



HAL
open science

La gestion des risques liés à la pollution médicamenteuse

Chahnez Antri-Bouzar

► **To cite this version:**

Chahnez Antri-Bouzar. La gestion des risques liés à la pollution médicamenteuse. Droit. COMUE Université Côte d'Azur (2015 - 2019), 2017. Français. NNT : 2017AZUR0025 . tel-01885506

HAL Id: tel-01885506

<https://theses.hal.science/tel-01885506v1>

Submitted on 2 Oct 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



École doctorale n° 513 DESPEG
Unité de recherche : LABORATOIRE GREDEG UMR 6227 - CNRS

Thèse de doctorat

Présentée en vue de l'obtention du
grade de docteur en Droit
de
UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR

par

Chahnez ANTRI-BOUZAR

La gestion juridique des risques liés à la pollution médicamenteuse

Dirigée par Pascale STEICHEN

Soutenue le 18/09/2017
Devant le jury composé de :

Estelle BROSSET- Professeur à l'Université de Aix en Provence
Pascale STEICHEN- Professeur à l'Université de Nice Côte d'Azur
Sylvie CAUDAL- Professeur émérite à l'Université Jean Moulin Lyon 3
Thierry FOSSE- Maître de conférences à l'Université de Nice Côte d'Azur

Rapporteur
Directrice de thèse
Rapporteur
Co-directeur

REMERCIEMENT

Qu'il me soit permis d'exprimer toute ma gratitude ainsi que mes sincères remerciements à mes directeurs de thèse, Madame la Professeur Pascale STEICHEN et Monsieur Thierry FOSSE pour leur écoute, leur constante bienveillance et leur guidance tout au long de ces années de thèse.

Je fais part de mes sincères remerciements à l'égard de Monsieur Daniel BONNOTTE pour son soutien et ses conseils dont il a fait preuve à mon égard dès le début de mes recherches.

Je voudrais également exprimer mes remerciements à tous le personnel de la bibliothèque de la faculté de droit de Nice pour l'aide précieuse qui m'ont apportée lors de mes recherches. Un grand merci à Khedidja DJELOULI et à Nadette NEVIERE.

Je remercie la Région Paca pour le soutien Financier.

Enfin ces remerciements ne seraient pas complets sans exprimer mon affection pour les membres de ma famille et à mon cher époux, à qui je dédie ce travail, ainsi qu'à mes amis.

LISTE DES ABREVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES

AFSSA	Agence française de sécurité sanitaire des aliments
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AFSSE	Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMPERS	Analyse des micropolluants prioritaires et émergents dans les rejets et les eaux de surface
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ANSMPS	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AQUAREF	
ARS	Agence régionale de santé
ASEF	Association santé environnement France
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
BDEI	Bulletin de droit de l'environnement industriel
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
BRGM	Bureau de recherches géologiques et minières
C. civ.	Code civil
C. env.	Code de l'environnement
C. SP	Code de la santé publique
C2DS	Comité pour le Développement Durable en Santé
CA	Cour d'appel
Cass. Civ.	Chambre civile de la Cour de cassation
Cass. Crim.	Chambre criminelle de la Cour de cassation
CE	Conseil d'État
CEMAGREF	Centre d'Étude du Machinisme Agricole et du Génie Rural des Eaux et Forêts
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CJCE	Cour de justice des Communautés Européennes
CJUE	Cour de justice de l'Union européenne
DASRI	Déchets d'Activité de Soins à Risque Infectieux

DBO5	Demande biochimique en oxygène en 5 jours
DCO	Demande chimique en oxygène
DEB	Direction de l'eau et de la biodiversité
DEB	Direction de l'eau et de la biodiversité
DGS	Direction générale de la santé
dir.	Sous la direction de
Dir.	Directive
DROM	Département de Région d'Outre-Mer
EDCH	Eaux destinées à la consommation humaine
EMA	European Medicine Agency, agence européenne des médicaments
EPAD	Établissements pour personnes âgées dépendantes
EPAR	Rapport européen public d'évaluation
ERE	Évaluation du risque environnemental
et s.	et suivant(es)
GAS	Groupe d'appuie scientifique
HRIV	La valeur indicative de protection de la santé
Ibid.	Ibidem (à l'endroit indiqué dans la précédente citation)
ICPE	Installation classée pour la protection de l'environnement
INERIS	Institut national de l'environnement industriel et des risques
JO	Journal officiel
JOCE	Journal officiel des Communautés européennes
JORF	Journal officiel de la République française
JOUE	Journal officiel de l'Union européenne
Kow	Coefficient de partage octanol/eau, mesure l'hydrophobie d'une molécule.
LGDJ	Librairie générale de droit et de jurisprudence
LMR	Limite maximale de résidus
LNE	Laboratoire national de métrologie et d'analyses
LPA	Les Petites Affiches
Métropole NCA	Métropole Nice Côte d'Azur
MNU	Médicaments Non-Utilisés
MTD	Meilleurs techniques disponibles
NQE	Les Normes de Qualité Environnementale

OFEV SUISSE	Office fédérale de l'environnement Suisse
ONEMA	Office national de l'eau et des milieux aquatiques
Op. cit.,	Opere Citato (dans l'ouvrage cité)
OSPAR	La Convention pour la protection du milieu marin de l'Atlantique du Nord-Est ou Convention OSPAR (OSPAR pour « Oslo-Paris »)
PBT	Persistant, bioaccumulable et toxique
PEC	Predictive Environmental Concentration, concentration prédite dans l'environnement d'un composé.
PGR	Plan de gestion des risques
PNEC	Predictive No Effect Concentration, concentration prédite sans effet d'un composé sur un organisme
PNRM	Plan national sur les résidus de médicaments dans les eaux
PNSE	Plan national santé environnement
PRSE PACA	Plan Régional Santé environnement de la région Provence-Alpes-Côte d'Azur
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
REACH	Règlement sur l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation et les restrictions des substances chimiques
SAGE	Schémas d'Aménagement et de Gestion des Eaux
SDAGE	Schémas Directeurs d'Aménagement et de Gestion des Eaux
SIMV	Syndicat de l'industrie du médicament vétérinaire
STEP	Station de traitement et d'épuration des eaux usées.
V.	Voir
VICH	Committee for medicinal products for veterinary use
Vol.	Volume

SOMMAIRE

Première partie- la récente prise de conscience de la pollution médicamenteuse par la politique environnementale

Titre 1 - le médicament, une dualité conceptuelle

Chapitre 1 - le médicament, substance thérapeutique

Chapitre 2 - le médicament, substance polluante

Titre 2 – la difficile mise en œuvre d’une gestion des risques de la pollution médicamenteuse

Chapitre 1 – le pouvoir public face aux incertitudes scientifiques sur les résidus médicamenteux

Chapitre 2- une gestion juridique des risques en gestation

Seconde partie- l’insuffisante appréhension juridique de l’impact environnemental généré par les résidus médicamenteux

Titre 1 - l’encadrement limité des produits générateurs de la pollution médicamenteuse

Chapitre 1- l’évaluation environnementale des médicaments par la régulation de la mise sur le marché

Chapitre 2- l’appréhension limitée des résidus médicamenteux par la réglementation des substances dangereuses

Titre 2 - l’encadrement limité des activités génératrices des résidus médicamenteux

Chapitre 1- la gestion des résidus médicamenteux par les activités relevant du secteur de la santé

Chapitre 2- la gestion juridique des résidus médicamenteux par les activités relevant des polices administratives environnementales

« Science sans conscience n'est que ruine de l'âme. »
François Rabelais (*Pantagruel*, chapitre 8), 1532.

INTRODUCTION

Les médicaments ne sont pas des produits anodins. Ils sont nécessaires pour assurer, d'une part la santé des êtres humains et des animaux et, d'autre part, pour prévenir les maladies. Ces produits sont strictement réglementés au regard des risques qu'ils peuvent engendrer pour la santé. Néanmoins, aujourd'hui, nous assistons à l'apparition d'un nouveau type de risques que ni les scientifiques ni le législateur n'ont vu émerger. Sans aller jusqu'à suivre la pensée de Groucho Marx selon laquelle « *en médecine la mode change aussi souvent qu'en haute couture. Le médicament miracle d'aujourd'hui sera le poison mortel de demain* »¹, ces nouveaux types de risques représentent aujourd'hui une menace pour la sécurité sanitaire et environnementale.

Le cadre juridique entourant le secteur du médicament vise à garantir la sécurité sanitaire des utilisateurs. Notons toutefois que l'étendue de cette sécurité sanitaire est en constante évolution. Ce qui est protégé aujourd'hui, au nom de la sécurité sanitaire, ne l'était pas il y a seulement quelques années. Plus précisément, les contours de cette réglementation ont été dessinés dès le moyen âge car la profession d'apothicaire était pratiquée par des herboristes, des épiciers, des « charlatans », etc. Cela représentait en effet un véritable problème de santé publique. C'est la raison pour laquelle l'autorité publique est intervenue au début du XV^{ème} siècle afin de mettre de l'ordre dans l'activité médicale². La régulation du secteur médical a ainsi été déléguée par l'autorité régaliennne à un certain nombre de corps intermédiaires³, dont le corps pharmaceutique, servant tout autant les intérêts sanitaires que les intérêts économiques privés de la profession⁴. L'évolution s'est poursuivie avec la loi du 21 germinal an XI (11 avril 1803). Plusieurs mesures phares émergent de ce régime dont la promulgation d'un codex national de médicament⁵, l'établissement des conditions pour intégrer

¹ A LECA., *Droit pharmaceutique*, les études hospitalières, 7^{ème} édition, Les études hospitalières, 2013. P. 356.

² O LAFONT., « L'évolution de la législation pharmaceutique des origines à la loi de Germinal an XI », dans la *Revue d'histoire de la pharmacie*, 91^e année, n°339, 2003. (pp. 361-376). P. 371 et s.

³ E CADEAU., *Le médicament en droit publique*, Harmattan, 2000. P. 84 et 85.

⁴ E CADEAU., *Le médicament en droit publique*, op. cit., P. 85.

⁵ L. 21 germinal an XI, art 32. « les pharmaciens ne pourront livrer et débiter des préparations médicinales ou drogues composées quelconques, que d'après la prescription qui en sera faite par des docteurs en médecine(...) ils se conformeront, pour les préparations et compositions qu'ils devront exécuter et tenir dans leurs officines, aux formules insérées et décrites dans les (...) formulaires ».

la profession de pharmacien⁶ et la création de la police de pharmacie⁷. Ce régime tentait de concilier la liberté du travail et la protection de la santé publique⁸. A cette époque, le respect de la santé publique exigeait que par la production et la vente d'un médicament soit garantie par le codex national et par des pharmaciens diplômés. Cette loi a été complétée par la loi du 29 pluviôse an XIII édictant un certain nombre de sanctions pénales⁹. Certaines de ces dispositions restèrent en vigueur jusqu'à la loi du 11 septembre 1941¹⁰ qui modifia considérablement le régime du droit pharmaceutique établi par la loi germinal¹¹.

Parmi les axes mobilisant notre attention figurent les règles de fabrication des médicaments. Cette loi a créé le principe de visa des médicaments, une autorisation préalable pour la mise en exploitation de toute spécialité pharmaceutique.

Une politique de sécurité sanitaire des médicaments à visée protectrice de la propriété industrielle pharmaceutique

L'autorisation de mise sur le marché des médicaments est, comme son nom l'indique, une permission de libre circulation des médicaments dans le marché. Ce dispositif est obligatoire pour chaque fabricant de médicament. En effet, un médicament ne peut être commercialisé sans l'obtention d'un visa. Il faut pour cela que le médicament subisse une évaluation et une décision d'approbation par l'autorité compétente¹². Dans les années 40¹³, l'introduction de cette autorisation de mise sur le marché des médicaments, primitivement appelée visa, s'inscrivait tout particulièrement dans une politique de protection de l'innovation

⁶ Pour être diplômé en pharmacie, il fallait soit trois années en officine et l'obtention d'un examen devant un jury départemental formé de professeurs de médecine et de pharmaciens, soit trois ans d'officine et trois ans de cours dans une école nationale de pharmacie qui confèreraient le titre de pharmacien de première classe.

⁷ L. 21 germinal an XI. L'article 25 du titre IV intitulé « De la police de Pharmacie » dispose en effet que : « *Nul ne pourra obtenir de patente pour exercer la profession de pharmacien, ouvrir une officine de pharmacie, préparer, vendre ou débiter aucun médicament s'il n'a été reçu suivant les formes voulues jusqu'à ce jour dans l'une des écoles de pharmacie ou par l'un des jurys suivants celles qui sont établies par la présente loi et après avoir rempli toutes les formalités qui y sont prescrites.* »

⁸ A. LECA., *Droit pharmaceutique, op. cit.*, P.53. Voir également : Champion M-D., « Les résonances actuelles de la loi de Germinal. Monopole pharmaceutique et exercice illégal de la pharmacie » *Revue d'histoire de la pharmacie*, 91^e année, n°339, 2003. P. 398.

⁹ A. LECA., *Droit pharmaceutique, op. cit.*, P.53.

¹⁰ G. DILLEMANN, M-E. MICHEL., « La réception des pharmaciens en France de la Révolution à l'application de la loi du 21 germinal an XI (1791-1813) ». *Revue d'histoire de la pharmacie*, 72^e année, n°260, 1984. P. 53.

¹¹ A. LECA., *Droit pharmaceutique, op. cit.*, P.56.

¹² P. URFALINO., « L'autorisation de mise sur le marché du médicament : une décision administrative à la fois sanitaire et économique », *Revue française des affaires sociales*, n° 4, 2001. p. 85.

¹³ Avant cette période, la mise en vente des médicaments n'était soumise à aucune formalité particulière autre que celle donnant un caractère légal, il fallait être pharmacien pour préparer et vendre librement des médicaments.

dans le secteur pharmaceutique. Car à cette époque, le droit en matière de propriété industrielle excluait la brevetabilité des médicaments.

Dans cette période et pour l'obtention d'un visa ministériel¹⁴, la loi du 11 septembre 1941¹⁵ instaurée par le gouvernement de Vichy exigeait aux industriels qu'ils démontrent la conformité du médicament à sa formule, son innocuité ainsi que sa nouveauté¹⁶. Cette dernière exigence (la nouveauté) devait circonscrire les principes de politique de protection de l'innovation pharmaceutique. A cette période, il n'existait en effet pas de protection spécifique¹⁷ pour la production de médicaments dans le droit de la propriété industrielle¹⁸. Le régime permettait seulement de protéger l'invention pendant six années, la brevetabilité des médicaments n'étant pas encore cadrée¹⁹. Aussi, dans une vision protectrice de l'innovation, le législateur avait distingué deux types de médicaments, les médicaments originaux (innovants) des médicaments non innovants (des copies de médicaments originaux du premier genre). Les médicaments non innovants n'étaient autorisés à circuler sur le marché que six ans après l'obtention du visa du médicament innovant²⁰. Ce monopole octroyé par le visa devait protéger l'industriel et l'innovation pharmaceutique²¹. Pour certains auteurs de l'époque, l'objectif était une protection de la santé publique contre les abus engendrés par les médicaments préparés à l'avance. La loi protégeait ainsi le patient des médicaments préparés par d'autres personnes que le pharmacien, fabricant légal du médicament²². Pour autant, il est intéressant de constater que la protection dominante à cette époque est principalement économique. L'intérêt de l'industriel pharmaceutique est mis en avant par rapport aux intérêts sanitaires des patients, consommateurs du produit.

¹⁴ M AULOIS-GRIOT., C MAURAIN., « Du droit des médicaments au droit des produits de santé », *Les Petites affiches*, 01 septembre 2006 n° 175, P. 4.

¹⁵ La loi du 11 septembre 1941 relative à l'exercice de la pharmacie.

¹⁶ Lamy de la santé, étude 438 Autorisation de Mise sur le Marché, point 438-5.

¹⁷ En matière de protection industrielle, ce n'est qu'en 1960 que fut élaboré un brevet particulier pour les médicaments, créé par la directive 60/507. Ce régime fut modifié en 1968 mais conservera ses particularités empêchant par la même de le considérer comme brevet ordinaire. Ce n'est qu'en 1978 que le régime des brevets pharmaceutiques fut véritablement intégré dans le droit commun des brevets (loi 78/742).

¹⁸ T. DEVRED, *Autorisation de mise sur le marché des médicaments*, édition Lamy, France, 2011. P 14.

¹⁹ A. LECA., *Droit pharmaceutique*, *op. cit.*, P.56..

²⁰ T. DEVRED., *Autorisation de mise sur le marché des médicaments*, *op. cit.*, P 15.

²¹ C. MASCRET., « Le principe de libre circulation des biens appliqué au médicament à usage humain dans le cadre de la procédure d'autorisation de mise sur le marché fondée sur la reconnaissance mutuelle entre États membres », *Original Article Médecine & Droit*, Volume 2009, Issue 95, Mars-Avril 2009. P 62.

²² J. LALLEMENT., *L'industrie pharmaceutique devant la loi*, thèse pour l'obtention de diplôme de doctorat, faculté de droit de Paris, soutenue le 20 mai 1944. P. 28.

La recherche d'un équilibre entre protection de la propriété industrielle, intellectuelle et protection de la santé publique

À l'usage, l'encadrement du visa s'est malheureusement révélé défaillant par rapport aux techniques de contrôle préalable des médicaments. Deux drames provoqués par le *Stalidon*²³ et la *Thalidomide*²⁴ mettent ce point en exergue. Les visas délivrés pour la commercialisation du *Stalidon* et de la *Thalidomide* au début des années 50 n'a en effet pas permis le contrôle des conditions de fabrication de ces médicaments. Or, les deux médicaments se sont révélés avoir des effets secondaires dangereux pour la santé, et ont entraîné une centaine de décès et d'intoxications²⁵. C'est ainsi que le *Stalidon* fut retiré du marché en 1954²⁶ et la *Thalidomide* en 1957. Ces affaires constituent les jalons d'une prise de conscience des déficiences du régime juridique relatif à la protection de la santé publique. En l'espèce, le législateur tenta de consolider le régime des contrôles de médicaments par l'ordonnance du 4 février 1959²⁷. Elle exigeait d'autres conditions de délivrance du visa²⁸, notamment une obligation d'expertise en matière d'effets thérapeutiques et un examen des conditions de fabrication²⁹. Pour autant, ces conditions se sont révélées très limitées pour une protection de la santé publique. Notons que durant cette même période, les nouvelles orientations de la communauté européenne contribuèrent elles aussi à l'évolution du système d'autorisation de mise sur le marché des médicaments. En effet, le traité de Rome signé le 25 mars 1957³⁰, fondé sur le principe du marché commun et instituant la communauté économique européenne, favorisait la libre circulation des marchandises, des personnes, des capitaux et des services³¹.

²³ Le *Stalidon*, médicament pour traiter la furonculose, il entraîne le décès d'une centaine de personnes.

²⁴ *Thalidomide*, prescrit à de nombreuses femmes enceintes pour combattre les nausées, provoque entre 8 000 et 12 000 malformations graves chez les nouveau-nés.

²⁵ B HAURAY., P URFALINO., « Expertise scientifique et intérêts nationaux. L'évaluation européenne des médicaments 1965-2000 », *Annales. Histoire, Sciences Sociales*, 62^e année, 2, 2007. pp. 273-298). P. 274.

²⁶ T DEVRED., *Autorisation de mise sur le marché des médicaments*, *op. cit.*, P 16. V. également : J PEIGNE., « De la loi du 4 janvier 1993 à la loi du 29 décembre 2011 : de l'affaire du sang à l'affaire Médiateur », dans A LAUDE., P PAUBEL, J PEIGNE., *Le droit des produits de santé après la loi du 29 décembre 2011*, édition de la santé, 2012. P. 19 et 20.

²⁷ Ordonnance du 4 février 1959, JO n°0033 du 8 février 1959.

²⁸ C MASCRET., « Le principe de libre circulation des biens appliqué au médicament à usage humain dans le cadre de la procédure d'autorisation de mise sur le marché fondée sur la reconnaissance mutuelle entre États membres », *op. cit.*, P 62.

²⁹ T DEVRED., *Autorisation de mise sur le marché des médicaments*, *op. cit.*, P 17.

³⁰ Traité instituant la C.E.E. signé le 25 mars 1957 et entré en vigueur le 1 janvier 1958 (loi n°57/880, JORF du 04/08/1957, P 7716 ; décret n° 58/84 du 28/01/1958, JORF du 02/02/1958).

³¹ Voyez par exemple l'article intéressant de : M-D CAMPION., G CAMPION., « Les nouveaux enjeux de la libre circulation des médicaments », dans SYNDICAT NATIONAL DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE DE FRANCE., *Droit communautaire et médicaments*, John Libbey Eurotext, 1996. PP.11-22. Voyez également : T-B THACH., *L'incidence du droit de la propriété industrielle sur la commercialisation des médicaments à usage*

Ces dispositions poursuivaient un double objectif, favoriser le progrès économique d'une part et mettre en œuvre une politique de protection de santé publique par l'établissement d'une politique commerciale commune, d'autre part³². C'est dans ce contexte qu'elle est née au sein de l'espace européen la volonté de créer un marché commun du médicament et ce, dans le cadre d'un dispositif dual visant à promouvoir le progrès économique et la protection de la santé publique. C'est en effet la directive 65/65³³ qui a érigé les règles communes encadrant le régime de circulation des produits pharmaceutiques dans le marché européen. Le terme « visa » fut ainsi remplacé par « Autorisation de Mise sur le Marché » (AMM), et la délivrance conditionnée par un examen de trois critères principaux, la sécurité, l'efficacité et la qualité du médicament. L'achèvement d'une protection de la santé publique au titre des AMM devait se réaliser par la mise en œuvre d'une politique d'harmonisation des règles et normes³⁴ en matière de fabrication des médicaments et par le renforcement des contrôles des médicaments³⁵.

Au niveau français, les AMM des médicaments ont été introduites deux ans plus tard par l'ordonnance du 23 septembre 1967³⁶, transposition de la directive communautaire en droit pharmaceutique³⁷. Au niveau communautaire, d'autres normes et protocoles relatifs à la constitution du dossier d'AMM et à l'harmonisation des règles de fabrication des médicaments ont été instaurés en 1975. C'est ainsi que deux directives d'harmonisation technique et scientifique ont été adoptées. La première, la directive CEE n° 75/318, rapproche les législations nationales en termes d'exigences pour les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques des essais des médicaments³⁸. A travers ses annexes, elle définit également les grandes lignes de la composition des dossiers de demande d'AMM. La seconde,

humain entre les Etats membres, mémoire d'études approfondies de droit international public et privé, Université de Nice. 1996. P. 27 et s.

³² J NGUYEN NGOC., *Enjeux réglementaires du médicament dans l'union européenne élargie*, thèse d'études spécialistes de pharmacie industrielle et biomédicale, faculté de pharmacie de Chatenay-Malabry, 2004. P 6.

³³ JOCE, 1965, L 22. La directive 65/65 a subi de nombreuses modifications.

³⁴ Sur la question de l'harmonisation des normes techniques européennes voyez par exemple : E BROSSET., « Articulation entre norme technique européenne et internationale une relation donneur-receveur », dans E BROSSET., E TRUILHE-MARENGO (dir.), *Les enjeux de la normalisation technique internationale entre environnement santé et commerce international*, la documentation Française, 2006.P. 287 et s.

³⁵ M-D CAMPION., E ALEXANDRE., « Quelle politique européenne du médicament ? », dans D TRUCHET., C MAURAIN (dir.), *Droit et économie pharmaceutiques*, Mélanges offert à Monique TISSEYRE-BERRY, George VIALA et Michel DUNEAU, Edition de la santé, 2005. P. 53.

³⁶ Ordonnance n°67-827, 23 sept 1967 modifiant certaines dispositions du livre 5 du code de la santé publique relative à la pharmacie pour les adapter aux conditions résultant de l'application du traité instaurant une communauté économique européenne, JO 28 septembre.

³⁷ Actuellement, c'est l'art L.5121-8 du code de la santé publique (modifié par la loi n° 2011/2012 du 29 décembre 2011) qui encadre l'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain.

³⁸ Directive 75/318/CEE du Conseil, du 20 mai 1975, relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de spécialités pharmaceutiques. Journal officiel n° L 147 du 09/06/1975 p. 0001 - 0012

la directive CEE n° 75/319 du 20 mai 1975³⁹, complète la directive 65/65 de demande d'autorisation de mise sur le marché. Elle institue également un Comité des Spécialités Pharmaceutiques (CSP) qui émet, pour la commission, des études et des avis dans le domaine pharmaceutique⁴⁰. C'est à cette époque qu'a commencé la succession de textes élaborant progressivement les procédures communautaires d'AMM pour la protection de la santé publique.

En 1978, d'autres exigences ont été rajoutées dans le dossier d'AMM, les « Bonnes Pratiques de Fabrication » (BPF)⁴¹, qui ont particulièrement organisé la gestion et le contrôle de la qualité, l'encadrement du personnel, la conformité des locaux et du matériel, la documentation et la production⁴². L'encadrement des AMM évolue encore dans les années 90 pour harmoniser les réglementations européennes, l'agence européenne du médicament⁴³ (*European Medicines Agency - EMA*)⁴⁴ est alors créée. Sa mission porte sur l'évaluation des dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché des médicaments au niveau européen⁴⁵. Ses décisions, quant à elles, sont prises sur la base d'un avis fondé lui-même sur une évaluation scientifique unique du plus haut niveau possible de qualité, de sécurité et d'efficacité. Les décisions sont légalisées par la commission européenne et s'imposent dans tout l'espace économique européen⁴⁶. L'EMA est ainsi née d'une volonté de créer un pôle

³⁹ Directive 75/319/CEE du Conseil, du 20 mai 1975, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques, Journal officiel n° L 147 du 09/06/1975 p. 0013 – 0022.

⁴⁰ F DEHOUSSE., M LE BERRE., « L'Europe du médicament : un marché unique incomplet », *Courrier hebdomadaire du CRISP*, n° 1583-1584, Volume 38, 1997. P. 8.

⁴¹ Les bonnes pratiques de fabrication ont été instaurées en Europe depuis 1981. Il s'agissait de normes sur l'installation des équipements, de la qualification des personnels de l'industrie pharmaceutique, de la documentation à constituer sur les expérimentations. Voyez à titre d'exemple : J-P BUISSON., D GIORGI., *La politique du médicament*, Montchrestien, 1997. P. 24.

⁴² S MULLER., « L'industrie pharmaceutique et l'État : Comment garantir la santé sans nuire au commerce ? » dans *Le médicament : les dessous d'une marchandise*, LOMBA C., MICHEL H (dir.), Savoir/Agir, n° 16, 2011. (pp.37-42). p 39. L'article est disponible sur le lien suivant : <https://www.cairn.info/revue-savoir-agir-2011-2-page-37.htm>

⁴³ Institué par le règlement CEE du conseil n° 2309/93 et créé en 1995. C'est un organe décentralisé de l'union européenne, son siège est à Londres. Pour des détails sur la procédure de demande d'AMM appliquée à cette période voyez : A MONOD., « Marché unique et égalité d'accès au marché des médicaments », dans SYNDICAT NATIONAL DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE DE FRANCE., *Droit communautaire et médicaments*, John Libbey Eurotext, 1996. P. 35 et 36.

⁴⁴ EMA comporte six comités scientifiques : Committee for Medicinal Product for Human Use (CHMP), Committee for Orphan Medicinal Products (COMP), Committee for medicinal product for Veterinary Use (CVMP), Committee on Herbal Medicinal Product (HMPC), Pediatric Committee (PDCO), Committee for Advanced Therapies (CAT).

⁴⁵ Règlement 2309/93/CEE du conseil du 22 juillet 1993 établissant les procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et vétérinaire et instituant une agence européenne pour l'évaluation des médicaments, JOCE L214 du 24/08/1993. Actuellement abrogé par le règlement 726/2004, JOCE L 136 du 30/04/2004.

⁴⁶ Il comprend les membres de l'Union européenne ainsi que l'Islande, la Norvège et le Liechtenstein.

d'évaluation centralisée, regroupant des compétences d'expertise de haut niveau, en vue de délivrer une autorisation unique dans la communauté. Cette procédure centralisée marque l'aboutissement d'un des objectifs de la politique communautaire qui est la protection de santé publique.

