujours sous forme de mélanges incluant la possibilité d'effets additifs, antagonistes ou synergiques ;
- l'influence de la matrice organique ;
- l'exposition à long terme et notamment vie entière ;
- la diversité des modèles nécessaires en écotoxicologie et toxicologie ;
- La nécessité de tenir compte de la complexité de l'organisation biologique (diversité et niveau d'organisation) dans l'évaluation des risques écologiques ;
- La part des effets biologiques détectés chez l'Homme et dans les milieux attribuable aux résidus de médicaments ;
- Les évolutions des molécules dans les filières de production d'eau destinée à la consommation humaine processus de traitement et notamment les produits d'interaction avec les oxydants (chlore et dérivés, ozone).

Il est nécessaire de mettre en œuvre sans attendre, pour les substances identifiées comme prioritaires au regard de l'acquisition de données complémentaires, les protocoles d'essais *in silico*, *in vitro*, *in vivo*, en mésocosme ou sur sites dont la validité et l'interprétabilité ont été approuvés par une expertise collective aussi bien pour l'impact sur les écosystèmes que sur l'Homme. La complexité et le nombre des différentes espèces cibles nécessitent le développement d'outils permettant de prédire ou de mesurer, sans *a priori*, les effets « non prévisibles » par les informations disponibles de toxicité sur l'Homme. Le développement de tels outils contribuera à enrichir la batterie d'essais de toxicité chronique aujourd'hui imposé dans les procédures d'évaluation du risque environnemental européennes (EMEA).
Différentes voies sont ainsi envisagées :

- Déployer les outils existants pour les prendre en compte lors des campagnes de mesure ;
- Soutenir la validation des outils ;
- Susciter la recherche d'essais innovants.

L'objectif est d'atteindre, non seulement un niveau élevé de connaissance sur les effets toxiques et leurs mécanismes, mais également de développer des outils de bio-analyse validés et reconnus. Ces outils sont indispensables pour compléter les analyses physico-chimiques qui ne peuvent prédire les effets toxiques surtout au sein des mélanges.

Recommandation 5 : Le GAS recommande que ce volet complexe soit porté par un appel à projets dédié animé par un comité *ad hoc* permettant notamment :

- Le développement et la validation d'essais sur les effets chroniques plus représentatifs du mode d'action des composés pharmaceutiques et des impacts sur les milieux récepteurs notamment à l'échelle du comportement des populations ;
- Le développement d'indicateurs biologiques de la présence et de l'effet de résidus pharmaceutiques et de biomarqueurs ;
- L'établissement de relations doses effets particulièrement aux faibles expositions chroniques ;
- L'innovation dans l'étude des effets toxiques des mélanges à faibles doses ;
- L'impact des résidus d'antibiotiques sur l'écologie microbienne et la bioremédiation ;
- Le cas particulier des nanostructures à usage thérapeutique et diagnostic.

I-3-4 Caractérisation des risques

Bien que l'on dispose aujourd'hui d'un certain nombre de données nationales et internationales permettant d'avoir une idée de la concentration des résidus de médicaments et des valeurs d'exposition dans les eaux superficielles et souterraines, les études en cours et à venir permettront d'affiner ces données et d'avoir une vision plus précise de la contamination.

Cependant, sans attendre le résultat de ces mesures, il est possible d'initier un travail d'évaluation des risques pour l'Homme et l'environnement, liés à la présence des résidus de médicaments dans l'eau, sous l'angle de l'expertise collective. Notamment, et bien que ce soit un travail difficile, il apparaît nécessaire d'aborder l'évaluation des risques en tenant compte de la persistance des substances et de leurs émissions vers l'environnement, à faible concentration et en mélange. Il importe de prendre en compte la notion de pseudo-persistance correspondant à des niveaux de concentration constant de molécules identifiées comme dégradables mais dont les apports sont permanents par les diverses sources.