La décennie suivante voit se renforcer les dispositions communautaires dans le but de rendre l'encadrement des AMM plus efficace. La commission propose en 2001 une révision de la législation pharmaceutique dont le but principal est d'assurer un degré élevé de protection de la santé publique et de renforcer la compétitivité de l'industrie pharmaceutique au sein d'un marché intérieur⁴⁷. Cette même année, le législateur européen, face à la richesse des textes de lois, a procédé à la codification des directives pour des raisons de rationalité et de clarté du droit pharmaceutique européen. Le 6 novembre 2001, le parlement européen et le conseil arrêtent donc la directive 2001/83/CE⁴⁸. Au titre du deuxième considérant de la présente directive, le législateur souligne l'objectif communautaire fondamental, stipulant que « *toute réglementation en matière de production, de distribution ou d'utilisation des médicaments doit avoir comme objectif essentiel la sauvegarde de la santé publique* »⁴⁹. Trois ans plus tard, la directive 2001/83/CE a été réformée par la directive CE n° 2004/27 du 31 mars 2004⁵⁰. Cette période a été également marquée par l'adoption du règlement n° 726/2004 du 31 mars 2004⁵¹ sur les procédures centralisées et sur l'agence européenne pour l'évaluation des médicaments⁵². Ce règlement abroge et remplace le règlement CE n° 2309/93 du 22 juillet 1993⁵³ qui avait été

⁴⁷ M-D CAMPION., E ALEXANDRE., « Quelle politique européenne du médicament ? » dans *Droit et économie pharmaceutiques prospective 2005, Mélanges offerts à Monique Tisseyre-Berry, George Viala et Michel, Duneau*, Edition de Santé, Paris, 2005. P 53. V. également : F BOCQUET., « Evaluation médicale et économique des médicaments », dans A LAUDE., P PAUBEL, J PEIGNE., *Le droit des produits de santé après la loi du 29 décembre 2011*, édition de la santé, 2012. P. 218.

⁴⁸ Directive 2001/83/CE du parlement européen et du conseil du 06/11/2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JO L 311 du 28/11/2001, P 67).

⁴⁹ J NGUYEN NGOC., *Enjeux réglementaires du médicament dans l'union européenne élargie*, thèse d'études spécialistes de pharmacie industrielle et biomédicale, faculté de pharmacie de Chatenay-Malabry, 2004. P 11.

⁵⁰ Directive CE n° 2004/27 du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, JOUE L 136/34.

⁵¹ Règlement (CE) No 726/2004 du parlement européen et du conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments. (JO L 136 du 30.4.2004, p. 1).

⁵² Pour plus de détails voyez l'article intéressant de : GASTINEL E., « La procédure centralisée du droit communautaire d'autorisation de mise sur le marché des médicaments », *RTD eur*, Vol. 33, n° 3, 1997. P.429. (Disponible sur la base de données Dalloz.fr). F BOCQUET., « Evaluation médicale et économique des médicaments », dans A LAUDE., P PAUBEL, J PEIGNE., *Le droit des produits de santé après la loi du 29 décembre 2011*, édition de la santé, 2012. P. 219.

⁵³ Règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil du 22 juillet 1993 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (JO L n° 214 du 24. 8. 1993, p. 1)

instauré à l'origine pour mettre en œuvre la procédure centralisée et pour créer l'agence⁵⁴. La directive 2004/27 a été transposée en droit français par la loi du 26 février 2007⁵⁵.

Ces deux piliers que sont la directive CE n° 2004/27 du 31 mars 2004 et le règlement CE n° 726/2004 ont encore évolué après la réforme de 2004. Le règlement CE n° 1394/2007 du 13 novembre 2007 légifère sur les médicaments de thérapie innovante⁵⁶, comme le règlement UE n° 1235/2010⁵⁷ et la directive UE n° 2010/84 du 15 décembre 2010⁵⁸ adoptée pour renforcer la pharmacovigilance⁵⁹. Au cours de ces dernières années, un cadre juridique communautaire de commercialisation des médicaments s'est dessiné. L'établissement de ce cadre juridique, fondé sur les structures évolutives en fonction de l'avancée des connaissances scientifiques, répond donc à l'objectif permanent des Etats membres d'assurer la protection de la santé publique.

Aujourd'hui, les objectifs de l'AMM des médicaments ne se limitent pas seulement à la protection de la santé publique mais vont au-delà pour instaurer une protection plus large qui est la protection de l'environnement.

Vers une protection de l'environnement

Il est important de rappeler ici que le traité de Rome a encadré le principe de la libre circulation des marchandises au sein de la communauté européenne, afin de réaliser un marché commun qualifié plus tard de marché intérieur. A l'époque, ce traité prévoyait une disposition établissant précisément une exception aux interdictions des restrictions quantitatives et des mesures d'effet équivalent. L'article 36 précise en effet que « *les articles 30 à 34 inclus ne font pas obstacle aux interdictions ou restrictions d'importation, d'exportation ou de transit* ». Sont visés ici l'ordre public, la sécurité publique, la moralité publique, la santé publique, la

⁵⁴ T DEVRED., *Autorisation de mise sur le marché des médicaments*, op. cit., P 25 et 26.

⁵⁵ Loi n° 2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament.

⁵⁶ Règlement (CE) N° 1394/2007 du parlement européen et du conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004. JOUE L 324/121 du 10.12.2007.

⁵⁷ Règlement (UE) N° 1235/2010 du parlement européen et du conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance des médicaments à usage humain, le règlement (CE) n° 726/2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance relatif aux médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, et le règlement (CE) n° 1394/2007 concernant les médicaments de thérapie innovante. JOUE L 348/1 du 31.12.2010.

⁵⁸ Directive 2010/84/UE du parlement européen et du conseil du 15 décembre 2010 modifiant la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. JOUE L 348/74 du 31.12.2010.

⁵⁹ T DEVRED., *Autorisation de mise sur le marché des médicaments*, op. cit., P 26.

protection du patrimoine et la protection de la propriété industrielle et commerciale. Pour autant, la protection de l'environnement n'est pas considérée comme un obstacle justifiant la restriction de la libre circulation des marchandises⁶⁰. Cette absence de l'environnement dans le traité ne paraît pas être le fait d'une exclusion volontaire du législateur, il s'agirait davantage d'un manque de reconnaissance d'un tel intérêt au moment de la rédaction du traité. Pour finir, une partie de la doctrine justifie cette absence par le fait que la notion d'ordre public est une notion large qui peut en effet inclure la protection de l'environnement⁶¹.

Une autre partie de la doctrine contredit le point de vue précité en se basant sur l'interprétation de la jurisprudence de l'époque. Elle énonce une interprétation stricte de l'ordre public, de façon à ne pas y attacher toutes sortes d'intérêts comme celui de l'environnement⁶². Il fallut attendre l'acte unique⁶³ pour intégrer la préoccupation environnementale dans les objectifs de la communauté européenne⁶⁴. Ce sont en effet les articles 130 R à T du traité de Rome⁶⁵ qui énoncent les principes. Par la suite, le traité de Maastricht⁶⁶ est venu placer l'environnement parmi les priorités de la politique communautaire. Par exemple, l'article 3, alinéa k, prévoit que la politique environnementale devienne l'une des actions de la communauté au même titre que la réalisation du marché intérieur⁶⁷. Enfin, l'article 6 (ancien article 3 C) du traité d'Amsterdam⁶⁸ prévoit que « *Les exigences de la protection de l'environnement doivent être intégrées dans la définition et la mise en œuvre des politiques et actions de la communauté visées à l'article 3, en particulier afin de promouvoir le développement durable* ». Nous pensons que cette approche a contribué à l'intégration de l'aspect environnemental dans le cadre des autorisations de mise sur le marché des médicaments. En effet, l'approche environnementale a été explicitement abordée dans le droit européen des médicaments qui instaure une obligation d'évaluation du risque environnemental dans le dossier d'AMM.

⁶⁰ Voir par exemple : F SIMONETTI., « Le droit européen de l'environnement », *Pouvoirs*, n°127, 2008/4 (n° 127), (pp. 67-85). P. 67.

⁶¹ M BELANGER., « La protection de la santé publique : aspects européens et internationaux », *Revue générale de droit médical*, numéro spécial, 2005. P. 22 e s

⁶² F PICOD., « Protection de l'environnement et libre circulation des marchandises », Colloque D'Angers la CEDECE, la communauté européenne et l'environnement, la documentation française, Paris, 1997. P 413

⁶³ Acte unique européen signé le 17 février 1986 et entré en vigueur le 01 juillet 1987 (loi n° 86/1275, JORF du 17/12/1986, p 15107 ; décret n° 87/990 du 04/12/1987, JORF du 10/12/1987).

⁶⁴ N DE GROVE-VALDEYRON., *Droit européen de la santé*, LGDJ, 2013. P. 25.

⁶⁵ TFUE, art. 191 à 193 dans la version consolidée, suite à l'entrée en vigueur du Traité de Lisbonne.

⁶⁶ Traité de l'union européenne (traité de Maastricht) signé le 7 février 1992 modifié le 06/12/1996.

⁶⁷ I BUSCHEL., « La constitution économique de l'Union européenne et l'environnement, dans O DEBARGE (Dir)., *La constitution économique de l'Union européenne*, Bruylant, 2008. P. 283 et s.

⁶⁸ Traité d'Amsterdam signé le 2 octobre 1997 et entré en vigueur le 01 mai 1999, modifiant le traité sur l'union européenne (loi n° 99/229, JORF 25/03/1999, p 4463 ; Décret n° 99/438 du 28/05/1999, JORF du 30/05/1999.

Cette prise en compte du risque des résidus médicamenteux dans le dossier d'AMM apparaît progressivement dans le droit communautaire des médicaments. L'évaluation de l'effet des résidus médicamenteux présents dans les animaux destinés à la consommation est abordée pour la première fois dans la directive 81/852/EEC du 28 septembre 1981⁶⁹ (réformée par la directive 92/18/CE)⁷⁰ pour les médicaments à usage vétérinaire. La directive prévoyait une obligation d'évaluation des risques sériels pour toute demande d'autorisation de mise sur le marché relative à un médicament vétérinaire⁷¹, à l'exception des médicaments dits essentiellement similaires. Néanmoins, il faut noter que le risque visé ici est, principalement, le risque sur la santé humaine suite à la consommation des denrées animales ayant fait l'objet d'un traitement par des médicaments vétérinaires. L'aspect environnemental n'est pas pris en considération dans ces dispositions, il n'a été pris officiellement que depuis la directive 2001/82/CE⁷², modifiée par la directive 2004/28/CE⁷³. Ces directives distinguent deux étapes dans l'évaluation du risque écotoxique, d'abord l'évaluation de l'exposition, puis l'évaluation des effets. Deux *guidelines* du *Veterinary International Conference on Harmonisation (VICH)*, sans valeur réglementaire, permettent d'appliquer ces directives et d'aboutir à une évaluation harmonisée dans les pays membres⁷⁴.

Quant aux médicaments à usage humain, l'évaluation du risque environnemental a été introduite pour la première fois dans les dossiers d'AMM par la directive 2001/83/CE. Elle précise que le dossier d'AMM doit démontrer les risques potentiels que le médicament pourrait

⁶⁹ Directive 81/852/CEE du Conseil, du 28 septembre 1981, relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments vétérinaires. Journal officiel n° L 317 du 06/11/1981 p. 0016 – 0028.

⁷⁰ Directive 92/18/CEE de la Commission, du 20 mars 1992, modifiant l'annexe de la directive 81/852/CEE du Conseil relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico- pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments vétérinaires. Journal officiel n° L 097 du 10/04/1992 p. 0001 – 0023.

⁷¹ Directive 81 /852/CEE précité : chapitre I conduite des essais, étude « D » ÉTUDE DES RESIDUS page 24 et s. Toutefois, il est important de préciser que le terme « écotoxicité » n'a pas été mentionné à cette époque.

⁷² Directive 2001/82/CE du parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires (JO L 311 du 28.11.2001, p. 1).

⁷³ Directive 2004/28/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/82/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires. JOUE du 30/04/2004.

⁷⁴ Il s'agit de VICH, *Guideline on environmental impact assessment (EIAS) for veterinary medicinal products phase I*. London, 30june 2000. Disponible sur le lien suivant :

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004394.pdf

Et de: VICH, *Guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products phase II*, 10 November 2004. Disponible sur le lien suivant :

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004393.pdf

présenter pour l'environnement⁷⁵. La directive 2004/27/CE⁷⁶ vient, de son côté, modifier la directive précitée en proposant de déterminer tout risque d'effets indésirables sur l'environnement⁷⁷. Cet impact doit être systématiquement étudié et, au cas par cas, des dispositions particulières visant à le limiter doivent être envisagées⁷⁸. Pour autant, la protection de l'environnement ne doit pas conduire à un isolement des marchés nationaux et empêcher le jeu de la libre circulation des marchandises⁷⁹. En effet, un équilibre et une conciliation entre les impératifs du principe de la libre circulation des médicaments et le principe de la protection de l'environnement doivent être cherchés dans le respect des deux principes énoncés plus haut.

Nous signalons que cet enrichissement de la politique de santé publique au regard des médicaments est principalement dû au progrès de l'expertise scientifique.

L'expert scientifique maître d'œuvre de la politique de sécurité sanitaire du médicament

Dans le domaine des produits de santé, l'expertise constitue la base fondamentale de la prise de décision et de l'évolution de la politique de protection de la santé publique. Elle est notamment nécessaire au juge pour rendre ses sentences⁸⁰. Selon Didier TABUTEAU « *la nécessité de l'expertise en santé se traduit par l'établissement d'une relation ambiguë entre l'expert et le pouvoir* »⁸¹. L'expertise médicale est par ailleurs la pierre angulaire du dispositif de la sécurité sanitaire⁸². Elle consiste en effet, en une recherche de connaissances et d'informations sur les risques que peuvent engendrer les médicaments. L'expert crée et développe ainsi des connaissances épidémiologiques, toxicologiques, chimiques, biologiques, etc. Avant d'établir par la suite une appréciation du bénéfice/risque et de proposer une décision sur le dispositif d'AMM du médicament⁸³. Ce travail de l'expert scientifique accompagne tout

⁷⁵ Directive 2001/83/CE du Parlement européen et conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, 6 novembre 2001, *JOCE* L 311 du 28/11/2001, pp. 67-128. Se référer à l'article 8 § 3, g).

⁷⁶ Directive 2004/27 du Parlement européen et du Conseil modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, *JOCE*, L 136, p. 34.

⁷⁷ Directive 2004/27, *op. cit.*, article premier, point i). Page 37.

⁷⁸ *Ibid.*, article premier, point 7) b). Page 38.

⁷⁹ F PICOD., « Protection de l'environnement et libre circulation des marchandises », Colloque D'Angers la CEDECE, la communauté européenne et l'environnement, la documentation française, Paris, 1997. P 406.

⁸⁰ M GODFRYD., *Les expertises médicales*, PUF, coll. Que sais-je ? 1991.

⁸¹ D TABUTEAU., « L'expert et la décision en santé publique », *Les Tribunes de la santé*, n° 27, 2/2010. (pp. 33-48). P. 34.

⁸² A LAUDE., M MATHIEU., D TABUTEAU., *Droit de la santé*, 3^{ème} édition, Presses Universitaires de France, 2012.P. 96.

⁸³ M AULOIS-GRIOT., C MAURAIN., « Du droit des médicaments au droit des produits de santé », *Les Petites affiches*, 01 septembre 2006 n° 175, P. 4. Il s'agit d'une démarche d'évaluation où l'expert scientifique réalise des

le cycle de vie du médicament. Son avis est essentiel lors de la création de la substance médicamenteuse, il a l'obligation de réaliser une étude sur le rapport bénéfices/risques avant toute autorisation de mise sur le marché des médicaments.

Didier TABUTEAU estime que le rôle de l'expert dans la prise de décision « *est regardé comme un médiateur entre la réalité et la politique, il conçoit et propose le cadre de la décision* »⁸⁴. L'expert a en effet un double rôle, il doit d'une part créer et développer les connaissances nécessaires à la décision⁸⁵. D'autre part, il doit aider à la production de normes⁸⁶ et de méthodologies pour l'interprétation des données disponibles ; ces données permettent de déceler les risques dès leurs origines. L'expert participe donc directement, par cette fonction, à l'exercice de la décision ; il façonne l'« entonnoir » du choix politique⁸⁷.

L'harmonisation des autorités d'évaluation des médicaments

Comme nous l'avons précisé, le dispositif juridique des AMM des médicaments a été harmonisé au niveau européen, le but étant principalement de garantir un niveau élevé de protection de la santé publique au niveau de l'Union Européenne. Plus précisément, pour qu'un médicament soit autorisé à être commercialisé au niveau de l'Union Européenne, une demande d'autorisation doit être déposée auprès de l'agence européenne du médicament (EMA) ; elle doit inclure l'étude de l'évaluation scientifique selon un modèle et des normes harmonisés. L'EMA rédige ensuite des avis concernant l'évaluation des médicaments destinés aux institutions européennes et aux États membres⁸⁸. Elle assure également la coordination des activités des États membres (surveillance de la sécurité des médicaments après leur mise sur le marché ou pharmacovigilance) et gère le système d'informations en ligne créé à cet effet. Elle

recherches pour identifier et mesurer le risque que pourrait engendrer l'utilisation du médicament. L'expert réalise par la suite une appréciation des bénéfices et des risques pour prendre une décision.

⁸⁴ D TABUTEAU., « L'expert et la décision en santé publique », *op. cit.*, P.34.

⁸⁵ Voyez. CONSEIL D'ÉTAT, 3 mars 2004, assemblée, 241151 et 241152, concl. Prada-Bordenave. L'État a été condamné, parce qu'il n'avait pas diligenté les « études ou [...] enquêtes complémentaires » nécessaires pour connaître les risques réels de l'amiante pour les travailleurs qui y étaient exposés. La décision est consultable sur le lien suivant :

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichJuriAdmin.do?oldAction=rechJuriAdmin&idTexte=CETATEXT000008176294&fastReqId=484622050&fastPos=1>

Voyez également : M PRIEUR., « Incertitude juridique, incertitude scientifique et protection de l'environnement », dans INSTITUT FEDERATIF ENVIRONNEMENT ET EAU, *Incertitude juridique incertitude juridique*, Les cahiers du CRIDEAU, Presses Universitaires de Limoges, 2001. P. 10 et s.

⁸⁶ M-F DELHOSTE., « Le langage scientifique dans la norme juridique », dans INSTITUT FEDERATIF ENVIRONNEMENT ET EAU, *Incertitude juridique incertitude juridique*, Les cahiers du CRIDEAU, Presses Universitaires de Limoges, 2001. P. 65 et s.

⁸⁷ D TABUTEAU., « L'expert et la décision en santé publique », *op. cit.*, P.35.

⁸⁸ N SCHOLZ., *Produits pharmaceutiques dans l'Union européenne - Le cadre légal des médicaments à usage humain*, Service de recherche du Parlement européen, avril 2015. (29 pages). P. 1.

coordonne en outre l'inspection des fabricants par les États membres⁸⁹. Cette fonction vise exclusivement à garantir la sécurité sanitaire des médicaments. L'expert scientifique est donc placé au centre des dispositifs de sécurité sanitaire.

Aujourd'hui, la sécurité sanitaire exige une prise en considération de tous les risques, qu'ils soient avérés ou incertains, et une action privilégiant le résultat du rapport bénéfices/risques⁹⁰. En général, la légitimité de la décision politique se base sur les résultats de l'expertise scientifique,⁹¹ mais des incertitudes sur l'origine ou la gravité du risque peuvent subsister, obligeant le décideur politique à intervenir⁹². Cette démarche s'inscrit traditionnellement depuis 1790⁹³ dans l'obligation historique de précaution, soit deux siècles avant l'affirmation d'un véritable principe de précaution dans le champ de l'environnement⁹⁴. L'expertise dans le domaine médical est pluridisciplinaire, chaque expert se doit intervenir au titre de son domaine de compétence afin d'examiner les critères exigés⁹⁵. L'évaluation du médicament s'effectue ainsi tout au long de son cycle de vie et ne se cantonne pas à la phase d'évaluation relative à la demande d'autorisation de circulation sur le marché⁹⁶. En général, cette expertise vise à évaluer les risques que peuvent engendrer les médicaments. Très récemment, un nouveau risque a été introduit dans l'évaluation, le risque environnemental. Le demandeur d'AMM de médicaments doit plus précisément produire, à l'occasion de sa demande, une évaluation environnementale qu'il s'agit des médicaments à usage humain ou vétérinaire. Il paraît logique que l'introduction de l'évaluation du risque soit due principalement à la prise de conscience officielle de l'importance des impacts engendrés par les médicaments.

L'émergence des résidus de médicaments dans l'environnement

Les progrès des travaux d'évaluation scientifique des risques des médicaments ont permis de signaler, au cours de ces dernières années, la présence de résidus médicamenteux

⁸⁹ B HAURAY., *L'Europe du médicament*, Presses de la fondation nationale des sciences politiques, 2006. P. 304 et s. N SCHOLZ., *Produits pharmaceutiques dans l'Union européenne - Le cadre légal des médicaments à usage humain*, Service de recherche du Parlement européen, avril 2015. P. 1.

⁹⁰ A LAUDE., M MATHIEU., D TABUTEAU., *Droit de la santé, op. cit.*, P. 98. B FAURAN, « précaution prévention et gestion des risques dans le domaine des médicaments : la nécessité d'une application rationalisée », *Revue de droit social et sanitaire*, n°6, 2010. P. 1113.

⁹¹ D TABUTEAU., « L'expert et la décision en santé publique », *op. cit.*, P.37.

⁹² B HAURAY., *L'Europe du médicament, op. cit.*, P. 285.

⁹³ La loi des 16 et 24 août 1790 (article 3 du titre XI) confie au pouvoir municipal la gestion de la police sanitaire et notamment : « 5° Le soin de prévenir par les précautions convenables, et celui de faire cesser par la distribution des secours nécessaires, les accidents et les fléaux calamiteux, tels que [...], les épidémies, les épizooties ».

⁹⁴ D TABUTEAU., « L'expert et la décision en santé publique », *op. cit.*, P. 38.

⁹⁵ J-H TROUVIN., « L'évolution de l'expertise sur le médicament », *Les Tribunes de la santé*, n° 27, 2010/2. P.71.

⁹⁶ *Ibid.*

dans notre environnement. Le développement de matériaux d'analyse physico-chimique permet désormais de détecter des molécules pharmaceutiques dans le milieu aquatique, les boues de stations d'épuration urbaines et les sols. La première mise en évidence de présence de médicaments dans les eaux remonte aux années 70⁹⁷. C'est à cette période que des études ont été menées en matière de biodiversité, révélant les effets nuisibles des médicaments à travers la mise en place d'un certain nombre d'indicateurs⁹⁸. Ces premiers indicateurs émergent notamment suite à l'affaire de l'empoisonnement de vautours au Pakistan par les molécules médicamenteuses d'un anti-inflammatoire, le *Diclofénac*, présent dans le bétail qui constituait très probablement l'alimentation des vautours. Les enquêtes scientifiques ont prouvé que les vautours amassaient dans leur organisme l'anti-inflammatoire qui, par la suite, entraînait une insuffisance rénale et incontestablement la mort⁹⁹. Notons qu'en 4 ans, 94% de la race a disparu¹⁰⁰. Le phénomène de féminisation des poissons dû aux œstrogènes rejetés par les femmes sous pilule est un autre exemple indéniable de l'impact des substances médicamenteuses sur l'environnement. Toutefois, à l'heure actuelle, les recherches scientifiques n'ont pas permis d'aboutir à des résultats probants, ces évaluations manquent de certitudes concernant les effets des médicaments rejetés dans l'environnement.

Aujourd'hui, l'impact s'est propagé sur tout l'écosystème dans la mesure où la concentration des résidus médicamenteux dépasse désormais certains seuils et dans la mesure où ces résidus se retrouvent *in fine* dans les eaux de boisson¹⁰¹. Cette concentration représente une réelle menace, d'un côté pour la qualité de la ressource en eau, ressource non renouvelable, de l'autre côté pour notre santé et celle des générations futures. Notons que ces résidus sont présents dans l'environnement à travers tout leur cycle de vie (de la conception de la molécule médicamenteuse jusqu'à leur élimination). En effet, pendant la phase de fabrication du

⁹⁷ Parmi les études qui mettent en évidence de la présence de médicaments dans les eaux l'étude de Hignite et Aznaroff 1977, citée par ACADEMIE NATIONALE DE PHARMACIE, *Médicaments et Environnement*, Rapport de l'Académie Nationale de Pharmacie, Septembre 2008. N FORTANE, « Le problème public de l'antibiorésistance en élevage : essai de généalogie et caractérisation », *Questions de communication*, n° 29, 2016. P. 51.

⁹⁸ K KUMMERER., « Why green and sustainable pharmacy », in KUMMERER K., HEMPEL M., *Green and sustainable pharmacy*, Springer, 2010. (PP. 3-10).

⁹⁹ R.E GREEN, R.E., I NEWTON., S SHULTZ., A.A CUNNIGHAM., M GILBERT. et al. « Diclofenac poisoning as a cause of vulture population declines across the Indian subcontinent ». *Journal of Applied Ecology*, Vol. 41, Issue 5, October 2004. P. 794.

¹⁰⁰ R.E GREEN, R.E., I NEWTON., S SHULTZ., A.A CUNNIGHAM., M GILBERT. et al. « Diclofenac poisoning as a cause of vulture population declines across the Indian subcontinent ». *op cit.*, P 794.

¹⁰¹ Voyez : T DEBLONDE., M DREYER., PH HARTEMANN., « Résidus médicamenteux et eau destinée à la consommation humaine », *Hegel*, vol 2, n°3. 2012 ; ASEF, *Les dialogues de l'ASEF spécial « médicaments dans l'eau »*, consulté en juin 2017 sur la page officielle de l'ASEF sur le lien suivant : <http://www.asef-asso.fr/?s=r%C3%A9sidus+de+m%C3%A9dicaments>

médicament, l'industriel pharmaceutique rejette des eaux usées pouvant être contaminées par des molécules médicamenteuses. Même si cet acteur les prétraite, il est toujours possible que des résidus échappent au processus et soient déversés dans le système aquatique¹⁰². Les médicaments sont ensuite consommés. Dans le cas de la médication humaine, les substances médicamenteuses (antibiotiques, anti-stress, analgésiques anti-inflammatoires, hormones, antiépileptiques, etc.) sont rejetées dans le réseau public, soit de manière incorrecte dans les toilettes ou lavabos, soit après consommation *via* l'urine et les matières fécales. Dans ce dernier cas, les scientifiques ont démontré que le corps humain n'absorbe pas entièrement toutes les substances médicamenteuses consommées. Elles sont excrétées en grande partie sous forme initiale ou métabolisée et parviennent aux stations d'épuration pour traitement, avant de passer au processus de destruction. Malheureusement les stations d'épuration actuelles ne les dégradent pas en totalité car, d'une part, elles ne sont pas conçues pour traiter ce genre de substance¹⁰³ (elles sont faites pour éliminer les substances biodégradables et nutritives telles que le phosphore et l'azote) et, d'autre part, les traitements physiques et chimiques s'avèrent insuffisants pour les médicaments¹⁰⁴. Par conséquent, ces résidus peuvent atteindre les eaux de surface comme les rivières et les lacs. D'autres émissions peuvent provenir de boues des stations d'épuration lorsqu'elles sont utilisées en agriculture. Ainsi, les résidus pharmaceutiques, même à une très faible concentration, peuvent être détectés dans les eaux de surface, voire dans l'eau destinée à la production d'eau potable, et peuvent même s'étendre jusqu'à la chaîne alimentaire.