Parallèlement, une évaluation des risques sanitaires (ERS) pourrait d'emblée être initiée pour certains médicaments particuliers pour lesquels il existe suffisamment de données, et qualifiés de prioritaires comme certains anticancéreux, certains antibiotiques ou certaines molécules pouvant présenter des effets perturbateurs endocriniens. Dans cette ERS, il s'agira également de préciser les populations exposées et à risque. La réponse à ces questions n'apparaissant pas clairement aujourd'hui dans la littérature.
Si l'on considère le volet environnement, il sera également nécessaire de préciser les zones où les biotopes sont les plus exposés et les populations animales et végétales concernées.

II- Organisation des programmes de recherche et d'étude

II-1 Campagnes d'analyses nationales (EVAL)

Des campagnes d'analyses complémentaires à celles déjà initiées par la DGS avec l'Anses et par la DEB avec les Agences de l'eau doivent être menées pour obtenir une évaluation géographique et temporelle représentative de la situation au regard de la (les) liste(s) prioritaire(s) établie(s). Ce type de campagne est de nature ponctuelle et non pérenne et doit porter non seulement sur la phase eau mais également sur les sédiments et le biote.
Dans le cadre du plan micropolluants, une campagne exceptionnelle est envisagée sur les eaux de surface (douces et littorales). Celle-ci intégrera des principes actifs de médicaments en s'appuyant sur les listes de substances qui seront fournies à l'issue de la phase I du présent programme.

Recommandation 6 : préparer et réaliser les campagnes analytiques nécessaires pour obtenir le meilleur niveau de connaissance sur la variabilité géographique et temporelle de la contamination par les composés cibles sélectionnés. Une opportunité pourrait exister de conduire ces mesures dans le cadre de la campagne exceptionnelle Eaux de Surface prévue dans le cadre du Plan National contre la pollution des milieux aquatiques par les micropolluants (2011-2012).

II-2 Zones ateliers (EVAL)

Indépendamment, mais en complément des mesures organisées dans les campagnes nationales, doit se dérouler l'acquisition de données sur les zones ateliers par des analyses réalisées sur les milieux, les stations de traitement et les eaux destinées à la consommation humaine. Toutes les informations doivent être collectées sur les consommations de médicaments au sein du bassin versant et tous les paramètres permettant le développement des modèles.
Des travaux doivent être menés sur les transferts au sein des bassins versants, prenant en compte à la fois les données hydrologiques, les liens eaux de surface/eaux souterraines, les données d'épandage de boues de STEP ou toute information permettant à terme d'envisager de généraliser les résultats mis en évidence.
Il doit être mené l'implantation de la démarche mixte d'analyses chimiques et d'essais biologiques d'évaluation des effets.
Une modélisation affinée des flux dans la zone doit être conduite.

La part respective des diverses sources de contamination (humaine, animale ; rejet urbains, rejets hospitalier) doit être mesurée avec précision pour juger des sources cibles les plus pertinentes.
L'impact sur le milieu côtier doit être intégré.
L'ensemble des données recueillies devra être intégré dans la base de connaissances ouverte aux chercheurs et au public.

Recommandation 7 : favoriser l'acquisition de données de consommation sur les territoires des zones ateliers sélectionnées pour conduire à la réalisation de modèles calés et validés des flux.

II-3 Etudes de toxicologie et écotoxicologie (EVAL)

Cette phase correspond au déroulement des études de toxicologie et écotoxicologie. Leurs résultats ont vocation à être évalués et/ou appliqués sur les zones ateliers en cours d'étude ou dans les programmes de surveillance.

Recommandation 8 : compte tenu du vaste domaine en cause, le comité ad hoc en charge du suivi des appels à projets et des résultats acquis devra faire évoluer les sollicitations et veiller à la diffusion rapide des résultats.

II-4 Etudes dans le domaine économique et social (EVAL et GEST)

Les médicaments sont des molécules au statut particulier que leur confère la propriété de soigner (prévenir, traiter, diagnostiquer).
Perçus comme des polluants indésirables, cette ambigüité doit être évaluée avec la plus grande objectivité auprès des acteurs et du public. Il est indispensable de juger très en avance si les résultats fournis par les équipes scientifiques sur ce sujet seront perçus objectivement par les acteurs des territoires concernés.

La réduction des usages dans un objectif de prévention des contaminations peut être mal perçue et/ou entrainer des effets secondaires sur la santé publique (au sens de l'OMS : physique, mentale et sociale), mais doit toutefois être explorée en évaluant les ratio avantages/risques.

L'élimination de faibles traces de micropolluants, que ce soit dans des stratégies préventives (réduction à la source sans nuire à la santé publique) ou curatives (traitements des flux aux rejets ou aux points d'usage) présente un coût à la charge de la collectivité. Il convient d'évaluer l'acceptabilité du risque au regard des enjeux financiers qui doivent être anticipés. Il convient d'évaluer le rapport coût/risque/bénéfice.

Les démarches de prévention ne peuvent être optimales que par des études préliminaires sur les objectifs de communication, les cibles, les messages et l'évaluation des actions et méthodes appliquées vers les professionnels et le grand public et notamment en cherchant à favoriser le retour des médicaments non utilisés vers le système Cyclamed et permettre aux prescripteurs d'exercer un choix de molécules à effets thérapeutiques équivalents mais présentant le plus faible impact environnemental.

Recommandation 9 : financer des programmes d'étude coût bénéfice/risque et sociologiques sur :
- les enjeux de la prévention et des traitements ;
- l'acceptabilité des risques (sanitaires, économiques…) par les acteurs (consommateurs, prescripteurs, producteurs, traiteurs d'eau, élus…) ;
- la connaissance des usages, des pratiques et du choix des thérapeutiques et les possibilités de les faire évoluer sans jamais nuire à la Santé Publique.

II-5 Amélioration de la connaissance du rendement d'élimination des molécules cibles dans les STEP et filières AEP et développements de nouvelles technologies et de traitement à la source (EVAL et GEST)

De nombreuses technologies existent pour traiter les résidus de médicaments mais leur mise en œuvre dans les différents types de filières de traitement des eaux usées et d'eaux destinées à la consommation humaine est associée à un coût et à des difficultés techniques (fiabilité des installations, sous-produits, devenir des déchets....).