Cet état de fait a donc amené les pouvoirs publics à prendre conscience de l'émergence d'un nouveau type de polluant qui est le médicament. Bien que plusieurs travaux de recherche aient été lancés sur les niveaux de concentration et le devenir de ces molécules dans les écosystèmes aquatiques et terrestres, de nombreuses incertitudes persistent quant à leur présence et leurs effets sur ces écosystèmes¹⁰⁵. Devant la complexité de l'expertise scientifique et l'enjeu véhiculé par ces incertitudes, le législateur européen a été contraint de recourir au principe de précaution. Aussi, dans ce contexte, des mesures d'évaluation du risque

¹⁰² ACADEMIE NATIONALE DE PHARMACIE, *Médicaments et Environnement*, *op. cit.*, P. 42.

¹⁰³ C SOULIER et al, « Zoom sur les substances pharmaceutiques : présence, partition, devenir en station d'épuration », *Extrait numérique de Techniques Sciences Méthodes*, 106 année, n° 1/2 de 2011. P. 66 et s.

¹⁰⁴ J. GARRIC ET B. FERRARI « Les substances pharmaceutiques dans les milieux aquatiques. Niveaux d'exposition et effet biologique : que savons-nous ? » *Revue des sciences de l'eau / Journal of Water Science*, vol. 18, n° 3, 2005, p. 310.

¹⁰⁵ J-P BESSE., *Impact environnemental des médicaments à usage humain sur le milieu récepteur : Évaluation de l'exposition et des effets biologiques pour les écosystèmes d'eau douce*, thèse pour l'obtention de grade de docteur en Spécialité Toxicologie de l'Environnement, 'Université de METZ – UFR SCI.F.A. 2010. P. 21.

environnemental des médicaments ont été introduites au titre de la régulation des AMM. L'EMA a notamment établi des directives pour guider les experts et harmoniser la procédure d'évaluation du risque environnemental des médicaments. Au niveau français, la prise de conscience des pouvoirs publics concernant l'émergence des résidus médicamenteux dans l'environnement puis la volonté de maîtriser les risques se sont manifestées pour la première fois lors du Grenelle de l'environnement¹⁰⁶. Le gouvernement a, par la suite, pris certaines mesures s'inscrivant dans le cadre du principe de précaution, à travers des plans nationaux¹⁰⁷. Tel est le cas des mesures ayant vocation à améliorer la connaissance de l'impact réel de ces résidus dans l'environnement.

La mise en évidence de l'occurrence des résidus médicamenteux dans l'environnement soulève la problématique de la capacité du droit à encadrer cette substance thérapeutique devenue aujourd'hui substance polluante menaçant la sécurité sanitaire et environnementale. Plus précisément, les constats effectués mènent à des interrogations qui remettent en doute l'efficacité de la réglementation actuelle au regard de la spécificité des résidus médicamenteux. A ce stade de l'analyse se dessine la problématique centrale de notre étude, **Quels sont les moyens juridiques de lutte contre la pollution médicamenteuse ? L'évaluation des risques environnementaux de l'AMM des médicaments est-elle suffisante pour réduire les risques ? Le dispositif général devant prévenir, réduire et maîtriser les risques pour la santé et l'environnement y parvient-il ?**

La présente recherche doctorale propose une analyse juridique des mesures prises récemment par le gouvernement. Elle réalise un état des lieux des outils juridiques pouvant servir la gestion des risques sur l'ensemble du cycle de vie du médicament, depuis la création de la molécule médicamenteuse jusqu'à sa pseudo-élimination par les stations d'épuration. Le document est organisé autour de deux parties. **La première partie** retrace la récente prise de

¹⁰⁶ Loi n° 2009-967 du 3 août 2009 de programmation relative à la mise en œuvre du Grenelle de l'environnement (1). Art 37 : « *Un deuxième plan national santé environnement sera élaboré de manière concertée au plus tard en 2009. Il portera sur la connaissance, l'anticipation, la prévention et la réduction des risques sanitaires liés à l'environnement. Pour la période 2009-2012, il comportera notamment, ainsi que détaillé dans les articles 22 et 38 à 42 de la présente loi :*

*a) Un plan destiné à réduire les rejets des substances les plus préoccupantes, au sens du règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), et instituant une agence européenne des produits chimiques, dans l'environnement, notamment le benzène, le mercure, le trichloroéthylène, les perturbateurs endocriniens, le perchloroéthylène et certains composés du chrome, ainsi que **les résidus médicamenteux et l'exposition à l'ensemble de ces substances, en tenant compte de l'ensemble des sources et des milieux** [...] ».*

¹⁰⁷ Le Plan national santé environnement 1, le plan national santé environnement 2, le plan national des résidus médicamenteux, le plan micropolluants et les plans régionaux.

conscience de la pollution médicamenteuse par la politique environnementale. Dans un premier temps, il s'agira de mettre en exergue l'émergence d'un nouveau risque généré par le médicament, et son impact sur la politique de la santé publique. Dans un second temps, il sera question d'analyser les moyens préventifs entrepris récemment par le gouvernement. **Dans la seconde partie**, l'insuffisante appréhension juridique de l'impact environnemental généré par les résidus médicamenteux sera évoquée. Il s'agira de mettre l'accent, dans un premier temps, sur les lacunes relatives à la réglementation régissant le médicament en tant que polluant. Dans un second temps, les insuffisances réglementaires pour les activités génératrices de pollution médicamenteuse seront abordées.

Première partie - La récente prise de conscience de la pollution médicamenteuse par la politique environnementale

La prise de conscience des experts scientifiques concernant la présence de molécules médicamenteuses dans l'environnement remonte au début des années 70 et se situe à l'échelle mondiale¹⁰⁸. Depuis cette époque, des travaux de recherches étudient l'impact réel de ces molécules sur l'environnement et sur la santé publique. Les résultats attestent l'émergence d'un nouveau type de risque médicamenteux, à dimension environnementale, qui s'ajoute aux autres types de risques iatrogènes¹⁰⁹. Nous estimons que ces recherches ont contribué à l'évolution de la perception du médicament. Le médicament, en étant à la fois une substance thérapeutique mais également une substance polluante, présente aujourd'hui une dualité conceptuelle (**Titre 1**). L'émergence de ce nouveau risque a en effet eu un impact sur la politique de santé publique. Le gouvernement français ne s'est intéressé à la problématique des résidus médicamenteux que depuis le Grenelle de l'environnement et n'a donc pris des mesures pour maîtriser le risque que très récemment, par l'élaboration d'un plan national de réduction des résidus des médicaments (PNRM) en 2011. Néanmoins, ces mesures restent difficiles à mettre en œuvre (**Titre 2**)

Titre 1 - Le médicament, une dualité conceptuelle

Le médicament a toujours été perçu comme une substance miracle par les professionnels de santé, mais aussi par les consommateurs. Cet engouement s'explique par la forte dimension thérapeutique du médicament qui agit sur les maladies et contribue au bien-être¹¹⁰ voire au bien-mourir. Pour autant, il convient de souligner à titre préalable l'ambivalence du médicament. Cette substance doit en effet être perçue fondamentalement comme une substance thérapeutique susceptible de générer des risques individuels (iatrogènes) pour les utilisateurs. C'est la raison pour laquelle un cadre juridique est spécifiquement dédié à l'anticipation et la gestion de ce type de risque. Mais il est aujourd'hui question d'un nouveau type de risque qualifié de risque collectif, principalement environnemental, duquel émerge le médicament en tant que substance polluante. Il convient donc d'exposer la perception fondamentale du médicament en tant que substance thérapeutique (*chapitre 1*) puis d'examiner

¹⁰⁸ CONSEIL GENERAL DE L'ENVIRONNEMENT ET DU DEVELOPPEMENT DURABLE, *Médicament et environnement*, Rapport, Novembre 2010. P. 14.

¹⁰⁹ Voyez par exemple : H FENET., GOMEZ E. et al, « Devenir des médicaments dans l'environnement », *Environnement, Risques & Santé*, Vol. 5, n° 4, Communication, Juillet-Août 2006. P. 246 et s.

¹¹⁰ A LAUDE., « Le bien-être et le malade », dans M TORRE- SCHAUB (dir.), *Le bien-être et le droit*, Publication de la Sorbonne, 2016. P. 79 et s.

le médicament en tant que substance polluante (*chapitre 2*). L'étude des contours juridiques du médicament a un double intérêt. La définition du médicament permet d'identifier les substances soumises à la régulation du marché pharmaceutique, pour la protection de la santé publique et environnementale ; c'est un système de qualification. Elle permet également de pointer du doigt le revirement de perception actuelle du médicament.

Chapitre 1 - Le médicament, substance thérapeutique

Le médicament est un objet saturé de sens et très ambivalent ; son évolution sur le plan juridique est constante. Cette ambivalence légale s'est construite progressivement avec l'évolution juridique de sa conception qu'il convient d'examiner (**section 1**). Il existe toutefois des risques autour du médicament qui ne sont à l'heure actuelle pas négligeables ; il est question ici d'ambivalence scientifique du médicament (**section 2**).

Section 1 - L'ambivalence juridique de la notion du médicament

Nous proposons d'identifier dans cette section les produits entrant dans la nomination de médicament (**paragraphe 2**), en examinant au préalable les facteurs ayant contribué à l'évolution de cette notion (**paragraphe 1**).

Paragraphe 1 - Un contexte juridique en évolution constante

En 1941, une définition légale du médicament fut introduite pour la première fois dans le droit français. La loi organique n° 3890 du 11 septembre 1941¹¹¹ dans son article 1^{er} préconise que « *sont réservés aux pharmaciens [...] la préparation des médicaments destinés à l'usage de la médecine humaine, c'est-à-dire toute drogue, substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines et conditionnée en vue de la vente au poids médicinal*¹¹² ». Le médicament, ainsi qu'il apparaît dans cette définition, lie deux notions qui sont d'une part le médicament et d'autre part le monopole pharmaceutique¹¹³. Cette définition du médicament semble donc intrinsèquement liée à la notion de monopole.

¹¹¹ Loi du 11 septembre 1941 relative à l'exercice de la médecine. JORF du 20 septembre 1941 page 4023.

¹¹² Sur la notion du poids médicinal voyez l'article intéressant suivant : H VAN DEN BRINK., E FOUASSIER., « Un anachronisme juridique : la notion de poids médicinal dans la définition du médicament », Revue d'histoire de la pharmacie, XLIX, N° 330, 2e TRIM. 2001. P. 215 et s.

¹¹³ M AULOIS-GRIOT., C MAURAIN., « Du droit des médicaments au droit des produits de santé », Petites affiches, 01 septembre 2006 n° 175, P. 4. Voyez également : H VAN DEN BRINK., E FOUASSIER., « Un

Fort heureusement, l'ordonnance du 4 février 1959 dissocie médicament et monopole pharmaceutique¹¹⁴ en subdivisant l'article précité en deux parties. La première définit les médicaments, à l'article L 511 du code de la santé publique, et la seconde le monopole pharmaceutique, à l'article L.512 du même code. Cette ordonnance élargit à l'époque la définition du médicament en y ajoutant les produits destinés à être administrés à l'homme dans le but d'un diagnostic médical. L'article L 511 était rédigé ainsi, « *on entend par médicament toute drogue, substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines et conditionnées au poids médical, ainsi que tout produit destiné à être administré à l'homme en vue du diagnostic médical* ».

Aussitôt, une autre définition légale du médicament fut introduite à l'occasion de l'adaptation de la directive communautaire 65/65 CEE du 26 janvier 1965¹¹⁵. L'idée était d'aboutir à une définition frontière, une définition permettant d'établir une barrière entre le marché des produits courants et celui des médicaments présentant un danger pour la santé publique. Ces médicaments « dangereux » seraient ainsi inclus dans une catégorie juridique et un circuit de distribution spécifique. La définition communautaire donnée par l'article premier de la directive, dans sa version originale, présentait le médicament comme « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales.*

Toute substance ou composition pouvant être administrée à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions organiques chez l'homme ou l'animal est également considérée comme médicament »¹¹⁶.

Dans le but d'harmoniser les règles juridiques au niveau communautaire, la France décide de transposer ladite disposition dans le droit national par l'ordonnance du 24 septembre 1967¹¹⁷ et de retranscrire la définition communautaire du médicament dans le code de la santé publique. Néanmoins, cette transposition n'était pas totalement identique à celle donnée par la communauté européenne ; l'article est ainsi rédigé, « *On entend par médicament toute*

anachronisme juridique : la notion de poids médicinal dans la définition du médicament », Revue d'histoire de la pharmacie, XLIX, N° 330, 2e TRIM. 2001. P. 215.

¹¹⁴ M AULOIS-GRIOT., C MAURAIN., « Du droit des médicaments au droit des produits de santé », *op. cit.*, P. 4.

¹¹⁵ Directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques. JOCE 9 févr. 1965, n° L 22, p. 369-373.

¹¹⁶ Chapitre I « Définitions et champ d'application » - article premier point 2 de la directive 65/65/CEE.

¹¹⁷ Ordonnance n°67-827 du 23 septembre 1967 portant sur l'adaptation de certaines dispositions du code de la santé publique. JORF du 28 septembre 1967 page 9553.

substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques.

Sont notamment des médicaments les produits hygiéniques contenant des substances vénéneuses et les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas par elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve¹¹⁸[...] »¹¹⁹.

La nouveauté apportée à la définition du médicament est, à titre principal, de considérer comme médicament les substances ou compositions restaurant, corrigeant ou modifiant les fonctions organiques, humaines ou animales. De plus, la qualification d'un produit de « médicament » prend davantage en compte l'effet qu'il entraîne¹²⁰. Ces dispositions permettent une interprétation extensive de la définition du médicament¹²¹.

D'autres modifications ont été apportées au deuxième alinéa l'article L.511 du code de la santé publique. Premièrement, la loi n° 71/1111 du 31 décembre 1971 apporte des précisions quant à la qualification de certains produits diététiques de médicaments ; l'article est rédigé ainsi, « *Sont notamment considérés comme des médicaments :*

Les produits d'hygiène contenant une substance ayant une action thérapeutique au sens de l'alinéa 1^{er} ci-dessus ;

Les produits d'hygiène contenant des substances vénéneuses à doses égales ou supérieures à celles fixées pour chaque substance et pour chaque type de produits, par arrêté conjoint du ministre de la santé publique et de la sécurité sociale et du ministre du développement industriel et scientifique après avis de l'académie de pharmacie et du conseil supérieur d'hygiène publique de France ;

Les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces

¹¹⁸ Il s'agit des propriétés résultantes, à titre particulier, de l'application de la méthode pharmacologique sur les produits diététiques.

¹¹⁹ Art.1 de l'ordonnance n°67-827 du 23 septembre 1967 portant sur l'adaptation de certaines dispositions du code de la santé publique. JORF du 28 septembre 1967.

¹²⁰ E CADEAU., *Le médicament en droit public, op. cit.*, P. 153.

¹²¹ S LORVELLEC., « Qu'est-ce qu'un médicament ? » *Revue juridique de l'Ouest*, n°4, 1989. P. 545.

produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve »¹²².

Deuxièmement, la loi n° 75/604 du 10 juillet 1975¹²³ élargit la définition des médicaments. L'article L. 511 précise alors que « *sont notamment considérés comme des médicaments les produits visés à l'article L.568 du présent livre [...] contenant une substance ayant une action thérapeutique au sens de l'alinéa 1^{er} ci-dessus, ou contenant des substances vénéneuses à des doses et concentrations supérieures à celles fixées par la liste prévue par l'article 558-5 du présent livre ou ne figurant pas sur cette liste* ».

Il en résulte que l'article L.511 du code de la santé publique, modifié par l'ordonnance du 23 septembre 1967¹²⁴ et par ces deux lois, est finalement rédigé ainsi, « *On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques.*

Sont notamment considérés comme des médicaments :

Les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle visés à l'article L. 658-1 du présent livre :

Contenant une substance ayant une action thérapeutique au sens de l'alinéa 1^{er} ci-dessus ;

Ou contenant des substances vénéneuses à des doses et concentrations supérieures à celles fixées par la liste prévue par l'article L. 658-5 du présent livre ou ne figurant pas sur cette même liste ;

Les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve ».

En 2001, la directive 65/65 est abrogée par la directive 2001/83 du 06 novembre 2001¹²⁵, instituant un code communautaire des médicaments à usage humain. Une très légère

¹²² Loi n° 71-1111 du 31 décembre 1971 modifiant l'article L. 511 du code de la santé publique. JO 1 Janvier 1972.

¹²³ Loi n° 75-604 du 10/07/1975. JORF du 11 juillet 1975.

¹²⁴ Ordonnance n°67-827 du 23 septembre 1967 portant sur l'adaptation de certaines dispositions du code de la santé publique. JORF du 28 septembre 1967 page 9553.

¹²⁵ Directive 2001/83/CE du parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. JO L 311 du 28.11.2001, p. 67

modification survient, portant sur le terme « fonction organique » remplacé par « fonction physiologique ». Sur le plan scientifique, cette modification est importante car l'étendue des fonctions physiologiques dépasse celle des fonctions organiques¹²⁶. Pour autant, cette modification est sans aucun effet sur le plan juridique.

En 2004, la directive 2004/27¹²⁷ procède à un ajustement de la définition générale du médicament. Au terme de l'article 1^{er} du code communautaire, est considérée comme médicament « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ainsi que toute substance ou composition pouvant être **utilisée** chez l'homme ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, de corriger ou de modifier **des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical***¹²⁸ ». Dans cette nouvelle rédaction, le législateur apporte deux modifications ayant pour intention de rendre le contexte plus clair et d'élargir le circuit des médicaments. En effet, le texte indique désormais les modes d'action du médicament « *en exerçant une action pharmacologique*¹²⁹, *immunologique*¹³⁰ *ou métabolique*¹³¹, *soit d'établir un diagnostic médical* ». Il éclaire ainsi le contexte du médicament et les interférences pouvant naître entre le médicament et les autres produits de santé¹³². Il est également précisé que la substance ou la composition pouvait être « **utilisée** » et pas uniquement « administrée ». L'ajout de ce terme élargit le circuit des médicaments car certains produits - résultants de l'évolution scientifique - ne pouvaient être qualifiés de médicaments. Par conséquent, ils échappaient à la régulation des médicaments dans la mesure où ils n'étaient pas « utilisés » mais seulement « administrés »¹³³.

¹²⁶ J PEIGNE., « La notion juridique du médicament est-elle la même en 2005 qu'en 1965 ? » dans *Droit et économie pharmaceutiques : prospective 2005 mélanges offerts à Monique Tisseyre-Berry, Georges Viala et Michel Duneau*. Edition de santé, Paris, 2005. P 264.

¹²⁷ Directive 2004/27 du parlement et du conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. JOUE 30 avril 2004.

¹²⁸ Nous avons rédigé en caractère gras les nouvelles modifications de l'article.

¹²⁹ Dans un Arrêt n° C-308/11 rendu par la Cour de justice de l'Union européenne « l'action pharmacologique » a été définie par le fait que « se produise une interaction entre les molécules qui la composent et une composante cellulaire du corps de l'utilisateur, une interaction entre ladite substance et une composante cellulaire quelconque présente dans le corps de l'utilisateur pouvant être suffisante ». Voyez : C.J.C.E, 06-09-2012, affaire n° C-308/11, Chemische Fabrik Kreussler & Co. GmbH/ Sunstar Deutschland GmbH. Médicament par fonction : notion « d'action pharmacologique » – Cour de justice de l'Union européenne 6 septembre 2012 – recueil Dalloz. 2012. P.2179.

¹³⁰ Immuniser : « rendre réfractaire à une maladie ». Dictionnaire LAROUSSE, 2010.

¹³¹ Métabolisme « ensemble des transformations subies dans un organisme vivant par les substances qu'il absorbe ». Dictionnaire LAROUSSE, 2010.

¹³² J PEIGNE., « La notion juridique du médicament est-elle la même en 2005 qu'en 1965 ? » *op. cit.*, P 268.

¹³³ Voyez par exemple : D BERTHIAU., *Droit de la santé*, Gualino, 2007. P.91.

Depuis l'adoption de ce nouveau texte, les produits radio-pharmaceutiques, certains produits thérapeutiques à usage local et les produits de thérapie génique et cellulaire sont entrés dans le circuit des médicaments. De surcroît, le législateur a rajouté un paragraphe 2 à l'article 2 de la directive 2004/27¹³⁴ qui précise que : « *En cas de doute, lorsqu'un produit, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, est susceptible de répondre à la fois à la définition d'un "médicament" et à la définition d'un produit régi par une autre législation communautaire, les dispositions de la présente directive s'appliquent* ». Le fait de douter sur le statut d'un produit, tant au regard de ses caractéristiques que de son action, génère donc sa qualification de médicament et l'application de la régulation afférente. *A contrario*, la régulation des médicaments n'est pas applicable à un produit qui est compatible de façon certaine avec la définition d'un autre type de produits.

Afin de se conformer au droit communautaire, et dans une perspective de suivi des évolutions scientifiques, ladite directive a été transposée dans le droit français par la loi du 26 février 2007¹³⁵. Les nouvelles dispositions relatives au doute (sur le statut d'un produit) ont été rajoutées à la fin de l'article L.5111-1. Elles ont, comme précisé plus haut, vocation d'imposer l'application de la régulation pharmaceutique en cas de doute sur le statut d'un produit « frontière ». La rédaction actuelle de l'article L. 5111-1 du code de santé publique¹³⁶ est formulée ainsi, « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.*

Sont notamment considérés comme des médicaments les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve.

Les produits utilisés pour la désinfection des locaux et pour la prothèse dentaire ne sont pas considérés comme des médicaments.

¹³⁴ Art 2 alinéa 2 de la directive 2004/27.

¹³⁵ Loi n° 2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament.

¹³⁶ La dernière version par la Loi n°2007-248 du 26 février 2007 - art. 3 JORF 27 février 2007

Lorsque, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament prévue au premier alinéa et à celle d'autres catégories de produits régies par le droit communautaire ou national, il est, en cas de doute, considéré comme un médicament ».

Au niveau français	Au niveau européen
<p><u>La loi de 1941</u> Art 1 : <i>« sont réservés aux pharmaciens ... la préparation des médicaments destinés à l'usage de la médecine humaine, c'est-à-dire toute drogue, substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines et conditionnée en vue de la vente au poids médicinal ».</i> L'article liait à cette époque deux notions : le médicament et le monopole pharmaceutique.</p>	
<p><u>Ordonnance du 4 février 1959</u> donne une définition spécifique aux médicaments Art L.511 CSP : <i>« on entend par médicament toute drogue, substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines et conditionnées au poids médical, ainsi que tout produit destiné à être administré à l'homme en vue du diagnostic médical ».</i></p>	
	<p><u>Directive 65/65 du 26 février 1965</u> concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques. Art premier : <i>« toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales. Toute substance ou composition pouvant être administrée à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions organiques chez l'homme ou l'animal est également considérée comme médicament ».</i></p>

Transposition de la directive 65/65 par l'ordonnance du 24 septembre 1967.

L'article a fait l'objet de plusieurs modifications (la loi 71/111 et la loi 75/604)

Art 511 CSP : « *On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques.*

Sont notamment considérés comme des médicaments :

Les produits [cosmétiques et d'hygiène corporelle] visés à l'article L. 658-1 du présent livre :

Contenant une substance ayant une action thérapeutique au sens de l'alinéa 1er ci-dessus ;

Ou contenant des substances vénéneuses à des doses et concentrations supérieures à celles fixées par la liste prévue par l'article L. 658-5 du présent livre ou ne figurant pas sur cette même liste ;

Les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve [...].»

Directive 2004/27 modifiant la directive 2001/83.

Art premier : « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou*

	<i>métabolique, soit d'établir un diagnostic médical »</i>
<p><u>La loi du 26 février 2007</u> <u>Transposition identique.</u> Art 5111-1 CSP : <i>« toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.</i> <i>Sont notamment considérés comme des médicaments les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve.</i> <i>Les produits utilisés pour la désinfection des locaux et pour la prothèse dentaire ne sont pas considérés comme des médicaments.</i> <i>Lorsque, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament prévue au premier alinéa et à celle d'autres catégories de produits régies par le droit communautaire ou national, il est, en cas de doute, considéré comme un médicament ».</i></p>	

Tableau 1. L'évolution de la définition juridique du médicament

Le médicament, ainsi qu'il apparait dans cette dernière modification, doit répondre à deux conditions. La première est ancienne, il s'agit de « la définition par présentation ». La deuxième est plus récente, c'est « la définition par fonction ». Actuellement, ces deux conditions sont complémentaires car la composition d'un produit ne permet pas forcément de

prédéterminer sa destination¹³⁷. Pour autant, il n'est pas primordial que les deux conditions soient formellement réunies¹³⁸.

Paragraphe 2 - Une notion protéiforme

Une substance qui « *possède des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies* » (définition du médicament par présentation) **(A)** et qui pourtant n'est pas présentée comme telle est certainement « *une substance ou composition pouvant être administrée en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques, en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique* » (définition du médicament par fonction) **(B)**. Nous détaillons successivement chaque condition dans l'étude suivante.

A. Le médicament par présentation

Cette définition fut la plus ancienne et était formulée comme suit, « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales* ». Cette définition désigne trois éléments essentiels ; premièrement, « une substance ou composition » **(1)**, deuxièmement « des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales » **(2)** et troisièmement « présentée comme possédant ». Cet élément confère aux juges un pouvoir d'appréciation souverain de la notion de médicament, ce qui a entraîné une abondante jurisprudence précisant ce qu'il fallait entendre par présentation **(3)**.

1. Le médicament comme substance ou composition

Le mot « substance » n'a pas fait l'objet d'une définition dans le droit français. Il est toutefois défini à l'article 1^{er} alinéa 3 de la directive n° 2001/83 CE¹³⁹ comme étant « *toute matière quelle qu'en soit l'origine, celle-ci pouvant être humaine, telle que : le sang humain et les produits dérivés du sang humain, animale, telle que: les micro-organismes, animaux entiers, parties d'organes, sécrétions animales, toxines, substances obtenues par extraction, produits*

¹³⁷ Voyez par exemple Cass. Crim., 11 janvier 2005, n° 04/82. 729. Le Kava-Kava est qualifié de médicament sur la base de tout un faisceau d'éléments (présentation, conditionnement sous forme de gouttes, fonction anti-stress et anxiolytique) V. A LECA., *Droit pharmaceutique, op. cit.*, P 163.

¹³⁸ A LECA., *Droit pharmaceutique, op. cit.*, P 163.

¹³⁹ Directive 2001/83/CE du parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. JO L 311 du 28.11.2001.

dérivés du sang, végétale, telle que: les micro-organismes, plantes, parties de plantes, sécrétion végétale, substances obtenues par extraction, chimique, telle que: les éléments, matières chimiques de transformation et de synthèse ». Il s'agit d'une définition large ; nous retiendrons donc que la substance désigne un produit simple d'origine minérale, animale ou végétale.

Quant à la composition, elle n'est ni définie dans le droit français, ni dans les textes européens. C'est en effet la jurisprudence qui en définit les contours. Dans une décision de la cour de cassation sur l'affaire de l'*Inoplast*¹⁴⁰, il a été déclaré que l'*Inoplast*, formé de divers produits, était un médicament car la réunion de ces produits forme un « pansement électrostatique » et constitue une « composition », au sens de l'ancien article 511 du code de santé publique. La substance se différencie donc de la composition qui est un mélange de produit¹⁴¹.

2. L'exigence de la maladie humaine ou animale

Selon le texte précité¹⁴², la définition du médicament par présentation est subordonnée à la présence de maladie. Pour autant, la maladie n'a pas fait l'objet de définition ni en droit français, ni en droit communautaire. Il incombait donc à la jurisprudence de tracer les contours de la maladie. Il existe une jurisprudence nationale et européenne abondante et différente sur la conception de la maladie. La jurisprudence nationale lui octroie une conception très large. Par exemple, de simples affections comme la cellulite¹⁴³ ou la chute de cheveux¹⁴⁴ sont qualifiées de maladie. La position de la Cour de cassation tient aujourd'hui en cet attendu lapidaire, « *la loi n'établit aucune distinction entre la maladie et l'affection bénigne* ».

Nonobstant, la Cour européenne emprunte une conception plus restrictive de la maladie. En statuant par exemple sur l'affaire Delattre¹⁴⁵, la Cour indique¹⁴⁶ : « *certaines sensations ou*

¹⁴⁰ Cass, crim, 28 mai 1968, N° 67-92. 508, D 1968.