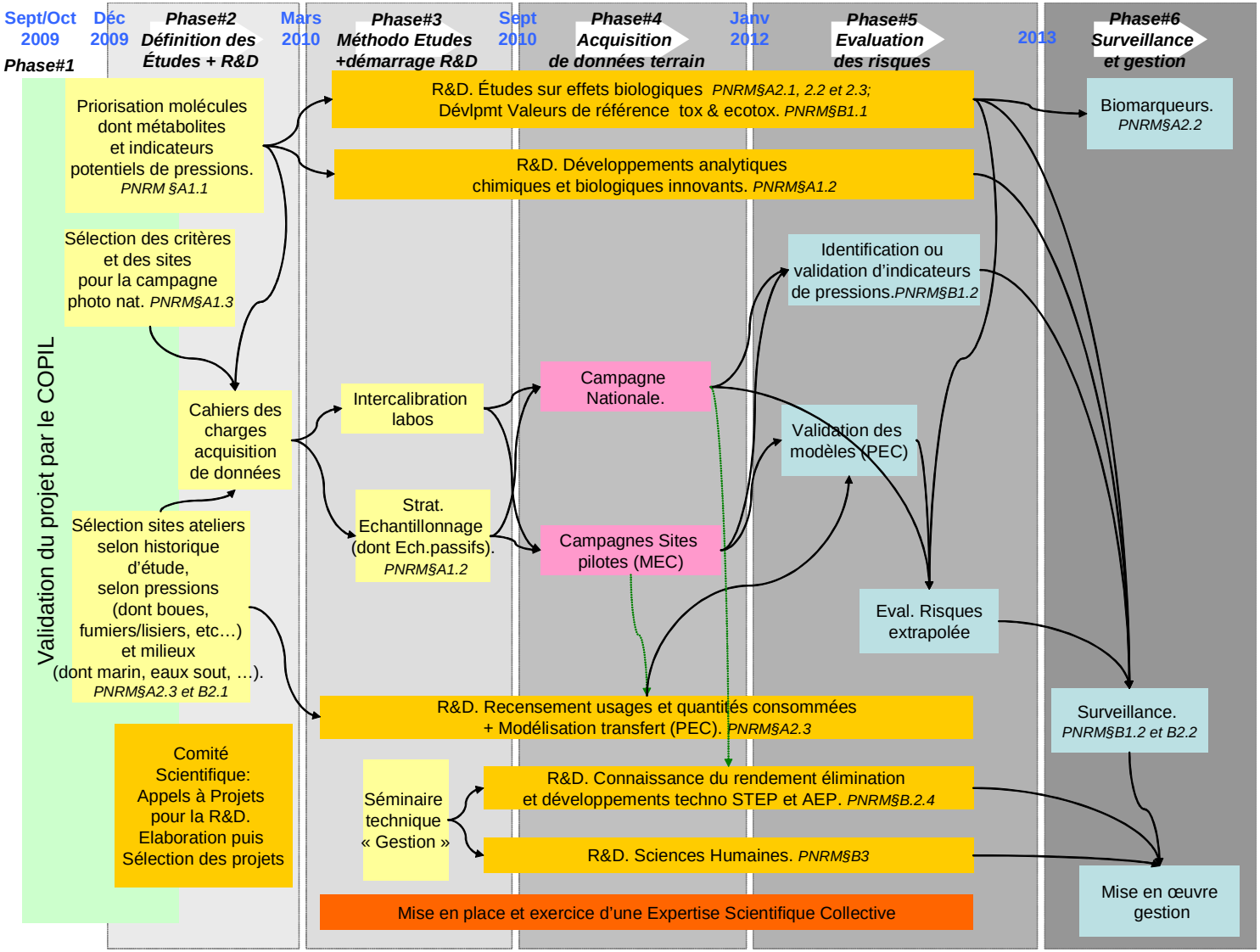
L'évaluation économique doit pouvoir disposer de données les plus précises sur les filières jugées les plus adaptées dans les diverses situations envisagées (traitement des effluents des industries pharmaceutiques, STEP urbaines, rejets des établissements de soin, filières eau potable, filières boues…).
Des expériences sont en cours dans divers pays et il convient de veiller à ne pas refaire des programmes dont les résultats sont déjà acquis.
Le GAS souligne le besoin de réaliser une analyse critique des filières de traitement, notamment au regard des projets existants ou réalisés : état des lieux de l'existant, efficacité et variabilité des taux d'abattement selon les conditions climatiques, mise en évidence des carences et des besoins de recherche. Cette analyse devra prendre en compte les deux aspects, économique et technique.
D'autres sujets connexes doivent être étudiés : l'impact de l'assainissement non collectif et celui du devenir des boues.
Le traitement à la source peut envisager l'étude de systèmes neutralisants à l'émission à l'usage des particuliers pour les molécules les plus prioritaires.

Recommandation 10 : l'aide à l'acquisition de connaissances et le soutien au développement technologique doit être réalisée par des appels à projets d'études sur les solutions innovantes de traitement au point d'usage et dans les filières de traitement des eaux, capables d'offrir des solutions à relativement court terme, dans les échelles de temps imposées aux décideurs pour les rénovations de stations et les nouveaux sites prévus ou en construction.
Une étude des métabolites et produits de transformation générés dans les filières doit être réalisée pour identifier les molécules sur lesquelles mener une évaluation des risques (molécules polaires, de petite taille…).
Une étude des coûts des traitements doit être réalisée sans attendre les conclusions des analyses de risques.

III Synthèse des données

Le GAS propose d'assurer le suivi des phases scientifiques du plan pour pouvoir éventuellement orienter ses perspectives et en rendre compte régulièrement au CoPil.

Les résultats acquis doivent permettre d'obtenir des progrès significatifs dans :

- la validation de la sélection des molécules cibles :
- les niveaux de contamination ;
- la mesure des effets ;
- la modélisation des flux ;
- l'évaluation des risques ;
- l'élaboration de solutions préventives ou curatives.

Annexe 1 : Schéma séquentiel des actions proposées par l'ONEMA (Projet élaboré par P.F. Staub et Y. Levi)