¹⁴¹ H DION., *Droit pharmaceutique*, Paris, Lextenso, 2008.p 40.

¹⁴² « [...] possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard **des maladies** humaines ou animales [...] »

¹⁴³ Tri. Corr. Seine, le 2 janvier 1957. Dalloz. 1957, 242, note Gollety.

¹⁴⁴ TGI de Paris, 21 février 1970, documentation pharmaceutique n° 1639 ; Voyez Emmanuel Cadeau, le médicament en droit public, Harmattan, 2000. P 176.

¹⁴⁵ C.J.C.E, 21 mars 1991, *Delattre*, affaire C 369/88, Rec, 1991.p.1487 et s.

¹⁴⁶ Monsieur Delattre, a été poursuivi, sur plainte du Conseil national de l'ordre des pharmaciens, au motif qu'il commercialisait des médicaments, qu'ils auraient dû, par conséquent, faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché et n'auraient pu être légalement vendus au public que par l'intermédiaire de pharmacies.

Cette plainte concerne onze produits : quatre produits amaigrissants (SLIM 4, Zéro 3, Kilomin et Chlorella), un produit destiné à faciliter la digestion (Macérat huileux d'ail), deux produits destinés à activer la circulation sanguine (herbes pour les jambes et gel défatigant pour les jambes), un produit destiné à lutter contre les démangeaisons, (M27), un autre destiné à lutter contre la fatigue, (huile de germes de blé + vitamines E), un pour les articulations (Minéral 23), et un pour cesser de fumer (Turn off) composé d'un porte-cigarettes réglable et de comprimés aux herbes .

certaines états, comme la faim, les jambes lourdes, la fatigue ou la démangeant sont en eux-mêmes, ambigus. Ils peuvent être le symptôme d'une maladie et, rapprochés d'autres signes cliniques, révéler un état pathologique. Ils peuvent également, comme une fatigue passagère ou un besoin de nourriture, être dépourvus de toute connotation pathologique. La référence qui peut être faite à ces états ou sensations dans la présentation d'un produit n'est donc pas décisive »¹⁴⁷. Contrairement à la Cour de cassation, la Cour européenne n'estime donc pas la faim, la fatigue, les jambes lourdes et la démangeaison comme étant des maladies.

Le professeur Antoine LECA considère la maladie comme un concept culturel, en ce sens qu'elle traduit ce qu'une société regarde comme pathologique et anormal¹⁴⁸. D'autant que des évolutions culturelles et mentales sont régulièrement notables, ce qui rend le concept incertain. En effet, ce qui est estimé comme maladie aujourd'hui ne l'était pas auparavant, ce fut le cas notamment du tabagisme. Auparavant, les produits présentés comme réduisant ou supprimant l'envie de fumer n'étaient pas considérés comme des médicaments¹⁴⁹, mais aujourd'hui, la culture du bien-être nous pousse à les qualifier ainsi¹⁵⁰. A ce propos, Nathalie LABOUX conclut dans sa thèse que la maladie n'est pas un élément approprié pour définir le médicament par présentation¹⁵¹.

3. L'exigence de la présentation

Ce sont les qualités intrinsèques du produit, présumées par la présentation, qui sont visées et non la réalité des propriétés curatives ou préventives¹⁵². Ainsi, la jurisprudence distingue deux présentations, la présentation explicite et la présentation implicite. **La présentation explicite** concerne les indications données par le fabricant, le vendeur voire un tiers sur la destination thérapeutique du produit, **peu importe le support** utilisé (étiquetage, prospectus distinct). La CJCE considère ainsi qu'il y a présentation explicite quand « *les propriétés thérapeutiques sont indiquées uniquement dans une publication telle qu'un prospectus, adressée, sur sa demande, à l'acheteur après la vente, soit par le fabricant ou le*

Ces différents produits sont présentés sous la forme de comprimé, crème ou gel et portent tous, sauf le dernier, la mention "ce produit n'est pas un médicament".

¹⁴⁷ Delattre, attendu 33 et 34.

¹⁴⁸ A LECA., *Droit pharmaceutique*, op. cit., P. 169.

¹⁴⁹ C.A Montpellier, 8 avr. 1954, D. 1954, p. 440.

¹⁵⁰ Depuis l'adoption de la loi 76-616, 9 juill. 1976, art. 17. Art 5121-2 code de la santé publique.

¹⁵¹ N LABOUX., *La notion du médicament*, thèse de docteur en droit, Université Paris 8 Vincennes Saint Denis. 2000. P. 89.

¹⁵² H DION., *Droit pharmaceutique*, op. cit., P. 42.

vendeur du produit, soit par un tiers dès lors [...] que ce tiers n'agit pas de manière totalement indépendante du fabricant ou du vendeur [...] »¹⁵³.

La présentation implicite est quant à elle affirmée par la CJCE, arrêt Van Bennekom du 30 novembre 1983¹⁵⁴. Lorsqu'un fabricant commercialise des préparations vitaminées sans autorisation, la présentation se fait sous une forme pharmaceutique (pilules, cachets et tablettes). La CJCE précise d'abord que la notion de présentation doit être interprétée de manière extensive dans l'intérêt des consommateurs, de manière à inclure dans la définition des médicaments, « *non seulement les médicaments qui ont un effet thérapeutique ou médical véritable, mais également les produits qui ne seraient pas suffisamment efficaces, ou qui n'auraient pas l'effet que les consommateurs seraient en droit d'attendre eu égard à leur présentation* ». La CJCE déclare ensuite qu'un produit est un médicament par présentation lorsqu'il est décrit ou recommandé expressément comme possédant des propriétés préventives ou curatives¹⁵⁵, « *événement ou moyen d'étiquettes, de notices ou d'une présentation orale, mais également chaque fois qu'il apparaît d'une manière même implicite mais certaine aux yeux d'un consommateur moyennement avisé, que ledit produit devrait-eu égard à sa présentation- avoir un effet tel que décrit par la première définition communautaire* »¹⁵⁶. La CJCE précise enfin qu'elle retient essentiellement la forme extérieure du produit (tablette, pilule, cachets à l'époque)¹⁵⁷, en ajoutant que « *cet indice ne saurait cependant être exclusif et déterminant...* ». Notons que la CJCE ne propose pas d'énumération exhaustive et laisse ainsi une plus grande liberté d'appréciation aux juridictions nationales pour déterminer les indices constitutifs de cette présentation implicite.

En 1991, la jurisprudence est revenue sur certains éléments et apporte ainsi des précisions sur le caractère implicite. En effet, la Cour relève, à l'occasion de l'arrêt Delattre¹⁵⁸, qu'il faut à cet égard « *tenir compte de l'attitude d'un consommateur moyennement avisé auquel la forme donnée à un produit peut inspirer une confiance particulière du type de celle*

¹⁵³ C.J.C.E, 28oct 1992, *Ter Voort*, Affaire C-219/91, Rec. 1992 page I-05485. Disponible sur le lien suivant : http://eur-lex.europa.eu/resource.html?uri=cellar:7bb071e6-bf73-40ff-ae23-afb2895d9019.0001.06/DOC_2&format=PDF

¹⁵⁴ C.J.C.E, 30 novembre 1983, *Van Bennekom*, affaire n° 227/ 82, Rec. 1983, P. 3883.

¹⁵⁵ E FOUASSIER., « L'influence du droit communautaire sur le droit pharmaceutique : opportunité de progrès ou facteur de déstabilisation », dans D TRUCHET., C MAURAIN (dir.), *Droit et économie pharmaceutiques*, Mélanges offerts à Monique TISSEYRE-BERRY, George VIALA et Michel DUNEAU, Edition de la santé, 2005. P. 102.

¹⁵⁶ *Van Bennekom*, attendu 18.

¹⁵⁷ *Ibid.*, attendu 19.

¹⁵⁸ C.J.C.E, 21 mars 1991, *Delattre*, affaire C 369/88, Rec, 1991.p.1487 et s.

que lui inspire normalement une spécialité pharmaceutique, compte tenu des garanties qui entourent la fabrication comme la commercialisation d'une telle spécialité »¹⁵⁹. De même, l'indication des effets des produits doit être considérée comme un indice, une référence à certains états ou sensations comme la faim, les jambes lourdes, la fatigue¹⁶⁰. Dans une autre affaire, le critère du mode d'emploi du produit a été pris en considération pour qualifier le produit de médicament par présentation. Dans les faits, le litige entre HLH Warenvertriebs GmbH et Orthica BV contre la Bundesrepublik Deutschland portait sur la question de qualification juridique d'un produit commercialisé en Allemagne¹⁶¹. Au titre de l'affaire C-211/03, le produit en question (*Lactobact omni FOS*) était présenté sous forme de poudre¹⁶² et devait être mélangé à un demi-verre d'eau ou avec du yaourt. La CJCE a estimé que la qualification devait être réalisée en prenant en compte l'ensemble des caractéristiques du produit, constatées tant dans l'état initial que lorsqu'il était mélangé¹⁶³. Au niveau national, nous citons à ce propos l'arrêt de la Cour d'appel de Douai, en date du 19 mars 1987¹⁶⁴, qui contestait un jugement de la chambre correctionnelle du tribunal de grande instance d'Arras à propos de l'éosine et des *Stérilux* vendus dans un magasin Cora. Le tribunal note que le produit se présente comme un paquet rectangulaire en carton, de couleur blanche, à rayures blanches formant une croix, avec inscription blanche sur fond rouge, rappelant à l'évidence l'emballage d'un produit pharmaceutique. Le tribunal relève aussi les mentions suivantes, « *Stérilux protège et aide à la cicatrisation* », « *vente exclusive en pharmacie* ». La Cour d'appel de Douai précise alors que de telles mentions font croire aux consommateurs que le produit entre dans la catégorie des substances ou compositions possédant des propriétés curatives ou préventives. Pour finir, dans d'autres affaires, la dénomination¹⁶⁵, la présentation de la boîte¹⁶⁶ comme les précautions d'emploi¹⁶⁷ ont été prises en compte pour qualifier un produit de médicament.

¹⁵⁹ C.J.C.E, 21 mars 1991, *Delattre*, *op. cit.*, attendu 40.

¹⁶⁰ *Ibid.*, attendu 34.

¹⁶¹ C.J.C.E, 9 juin 2005, affaire C-211/03, C-299/03 et C-316-03 à C-318-03. (*Consulté sur Dalloz.fr*)

¹⁶² Un gramme de poudre contient au moins un milliard de germes provenant des souches bactériennes suivantes : *Lactobacillus acidophilus*, *Lactococcus lactis*, *E. faecium*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus casei* et *Lactobacillus thermophilus*; la consommation recommandée est d'environ 2 g par jour. Source : C.J.C.E, 9 juin 2005, affaire C-211/03, C-299/03 et C-316-03 à C-318-03, *op. cit.*

¹⁶³ *Ibid.*, Attendu 1.

¹⁶⁴ C.A Douai 19 mars 1987, *le pharmacien de France* n°8, 1987, P 457.

¹⁶⁵ Cass. Crim. 31 mai 1988, *good mark*, n° 87-90.409 (*consulté sur Dalloz.fr*). Dans cette affaire la société Good Mark vendait des bombes aérosols sous le nom de "Pharma plaie", cette domination est aux yeux d'un consommateur moyen comme un produit pharmaceutique. Les juges estimaient que le produit est un médicament tant par sa présentation que sa fonction.

Aussi dans une autre affaire l'appellation avec le préfixe Calmo pour désigner l'effet calmant, voir TGI Créteil, 11° ch, correct., 30 octobre 2002, *Nouv. pharm.*, n° 379 (juillet 2003), p. 217

¹⁶⁶ Tri. corr. Paris, 5 octobre 1985, *Nouv. Pharm.*, mars 1986, p. 110.

¹⁶⁷ Tri. Corr. Epinal, 4 novembre 1987.

Il faut donc s'appuyer sur ces indices extérieurs pour qualifier un produit de « médicament par présentation ». Néanmoins, il est à noter que ces indices de présentation sont employés dans certains cas pour tromper le public ; ce fut le cas des lunettes solaires¹⁶⁸. En l'état actuel du droit, le critère de la présentation est important mais ne saurait être exclusif et déterminant. Il est indispensable de s'appuyer sur la définition « par fonction » pour déterminer le statut du produit.

B. Le médicament par fonction

La première apparition de cette définition dans les décisions de justice date des années 80¹⁶⁹. En réalité, à cette époque, il n'était plus question de réprimer le charlatanisme mais plutôt de protéger les pharmaciens d'officine contre les vendeurs en grandes et moyennes surfaces qui vendaient des produits entrant dans le monopole pharmaceutique¹⁷⁰. La définition du médicament sous l'angle de la fonction fut la seule garantie contre les conflits de monopole. Notons une évolution jurisprudentielle et législative très importante à ce propos.

En premier lieu, la définition du médicament par fonction était ainsi libellée, « *tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical* » ou « *tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques* ». Actuellement, le texte est formulé ainsi, « [...] *toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique [...]* »¹⁷¹. Cette évolution législative se justifie par l'abondante jurisprudence communautaire et française sur l'appréciation de la définition du médicament par fonction. Il semble donc opportun d'analyser cette jurisprudence pour mieux cerner les motifs de l'évolution législative.

L'évolution jurisprudentielle de la définition par fonction distingue quatre étapes. Tout d'abord, il était question de recourir à l'expertise scientifique au début des années 80 ; l'appui d'un expert permettant de déterminer si le produit en question entrait dans le cadre de la définition par fonction du médicament. Toutefois, les avis scientifiques comme les jugements

¹⁶⁸ C.A Paris, 7 juillet 1982, inf. pharm. 1983. 757..

¹⁶⁹ N LABOUX., *La notion du médicament*, thèse de docteur en droit, *op. cit.*, P. 89.

¹⁷⁰ E CADEAU., *Le médicament en droit publique*, *op. cit.*, P. 178 et S.

¹⁷¹ Art. L5111-1 code de la santé publique.

et décisions sur la qualification d'un même produit divergeaient et créaient *in fine* une ambiguïté sur la définition par fonction (1). C'est la raison pour laquelle l'aspect scientifique a été abandonné au début des années 90 (2). Pour autant, cela n'a pas duré longtemps puisqu'un rebondissement de la jurisprudence sur critère scientifique, « l'effet de la substance », a été utilisé pour déterminer la qualification juridique (3). En 2014, la jurisprudence introduit une nouvelle exigence, « l'effet bénéfique » (4).

1. De l'ambiguïté de la définition par fonction

Au départ, dans la période des années 80 aux années 90, la définition du médicament par fonction se basait uniquement sur des critères scientifiques. Au niveau communautaire, deux arrêts ont marqué cette évolution. Avec l'arrêt Van Bennekom¹⁷², la CJCE statue sur cette affaire autour de la qualification juridique des vitamines et estime que « *la qualification d'une vitamine comme médicament au sens de la deuxième définition de la directive 65/65 doit être effectuée au cas par cas, eu égard aux propriétés pharmacologiques de chacune d'entre elles, telles qu'elles sont établies en l'état actuel de la connaissance scientifique* »¹⁷³. Le juge est toutefois tenu de s'appuyer sur une référence scientifique pour qualifier la vitamine de médicament¹⁷⁴. Il doit ainsi démontrer quelle fonction organique est censée restaurer, corriger ou modifier le produit pour le qualifier de médicament (selon l'ancienne définition).

Au niveau français, en application de ladite jurisprudence communautaire, le juge doit obligatoirement faire appel à des experts pour déterminer la qualité des produits « frontières »¹⁷⁵. A ce titre, dans un jugement de grande instance d'Angers datant du 6 mai 1986¹⁷⁶, relatif à l'affaire de la vitamine C 800mg, le juge avait saisi un expert scientifique¹⁷⁷ pour l'éclairer et identifier la fonction organique de cette vitamine¹⁷⁸. L'expert fit une distinction entre les doses absorbées et aboutit aux conclusions suivantes, « *lorsque la vitamine C, constituant naturel, est apportée à l'organisme dans l'alimentation, la quantité journalière absorbée se situe aux environs de 30 à 70 mg et dans ce cas elle est un constituant privilégié*

¹⁷² C.J.C.E, 30 novembre 1983, *Van Bennekom*, affaire n° 227/ 82, Rec. 1983, P. 3883.

¹⁷³ Arrêt Van Bennekom, 3^{ème} attendu.

¹⁷⁴ C CLEMENT., « La notion de médicament en droit communautaire de la santé », *Petites affiches*, n° 12, du 27 janvier 1995. P. 19.

¹⁷⁵ Parmi ces produits figure les antiseptiques, la crème de l'arnica, les vitamines, etc.

¹⁷⁶ TGI, Angers, 17 octobre 1986, informations pharmaceutiques, n° 302, mars 1987, p 500.

¹⁷⁷ Le Pr ROUGEREAU, spécialiste des problèmes de nutriments et professeur en pharmacologie à la faculté de médecine de Tours

¹⁷⁸ VIANDIER A., VIALA G., « La vitamine C, Médicament ou aliment ? », *Gazette du Palais*, 25 août 1987. P. 561.

*de l'aliment mais non un principe médicamenteux. Lorsque la vitamine C, en tant que molécule, est absorbée seule, quotidiennement, à des doses variant de 600 à 1000 mg/jour, cette molécule n'a plus rien de commun avec l'aliment ou un produit diététique. Elle est un médicament »*¹⁷⁹. Dans le même sens, la Cour d'appel de Douai, dans un arrêt du 9 septembre 1987¹⁸⁰, retient que la vitamine C, à une concentration de 800 mg, possède une action thérapeutique certaine sur certaines maladies humaines telles que le scorbut, maladie du métabolisme. Il a donc été conclu par le biais de cette affaire que la vitamine C 800 était un médicament¹⁸¹. Notons toutefois qu'un arrêt de la Cour d'appel de Douai du 28 octobre 1988 conclut qu'en l'état actuel des connaissances, la vitamine C ne peut pas être considérée comme un médicament¹⁸². Citons également une autre décision de la Cour d'appel d'Angers du 30 janvier 1989¹⁸³ où le rapport d'expertise conclut à l'absence de preuves scientifiques concernant les effets de la vitamine C800 sur les fonctions organiques. Le rapport mentionne également l'absence de connaissances des propriétés curatives ou préventives du produit¹⁸⁴. Il a ainsi été conclu que la vitamine C 800mg n'est pas un médicament par fonction.

Ces décisions, s'appuyant sur un avis scientifique pour qualifier juridiquement la vitamine C, se révèlent contradictoires ; il semble donc que le critère scientifique ne soit pas facile à démontrer. C'est pour cette raison qu'à la fin des années 80 la jurisprudence se caractérise par une profonde confusion et que la CJCE est de nouveau interpellée sur ce sujet en 1991.

2. Le renoncement au critère scientifique

C'est à l'occasion de l'arrêt Upjohn du 16 avril 1991¹⁸⁵ que la Cour de justice de la communauté européenne révèle que la preuve scientifique de l'efficacité d'un médicament par fonction n'a pas à être nécessairement établie. Dans les faits, le litige opposait deux sociétés vendant toutes les deux un même produit destiné à la repousse des cheveux sous une dénomination et une qualification différentes. La société Upjohn vendait sur le marché

¹⁷⁹ E CADEAU., *Le médicament en droit public*, op. cit., P. 202.

¹⁸⁰ C. A Douai, 24 octobre 1989, bull crim 1989, n° 377. P. 908.

¹⁸¹ Voyez : N LABOUX., *La notion du médicament*, thèse pour l'obtention de diplôme de docteur en droit, Université Paris 8 Vincennes Saint Denis. 2000. P 93.

¹⁸² E CADEAU., *Le médicament en droit public*, op. cit., P. 203.

¹⁸³ C.A d'Angers, 1 ère chambre civile, 30 janvier 1989, informations pharmaceutiques, 1989, P. 328.

¹⁸⁴ N LABOUX., *La notion du médicament*, op. cit., P 93.

¹⁸⁵ C.J.C.E, 16 avril 1991, Upjohn C. contre Farzoo Inc. Et Jawmij Kortmann, affaire C 112/89. P.1703. Lien vers l'arrêt :

<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:61989CJ0112&from=FR#CO>

néerlandais son produit (sous l'appellation « *Regaine* ») en tant que médicament¹⁸⁶ et reprochait à la société Farzoo de commercialiser la même substance comme simple produit cosmétique (sous le nom de « *Minoxidil* »). L'appréciation de la cour de justice de la communauté européenne est riche d'enseignement. La Cour précise tout d'abord que la calvitie n'est pas considérée comme une maladie et rejoint en cela l'appréciation de la juridiction hollandaise. La Cour a ensuite tranché sur la qualification du produit de médicament, alors même qu'il n'est pas destiné à guérir ou prévenir une maladie. Selon la Cour, « *l'utilisation dans le texte du terme - en vue de - permet d'inclure dans la définition du médicament non seulement les produits qui ont un effet réel sur les fonctions organiques, mais aussi ceux qui n'ont pas l'effet annoncé, ce qui permet de s'opposer à la mise sur le marché de tels produits afin de protéger les consommateurs* ¹⁸⁷».

Parallèlement, la Cour fournit un cadre d'analyse pour qualifier le produit de médicament, en annonçant qu'« *un produit, qui ne possède pas des propriétés préventives ou curatives à l'égard des maladies humaines ou animales est un médicament, s'il peut être administré en vue de restaurer, corriger ou modifier des fonctions organiques et, il appartient au juge national de procéder au cas par cas, aux qualifications nécessaires en tenant compte des propriétés pharmacologiques de produit considéré, telles qu'elles peuvent être établies en l'état actuel de la connaissance scientifique, de ses modalités d'emploi, de l'ampleur de sa diffusion et de la connaissance qu'en ont les consommateurs*¹⁸⁸».

Au niveau français, l'assemblée plénière de la Cour de cassation a rapidement suivi la position adoptée par la jurisprudence européenne précitée. Suite à l'arrêt rendu le 6 mars 1992 relatif à l'affaire de la vitamine C 800¹⁸⁹, la Cour de cassation s'était déjà prononcée¹⁹⁰. Un pourvoi en cassation avait également été formé à l'encontre de l'arrêt rendu par la cour d'Angers du 10 janvier 1989 qui refusait la qualification de médicament à la vitamine C. Compte tenu de l'importance de la controverse juridique, une ordonnance du premier président saisit

¹⁸⁶ *Le Minoxidil a été mis au point dans les laboratoires d'Upjohn au début des années 60 comme médicament pour le traitement de l'hypertension artérielle. L'un de ses effets secondaires étant de favoriser la pousse du poil sur le corps, Upjohn a développé une deuxième application de ce produit comme traitement de la calvitie naturelle. Elle commercialise ce nouveau produit sous le nom de "Regaine" en tant que médicament.*

¹⁸⁷ Arrêt Upjohn, considérant 20.

¹⁸⁸ Arrêt Upjohn, attendu 1.

¹⁸⁹ A.P, 6 mars 1992, Bulletin criminel n° 102 P. 257 (société Bachelot-Tessier et autre C / SA Sogram Carrefour et autres.

¹⁹⁰ C.A d'Angers, 1^{ère} chambre civile, 30 janvier 1989, informations pharmaceutiques, 1989, P. 328. Nous l'avons évoqué plus haut. La cour d'appel devait se prononcer sur la qualification de la vitamine C 800, elle avait en effet déclaré qu'elle n'était pas un médicament par fonction.

l'assemblée plénière¹⁹¹. La Cour suprême a en effet repris, dans ses attendus, les critères retenus par la Cour de l'Union Européenne à l'occasion de l'affaire Upjohn, et notamment le 1^{er} attendu. Elle affirmait qu'il existe, sur le plan scientifique, des incertitudes sur les effets curatifs et préventifs de la vitamine C¹⁹².

Sur ces propos, la haute juridiction décide que les juges doivent procéder « à une analyse concrète au sens de la jurisprudence communautaire ». L'affaire est donc renvoyée à la Cour d'appel de Versailles. Le 22 janvier 1996, la Cour rend l'arrêt tant attendu dans lequel elle s'est en tout point conformée à la grille d'analyse définie par la Cour de cassation. La Cour s'est appuyée sur un rapport d'enquête relatif aux compléments alimentaires, établi par la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF), sur un sondage mené à la demande de la cour par l'IFOP et sur des rapports d'experts¹⁹³.

La Cour de Versailles considère que l'expression « en vue de » dans la définition du médicament par fonction (substance « administrée en vue de restaurer, corriger ou modifier les fonctions organiques ») implique que peuvent être qualifiés de médicaments non seulement les produits ayant un effet réel sur les fonctions organiques mais aussi les produits qui n'ayant pas l'effet annoncé, et ce, dans un but de protection des consommateurs¹⁹⁴. Il découle de cet arrêt que la juridiction française a suivi la méthode d'analyse juridique décrite par la jurisprudence communautaire pour la qualification d'un produit de médicament par fonction. Il suffit donc qu'il soit administré dans l'intention de, « en vue de », restaurer, corriger ou modifier une fonction organique, sans qu'il soit nécessaire de rapporter la preuve scientifique de son action.

3. Le rebondissement de la jurisprudence vers le critère de la preuve scientifique

La Cour de justice de l'Union Européenne a rendu un arrêt important le 15 novembre 2007¹⁹⁵ concernant la qualification de médicament. En l'espèce, l'Allemagne avait considéré qu'un complément alimentaire, vendu sous forme de gélule et contenant de la poudre d'ail, devait être considéré comme un médicament. La Commission des Communautés Européennes

¹⁹¹ É FOUASSIER, « La vitamine C et les plaideurs : Un feuilleton à épisodes », *Les Petites Affiches*, doctrine, 143, 18/07/2002. P. 11.

¹⁹² É FOUASSIER, « La vitamine C et les plaideurs : Un feuilleton à épisodes », *op. cit.*, P. 11.

¹⁹³ *Ibid.*, P. 12. Voyez également : M LAMBERT, G VIALA, « La vitamine C sera-t-elle -enfin- un médicament ? (Versailles, 22 janvier 1996) », *Les petites affiches*, n° 34, 18 mars 1996. P. 4.

¹⁹⁴ N LABOUX., *La notion du médicament*, *op. cit.*, P. 97.

¹⁹⁵ C.J.C.E, 15 novembre 2007, *Commission des Communautés européennes contre République fédérale d'Allemagne*, affaire C-319/05. Consulté sur lamyline.fr

a poursuivi cet État membre devant la cour de justice pour manquement à ses obligations en matière de libre circulation des produits sur le marché intérieur. La cour a estimé tout d'abord que le produit en question n'était pas un médicament par présentation. Elle a ensuite essayé de déterminer si le produit pouvait être considéré comme un médicament par fonction. A ce titre, l'Allemagne justifie la qualification du produit litigieux de médicament par fonction en invoquant essentiellement la teneur du produit en Allicine, son **effet** sur la pression sanguine et le taux de lipides, sa forme de gélule ainsi que les risques liés à son ingestion¹⁹⁶. Sur ce point la cour précise que le produit en question « *n'a pas d'effet significatif sur le métabolisme et ne saurait, dès lors, être qualifié de produit capable de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques [...]* »¹⁹⁷. Par ailleurs, elle souligne que les risques éventuels « *découlent de l'absorption de l'ail en général et non pas spécifiquement de l'ingestion de la préparation litigieuse* »¹⁹⁸. A partir de ces constats, la cour écarte la qualification de médicament par fonction¹⁹⁹.

En 2009, dans une autre affaire, la CJUE considère que la qualification de médicament « par fonction » fait appel, à titre principal, à un critère objectif, les propriétés pharmacologiques en l'état de connaissances scientifiques, et, à titre subsidiaire, à des critères « subjectifs » comme les risques liés à l'utilisation, la connaissance des utilisateurs, les modalités d'emploi²⁰⁰. Nous retiendrons *in fine* un rebondissement de la jurisprudence relatif au critère de la preuve scientifique comme élément de la définition du médicament par fonction ; cette position implique naturellement un élargissement de la notion du médicament.

4. L'exigence de l'effet bénéfique comme nouveau critère

La cour de justice de la communauté européenne a récemment ajouté une nouvelle exigence dans un arrêt de 2014²⁰¹, il s'agit de l'effet bénéfique. En l'espèce, le produit litigieux était une composition à base d'herbes aromatiques et de cannabinoïdes de synthèse²⁰². Il était

¹⁹⁶ Considérant 56 de C.J.C.E, 15 novembre 2007, *Commission des Communautés européennes contre République fédérale d'Allemagne*, affaire C-319/05. Consulté sur lamyline.fr ; Voyez également : Lamy Dehove, doctrine 276-23 Compléments alimentaires, aliments et médicaments : jurisprudence européenne. Consulté sur lamyline.fr

¹⁹⁷ Attendu 68 de CJCE, affaire C-319/05 du 15 novembre 2007.

¹⁹⁸ Attendu 69 de CJCE, affaire C-319/05 *op. cit.*

¹⁹⁹ *Idem.*, Point 78.

²⁰⁰ C.J.C.E, 15 janv. 2009, *Hecht-Pharma GmbH c/ Staatliches Gewerbeaufsichtsamt Lüneburg*, affaire C-140/07. JO n° C 55, 7 mars, p. 2 ; RDSS 2009. 370, obs. J. PEIGNE ; RTD eur. 2010, chron. A.-L. Sibony et A. Defosse. ; Voyez également : F MEGERLIN., E FOUASSIER., « Le juge européen et la notion de médicament : la subsidiarité et la civilisation en question », *études et commentaires / Chronique, Recueil Dalloz* n° 1, 8 janvier 2015. P.23.

²⁰¹ C.J.C.E, 10 juillet 2014, *Markus D. et G*, affaire C-358/13, D. 2014. 1550.

²⁰² C.J.C.E, 10 juillet 2014, *Markus D. et G*, *op. cit.*

présenté sous forme de sachets portant la mention de désodorisant non-destiné à la consommation²⁰³. Toutefois, les clients les utilisaient comme substituts à la marijuana (stupéfiant également appelé cannabis). La consommation de ces cannabinoïdes de synthèse entraînait en général un état d'ébriété pouvant aller de l'exaltation aux hallucinations. Elle pouvait également entraîner des nausées, d'importants vomissements, des phénomènes de tachycardie et de désorientation, des délires, voire des arrêts cardio-circulatoires²⁰⁴.

En dépit de cela, la CJCE refuse le statut de médicament par fonction au produit litigieux. Elle considère que la modification des fonctions physiologiques doit nécessairement procurer des « *effets bénéfiques, immédiats ou médiats, sur la santé humaine* »²⁰⁵, ce qui n'est pas le cas des cannabinoïdes de synthèse²⁰⁶. Selon nous, l'exigence de l'effet bénéfique pour qualifier un produit de médicament est une exigence utopique. En effet, en réalité, l'ensemble des effets bénéfiques liés à la prise d'un médicament n'interdit pas de penser que le médicament peut être aussi l'objet de perceptions négatives ou un objet à risques.

²⁰³ C.J.C.E, 10 juillet 2014, *Markus D. et G, op. cit.*, Point 11.

²⁰⁴ *Ibid.*, Point 13.

²⁰⁵ *Ibid.*, Point 34 et 38.

²⁰⁶ F MEGERLIN., E FOUASSIER., « Le juge européen et la notion de médicament : la subsidiarité et la civilisation en question », *op. cit.*, P. 26.

Section 2 - L'ambivalence scientifique de la notion du médicament

Il existe des risques autour du médicament²⁰⁷ qui se manifestent par leurs effets secondaires, leurs toxicités, leurs interactions, etc. Ces risques ne se limitent pas aux effets sur le consommateur en provoquant un risque individuel (**paragraphe1**). Ils peuvent éventuellement provoquer des effets néfastes sur l'entourage du consommateur et prendre ainsi une dimension plus large²⁰⁸, celle du risque collectif environnemental (**paragraphe2**).

Paragraphe1- Le risque individuel à la consommation du médicament

L'étude du risque individuel lié à la prise d'un médicament est connue en science médicale sous le terme de « *pathologie iatrogène* ». La pathologie iatrogène médicamenteuse est un terme d'origine grecque défini dans la petite encyclopédie critique des médicaments comme étant « *toutes les conséquences indésirables ou négatives liées à la prise des médicaments, qu'elles soient ou non liées à une erreur médicale* »²⁰⁹. Elle est aussi définie comme « *l'ensemble des conséquences néfastes pour la santé, potentielles ou avérées, des médicaments, prescrits, délivrés sans prescription ou utilisés en automédication* »²¹⁰.

La pathologie iatrogène englobe ainsi l'ensemble des risques médicamenteux (utilisation incorrecte du médicament) et les risques liés aux effets indésirables du médicament. L'étude de ces risques se fait avant la demande d'autorisation de commercialisation du médicament et se poursuit grâce à un outil de surveillance post-autorisation de commercialisation, la pharmacovigilance. Cet outil de surveillance a pour objectif l'identification, l'évaluation et la surveillance du risque d'effets indésirables résultants de l'utilisation du médicament²¹¹. Elle constitue une étude essentielle après la mise sur le marché du médicament puisque le médicament peut révéler après sa commercialisation des effets indésirables qui étaient

²⁰⁷ Sur la notion du risque médicamenteux voyez : M AULOIS-GRIOT., C MAURAIN., « Du droit des médicaments au droit des produits de santé », Petites affiches, 01 septembre 2006 n° 175, P. 4. B FAURAN, « précaution prévention et gestion des risques dans le domaine des médicaments : la nécessité d'une application rationalisée », *Revue droit social et sanitaire*, n°6, 2010.

²⁰⁸ Voyez en ce sens : E CADEAU., *Le médicament en droit public*, *op. cit.*, P. 35. Voyez également : M AULOIS-GRIOT., C MAURAIN., « Du droit des médicaments au droit des produits de santé », *Les Petites affiches*, 01 septembre 2006 n° 175, P. 4.

²⁰⁹ C BERAUD, petite encyclopédie critique du médicament, édition de l'Atelier, collection Horizon, 2002. P 21. N HAOULIA., *L'influence du droit de la santé sur le marché de la consommation*, Presses Universitaires d'Aix Marseille, 2013. P 66.

²¹⁰ Lamy droit de la santé, Lutte contre l'iatrogénie médicamenteuse, étude 447-21.

²¹¹ J-L MONTASTRUC et al., « La pharmacovigilance et l'évaluation du risque médicamenteux : intérêt, fonctionnement et méthodes », *Revue du Rhumatisme*, n° 73, 2006. P 1022.

méconnus auparavant. Ce système de gestion des risques médicamenteux est fondé sur le principe de prévention et au moins partiellement sur le principe de précaution²¹².

Cette démarche de pharmacovigilance est régie par la réglementation, tant au niveau national qu'au niveau européen. Son système juridique a été rénové et renforcé récemment suite au scandale sanitaire du *Médiator*²¹³ qui a créé un climat suspicieux autour du système juridique de la vigilance²¹⁴. Dans la suite de ce travail, nous tâcherons de nous intéresser à l'évolution de l'encadrement juridique de la pharmacovigilance en Europe et à son renforcement (A) ; nous analyserons dans un second temps le renouveau de ce système en France (B).

A. Une gestion du risque individuel renforcée au niveau européen

Les débuts de l'organisation de la pharmacovigilance sur le plan européen remontent à l'instauration de la directive 75/319/CEE²¹⁵ qui prévoyait l'obligation de mettre en œuvre des systèmes nationaux de pharmacovigilance dans chaque Etat membre. La pharmacovigilance a produit des améliorations importantes suite à la directive de 2001/83/CEE²¹⁶, modifiée par le règlement CE n° 726/2004²¹⁷. Cette directive imposait de surveiller et améliorer la sécurité de tous les médicaments autorisés sur le territoire européen. De même, le règlement n°540/95/CE²¹⁸ contribuait à cette évolution par l'établissement de modalités de

²¹² Le principe de prévention c'est la prise de mesures pour faire face à un risque avéré et mesurable alors que le principe de précaution est mis en jeu lorsque le risque est incertain, potentiel, hypothétique. La précaution étant la prise en compte d'un risque incertain. B FAURAN explique que le principe de précaution peut parfois poser des difficultés aux industriels pharmaceutiques par rapport au besoin de trouver en permanence des nouvelles thérapeutiques pour faire face aux problèmes de santé. À ce titre l'industriel doit trouver l'équilibre entre la prise de risque et le principe de précaution. Voyez : B FAURAN, « précaution prévention et gestion des risques dans le domaine des médicaments : la nécessité d'une application rationalisée », *op. cit.*, P. 1114. Voyez notamment : E BROSSET., « Le juge de l'Union et le principe de précaution : état des lieux », RTD Eur. 2015 p.737. (Document numérique consulté sur Dalloz.fr)

²¹³ Pour des détails sur l'affaire du médiateur voyez par exemple : FRACHON I., *Médiator 150 mg, combien de morts ?* Éditions dialogues, 2010. V. MORELLE A., PADIS M-O., « Médiator : l'histoire d'une seconde défaite de la santé publique. À propos du rapport de l'Igas », *Esprit*, n° 5, mai 2011. pp. 71-79.

²¹⁴ P PAUBEL., « La pharmacovigilance », dans A LAUDE., P PAUBEL., J PEIGNE., *Le droit des produits de santé après la loi du 29 décembre 2011*, édition de la santé, 2012. P. 181.

²¹⁵ Directive 75/319/CEE du conseil du 20 mai 1975 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques, JO L 147 du 09/06/1975.

²¹⁶ Directive 2001/83/CE du parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, JO L311 du 28 novembre 2001.

²¹⁷ Règlement CE n° 726/2004 du parlement européen et du conseil du 31 mars 2004 établissant les procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments qui s'applique aux médicaments autorisés par la commission conformément à la procédure prévue par ce règlement appelée « procédures centralisée » JO L136 du 30 avril 2004.

²¹⁸ Règlement n° 540/95 CE du 10 mars 1995 établissant les modalités de communication des présomptions d'effets indésirables inattendus sans gravité qu'ils surviennent dans la Communauté ou dans un pays tiers, concernant les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire autorisés conformément aux dispositions du règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil. JO n° L 55 du 11/ 03/ 1995.

communication des effets indésirables inattendus, non graves, survenant dans l'Union Européenne, pour les médicaments ayant une AMM centralisée. Le règlement s'applique également aux médicaments hors Union Européenne.

Pour autant, cette réglementation n'était pas suffisante pour garantir le bon fonctionnement du système de pharmacovigilance. Les textes ont donc été modifiés par le règlement n° 1235/2010²¹⁹ et la directive 2010/84/UE²²⁰. Cette nouvelle directive vise à renforcer le système de pharmacovigilance pour assurer une meilleure protection de la santé publique et a pour but de rationaliser les procédures communes au sein de l'Union Européenne²²¹. Nous en relevons les points forts à savoir l'élargissement du contexte des effets indésirables (1), le renforcement du rôle des autorités compétentes en matière de surveillance des médicaments (2) et la consolidation et la simplification des procédures de signalement des risques (3).

1. Un élargissement du contexte des effets indésirables

La nouvelle directive a tout d'abord élargi la définition de l'effet indésirable²²² en le considérant comme « *une réaction nocive et non voulue à un médicament*²²³ ». L'effet indésirable s'étend désormais à toutes les réactions nocives et non voulues résultant de l'utilisation d'un médicament aux posologies normales, mais également toutes les situations d'utilisation non conformes à l'autorisation de mise sur le marché du médicament, y compris les mésusages, abus, erreur d'administration, surdosage, etc.²²⁴

2. Le renforcement des rôles relatifs aux autorités compétentes

Les modifications apportées à cette nouvelle directive ont permis de clarifier et renforcer la coordination entre l'agence européenne des médicaments et les Etats membres sur le système de la surveillance des effets post-AMM. L'agence européenne des médicaments

²¹⁹ Règlement UE n° 1235/2010 du parlement européen et du conseil du 15 décembre 2010 modifiant en ce qui concerne la pharmacovigilance des médicaments à usage humain le règlement CE n° 726/2004 établissant les procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments. Le règlement CE n° 1394/2007 concernant les médicaments à usage thérapeutique innovante, JOUE L 348 du 31/12/2010.

²²⁰ Directive 2010/84/UE du parlement européen et du conseil du 15 novembre 2010 modifiant en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, JOUE L 348 du 31/12/2010.

²²¹ Voyez par exemple : N DE GROVE-VALDEYRON., *Droit européen de la santé*, op. cit., P. 196 et s.

²²² P PAUBEL., « La pharmacovigilance », op. cit., P. 184.

²²³ Art. 1 point 11 de la directive 2001/83/CE modifié par l'art 1 de la directive 2010/84/UE.

²²⁴ Considérant 5 de la directive 2010/84/UE.

assure la gestion d'un réseau de données de pharmacovigilance, la communication et l'information relatives aux problèmes de santé étant apparus lors de la surveillance. La directive avait également déterminé clairement les obligations des Etats membres. En effet, chaque Etat membre doit détenir un site web permettant d'émettre ou de recueillir des avis de la part des titulaires d'autorisation de mise sur le marché²²⁵. L'Etat doit également recueillir les informations nécessaires pour la surveillance des médicaments et l'évaluation scientifique des actions possibles de réduction ou de prévention des risques²²⁶. Il lui incombe de surveiller les résultats des mesures de réduction des risques prévus dans le plan de gestion des risques, d'évaluer les mises à jour du système de gestion des risques, de surveiller les informations consignées dans la base Eudravigilance²²⁷ en vue de déterminer si de nouveaux risques sont apparus, si les risques existants ont changé et encore si ces risques ont une incidence sur le rapport bénéfice/risque des médicaments²²⁸.

3. Consolidation des procédures de notifications et le signalement

Les titulaires du médicament doivent signaler tout effet indésirable survenu lors la commercialisation du médicament²²⁹. Pour ce faire, ils ont l'obligation de mettre en œuvre un système de surveillance des médicaments pour identifier de nouveaux risques, un éventuel changement de risques ou encore une modification du rapport bénéfice/risque²³⁰. Les titulaires évaluent les résultats des mesures de réduction des risques prévues dans le cadre d'un plan de gestion des risques (PGR)²³¹.

Ce plan a pour finalité d'identifier, décrire, prévoir ou réduire au minimum les risques liés à un médicament. Pour réaliser ce plan de gestion des risques, le titulaire doit collaborer de façon permanente et continue avec un spécialiste qualifié de responsable en matière de pharmacovigilance²³². Ce responsable doit résider sur le territoire européen et son nom doit être

²²⁵ N DE GROVE-VALDEYRON., *Droit européen de la santé, op. cit.*, P. 196.

²²⁶ Directive 2010/84/UE article 101.

²²⁷ La base de données de l'union européenne en matière de pharmacovigilance, destinée à centraliser toutes les notifications concernant les médicaments autorisés dans l'Union européenne. Voici le lien vers la base de données : <http://www.ema.europa.eu/ema>

²²⁸ Directive 2010/84/UE, section 3 article 107 nonies 1.

²²⁹ N DE GROVE-VALDEYRON., *Droit européen de la santé, op. cit.*, P. 196.

²³⁰ Directive 2010/84/UE, article 104 paragraphe 3 e.

²³¹ *Ibid.*, article 104 paragraphe 3 c.

²³² *Ibid.*, article 104 paragraphe 3 a.

communiqué à l'autorité compétente²³³. Une fois l'effet indésirable détecté ou signalé, le titulaire transmet l'information par voie électronique sur la base de données *Eudravigilance*.

Concernant le cercle des « notificateurs », il est à noter que la nouvelle directive élargit leur champ et permet aujourd'hui aux patients de signaler tout effet indésirable suspecté lors de la prise du médicament. Le signalement peut se faire auprès des autorités sanitaires compétentes, sans recourir obligatoirement à un professionnel de santé comme c'était le cas auparavant²³⁴.

Dans le même cadre de notifications, la directive prévoit également une *procédure d'urgence* à appliquer pour une évaluation rapide d'inquiétudes résultantes de l'évaluation de données issues de la pharmacovigilance. La procédure peut aboutir à des recommandations communes à tous les Etats membres. Ainsi, l'Etat membre ou la commission peuvent refuser le renouvellement de l'AMM, estimer qu'il est nécessaire de modifier le dosage, ou peuvent aussi aller jusqu'à retirer de l'AMM du médicament.

Concernant le déroulement de la procédure, l'agence vérifie si le principe actif du médicament est commun à d'autres médicaments, si d'autres médicaments appartiennent à la même classe thérapeutique, et si une procédure d'urgence est nécessaire pour protéger la santé publique. L'affaire Diane 35²³⁵ illustre clairement l'application de la procédure d'urgence. Dans les faits, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a engagé une procédure de suspension du médicament Diane 35 et de ses génériques en se basant sur un rapport bénéfices/risques défavorable dans le traitement de l'acné²³⁶. L'efficacité du médicament en tant que contraceptif n'a également pas été démontrée par des études cliniques appropriées. Cette décision a été transmise à l'EMA.

Un an plus tard, la commission constatait un certain nombre de lacunes auxquelles il fallait remédier, surtout après l'affaire *Médiator*²³⁷ poussant le législateur européen à améliorer la pharmacovigilance dans certains domaines. Le législateur avait donc estimé encore une fois nécessaire de modifier la directive de 2010 et son règlement. Ainsi, le 25 octobre 2012, l'Union

²³³ Directive 2010/84/UE, article 104 paragraphe 3 e.

²³⁴ Art.102 de la directive 2001/83/CE modifiée par la directive 2010/84/UE.

²³⁵ Il S'agit d'un médicament pour le traitement oestroprogestatif contre l'acné détourné comme contraceptif.

²³⁶ N DE GROVE-VALDEYRON., *Droit européen de la santé, op. cit.*, P. 198.

²³⁷ Sur l'affaire Médiator Voyez par exemple : J PEIGNE., « De la loi du 4 janvier1993 à la loi du 29 décembre 2011 : de l'affaire du sang à l'affaire Médiator », dans A LAUDE., P PAUBEL, J PEIGNE., *Le droit des produits de santé après la loi du 29 décembre 2011*, édition de la santé, 2012. P. 15.

Européenne adopte une directive 2012/26/UE²³⁸ et le règlement 1027/2012 (UE)²³⁹ visant à consolider une nouvelle fois le dispositif existant et à garantir une transparence et une efficacité accrue de la pharmacovigilance.

Le nouveau dispositif oblige le titulaire de l'AMM à informer les autorités compétentes et l'agence européenne des médicaments des raisons l'amenant à retirer un médicament, à interrompre sa mise sur le marché, à demander le retrait ou le non renouvellement d'une AMM. Toute signalisation par le titulaire du médicament doit être notifiée²⁴⁰.

B. Le renouveau de la pharmacovigilance en France

Le système français de pharmacovigilance a connu des évolutions successives suite au renforcement continu de ses dispositions²⁴¹. La dernière modification du système de pharmacovigilance remonte à l'année 2011, par la loi n° 2011/2012 du 29 décembre 2011²⁴². Cette loi est relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé ; c'est également une transposition textuelle de la directive 2010/84/UE du parlement européen et du conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Cette dernière réforme a sensiblement renforcé le système français de pharmacovigilance²⁴³.

Nous exposons les principales réformes à savoir l'élargissement du contexte de pharmacovigilance (1), la simplification des procédures de notification des risques au niveau national (2) et le renforcement des pouvoirs de sanction (3).

²³⁸ Directive 2012/26/UE du parlement européen et du conseil du 25 octobre 2012 modifiant la directive 2001/83/CE en ce qui concerne la pharmacovigilance, JOUE L 299/1 du 27.10.2012.

²³⁹ Règlement (UE) n° 1027/2012 du parlement européen et du conseil du 25 octobre 2012 modifiant le règlement (CE) no 726/2004 en ce qui concerne la pharmacovigilance, JOUE L 316/38 du 14.11.2012.

²⁴⁰ N DE GROVE-VALDEYRON., *Droit européen de la santé*, op. cit., P. 196.

²⁴¹ Pour information, le système de la pharmacovigilance a été institué dans les années 70 par Arrêté du 2 décembre 1976 (JORF du 19 décembre 1976 page 7319). Il avait pour objet de centraliser les informations relatives aux effets inattendus ou indésirables pour rendre par la suite des décisions telle que la suspension, le retrait ou la modification des conditions de l'autorisation.

²⁴² Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. JORF n°0302 du 30 décembre 2011 page 22667.

²⁴³ La pharmacovigilance est aujourd'hui intégrée dans la partie législative du code de la santé publique, de l'article L.5121-22 à L.5121-26.

1. Un contexte étendu de pharmacovigilance

Précédemment, la pharmacovigilance était définie à l'article R.5121-150 du code de la santé publique, « *la pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain [...]* ». Après la transposition de la directive européenne, le contexte de pharmacovigilance a subi un élargissement dans son contenu²⁴⁴. Cette nouvelle définition est citée au titre de l'article L.5121-22 du code de la santé publique ; la pharmacovigilance est « *la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation du médicament et des produits mentionnés à l'article L.5121-1* ». La définition actuelle ne se limite donc plus à la surveillance du risque d'effets indésirables, mais vise également à évaluer, prévenir et gérer les risques de ces effets.

2. La simplification des procédures de signalement

Auparavant, la pharmacovigilance relevait de la compétence de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Désormais elle relève de la compétence de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM)²⁴⁵. Concernant les modalités de signalement, les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) assurent le recueil des alertes d'effets indésirables²⁴⁶, le développement des études et enquêtes de pharmacovigilance et l'information en matière de médicament²⁴⁷. Ces travaux du comité régional seront soumis à la commission nationale de pharmacovigilance²⁴⁸ qui devait auparavant les assurer au directeur de l'AFSSAPS²⁴⁹. Aujourd'hui, les travaux sont signalés à l'ANSM²⁵⁰ afin de décider de l'arrêt ou de la poursuite de la commercialisation, de la restriction des indications des médicaments et l'information sur les effets indésirables sur la notice²⁵¹.

²⁴⁴ P PAUBEL., « La pharmacovigilance », *op. cit.*, P.191.

²⁴⁵ Décret n° 2012-597 du 27 avril 2012 relatif à l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. JORF n°0102 du 29 avril 2012 page 7653.

²⁴⁶ N HAOULIA., *L'influence du droit de la santé sur le marché de la consommation*, *op. cit.*, P. 231.

²⁴⁷ P PAUBEL., « La pharmacovigilance », *op. cit.*, P.195.

²⁴⁸ Elle se compose essentiellement de pharmacologues, des représentants des autorités sanitaires et sociales, pharmaciens hospitaliers et libéraux, de médecins et de représentant de l'industrie pharmaceutique.

²⁴⁹ Article R. 5144-20 du Code de la santé publique devenu l'article R. 5121-170 depuis le décret n° 2004-802 du 29 juillet 2004.

²⁵⁰ Depuis l'adoption de la loi n° 2011/2012 du 29 décembre 2012 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, l'Afssaps a été suspendue et remplacée par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

²⁵¹ J-L MONTASTRUC A et al., « La pharmacovigilance et l'évaluation du risque médicamenteux : intérêt, fonctionnement et méthodes », *Revue du Rhumatisme*, n° 73, 2006. P 1022.

A titre d'exemple la *Cerivastaline* a été retirée du marché en 2001 car le laboratoire concerné avait transmis la quasi-totalité des effets indésirables graves dont il avait eu connaissance à l'AFSSAPS²⁵².

Enfin, les patients peuvent désormais signaler directement tous les effets indésirables du médicament. Cependant, contrairement aux professionnels de santé et aux industriels pharmaceutiques, il ne s'agit pas d'une obligation mais d'une simple possibilité²⁵³.

3. Le renforcement des pouvoirs de sanction

Les pouvoirs de sanction de l'ANSM sont considérablement renforcés en cas de manquement aux obligations des exploitants et titulaires d'AMM²⁵⁴. Des sanctions financières et pénales sont prévues à cet effet. Les premières sont citées à l'article L.5421-8 du code de la santé publique qui détermine la liste des manquements²⁵⁵ tel que le fait d'ignorer la mise en

²⁵² O LANTRÈS., « Les acteurs pharmaceutiques face au principe de précaution », *Les Petites affiches*, n° 211, 21 octobre 2004. P. 3.

²⁵³ N HAOULIA., *L'influence du droit de la santé sur le marché de la consommation*, op. cit., P. 232.

²⁵⁴ P PAUBEL., « La pharmacovigilance », dans A LAUDE., P PAUBEL, J PEIGNE., *Le droit des produits de santé après la loi du 29 décembre 2011*, édition de la santé, 2012. P. 181.

²⁵⁵ Art. L.5421-8 du code de la santé publique : « Constitue un manquement soumis à une sanction financière :

1° Le fait pour toute personne exploitant un médicament ou produit mentionnés à l'article L. 5121-1 ou pour tout titulaire de l'autorisation prévue à l'article L. 4211-6 de méconnaître l'obligation de mise en œuvre d'un système de pharmacovigilance, de gestion du dossier permanent du système de pharmacovigilance et de réalisation d'audits périodiques ;

2° Le fait pour toute personne exploitant un médicament ou produit mentionnés à l'article L. 5121-1 ou pour tout titulaire de l'autorisation prévue à l'article L. 4211-6 ayant eu connaissance d'un effet indésirable suspecté de s'abstenir de le signaler aux autorités ou aux organismes compétents selon les modalités définies par voie réglementaire ;

3° Le fait pour toute personne exploitant un médicament ou produit mentionnés à l'article L. 5121-1 ou pour tout titulaire de l'autorisation prévue à l'article L. 4211-6 de méconnaître, en matière de pharmacovigilance, l'obligation de transmission du rapport périodique actualisé de sécurité ou de maintien en continu de la présence d'une personne responsable ;

4° Le fait pour le demandeur d'une autorisation de mise sur le marché de ne pas transmettre dans les délais requis le résultat des études mentionnées au premier alinéa de l'article L. 5121-8 ;

5° Le fait pour le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de ne pas transmettre dans les délais requis le résultat des études mentionnées à l'article L. 5121-8-1. Lorsque ce manquement est également susceptible de faire l'objet d'une pénalité financière au titre du 4° bis de l'article L. 162-17-4 du code de la sécurité sociale, les pénalités peuvent se cumuler dans la limite du montant le plus élevé de l'une des sanctions encourues ;

6° Le fait de ne pas respecter les règles de bonnes pratiques définies dans le cadre des décisions ou arrêtés pris en application de l'article L. 5121-5, à l'exclusion des bonnes pratiques de dispensation par voie électronique ;

7° Le fait pour toute personne de ne pas transmettre à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé dans les délais impartis les informations mentionnées au V de l'article L. 5121-12 ;

8° Le fait pour une entreprise de ne pas respecter les obligations prévues au second alinéa de l'article L. 5121-14-3 lorsqu'aucune convention entre le Comité économique des produits de santé et l'entreprise n'a été conclue en application de l'article L. 162-17-4-1 du code de la sécurité sociale ;

9° Le fait pour le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de ne pas respecter l'obligation d'information motivée de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé prévue à l'article L. 5121-9-4 ;

10° Le fait pour toute personne assurant la fabrication, l'exploitation, l'importation, l'exportation ou la distribution en gros de médicaments dérivés du sang, de ne pas enregistrer les données permettant d'en assurer le suivi en application du 14° de l'article L. 5121-20 ;

place d'un système de pharmacovigilance, d'omettre de notifier des effets indésirables à l'ANSM, de ne pas communiquer un arrêt de commercialisation, une interdiction ou une restriction imposée par les autorités compétentes de tout pays dans lequel le médicament est mis sur le marché²⁵⁶.

Il est important de noter ici qu'il existe une autre démarche qui étudie les risques relatifs aux médicaments avant même leur commercialisation. Cette étude doit être présentée par le laboratoire producteur du médicament dans le cadre du dossier de demande d'AMM (cf. seconde Partie- titre premier).

Malgré les avancées du système de surveillance des risques causés par l'utilisation des médicaments, ce dispositif ne recueille pas les risques collectifs que peuvent engendrer les médicaments à usage humain. Il se limite à la gestion des risques individuels et n'envisage en aucun cas le risque collectif lié à la dissémination du médicament dans l'environnement qui lui-même engendre des risques sur la santé de la population.

Paragraphe 2 - Le risque collectif lié à la dissémination du médicament

Le deuxième type de risque médicamenteux concerne les risques de contamination collective par les médicaments. Ils peuvent se produire suite à une situation créée par l'action de l'homme, de l'animal ou par la nature elle-même qui engendre des risques de contamination collective avec une longue latence sérielle²⁵⁷. Précisons ici que contrairement à la réglementation des médicaments à usage humain, la réglementation des médicaments à usage vétérinaire prend en compte le risque collectif. La gestion de ce risque est prévue au titre de la régulation des AMM de médicaments vétérinaires²⁵⁸, du dispositif de la pharmacovigilance

11° Le fait pour une entreprise de ne pas communiquer une interdiction ou une restriction imposée par les autorités compétentes de tout pays dans lequel le médicament ou produit de santé est mis sur le marché ainsi que toute information nouvelle de nature à influencer l'évaluation des bénéfices et des risques du médicament ou du produit concerné en application de l'article L. 5121-9-2 ou de ne pas transmettre dans les délais requis les données demandées par l'agence en application de l'article L. 5121-9-3 ;

12° Le fait de méconnaître les obligations relatives à l'étiquetage, la notice et la dénomination des médicaments et produits ».

²⁵⁶ P PAUBEL., « La pharmacovigilance », *op. cit.*, P.201. Voyez également : P PAUBEL., « Vigilance des produits de santé », dans A LECA, *Les catastrophes sanitaires*, les études hospitalières, 2013. P. 268.

²⁵⁷ E CADEAU., *Le médicament en droit public*, *op. cit.*, P. 35. Voyez également : M AULOIS-GRIOT., C MAURAIN., « Du droit des médicaments au droit des produits de santé », *Petites affiches*, 01 septembre 2006 n° 175, P. 4.

²⁵⁸ Il s'agit ici de l'étude de l'impact environnemental du médicament. Ce point sera abordé en détail au chapitre premier de la seconde partie de la thèse.

vétérinaire et de surveillance des résidus médicamenteux dans l'alimentation humaine d'origine animale.

Le risque de contamination médicamenteuse exogène comprend le risque de transfert des molécules médicamenteuses dans la chaîne alimentaire²⁵⁹. L'utilisation des médicaments dans le secteur de l'élevage aquacole ou d'animaux terrestres illustre clairement la problématique de contamination des denrées alimentaires d'origine animale par les médicaments consommés. En effet, des utilisations continues et intensives de médicaments sont prévues durant la période d'élevage, dans un but purement économique²⁶⁰. Concrètement, certains éleveurs ont recours à des médicaments pour favoriser la croissance de leur élevage et pour avoir un bon rendement de production²⁶¹. Ces pratiques sont toutefois susceptibles d'affecter la qualité des denrées alimentaires en contaminant l'aliment par le médicament ingéré²⁶². Cela pose par conséquent de sérieux problèmes de santé publique²⁶³. Un dispositif a ainsi été mis en place, dans le but d'appréhender le risque de contamination médicamenteuse dans l'alimentation humaine d'origine animale, en soumettant ces produits à une procédure de fixation des limites maximales de ces résidus²⁶⁴.

La prise de conscience de l'existence d'une contamination des denrées alimentaires d'origine animale par médicaments vétérinaires a suscité la mise en place d'un dispositif

²⁵⁹ Voyez par exemple : L.M. CRAWFORD., « L'impact des résidus sur les denrées alimentaires d'origine animale et sur la santé humaine », *Revue scientifique et technique*, n°4, volume 4, 1985. PP. 687-704. Egalement : V VROMMAN., C RETTIGNER., A HUYGHEBAERT., G MAGHUIN-ROGISTER., P BOSSIER., D DELBARE., K PARMENTIER., J VAN CAMP., W VERBEKE., C VINKX., L PUSSEMIER., « L'aquaculture : production, alimentation et présence de contaminants environnementaux et de résidus de médicaments vétérinaires », *Annales de médecine vétérinaire*, n° 152, 2008. PP. 232 et 233.

²⁶⁰ M-E JOOS., *Résidus de médicaments à usage humain dans l'environnement*, thèse pour l'obtention de diplôme de docteur en pharmacie, faculté de pharmacie de Montpellier, 2010. P. 20.

²⁶¹ Par exemple l'utilisation des antibiotiques à titre préventif ou comme promoteur de croissance. Dans ce sens voyez l'étude intéressante sur les types d'utilisation des antibiotiques en élevage : T ARDOIN SAINT AMAND., *La réglementation européenne face à l'évolution de la société : les exemples des antibiotiques facteurs de croissance et du bien-être animal en production porcine*. Thèse pour obtenir le grade de docteur vétérinaire, Université Paul-Sabatier de Toulouse, 2004. P. 33 et 34.

²⁶² Les risques associés à l'ingestion des substances médicamenteuses dans les denrées alimentaires sont divers en fonction de la molécule concernée et non négligeables : cancérogènes, mutagènes, allergiques etc. Voyez : LAMBERT P., *Le médicament vétérinaire en France : une analyse du décret n°2007/596 du 24 avril 2007 relatif à la prescription et à la délivrance du médicament vétérinaire*, thèse pour l'obtention de diplôme de Docteur d'Etat en pharmacie, université de Lille 2, 2010. P. 18.

²⁶³ Voyez : E CADEAU., « L'application du droit des médicaments vétérinaires au secteur aquacole : une logique sanitaire à l'épreuve d'un micro-marché », dans PETIT J (dir.), *Environnement et aquaculture, tome II aspect juridique et réglementaire*, INRA Paris, 2000. P. 214. V. S GHADIR., *La sécurité alimentaire des résidus de médicaments vétérinaires en France et en Europe*, thèse pour l'obtention de grade de docteur en pharmacie, Université Paris Sud 11, faculté de pharmacie de Chatenay Malabry, 2010. P. 13.

²⁶⁴ J-M AUBY., « la légitimité de l'intervention publique dans le domaine de la santé », *AJDA*, 20 septembre, 1995. P. 589.

régissant ce genre de contamination. Au départ, les directives 81/851/CEE²⁶⁵ et 81/852/CEE²⁶⁶ considéraient que les produits obtenus à partir d'animaux traités ne devaient pas contenir de résidus médicamenteux car cela constituait un risque pour la santé des consommateurs. Face à une non application de cette directive, et pour qu'elle ne constitue pas un frein au principe de libre circulation des marchandises, la communauté européenne a décidé de soumettre les médicaments à usage vétérinaire à une procédure commune de fixation des limites maximales de résidus dans les denrées d'origine animale²⁶⁷. Ce dispositif fixe une limite maximale de résidus acceptable pour chaque molécule médicamenteuse, une quantité de résidus n'entraînant pas d'incidence sur la santé des consommateurs de denrées d'élevage. Ces limites sont communes dans toute l'Union Européenne. Le vétérinaire doit donc aviser l'éleveur des limites maximales autorisées dans ces aliments et indiquer le temps d'attente²⁶⁸ entre l'administration du médicament et l'abattage de l'animal.

La fixation des limites maximales de résidus repose sur deux séries d'éléments. La première concerne « *le type et la qualité de résidus considérés comme ne présentant pas de risque d'ordre toxicologique pour la santé humaine, tels qu'exprimés par la dose journalière administrée (DJA), ou sur la base d'une DJA temporaire utilisant un facteur de sécurité additionnel. Elle tient compte également d'autres risques concernant la santé publique ainsi que des aspects de technologie alimentaire* »²⁶⁹. La seconde prend en considération « *les résidus que l'on trouve dans les aliments d'origine végétale et/ ou qui proviennent de l'environnement* ». Notons que plusieurs règlements ultérieurs modifiant le règlement 2377/90 ont fait évoluer les listes communautaires des substances concernées ; cette liste est en évolution constante et fonction de l'état des connaissances scientifiques.

Ce dispositif présente quelques limites²⁷⁰. A titre d'exemple, J. Petit estime dans son ouvrage *environnement et aquaculture*²⁷¹ que lorsqu'il s'agit des poissons, les études ne doivent

²⁶⁵ Directive 81/851/CEE du Conseil, du 28 septembre 1981, concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux médicaments vétérinaires. JOCE L317 du 6 novembre 1981 page 1.

²⁶⁶ Directive 81/852/CEE du Conseil, du 28 septembre 1981, relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments vétérinaires. JOCE L317 du 6 novembre 1981 page 16.

²⁶⁷ Ce dispositif est régi par Règlement CEE n° 2377/90 du conseil du 26 juin 1990 établissant une procédure communautaire pour la fixation des limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale. JO L 224 du 18.8.1990, p. 1. Actuellement modifié.

²⁶⁸ Le temps d'attente est le délai à observer entre la dernière administration du médicament à l'animal et l'obtention des denrées alimentaires provenant de l'animal traité, le but étant d'assurer que la denrée ne contienne pas de résidus à des quantités supérieures aux limites maximales établies.

²⁶⁹ Règlement n° 2377/90/CEE du 26 juin 1990, art premier 1, b, al.2.

²⁷⁰ Nous avons mis en exergue cet aspect au titre 1 chapitre 2 de la seconde partie de la thèse.

²⁷¹ J PETIT (dir.), *Environnement et aquaculture*, tome II aspect juridique et réglementaire, INRA Paris, 2000.

pas être traitées de la même façon que pour les mammifères ou les oiseaux²⁷². Son opinion est basée sur l'étude de F. ESNAULT²⁷³ selon laquelle « *la différence essentielle réside dans le fait que ces vertébrés inférieurs sont, d'un point de vue physiologique, étroitement dépendants du milieu dans lequel ils vivent, et en particulier de ses caractéristiques physico-chimiques* ». Ce même auteur poursuit en disant que « *quel que soit le mode d'administration du médicament par voie orale ou par balnéation, les effets sur l'environnement doivent être considérés avec plus de précision que pour d'autres médicaments susceptibles d'être rejetés dans l'environnement* »²⁷⁴. Le risque collectif est donc pris en compte au titre de la réglementation des médicaments vétérinaires. L'appréciation du risque dans le cadre de cette réglementation n'a pas en effet pour seule finalité de protéger l'animal contre les risques sanitaires liés à l'ingestion du médicament, elle doit également protéger la santé publique des risques liés aux résidus médicamenteux dans l'alimentation humaine d'origine animale.

La dimension collective du risque lié à l'utilisation de produit thérapeutique vétérinaire est prise en compte. Pour autant, cela ne veut pas dire que cette gestion soit efficace. En effet, une étude portant sur l'évaluation de l'efficacité de la gestion du risque collectif des médicaments à usage vétérinaire sera développée dans ce travail doctoral. Par ailleurs la question du risque collectif dû aux médicaments n'est pas traitée dans sa globalité au titre de la réglementation des médicaments à usage vétérinaire. Tel est le cas du risque de « l'antibiorésistance » pouvant avoir lieu chez l'être humain par simple ingestion d'un poisson contaminé par des résidus de médicament dans l'eau²⁷⁵. Le facteur d'apparition de ces phénomènes est principalement dû à la contamination environnementale par les molécules médicamenteuses.

²⁷² J PETIT (dir.), *Environnement et aquaculture, op. cit.*, P. 216.

²⁷³ F ESNAULT., *Évaluation de la toxicité d'une formulation de Dichlorvos et de son efficacité dans le traitement des copépodes des salmonidés élevés en mer*, thèse vétérinaire, ENV Nantes, 1992. P.21.

²⁷⁴ J PETIT (dir.), *Environnement et aquaculture, op. cit.*, P. 216.

²⁷⁵ N FORTANE, « Le problème public de l'antibiorésistance en élevage : essai de généalogie et caractérisation », *Questions de communication*, n° 29, 2016. P. 51.

Conclusion du chapitre 1

Le contexte juridique du médicament a connu une évolution importante et progressive grâce à la contribution des jurisprudences françaises et européennes qui ont su lever l'ambiguïté et le doute sur certains produits « frontières ». Ces produits se trouvent au croisement entre les produits cosmétiques et les compléments alimentaires et ont contribué de manière significative à faire évoluer la définition juridique du médicament. La finalité relative à la définition des contours du médicament est d'identifier les substances qui en font partie et qui seront par la suite soumis à un arsenal juridique assurant la sécurité sanitaire spécifique aux médicaments. Ce sont des textes juridiques applicables à toute substance qualifiée de médicament, traitant de la qualité des matières premières de production, de l'évaluation de l'efficacité de la sécurité et de la qualité, de l'autorisation de mise sur le marché, de la détection des risques d'effets indésirables par le système de pharmacovigilance.

En ce qui concerne la gestion juridique des risques liés à l'utilisation du médicament, la réglementation actuelle (des médicaments à usage humain) prévoit uniquement la gestion des risques individuels, le risque collectif n'étant pas pris en compte par cette réglementation de pharmacovigilance. Mais à l'heure actuelle, face à l'émergence de résidus de médicaments dans l'environnement, plusieurs phénomènes à caractère collectif se manifestent ; leurs impacts sont inquiétants. La prise en compte du risque collectif au titre de la réglementation des médicaments à usage vétérinaire n'est pas suffisante ; il serait souhaitable d'inclure la dimension collective dans la gestion juridique des risques relatifs à l'utilisation de médicaments à usage humain. Les conséquences dues à l'utilisation de tous les médicaments (humains ou vétérinaires) peuvent en effet engendrer des effets inquiétants sur l'environnement et sur la santé de la population. Le champ de l'appréhension des risques doit donc être élargi.

Chapitre 2 - Le médicament, substance polluante

Le médicament, depuis toujours en situation monopole pour la prévention et la guérison des maladies, renvoie aujourd'hui à un second paradigme paradoxal ; il peut en effet prendre la forme d'une substance polluante²⁷⁶. A l'heure actuelle, des études scientifiques dénoncent les effets néfastes des médicaments sur l'environnement²⁷⁷. Ces effets se propagent sur tout l'écosystème et se retrouvent dans l'environnement, dans la chaîne alimentaire mais également dans les eaux destinées à la consommation humaine. Ces résultats suscitent des questionnements en termes d'émergence de cette pollution et de rejets. Présentent-ils une réelle menace ?

Aussi, après avoir étudié le contexte de pollution médicamenteuse (**section 1**) nous nous interrogerons dans un second temps sur l'étendue de l'impact généré par cette nouvelle forme de pollution (**section 2**).

Section 1 – L'émergence de la pollution médicamenteuse

Afin de mieux comprendre la nouvelle conception donnée au médicament, il apparaît important d'étudier l'émergence des molécules médicamenteuses dans l'environnement (**paragraphe1**) puis d'identifier les sources de cette contamination (**paragraphe2**).

Paragraphe1 - La dissémination des molécules médicamenteuses dans l'environnement

Les molécules médicamenteuses se propagent dans notre environnement et impactent différents milieux (**B**). Nous exposons ces différents milieux impactés après avoir décrypté la typologie de ces résidus (**A**).

²⁷⁶ On assiste ici à une évolution du droit qui appréhende aujourd'hui le lien entre la protection de la santé et protection de l'environnement. La santé humaine dépend de la qualité de son environnement. Voyez en ce sens : M TORRE-SCHAUB., « Bien-être de l'homme et bien-être de l'environnement : un jeu de miroirs ? dans M TORRE- SCHAUB (dir.), *Le bien-être et le droit*, Publication de la Sorbonne, 2016. PP. 55-74. Voyez également : P STEICHEN., « Le bien-être au cœur du droit à un environnement sain », dans M TORRE- SCHAUB (dir.), *Le bien-être et le droit*, Publication de la Sorbonne, 2016. PP. 41-54.

²⁷⁷ Voyez par exemple : M BACHELOT., *Contamination de moules (mytilus sp.) en milieu marin par des substances pharmaceutiques et produits de soin*, thèse pour l'obtention du grade de docteur en science pharmaceutiques, Université Montpellier 1. P. 232.

A. Définition et typologie des résidus médicamenteux

La recherche distingue principalement deux genres de résidus médicamenteux rejetés dans l'environnement ; le premier concerne les médicaments non-utilisés (1), le second les excréments par l'organisme (humain ou animal) (2).

1. Les médicaments inutilisés

La première voie d'introduction de médicaments dans l'environnement est la dispersion de médicaments inutilisés ou périmés. Selon l'académie française de pharmacie, une partie des médicaments dispensés aux patients reste inutilisée (non-respect du traitement par les malades, conditionnement non adapté au traitement prescrit, décès d'un patient après renouvellement de son traitement, arrêt d'un traitement en raison d'effets indésirables)²⁷⁸. Généralement, les fabricants recommandent aux patients, *via* les notices, de retourner les médicaments inutilisés à la pharmacie. Néanmoins, certains utilisateurs, par ignorance ou facilité, rejettent leurs médicaments dans les déchets ménagers, dans l'évier, ou dans les toilettes.

Ces pratiques incorrectes ont été recensées par plusieurs enquêtes. Une étude réalisée au Royaume-Uni, basée sur une méthode d'entretien avec 392 personnes, a révélé que 63,2 % des personnes interrogées jetaient ses médicaments dans le circuit de déchets ménagers, 21,8 % les retournaient en pharmacie, 11,5% les jetaient dans l'évier ou les toilettes, et 3,5% les enterraient dans leur jardin²⁷⁹. Une autre enquête menée en 2013 aux Etats-Unis corrobore les résultats de l'étude anglaise et révèle que 50% de la population interrogée rejette les médicaments non-utilisés avec les déchets ménagers, 26% d'entre eux le font dans leurs toilettes²⁸⁰. Il convient de signaler ici qu'il est tout à fait légal, aux Etats-Unis, de rejeter les médicaments dans les poubelles, dans la mesure où ces dernières suivront un circuit d'incinération ; car c'est la façon la plus efficace et écologique de traiter le problème²⁸¹.

²⁷⁸ ACADEMIE NATIONALE DE PHARMACIE, *Médicaments et Environnement*, *op. cit.*, P. 20.

²⁷⁹ J BOUND., N VOULVOULIS., «Household Disposal of Pharmaceuticals as a Pathway for Aquatic Contamination in the United Kingdom», *Environmental Health Perspectives*, Vol. 113, N° 12, 2005. P. 303.

²⁸⁰ V ANANDI., P SAKHARKAR., A ZARGARZADEH *and al*, « Taking stock of medication wastage: Unused Medications in US Households», *Research in Social and Administrative Pharmacy*, article validé le 16 October 2014. Publication en ligne sur le site : <http://www.sciencedirect.com>

²⁸¹ K KÜMMERER., «The presence of pharmaceuticals in the environment due to human use present knowledge and future challenges», *Journal of environmental management*, volume 90, June 2009. P 2358.

Toutefois, si les déchets sont mis dans les décharges, ils contribueront de façon disproportionnée à la contamination de l'environnement²⁸².

2. Les résidus de médicaments dans les excréta

Les résidus médicamenteux peuvent prendre la forme d'excréta. Généralement, tous les médicaments consommés sont retrouvés dans les excréta. La science a prouvé en effet que les molécules médicamenteuses consommées y sont retrouvées, à des taux variables, en fonction de la molécule consommée²⁸³. Ces molécules peuvent être présentes dans les excréta soit sous forme native, soit sous forme métabolite ; tout médicament ayant son propre devenir dans l'organisme, suivant la propriété physico-chimique de la substance médicamenteuse.

Généralement, lorsque le médicament à usage humain est administré par voie orale, le tube digestif absorbe une partie du médicament quand l'autre sera éliminée en forme native. L'organisme propage la partie absorbée dans les tissus et organes cibles²⁸⁴. Une fois que le médicament a exercé son effet pharmacologique, il se métabolise pour devenir hydrosoluble et faciliter son élimination²⁸⁵. Néanmoins, certains types de médicaments ne sont pas entièrement métabolisés ; ils sont donc excrétés sous forme native²⁸⁶, sous différentes voies (urines, vomis, transpiration, matières fécales, etc.) et rejoignent le réseau public d'assainissement.

Les excréta des animaux sont aussi concernés. En effet, bien que le système enzymatique des animaux ne soit pas exactement similaire à celui de l'homme, le métabolisme des médicaments suit les mêmes voies qui consistent en une transformation métabolique sous une forme plus hydrosoluble qui conduit à une élimination surtout urinaire pour les mammifères domestiques et d'élevage ainsi qu'à une élimination fécale²⁸⁷.

²⁸² J BOUND., N VOULVOULIS., «Household Disposal of Pharmaceuticals as a Pathway for Aquatic Contamination in the United Kingdom», *op. cit.*, P 302.

²⁸³ *Ibid.*, P 302.

²⁸⁴ N MATER., *Evaluation de l'impact (eco)toxicologique de résidus médicamenteux présents dans les effluents hospitaliers, urbains et dans l'environnement à l'aide d'une batterie de bioessais et de biomarqueurs*, thèse pour l'obtention du grade de docteur en génie chimique, université Toulouse, 2014. P. 15.

²⁸⁵ H CELLE-JEANTON., D SCHEMBERG., N MOHAMMED., F HUNEAU., P BERTRAND. et al, «Evaluation of pharmaceuticals in surface water: Reliability of PECs compared to MECs», *Environment International*, Volume 73, December 2014. P. 13.

²⁸⁶ G MAILLOT., *État des lieux et impacts de la contamination des milieux hydriques par les rejets hospitaliers de médicaments anticancéreux*, thèse pour l'obtention de diplôme d'Etat de docteur en pharmacie, UFR de médecine et de pharmacie de Rouen, 2011. P. 29 et 30.

²⁸⁷ ACADEMIE NATIONALE DE PHARMACIE, *Médicaments et Environnement*, *op. cit.*, P 41.

Ces deux formes de résidus médicamenteux (les résidus de médicaments inutilisés et les résidus dans les excréta humains et animaux) vont s'introduire dans l'environnement suivant différentes modalités.

B. Les milieux impactés

Des données de dissémination de résidus médicamenteux dans l'environnement ont progressivement été publiées, affirmant leur présence dans l'environnement. Cette contamination a été observée dans les eaux de surface (1), les eaux souterraines (2) et le sol (3). Suite à cette alerte lancée par la communauté scientifique, le gouvernement français a lancé des campagnes nationales ayant pour finalité l'étude de la présence de ces résidus dans l'environnement (4).

1. Présence dans les eaux de surface

En Europe, l'étude de A. TERNES menée en Allemagne entre 1995 et 1996 sur **les eaux de surface** est l'une des premières à révéler l'impact des résidus dans les cours d'eau et les rivières. Ainsi, 20 substances pharmaceutiques parmi les 32 recherchés ont pu être détectés à des concentrations de l'ordre du ng/L. L'Institut d'Etudes Géologiques des États-Unis (USGS) a quant à lui effectué des analyses sur 139 cours d'eau dans 30 États entre 1999 et 2000²⁸⁸. L'étude révèle une contamination de la majorité des cours d'eau par une trentaine de médicaments parmi les 50 recherchés.

Une étude réalisée en France par M-J CAPDEVILLE fait le constat de la présence de résidus médicamenteux dans les eaux de surface. Il s'agit plus particulièrement des antibiotiques appartenant aux familles des macrolides (ex. : *clarithromycine*, *érythromycine*), des *fluoroquinolones* (ex. : *ciprofloxacine*, *ofloxacine*) et des *sulfonamides* (ex. : *sulfaméthoxazole* et *triméthoprime*) ainsi que les *béta-bloquants* (ex. : *métoprolol* et *propranolol*) sont les composés qui sont les plus fréquemment détectés dans les eaux de surface²⁸⁹.

²⁸⁸ J-M HAGUENOER., « Les résidus de médicaments présentent-ils un risque pour la santé publique ? », *Santé Publique*, Vol. 22, n° 3. 2010. P. 333.

²⁸⁹ M-J CAPDEVILLE., *Études des cycles biogéochimiques des contaminants organiques dits « émergents » dans les systèmes aquatiques*, thèse pour l'obtention de grade de docteur en Chimie analytique et environnement, université de Bordeaux 1, 2011. P.301. Elle précise que la contamination des eaux de surface est plus forte en été qu'en hiver probablement liée à une dilution moindre en raison des débits des cours d'eau plus faibles en été. P. 303.

2. Présence dans les eaux souterraines

Les résidus médicamenteux peuvent rejoindre **les eaux souterraines** par pénétration sur le sol. Ils peuvent également s'infiltrer dans les eaux souterraines à travers l'épandage de boues issues des stations d'épuration sur les surfaces agricoles²⁹⁰, ou encore par le biais des fuites dans les conduites d'eaux usées. Une étude menée en 2000 a mis en évidence la présence des résidus de médicaments dans les eaux souterraines. Elle recherchait les traces de médicaments sur 105 échantillons d'eaux souterraines en Allemagne. 39 échantillons révélaient la présence d'antibiotiques (*sulfadiazine, sulfadimidine, roxithromycine*), de bêtabloquants (*métoprolol isoprolol* et *satalol*), d'analgésiques (*phénazone, propyphenazone*), de *Carbamazépine*, de *Diclofénac*, et des produits de contraste iodés (*Iopamidol*, acide amidotrizique). Les concentrations de ces produits varient entre 10 et 100 ng/L, tandis que dans certains cas, notamment pour le *Diclofénac*, la *Carbamazépine*, le *sulfaméthoxazol* et les produits de contraste, des concentrations de plusieurs centaines de ng/L ont été rapportées²⁹¹.

3. Présence dans le milieu terrestre

Les résidus médicamenteux peuvent également atteindre le sol à travers l'utilisation des eaux usées pour l'irrigation²⁹², l'utilisation des boues des stations d'épuration pour l'épandage²⁹³, bien que ces pratiques soient encadrées par la réglementation²⁹⁴. La présence des résidus médicamenteux dans le sol se quantifie avec des concentrations de plusieurs ng/L et concerne les antibiotiques (le *sulfaméthoxazole*), les antiépileptiques (la *carbamazépine*) ou encore des agents de contraste (le *diatrizoate* et l'*iopamidol*)²⁹⁵.

²⁹⁰ W WOLFGANG. BUCHBERGER. «Current approaches to trace analysis of pharmaceuticals and personal care products in the environment», *Journal of Chromatography A*, Vol. 1218, 2011. P. 610.

²⁹¹ F SACHER, et al., «Pharmaceuticals in ground waters: Analytical methods and results of monitoring program in Baden-Wurtemberg, Germany», *Journal of Chromatography, A*, 2001. P. 209. Et M-E JOOS., *Résidus de médicaments à usage humain dans l'environnement*, thèse pour l'obtention de diplôme de docteur en pharmacie, faculté de pharmacie de Montpellier, 2010. P. 32. V. également H FENET., E GOMEZ. et al, « Devenir des médicaments dans l'environnement », *Environnement, Risques & Santé*, Vol. 5, n° 4, Communication, Juillet-Août 2006. P 246.

²⁹² Arrêté du 2 août 2010 relatif à l'utilisation d'eaux issues du traitement d'épuration des eaux résiduaires urbaines pour l'irrigation de cultures ou d'espaces verts, paru au Journal Officiel le 31/08/2010.

²⁹³ Arrêté du 8 janvier 1998 fixe les prescriptions techniques applicables aux épandages de boues issues du traitement des eaux usées sur les sols agricoles

²⁹⁴ Cette étude sera abordée dans la partie relative aux stations d'épuration (état de la réglementation)

²⁹⁵ M-E JOOS., *Résidus de médicaments à usage humain dans l'environnement*, *op. cit.*, P. 35.

4. Les concentrations dans l'environnement en France

En France, l'étude de A. TOGOLA menée à Marseille (calanque Cortiou) et au bassin versant de l'Hérault a permis d'analyser les eaux de surface, l'eau du robinet et les eaux rejetées par les stations d'épuration. Les résultats de l'étude rapportent des concentrations de divers produits pharmaceutiques. Des teneurs comprises entre 0,1 et 2,5 ng/L⁻¹ pour les eaux de surface, entre 0,1 et 1,5 ng/L⁻¹ pour l'eau du robinet et entre 3,2 et 28 ng/L⁻¹ pour les eaux usées sont identifiées (cf. tableau 2 ci-dessous).

	Eau du robinet	Les eaux de surface	L'eau marine	Les eaux usées
Amitripliline	0,7	2,2	2,2	6,8
Aspirine	0,2	2,1	2,1	15,0
Caféine	1,5	2,5	2,3	28,6
Carbamazépine	0,8	1,4	2,2	22,3
Clenbuterol	0,6	0,3	1,2	4,0
Diazépam	0,4	1,4	1,9	13,8
Nordiazepam	0,4	1,4	1,9	13,8
Diclofénac	0,9	0,7	2,6	9,0
Doxepine	0,7	2,1	2,4	16,6
Gemfibrozil	0,1	0,3	1,2	3,2
Ibuprofène	0,1	0,1	1,7	4,8
Imipramine	0,7	1,2	1,6	12,7
Ketoprofen	0,3	0,7	1,8	11,6
Naproxen	0,1	1,0	2,1	6,2

Tableau 2 : les concentrations de résidus médicamenteux au sud de la France²⁹⁶

Une autre étude menée en 2009 par le laboratoire d'hydrologie de l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) recherchait 45

²⁹⁶ A TOGOLA., H BUDZINSKI., «Multi-residue analysis of pharmaceutical compounds in aqueous samples». *Journal of Chromatography A*, Vol.1177, 2008. P. 156.

résidus médicamenteux dans des eaux de surface et souterraines non traitées. Les prélèvements concernent les eaux brutes (besoins de potabilisation) et les eaux destinées à la consommation humaine produites en sortie de station de potabilisation. Les résultats révèlent la présence de 30 molécules (au moins une fois) dans les eaux brutes, les concentrations allant de 2 et 856 ng/L et la présence de 19 molécules (au moins une fois) dans les eaux traitées, avec des teneurs maximales comprises entre 3 et 115 ng/L²⁹⁷ (cf. tableau 2).

Molécules	Eaux brutes			Eaux traitées		
	Fréquence de résultats quantifiables (> LQ)	Fréquence de détection (> LD)	Teneur maximale (ng/L)	Fréquence de résultats quantifiables (> LQ)	Fréquence de détection (> LD)	Teneur maximale (ng/L)
Caféine	28.9%	49.6%	856	10.9%	28.1%	115
Oxazepam	18.7%	27.1%	161	4.0%	7.2%	91
Paracetamol	13.5%	23.6%	443	1.1%	4.1%	71
Carbamazepine	12.6%	29.8%	48	4.0%	9.0%	33
Epoxy-carbamazepine	11.3%	20.8%	8	7.6%	14.8%	6
Losartan	4.3%	10.0%	11	0.0%	0.7%	TRACES
Gadolinium anthropique	2.8%	2.8%	19	1.4%	1.4%	12
Hydrochlorothiazide	2.6%	8.1%	48	0.0%	0.7%	TRACES
Ketoprofen	1.8%	3.9%	258	0.4%	0.4%	36
Acide salicylique	1.6%	2.1%	57	1.0%	1.0%	102
Trimetazidine	1.5%	7.4%	31	0.0%	0.0%	
Hydroxylbupropfene	1.3%	5.0%	83	2.3%	5.8%	85
Diclofenac	1.1%	2.6%	16	0.0%	0.0%	
Ibuprofène	1.1%	2.5%	19	0.0%	1.4%	TRACES
Naftidrofuryl	1.1%	1.8%	2	1.8%	5.5%	3
Sulfadimérazine	0.7%	1.4%	54	0.0%	0.0%	
Amlodipine besylate	0.0%	0.4%	traces	0.0%	0.0%	
Amoxicilline	0.0%	0.9%	traces	0.0%	0.0%	
Atenolol	0.0%	4.8%	traces	0.0%	0.0%	
Danofloxacine	0.0%	3.8%	traces	0.8%	3.5%	57
Doxycycline	0.0%	0.5%	traces	0.0%	0.0%	
Erythromycine	0.0%	1.7%	traces	0.0%	0.0%	
Florfenicol	0.0%	0.8%	traces	0.0%	0.4%	TRACES
Fluvoxamine	0.0%	0.4%	traces	0.0%	0.0%	
Lincomycine	0.0%	1.4%	traces	0.0%	0.0%	
Ofloxacine	0.0%	2.0%	traces	0.8%	1.5%	35
Parconazole	0.0%	0.4%	traces	0.0%	0.0%	
Ramipril	0.0%	0.7%	traces	0.0%	0.0%	
Ramiprilate	0.0%	0.7%	traces	0.0%	0.4%	TRACES
Tylosine	0.0%	0.4%	traces	0.4%	2.2%	20
17β-Estradiol	0.0%	0.0%		0.5%	0.5%	77
Altrenogest	0.0%	0.0%		0.0%	0.0%	
Ampicilline	0.0%	0.0%		0.0%	0.0%	

²⁹⁷ ANSES – LABORATOIRE D’HYDROLOGIE DE NANCY, *Campagne nationale d’occurrence des résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine. -ressources en eaux brutes et eaux traitées*, édition scientifique, mars 2011. P. 11. Disponible sur le lien suivant : <https://www.anses.fr/fr/system/files/LABO-Ra-EtudeMedicamentsEaux.pdf>

Clorsulon	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Cyclophosphamide	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Dicyclanil	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Estrone	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Furosemide	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Ifosfamide	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Levamisole	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Levonorgestrel	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Metrifonate	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Pravastatine	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Progesterone	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Ranitidine	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%

Tableau 3 : Fréquence de détection et de quantification des différentes molécules dans les eaux destinées à la consommation humaine et dans les eaux brutes²⁹⁸

Les études précitées permettent de prendre conscience de l'émergence des résidus médicamenteux dans l'environnement. Il paraît donc intéressant d'étudier le cycle de vie du médicament afin de mieux comprendre l'étendue du problème et d'identifier les acteurs générant ce genre de pollution.

Paragraphe 2 - Les sources potentielles de contamination par les résidus médicamenteux

Afin d'identifier les sources responsables de la contamination de l'environnement par les molécules médicamenteuses, il est important de rappeler que dans le cas de la médication humaine, les substances médicamenteuses sont rejetées dans le réseau public. Dans ce cas, les scientifiques ont démontré que le corps humain n'absorbait pas entièrement toutes les substances médicamenteuses consommées²⁹⁹. Elles sont excrétées en grande partie et parviennent aux stations d'épuration pour traitement. Malheureusement, la plupart des stations d'épuration actuelles ne les dégradent pas en totalité³⁰⁰. Par conséquent, ces résidus peuvent passer à travers les stations d'épuration et atteindre les eaux de surface comme les rivières et les lacs. Dans le cas de la médication vétérinaire, les molécules médicamenteuses rejoignent l'environnement par les excréments des animaux ou des poissons d'élevage qui contaminent

²⁹⁸ ANSES – LABORATOIRE D'HYDROLOGIE DE NANCY, *Campagne nationale d'occurrence des résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine. -ressources en eaux brutes et eaux traitées*, *op. cit.*, P. 11.

²⁹⁹ Voyez par exemple : N MATER., *Evaluation de l'impact (eco)toxicologique de résidus médicamenteux présents dans les effluents hospitaliers, urbains et dans l'environnement à l'aide d'une batterie de bioessais et de biomarqueurs*, *op. cit.*, P. 15.

³⁰⁰ Voyez par exemple : M BACHELOT., *Contamination de moules (mytilus sp.) en milieu marin par des substances pharmaceutiques et produits de soin*, thèse pour l'obtention du grade de docteur en science pharmaceutiques, Université Montpellier 1. P. 232.

directement le milieu aquatique. Quant aux excréments des animaux d'élevage, ils seront acheminés vers le milieu aquatique par les eaux de ruissèlement ou par l'infiltration des sols. Des résidus médicamenteux, même en très faible concentration, peuvent donc être détectés dans les eaux de surface, voire dans l'eau destinée à la production d'eau potable et peuvent s'étendre jusqu'à la chaîne alimentaire. Il convient alors d'identifier les processus à l'origine de cette pollution médicamenteuse et de les détailler. Il s'agit de la contamination à travers l'industrie pharmaceutique lors de la fabrication du médicament (A), du processus de consommation des médicaments (B) et enfin du processus de traitement des eaux usées dont le système d'épuration n'est pas apte à gérer ce genre de résidus (C).

A. Contamination lors du processus de fabrication (industrie pharmaceutique)

L'industrie pharmaceutique est le premier maillon de contamination de l'environnement par les résidus médicamenteux. Des analyses effectuées sur les milieux proches des établissements pharmaceutiques confirment ce point. Citons à titre d'exemple l'étude Allemande réalisée par Ternes *et al.*³⁰¹ sur la rivière de Main. Cette étude a détecté des concentrations élevées, jusqu'à 0,63 mg/L pour le *4-Aminoantipyrène* et 0,012 mg /L pour le *Glibenclamide*, sachant que ces deux médicaments sont fabriqués dans une industrie proche de la rivière. Pour autant, les deux molécules n'ont pas été détectées dans d'autres rivières (*cf.* tableau 3).

Ternes *et al* ont donc conclu que la décharge de l'industrie pharmaceutique était responsable de la contamination de la rivière de Main³⁰².

³⁰¹ TA TERNES, M BONERZ, T SCHMIDT., «Determination of neutral pharmaceuticals in wastewaters and rivers by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry», *Journal of Chromatography A*, vol. 938, 2001. P. 183.

³⁰² *Ibid.*, P. 183.

Le lieu La substance	Main (Seligen- stadt)	Main (Bischofs- hein)	Rhein (schier- stein)	Gerspren- z (babenhau- sen)	Nidda (Nied)	Rodan (Muhl- hein)	Schwarz- bach (Astheim)
4- Aminoantipirin e	Non détecté	0,63	Non détecté	Non détecté	Non détecté	0,037	Non détecté
Glibenclamide	Non détecté	0,012	Non détecté	Non détecté	Non détecté	Non détecté	Non détecté
Caféine	0,15	0,53	0,35	0,61	0,88	0,70	0,15
Propyphenazon e	0,014	0,042	Non détecté	0,033	0,051	0,10	0,10

Tableau 4 : Les concentrations de produits pharmaceutiques neutres dans les rivières et les cours d'eau allemands. (Ternes et al., 2001)³⁰³

B. Contamination lors du processus de consommation

Nous distinguons ici les sources selon l'usage du médicament. En premier lieu, nous examinerons ainsi les sources de contamination lors du processus de consommation des médicaments à usage humain (1). Nous aborderons dans un second temps celles relatives à l'usage vétérinaire (2).

1. Les médicaments à usage humain

Les établissements de soins

Les établissements de soins sont une source importante de pollution médicamenteuse. Le nombre important de personnes sous traitements dans ces établissements génèrent des rejets contenant de fortes concentrations de molécules médicamenteuses³⁰⁴. Généralement, les molécules se retrouvent à la sortie du réseau d'eaux usées de ces établissements. En effet, un

³⁰³ TA TERNES, M BONERZ, T SCHMIDT., «Determination of neutral pharmaceuticals in wastewaters and rivers by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry», *op. cit.*, P. 184.

³⁰⁴ PH HARTEMANN., A HAUTEMANIERE., M JOYEUX., « La problématique des effluents liquides hospitaliers », *Hygiènes*, n°5, 2005. P 367 et s.

premier type de rejet est direct et concerne les professionnels de santé lors de la préparation, de l'administration ou de l'utilisation du médicament. Le deuxième type de rejet est indirecte, ce sont les excréta des patients en traitement³⁰⁵.

Cette omniprésence des molécules dans les rejets d'établissements de soins a été confirmée par plusieurs analyses. Citons à titre d'exemple l'étude réalisée par P. JEHANNIN sur les rejets du CHU de Hyères ; l'auteur rapporte une toxicité entre 5 et 10 équitox/m³. Cette même étude atteste d'ailleurs une toxicité supérieure des rejets de l'hôpital de Hyères par rapport aux rejets urbains³⁰⁶. Une autre étude réalisée par Klaus KÜMMERER affirme ses résultats ; la concentration des molécules médicamenteuses dans les rejets des établissements de soins est plus élevée que celle des rejets des eaux urbains³⁰⁷.

Une autre étude intéressante énumère les molécules trouvées à la sortie d'un établissement de soins. Elle atteste de fortes concentrations de résidus médicamenteux relatifs aux produits de contrastes³⁰⁸ et retrouvés à des valeurs supérieures au mg/L. Les analgésiques et anti-inflammatoires sont également dosés à des niveaux élevés de concentration (mg/L). Les antibiotiques et les anticancéreux possèdent eux aussi des plages de contamination étendues, de la dizaine de ng/L à la centaine de ng/L³⁰⁹. Pour autant, ces rejets sont déversés directement dans le réseau d'assainissement, sans traitement préalable, au même titre que les eaux usées urbaines. Les établissements de soins contribuent donc massivement à la pollution de l'environnement par leurs rejets médicamenteux.

³⁰⁵ Voyez par exemple : N MATER., *Evaluation de l'impact (eco)toxicologique de résidus médicamenteux présents dans les effluents hospitaliers, urbains et dans l'environnement à l'aide d'une batterie de bioessais et de biomarqueurs*, op. cit., P. 11 et 15.

³⁰⁶ P. JEHANNIN., *Caractérisation et gestion des rejets liquides hospitaliers : étude de la situation du C.H Hyères (Var)*, mémoire de l'école nationale de la santé publique, 1999. P. 61.

³⁰⁷ V. en ce sens : K KÜMMERER., « The presence of pharmaceuticals in the environment due to human use present knowledge and future challenges », *Journal of environmental management*, volume 90, June 2009. P. 2357.

³⁰⁸ Les produits de contrastes sont « Produit utilisé en imagerie médicale pour faire apparaître des structures anatomiques spontanément peu visibles (souvent en les opacifiant par remplissage) ou des « prises de contraste » mettant en évidence les lésions. Les produits de contraste sont assimilables à des médicaments à usage diagnostique. Ils ont des indications adaptées aux techniques d'imagerie ». Source extrait de l'ouvrage Larousse médical consulté sur le lien suivant :

http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/produit_de_contraste/15542

³⁰⁹ M-J CAPDEVILLE., *Études des cycles biogéochimiques des contaminants organiques dits « émergents » dans les systèmes aquatiques*, op. cit., P. 65.

2. Les médicaments à usage vétérinaire

Les médicaments à usage vétérinaire sont également présents dans l'environnement. Ils se propagent soit de manière directe (élevage industriel des animaux et élevage industriel aquacole), soit indirectement (épandage des lisiers ou fumiers sur les terres agricoles). En médecine vétérinaire trois principales classes de médicaments sont utilisées dans les élevages industriels, les antibiotiques³¹⁰, les antiparasitaires et les hormones. Ces médicaments sont prescrits aux animaux, soit à titre thérapeutique, soit à titre préventif contre différentes maladies des animaux d'élevage³¹¹. De vrais intérêts économiques sous-tendent donc ce comportement au sein de l'industrie d'élevage.

Ces médicaments garantissent une bonne protection de la santé et assurent le développement de l'élevage intensif. Les antibiotiques et les hormones sont en réalité considérés comme promoteurs de croissance. En conséquence, leur usage est très répandu dans les élevages intensifs³¹². Au niveau européen, ces pratiques étaient autorisées et encadrées par la réglementation à hauteur de 4 antibiotiques. Néanmoins, ces pratiques ont été prohibées en 2006 pour lutter contre les menaces pesant sur la santé des consommateurs³¹³. Cela constitue un pas en avant pour diminuer la consommation des médicaments, puisqu'elle implique, *a fortiori* la réduction de la pollution médicamenteuse. En revanche, la consommation des médicaments vétérinaires à titre curatif est également non-négligeable et l'impact est forcément important. Aujourd'hui, ces résidus se retrouvent dans l'environnement terrestre et aquatique. Tel est le cas des antibiotiques vétérinaires qui rejoignent le milieu aquatique par application des fumiers ou des lisiers sur les terres agricoles, ou encore par les excréments des animaux d'élevage (ils excrètent environ 90% de résidus d'antibiotiques par leurs urines et jusqu'à 75%

³¹⁰ Les molécules d'antibiotiques utilisées en médecine vétérinaire appartiennent aux mêmes familles que celles utilisées en médecine humaine. COMMISSION EUROPEENNE, « Interdiction des antibiotiques comme facteurs de croissances dans les aliments pour animaux », communiqué de presse du 22 décembre 2005. Ce document a été consulté sur le lien suivant : http://europa.eu/rapid/press-release_IP-05-1687_fr.htm?locale=fr (consulté décembre 2013). Voyez également : P DUPRAZ, « Interdiction des promoteurs de croissance antibiotiques et commerce international », 49^e Journées de la Recherche Porcine, INRA, 2004. P. 152.

³¹¹ Voyez par exemple : G LHERMIE, D RABOISSON, S KREBS ET P DUPRAZ., « Facteurs déterminants et leviers de réduction de l'usage des antibiotiques en productions animales », *Économie rurale*, n° 348, juillet-août, 2015. P. 4.

³¹² M-E JOOS., *Résidus de médicaments à usage humain dans l'environnement*, *op. cit.*, P. 20.

³¹³ C'est une mesure qui s'inscrit dans le cadre de la stratégie globale de la Commission pour lutter contre la menace que représente la résistance aux antibiotiques pour la santé humaine, animale et végétale. En effet, la commission avait publié une communication pour interdire quatre antibiotiques. En ce sens voyez : AVIS DU COMITE ECONOMIQUE ET SOCIAL, Proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil relatif aux additifs destinés à l'alimentation des animaux, 153 final, 2002. JO C 061 du 14/03/2003 p. 0043 – 0048.

dans les fèces³¹⁴). Ces résidus seront acheminés vers le milieu aquatique par les eaux de ruissèlement ou par le lessivage. De cette façon, les antibiotiques s'infiltreront dans les couches profondes du sol et contamineront le milieu aquatique³¹⁵.

Concernant **l'activité d'élevage industriel aquacole**, l'usage, dans l'alimentation, de médicaments à titre préventif est aussi largement répandu. Contrairement à l'activité d'élevage d'animaux, ces pratiques n'ont pour le moment pas fait l'objet d'interdiction par le droit européen. En l'espèce, les molécules médicamenteuses comme les antibiotiques³¹⁶ contaminent directement le milieu aquatique à travers la nourriture non consommée et les excréments des poissons qui sédimentent et s'accumulent rapidement sous le système de stockage des animaux³¹⁷. Une enquête réalisée en Italie³¹⁸ a démontré une importante contamination du milieu aquatique par les antibiotiques vétérinaires. Les résultats font état de fortes concentrations d'antibiotiques vétérinaires³¹⁹, à des teneurs allant jusqu'à 246,3 µg/kg et 578,8 µg/kg d'*Oxytétracycline* et *Fluméquine* dans des sédiments de ferme aquacole³²⁰. L'élevage industriel est donc également impliqué dans la contamination de l'environnement par les résidus médicamenteux.

Nous tenons à signaler ici qu'il existe une nouvelle utilisation des médicaments, qui ne relève ni de la médecine humaine, ni de l'usage vétérinaire. Cette pratique concerne les plantes et l'apiculture. En effet, un antibiotique, la *Streptomycine*, est utilisé comme un moyen de lutte contre les infections³²¹ causées par les bactéries *Erwinia Amylovora*³²². Nous pensons que ces utilisations contribuent elles aussi, très probablement, à la pollution de l'environnement.

³¹⁴ N KEMPER., «Veterinary antibiotics in the aquatic and terrestrial environment», *ecological indicators*, n° 8, 2008. P. 8.

³¹⁵ N KEMPER., «Veterinary antibiotics in the aquatic and terrestrial environment», *op. cit.*, P. 7.

³¹⁶ J ARQUEMBOURG, « L'antibiorésistance en France, du risque à la menace pour la santé publique », Questions de communication, n° 29, 2016. P. 37 et s. Voyez également : G LHERMIE, D RABOISSON, S KREBS ET P DUPRAZ., « Facteurs déterminants et leviers de réduction de l'usage des antibiotiques en productions animales », *Économie rurale*, n° 348, juillet-août, 2015. P. 6 et 7. N FORTANE, « Le problème public de l'antibiorésistance en élevage : essai de généalogie et caractérisation », Questions de communication, n° 29, 2016. P. 52 et s.

³¹⁷ J GARRIC., B FERRARI., « Les substances pharmaceutiques dans les milieux aquatiques. Niveaux d'exposition et effet biologique : que savons-nous ? » *Revue des sciences de l'eau / Journal of Water Science*, vol. 18, n° 3, 2005. P. 314.

³¹⁸ C'est une enquête analytique sur la présence de la Fluméquine et l'Oxytétracycline dans les sédiments prélevés dans deux élevages de truites et de trois fermes de loup et dans leurs milieux.

³¹⁹ Les antibiotiques vétérinaires sont des composés biologiquement actifs destinés à éliminer les microbes ou de réduire leur croissance.

³²⁰ M LALUMERA., D CALAMARI. et al, « Preliminary investigation on the environmental occurrence and effects of antibiotics used in aquaculture in Italy », *Chemosphere*, Volume 54, Issue 5, February 2004. P. 664.

³²¹ L'infection se manifeste par une coloration brune foncée à noir des feuilles, des fleurs et des pousses des arbres fruitiers à pépins (pommes, poires).

³²² M-E JOOS., *Résidus de médicaments à usage humain dans l'environnement*, *op. cit.*, P. 22.

A. Contamination lors du processus de traitement

Les stations d'épuration des eaux usées sont la principale source d'introduction de molécules médicamenteuses dans l'environnement³²³ car elles n'ont pas été conçues pour traiter ce genre de rejets. En effet, plusieurs études démontrent la présence de divers types de molécules pharmaceutiques à la sortie des stations d'épuration³²⁴. Ces molécules peuvent rejoindre l'environnement, soit par l'épandage des boues³²⁵, soit par le rejet des eaux traitées dans l'environnement naturel (eaux de surface, mer, etc.). De plus, les molécules médicamenteuses intégrées dans les boues des stations d'épuration des eaux usées peuvent théoriquement être transmises à l'homme après épandage sur le sol *via* les plantes alimentaires et les animaux d'élevage. Cette transmission se justifie d'autant plus par le phénomène de bioamplification³²⁶.

Exposons brièvement les résultats des analyses effectuées en France sur des boues de station d'épuration. Ces analyses, encadrées par le projet intitulé « Analyse de micro-polluants prioritaires et émergents dans les rejets et les eaux superficielles » (Amperes), ont été réalisées sur 17 boues traitées. L'étude s'est plus précisément concentrée sur le choix de 38 substances, rattachées aux familles des hormones œstrogéniques, des bêtabloquants, des antibiotiques, antidépresseurs et anti-inflammatoires³²⁷. Les résultats de cette recherche démontrent la présence de ces substances médicamenteuses dans les boues, à des concentrations différentes selon le médicament (*cf.* tableau 5)

³²³ W WOLFGANG. BUCHBERGER. «Current approaches to trace analysis of pharmaceuticals and personal care products in the environment», *Journal of Chromatography A*, Vol. 1218, 2011. P. 604.

³²⁴ V H BUI., *Contribution à l'étude de la présence et du devenir des résidus de médicaments dans les compartiments aquatiques*, thèse pour l'obtention du grade de docteur en sciences chimiques, université bordeaux 1, 2013. P. 39 et 40 et 151.

³²⁵ Voyez : CAPDEVILLE M-J., *Études des cycles biogéochimiques des contaminants organiques dits « émergents » dans les systèmes aquatiques*, *op. cit.*, P. 81. Elle explique que les antibiotiques sont les composés les plus abondants dans les boues de STEP avec des concentrations dépassant fréquemment le µg/g en particulier pour les familles des macrolides.

³²⁶ Le phénomène de bioamplification sera détaillé dans le deuxième paragraphe de la section actuelle.

³²⁷ C SOULIER et al, « Zoom sur les substances pharmaceutiques : présence, partition, devenir en station d'épuration », *Extrait numérique de Techniques Sciences Méthodes*, 106 année, n° 1/2 de 2011. P. 71 et 72.

Les substances	Echantillons (%)	La teneur moyenne (ng/g)
Acébutolol	98	78
Propranolol	98	126
Œstrone	91	29
Carbamazépine	78	85
Amitriptyline	78	195
Caféine	67	245
Ibuprofène	67	245
Fluxétine	67	104
Aspirine	33	7985
Kétoprofène	28	799

Tableau 5 : Résultats d'analyses faites sur les boues des STEP traitées

L'élimination des molécules médicamenteuses dans les STEP varie en fonction des molécules, des méthodes de traitement et des circonstances lors du traitement. Pour ce qui concerne les types de molécules par exemple, l'*ibuprofène* est éliminé à un taux supérieur à 90% ³²⁸ alors que le *Diclofénac* l'est seulement entre 20 et 40%³²⁹. Quant aux méthodes de traitement récemment de nouvelles méthodes de traitement des eaux usées ont prouvé leur efficacité à l'égard de certains résidus médicamenteux. Parmi ces méthodes le traitement par charbon actif, le traitement par ozonation, et le traitement par les filtres plantés de roseaux semblent efficaces. Ces constats de présence de résidus médicamenteux (humains et vétérinaires) dans l'environnement nous conduisent à l'étude de l'étendue de l'impact et des risques potentiels.

³²⁸ D BENDZ., N PAXÉUS. et al, «Occurrence and fate of pharmaceutically active compounds in the environment, a case study: Høje River in Sweden, J. Hazard. Mater., Journal of Hazardous Materials, Volume 122, Issue 3, 15 July 2005. P. 200.

³²⁹ A JOSSA., E KELLER. al., « Removal of pharmaceuticals and fragrances in biological wastewater treatment», *Water Res.*, Vol. 39, 2005. P. 3144.

Section 2 - Les effets de la pollution médicamenteuse

La présence des résidus médicamenteux génère un impact sur l'environnement (paragraphe 1) et sur la santé humaine (paragraphe 2).

Paragraphe 1 - Impact sur l'environnement

Exemple : les écosystèmes aquatiques

De nombreuses études démontrent l'effet néfaste de résidus médicamenteux dans le milieu aquatique ; l'impact observé est marquant et généralement signalé sur l'organisme des poissons³³⁰. Les résidus peuvent en effet avoir parfois des conséquences sur les fonctions physiologiques des organismes et sur l'équilibre de l'organisme³³¹, l'homéostasie³³². Les effets observés par les scientifiques sont des dommages génotoxiques, une modulation de la fonction immunitaire, des insuffisances rénales (néphrotoxicité), une atteinte de l'activité hépatique, des dysfonctionnements endocriniens, etc.³³³ Par exemple, les poissons exposés aux hormones (estrogènes) peuvent subir une baisse de la production des gamètes et de la fertilité, allant même jusqu'à la féminisation. Il est à noter qu'hormis l'étude des effets des hormones stéroïdiennes, aucune étude *in situ* permettant d'évaluer objectivement le rôle de la présence des médicaments sur les perturbations d'organismes ou de communautés n'est actuellement disponible³³⁴.

Paragraphe 2 - Impact sur la santé humaine

L'impact de la présence de molécules médicamenteuses sur la santé de l'être humain n'est pas encore avéré. Pour autant, des résultats indirects se font ressentir. Des résidus médicamenteux ont notamment été retrouvés dans les eaux destinées à la consommation

³³⁰ Voyez une étude très intéressante sur la contamination des moules par des résidus médicamenteux : M BACHELOT., *Contamination de moules (mytilus sp.) en milieu marin par des substances pharmaceutiques et produits de soin*, *op. cit.*

³³¹ Définition de l'homéostasie : « il s'agit de l'ensemble des paramètres devant rester constants ou s'adapter à des besoins spécifiques, comme la température corporelle, la glycémie, la pression sanguine ou le rythme cardiaque ». <http://www.futura-sciences.com>

³³² J GARRIC., B FERRARI., « Les substances pharmaceutiques dans les milieux aquatiques. Niveaux d'exposition et effet biologique : que savons-nous ? » *Revue des sciences de l'eau / Journal of Water Science*, vol. 18, n° 3, 2005. P. 319.

³³³ A FILBY., NEUPARTH T. al. « Health Impacts of Estrogens in the Environment, Considering Complex Mixture Effects », *Environ Health Perspectives*. Vol.115, n°12, December 2007. 1704 et s.

³³⁴ J GARRIC., B FERRARI., « Les substances pharmaceutiques dans les milieux aquatiques. Niveaux d'exposition et effet biologique : que savons-nous ? » *op. cit.*, P. 320

humaine³³⁵ (A) et dans les organismes aquatiques ayant accumulé les substances dans leur environnement. Par ailleurs, les molécules médicamenteuses se retrouvent aussi dans les produits alimentaires (B).

A. Les risques liés à la consommation de l'eau potable

En France, dans le cadre du plan national santé environnement (PNSE)³³⁶, des campagnes de mesures des résidus de médicaments dans les eaux potables ont été réalisées en 2006. Les résultats démontrent une présence des molécules médicamenteuses dans les eaux de boissons. Sur 76 substances recherchées, une vingtaine ont été détectées au moins une fois dans des concentrations variant de quelques nano grammes à quelques centaines de nano grammes par litre³³⁷. Le problème devient très inquiétant car la contamination ne concerne pas seulement l'eau du robinet mais également l'eau minérale. En effet, l'association 60 millions de consommateurs et la Fédération France Libertés (FFL) y ont relevé des traces de *Tamoxifène*, (hormone de synthèse destinée au traitement des cancers du sein), des traces de perturbateurs endocriniens (*diéthylphthalate*, *bisphénol A*, un retardateur de flamme), ainsi que de l'*Atrazine*³³⁸.

Des études ont identifié un faible risque associé à la présence de ces médicaments dans l'eau potable (sur les adultes en bonne santé). Cette conclusion repose sur le fait que les doses thérapeutiques journalières, comparées aux doses potentiellement ingérées par la consommation d'eau potable, sont en moyenne 1 000 fois inférieures.

Selon certains chercheurs, ces propos sont réfutables pour plusieurs raisons. D'abord, les études de toxicité sont limitées car elles n'évaluent pas les risques de l'exposition prolongée de la population, les risques sur le long terme³³⁹. Deuxièmement, l'évaluation ne prend pas en compte l'exposition des personnes vulnérables telles que les personnes âgées, les enfants, les femmes enceintes, etc. et se limite aux personnes en bonne santé. Enfin, elle se limite à l'étude des effets propres à la substance et n'envisage pas l'effet des mélanges de médicament³⁴⁰. Ces évaluations des risques sont donc lacunaires et ne sont pour le moment pas capables de

³³⁵ Voyez par exemple : V H BUI., *Contribution à l'étude de la présence et du devenir des résidus de médicaments dans les compartiments aquatiques*, op. cit., P. 37 et 38.

³³⁶ Plan national santé environnement réalisé en juin 2004 à la demande de la direction générale de la santé (DGS).

³³⁷ M-E JOOS., *Résidus de médicaments à usage humain dans l'environnement*, op. cit., P. 52.

³³⁸ Journal le monde consulté le 13/04/2014 : http://www.lemonde.fr/planete/article/2013/03/25/des-traces-de-pesticides-et-de-medicaments-retrouvees-dans-des-eaux-en-bouteille_1853519_3244.html

³³⁹ O JONES., JN LESTER., N VOULVOULIS., «Pharmaceuticals: a threat to drinking water? », *Trends in Biotechnology*, 23, 2005. P. 165.

³⁴⁰ M-E JOOS., *Résidus de médicaments à usage humain dans l'environnement*, op. cit., P 53.

déterminer l'impact engendré sur le long terme ; elles n'envisagent pas non plus le cas des personnes immunologiquement faibles.

B. Les risques liés à la consommation des produits alimentaires

Les médicaments peuvent altérer non seulement l'eau destinée à la consommation humaine mais aussi les produits alimentaires. En effet, les sols affectés par les résidus médicamenteux peuvent être contaminés par l'épandage des boues ou l'irrigation et affecteront par la suite les végétaux. La substance médicamenteuse retirée de l'eau lors du traitement peut en effet se retrouver dans la boue par un mécanisme d'absorption ou d'incorporation des cellules bactériennes³⁴¹. Ainsi, lorsque la boue est épandue sur les terres agricoles, les plantes absorbent les substances médicamenteuses ; en science ce phénomène est appelé « l'accumulation »³⁴².

La viande destinée à la consommation peut aussi être contaminée par les résidus médicamenteux. Par exemple, l'utilisation importante des médicaments en élevage fait naître des bactéries résistantes au sein des espèces qui composent la flore intestinale des animaux. Cela a été démontré par une étude américaine ayant analysé des bactéries (*E. Coli*) prélevées dans les déjections de poulets sous traitement antibiotique (*Tétracycline*). Tous les *E Coli* présentes dans 31% des poulets étaient résistantes à la *Tétracycline*³⁴³. Dans une autre étude réalisée en 1998 sur 200 échantillons de viandes achetés dans trois supermarchés différents entre juin et septembre, les résultats révèle la présence de bactéries résistantes aux antibiotiques tel que la *Tetracycline* à 59%, *Ampiciline* à 35%³⁴⁴. Citons également à ce titre l'affaire de l'intoxication aux États-Unis en 1983. Cette contamination était engendrée par la consommation de viande contenant des bactéries résistantes aux antibiotiques. 18 personnes ayant consommé cette viande provenant d'un élevage de bovins ont été contaminés par des

³⁴¹ E CHEVIGNARD., *Les médicaments dans les eaux : origines, influence et gestion des rejets*, thèse présentée à la faculté de pharmacie de Dijon, 2012. P. 12.

³⁴² Les molécules médicamenteuses s'accumulent dans les organismes, de manière à ce que la concentration dans ces organismes soit plus élevée que la concentration dans le milieu environnant ou de leur nourriture.

³⁴³ C MOUBARECK., N BOURGEOIS., F DOUCET-POPULAIRE., « L'utilisation des antibiotiques en pratique vétérinaire et ses risques pour la santé humaine », *Environnement, Risques & Santé*, Volume 2, numéro 2, Mars 2003. (pp. 97-104). Consulté sur le site :<http://www.jle.com>

³⁴⁴ C SCHROEDER., D WHITE et al, « Isolation of antimicrobial-resistant *Escherichia coli* from retail meats purchased in Greater Washington, DC, USA », *International Journal of Food Microbiology*, Vol. 85, Issues 1–2, 15 August 2003. P. 199.

salmonelloses résistantes à la *Tétracycline*³⁴⁵. Le tableau 6 ci-dessous détaille les effets sur les 18 patients.

Table 1. Attributes of 18 Patients with Disease Caused by Multiply Resistant *Salmonella newport*

Patient no.	Age/sex	Date of onset	Antimicrobial (date started)	Days in hospital	Hamburger from herd ^a	Comments
South Dakota outbreak						
1	29/F	12/13/82	Amoxicillin (12/11)	17	Yes	
2	3/F	12/13/82	Amoxicillin (12/11)	4	Yes	Daughter of pt. 1
3	69/M	12/17/82	Multiple (12/15–1/10)	13 ^b	No	Secondary case ^c
4	33/M	2/14/83	Penicillin (2/11)	8	Yes	Dairy-herd owner
Minnesota outbreak						
5	20/M	1/18/83	Penicillin (1/10)	5	Yes	
6	33/F	1/26/83	Amoxicillin (1/25)	8	Yes	
7	43/F	1/28/83	None	0	Yes	
8	43/F	1/29/83	None	0	No	
9	20/F	1/31/83	None	6	Yes	“Cold” (1/24)
10	34/F	2/1/83	Penicillin (1/26)	0	No	
11	8/F	2/1/83	Amoxicillin (1/30)	4	No	
12	33/M	2/2/83	Amoxicillin (1/31)	5	Yes	Husband of pt. 6
13	20/F	2/6/83	Amoxicillin (2/4)	13	Yes	
14	37/F	2/8/83	Penicillin (2/7)	0	Yes	
Other cases						
15	18/F	2/5/83	None	0	No	North Dakota
16	30/M	2/10/83	Penicillin (2/8)	6	Yes	Iowa
17	6/M	4/14/83	None	0	Yes	Son of pt. 4
18	17/M	5/4/83	None	0	Yes	Son of pt. 7

^aHamburger at home supplied directly from the suspected herd or purchased from markets thought to be supplied with meat from the herd.

^bDays between onset of diarrhea and death in hospital.

^cPatient underwent endoscopy directly after patient 1.

Reprinted with modifications by permission of the *New England Journal of Medicine* (1984; 311:617–622).

Tableau 6 : Les effets de la contamination humaine par les bactéries salmonelloses résistantes³⁴⁶

Les risques induits par les résidus de médicaments pour la santé humaine sont mal connus, même si des études comme celle-ci portent sur certaines molécules. Actuellement, il n'existe aucune étude scientifique affirmant la présence d'effets indésirables provoqués par la consommation de produits alimentaires, ou d'eau destinée à la consommation humaine. Par ailleurs, il ne faudrait pas sous-estimer les risques que peut engendrer cette nouvelle pollution. Aujourd'hui, des phénomènes étranges se manifestent dans notre environnement et sur notre santé, pouvant alors servir de révélateur de l'existence³⁴⁶ du risque.

³⁴⁵ D SCOTT. HOLMBERG, «Drug-resistant Salmonella species from animals fed antimicrobics», *Infectious Diseases Newsletter*, Volume 5, Issue 4, April 1986. P. 28.

³⁴⁶ D SCOTT. HOLMBERG, «Drug-resistant Salmonella species from animals fed antimicrobics», *op. cit.*, P. 26.

Aussi, en dépit du manque de preuves de toxicité, il n'est pas acceptable de nier la présence des risques que peuvent engendrer les résidus de médicament sur la santé. Selon Marie-Eve Joos, cela est d'autant plus vrai pour certains groupes de personnes fragiles, comme les personnes âgées, les enfants, les personnes immunodéprimés et les femmes enceintes³⁴⁷.

Conclusion du chapitre 2

Aujourd'hui, les molécules médicamenteuses se retrouvent dans notre environnement, nos assiettes, l'eau du robinet voire même l'eau minérale que nous consommons. L'origine de la présence des résidus médicamenteuses dans l'environnement est variable mais principalement due à l'utilisation de médicaments en médecine quelle que soit humaine ou vétérinaire. En effet, certaines molécules, après consommation, sont excrétées et rejoignent directement le réseau des eaux usées sans que les stations de traitement des eaux usées soient aptes à traiter ce type de rejets. Ils rejoignent donc directement le milieu terrestre, sous forme de matières fertilisantes pour les terres agricoles, ou le milieu aquatique. Les médicaments à usage vétérinaire se retrouvent eux aussi dans les sols ou dans le milieu aquatique. D'autres molécules médicamenteuses non-consommées sont également rejetées de manière incorrecte dans les toilettes et rejoignent le réseau public des eaux usées et puis le milieu environnemental. Ajoutons à cela d'autres facteurs de pollution médicamenteuse tels que la fabrication de médicaments par les industries pharmaceutiques. Des analyses effectuées sur les milieux de rejets de ces établissements démontrent en effet la présence des mêmes molécules fabriquées dans le milieu à des concentrations très importantes.

Ces résidus médicamenteux pénètrent donc dans l'environnement aquatique et terrestre et finissent par atteindre l'eau potable et la chaîne alimentaire. Plusieurs études scientifiques les ont plusieurs fois détecté dans l'eau de surface, les eaux souterraines, l'eau potable et dans les sols. Le constat fait par cette synthèse bibliographique purement scientifique certifie l'occurrence de ces résidus dans l'environnement. Toutefois il existe des incertitudes sur les effets réels de l'émergence des résidus médicamenteux dans notre environnement. Des phénomènes inquiétants ont été relevés, plus particulièrement chez les poissons et les moules (féminisation des poissons, malformations, contamination, antibiorésistance, etc.). Certes, il existe des incertitudes sur les risques relatifs à la santé humaine mais il ne faudrait pas pour autant oublier que l'environnement fait partie de la santé de la population.

³⁴⁷ M-E JOOS., *Résidus de médicaments à usage humain dans l'environnement*, op. cit., P. 56.

Conclusion du titre 1

A ce stade de l'étude, une dualité conceptuelle du médicament semble se construire. Cette dualité s'explique par l'appréhension classique du médicament comme substance thérapeutique et par une appréhension récente du médicament comme substance polluante. La définition du médicament, telle qu'elle figure aujourd'hui à l'article L. 5111-1 du code de santé publique, a en effet fait l'objet d'une évolution juridique consécutive. Au départ le contexte juridique du médicament était d'une imprécision déconcertante. Les jurisprudences européenne et française ont donc tenté de lever l'ambiguïté concernant les produits sanitaires au croisement des produits cosmétiques et des compléments alimentaire (produit frontières). La définition juridique du médicament a ainsi évolué de manière significative et a permis d'identifier les produits qualifiés de médicaments pour leur appliquer les réglementations nécessaires à la sécurité sanitaire spécifique aux médicaments. Il s'agit d'un arsenal réglementaire allant de la qualité des matières premières de production, à l'évaluation de l'efficacité de la sécurité et la qualité, l'autorisation de mise sur le marché, la détection des risques d'effets indésirables par le système de pharmacovigilance. Sur ce dernier aspect de la gestion des risque relatifs à l'utilisation des médicaments, nous avons relevé l'existence de deux types de risque, le risque individuel d'une part, et le risque collectif d'autre part dû à l'utilisation du médicament.

Le risque individuel survient suite à l'utilisation du médicament et a rapidement été appréhendé par un cadre juridique spécifique à ce type de risque, la pharmacovigilance. S'agissant des médicaments à usage humain, le système de pharmacovigilance fut lacunaire jusqu'en 2011, date du renforcement de ce dispositif communautaire. Ce renouveau du système de surveillance renforce remarquablement le système de gestion de surveillance des médicaments après leur commercialisation ; notamment avec le renforcement des outils de recueil et de traitement des donnée et l'ouverture du système aux utilisateurs du médicament.

Ce système de pharmacovigilance nous semble toutefois condamnable en ce sens qu'il cerne seulement le risque individuel dû à l'utilisation du médicament à usage humain²³². Il n'appréhende pas les risques sériels qui se manifestent par le biais de la contamination de notre environnement et de la chaîne alimentaire. Nous sommes aujourd'hui face à l'émergence de phénomènes à caractère collectif inquiétants (résistances aux antibiotiques, malformations, féminisation des poissons, etc.). La pharmacovigilance des médicaments à usage humain nécessite donc une approche de la gestion des risques plus large. En effet, l'appréhension du

risque collectif (sériel) s'ajoute aux risques individuels classiquement encadrés. Ce nouveau risque collectif se traduit par une dimension plus large qui vise, d'une part, la contamination de l'environnement et, d'autre part, la contamination de la chaîne alimentaire. Seul l'encadrement juridique relatif aux médicaments à usage vétérinaire inclut ce nouveau risque dans le cadre de la pharmacovigilance et de la fixation des limites maximales de résidus dans les aliments d'élevage destinés à l'alimentation.

Cette prise en compte du risque collectif au titre de la réglementation des médicaments à usage vétérinaire ne parvient pas, seule, à gérer les risques de contamination médicamenteuse. Il est à la fois important et primordial que le risque collectif soit intégré à la gestion juridique des risques relatifs à l'utilisation de médicaments à usage humain, l'impact de l'utilisation de médicaments humains et vétérinaires entraînant des impacts inquiétants sur l'environnement et la santé de la population.

La littérature scientifique prouve l'émergence des résidus médicamenteux dans la chaîne alimentaire et dans l'environnement. Ces substances se propagent dans l'environnement suite aux rejets des industries pharmaceutiques, des établissements de soins, et des stations d'épurations qui ne sont pas prévues pour éliminer ce genre de substances médicamenteuses. Ces résidus se retrouvent dans l'environnement et contaminent tous les milieux pour atteindre *in fine* la chaîne alimentaire et l'eau destinée à la consommation. Récemment, l'émergence des résidus médicamenteux dans l'environnement et son impact sur la santé humaine et l'environnement ont conduit la communauté scientifique à mettre sur pied des projets de recherche. Ces projets doivent étudier le devenir de ces résidus pour éclairer l'incertitude qui réside sur les risques réels pour les populations. A ce jour, il reste encore de nombreuses études à réaliser pour mieux connaître l'étendue du problème. Quant à la gestion de l'incertitude relative à ces résidus, des mesures sont en cours de mise en œuvre par les Etats pour maîtriser et limiter les rejets dans l'environnement ; c'est l'objet du titre suivant.

Titre 2 – La difficile mise en œuvre d’une gestion des risques de la pollution médicamenteuse

L’émergence des résidus médicamenteux dans l’environnement a conduit les autorités publiques à prendre des mesures pour maîtriser ce nouveau type de polluant³⁴⁸. Il nous paraît intéressant de réaliser, dans un premier temps, un état des lieux des mesures prises pour la gestion des risques des résidus médicamenteux (**chapitre 1**) et d’évaluer, dans un second temps, ces mesures (**chapitre 2**).

Chapitre 1 – Les pouvoirs publics face aux incertitudes scientifiques sur les résidus médicamenteux

Il n’existe actuellement aucune réglementation spécifique qui encadre explicitement le problème de la pollution par les résidus médicamenteux. Cela peut s’expliquer par la récente prise de conscience de la problématique et également par les incertitudes scientifiques qui subsistent quant aux risques engendrés par ces micropolluants émergents (**section 1**). Face à cette situation d’incertitude scientifique, les décideurs politiques ont mis en place un plan d’évaluation de la situation pour pouvoir prendre des décisions adaptées, en fonction des observations. Le développement des connaissances sur les effets des résidus sur la santé humaine et environnementale continue d’inquiéter les scientifiques (**section 2**).

Section 1 - La genèse de la récente prise de conscience

La prise de conscience de la présence des résidus médicamenteux dans l’environnement par la communauté scientifique remonte aux années 70³⁴⁹ ; l’effet de ce nouveau polluant sur la santé humaine et environnementale fait encore aujourd’hui l’objet d’incertitudes. Pour les pouvoirs publics, la prise de conscience officielle est très récente. En France, le gouvernement n’a officiellement mis une action concrète en place pour améliorer le volet de la connaissance et le volet des mesures visant à réduire les rejets que depuis 2011, par

³⁴⁸ Sur le principe de précaution et les incertitudes scientifiques voyez l’étude de : J-P SAULNIER, « L’Expertise face au principe de précaution Entre incertitudes scientifiques et applications gestionnaires », *Prospective et stratégie*, n° 2-3, Vol. 1, 2012. P. 238 et s. J-M LEMOYENE DE FORGES., « Le droit des politiques de protection sanitaire », *Revue générale de droit médical*, numéro spécial, 2005. P. 128 et s.

³⁴⁹ Voyez par exemple : N FORTANE, « Le problème public de l’antibiorésistance en élevage : essai de généalogie et caractérisation », *Questions de communication*, n° 29, 2016. P. 55. Egalement : R.E GREEN, R.E., I NEWTON., S SHULTZ., A.A CUNNINGHAM., M GILBERT. et al. « Diclofenac poisoning as a cause of vulture population declines across the Indian subcontinent ». *Journal of Applied Ecology*, Vol. 41, Issue 5, October 2004. P. 794.

l'adoption d'un plan dédié spécifiquement aux résidus médicamenteux (**paragraphe 2**). Par ailleurs, la problématique s'inscrit bien avant l'adoption du PNRM au titre des plans nationaux pour la santé environnementale, le plan national de mobilisation contre le cancer (2003-2007)³⁵⁰ étudiait déjà les effets des anticancéreux dans l'environnement. La préoccupation de cette nouvelle pollution fait également partie des conclusions des tables rondes du Grenelle de l'environnement. L'inclusion de la problématique de la pollution par les médicaments dans ces différents plans constitue la base de la prise de conscience du problème de la pollution par ces résidus (**paragraphe 1**).

Paragraphe 1 - Les prémisses inhérentes à la prise de conscience de l'existence de la pollution médicamenteuse

Comme il a déjà été précisé, l'inclusion de la problématique de l'émergence de la pollution par les médicaments au titre des différents plans nationaux serait à l'origine de la mise en œuvre de mesures visant à maîtriser les risques de manière officielle par le gouvernement français. Le plan national 1 pour la période 2004-2008 (**A**) et le plan national santé environnement 2 pour la période 2009-2013 (**B**) étaient tous deux attachés directement à l'élaboration d'un plan spécial pour réduire les résidus médicamenteux (PNRM). Ils abordaient en effet explicitement l'appel à la mise en œuvre d'action d'évaluation de la présence des résidus médicamenteux dans l'environnement.

A. Le plan national santé environnement 1

Le plan national santé environnement (PNS1)³⁵¹ élaboré pour la période 2004-2008 rassemblait 45 actions classées en 8 axes. La plupart de ces actions concouraient à l'amélioration de la santé environnementale dans le contexte de prise en compte du développement durable³⁵².

³⁵⁰ MINISTERE DE LA SANTE, *Plan national de mobilisation contre le cancer 2003-2007*, publié le 24 mars 2003. P. 19. Le plan est consultable sur le lien suivant : <http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Les-Plans-cancer-de-2003-a-2013/Le-Plan-cancer-2003-2007>

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.

³⁵¹ MINISTERE DE L'ECOLOGIE, DE L'ENERGIE, DU DEVELOPPEMENT DURABLE ET DE LA MER. *Plan National Santé Environnement 1*. (2004-2008).

³⁵² P VILLENEUVE., « Les institutions de santé : les perspectives d'un renouveau de l'action publique dans le secteur sanitaire », *Revue générale de droit médical*, numéro spécial, 2005. P. 36.

Parmi les 45 actions, l'action n° 11, intitulée « *limiter les pollutions des eaux et des sols dues aux pesticides et à certaines substances potentiellement dangereuses* », abordait pour la première fois la problématique des résidus médicamenteux³⁵³. Cette action planifiait l'organisation de plusieurs campagnes d'analyse au sein de l'agence de l'eau, pour évaluer les risques de présence des résidus de médicaments à usage humain ainsi que vétérinaire dans l'environnement³⁵⁴. Au final, trois bassins ont été analysés, Seine Normandie, Rhône Méditerranée et Adour Garonne³⁵⁵. Les résultats ont mis en évidence la présence de résidus médicamenteux sur les échantillons d'eaux après et avant traitement des eaux destinées à la consommation humaine³⁵⁶. Opérant une synthèse des résultats, l'AFSSA souligne que les résultats doivent être interprétés avec beaucoup de prudence car la divergence des données ainsi que les différentes méthodologies d'échantillonnage utilisées ne permettent pas une analyse des facteurs susceptibles d'expliquer l'émergence de cette pollution médicamenteuse³⁵⁷. Dans son rapport, l'AFSSA recommande de mettre en œuvre des recherches et des analyses plus poussées. Plus précisément, elle propose de hiérarchiser les molécules étudiées et de se baser sur des méthodes normalisées lors des échantillonnages, voire sur des méthodes validées³⁵⁸.

Plusieurs agences et organismes se sont depuis intéressés à cette problématique parmi lesquels l'Académie Nationale de Pharmacie qui a publié, en 2008, un rapport intitulé « *médicament et environnement* »³⁵⁹. Le but était d'informer les professionnels et acteurs à la source de la contamination environnementale par pollution médicamenteuse. L'académie a élaboré dans ce même rapport des recommandations s'adressant à différentes agences telles que l'AFSSET, l'AFSSA, l'AFSSAPS, ou à l'ADEME, l'INERIS, les Agences de l'Eau, ou encore au Ministère en charge de la santé et de l'environnement, et également tous les professionnels utilisateurs ou prescripteurs de médicaments, qu'ils appartiennent au monde médical, vétérinaire, industriel, agricole ou piscicole. Ces recommandations sont fondées sur trois axes et visent à limiter et contrôler les rejets, à développer des actions d'éducation et de formation et à évaluer les risques liés aux rejets.

³⁵³ MINISTERE DE L'ECOLOGIE, DE L'ENERGIE, DU DEVELOPPEMENT DURABLE ET DE LA MER. *Plan National Santé Environnement 1*. Action 11, p. 25.

³⁵⁴ *Ibid.*, Action 11, p. 25.

³⁵⁵ Ces bassins pilotes ont été analysés durant la période de 2006 à 2008.

³⁵⁶ AFSSA. *Synthèse des résultats de campagnes d'analyses de résidus de médicaments dans les eaux effectués par les DRASS dans trois bassins pilotes*. 2009. Disponible sur le site de Anses : <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX-Ra-MedicamentsEauxAnalyses.pdf>

³⁵⁷ AFSSA. *Synthèse des résultats de campagnes d'analyses de résidus de médicaments dans les eaux effectués par les DRASS dans trois bassins pilotes*. *op. cit.*, P. 41

³⁵⁸ *Ibid.*, P. 41.

³⁵⁹ ACADEMIE NATIONALE DE PHARMACIE, *Médicaments et Environnement*, *op. cit.*, (103pages).

Notons pour finir qu'un autre rapport sur la présence des résidus médicamenteux dans l'environnement a été élaboré par le Conseil Général de l'Environnement et du Développement Durable sous la forme d'une série de recommandations destinées au ministre en charge de l'environnement, incluant une réflexion sur la réglementation de la commercialisation des médicaments³⁶⁰. Ces études ont d'ailleurs été poursuivies à l'occasion d'autres campagnes d'analyses. Nous y reviendrons dans la partie suivante.

B. Le plan national santé environnement 2

Dans la continuité du premier plan (PNSE1), un deuxième plan national santé environnement (PNSE 2) a été élaboré pour la période 2009-2013³⁶¹. Celui-ci décline les engagements du Grenelle de l'environnement³⁶² et met en perspective la réalisation de 12 mesures débouchant sur 58 actions. Parmi ces actions figure une action spécifique, l'action 47, relative à la problématique des résidus médicamenteux dont l'objectif est l'amélioration de la connaissance et la réduction des risques liés aux résidus médicamenteux. Cette dernière s'insère dans la mesure n°5 visant « l'amélioration de la connaissance ainsi que la réduction des risques liés aux rejets médicamenteux », une mesure qui décline elle-même l'engagement 103 du Grenelle de l'environnement. Cet engagement a rendu fondamentale la maîtrise des risques relatifs aux résidus médicamenteux. Le groupe « santé environnement » du Grenelle de l'environnement, plus précisément le comité opérationnel 17 (COMPO eau), a d'ailleurs proposé des orientations pour l'élaboration d'un plan devant gérer cette pollution émergente³⁶³.

Paragraphe2 - Une prise de conscience officielle

L'ensemble de ces plans et rapports ont abouti à l'élaboration d'un nouveau plan dédié spécialement à la réduction des résidus médicamenteux dans l'environnement (PNRM) (A).

³⁶⁰ Rapport du Conseil général de l'environnement et du développement durable, médicament et environnement, Novembre 2010. (118 pages).

³⁶¹ MINISTERE DE L'ECOLOGIE, DE L'ENERGIE, DU DEVELOPPEMENT DURABLE ET DE LA MER. *Plan National Santé Environnement 2*. (2009-2013).

³⁶² Engagement 103 du Grenelle de l'environnement « la maîtrise des risques liés aux résidus médicamenteux ».

³⁶³ Il est important de noter que la mesure qui s'intitule « Analyser la faisabilité et mettre en place, dans les services des établissements de soins les plus concernés, des mesures de réduction à la source des rejets médicamenteux et autres produits de santé afin de limiter leur dispersion dans l'environnement » n'a été mise en œuvre que tardivement selon le rapport d'évaluation du PNSE2 datant de 2013. Un comité a alors été créé par La direction générale de santé pour développer une bonne gestion des liquides (dont les médicaments) au sein des établissements de soin. Pour l'aspect de la connaissance des rapports ont été publiés en 2013. V. F CHIÈZE., D DAVID., F DURAND., G PIPIEN., A RENUCCI., *Contribution à l'évaluation du 2ème Plan National Santé Environnement 2009-2013*, Rapport, juillet 2013. P. 228 et s. Le bilan est disponible sur le lien suivant : <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/144000002.pdf>

Les orientations de ce plan ont été intégrées dans les plans régionaux pour une maîtrise du risque des résidus médicamenteux au niveau régional (B). Notons enfin que les recherches se poursuivent, la problématique des résidus médicamenteux a également été introduite au titre du nouveau plan national santé environnement 3 pour la période 2015-2019 (C), inséré sur la feuille de route de la transition écologique (2015) (D) et récemment dans le plan micropolluants 2016-2021 (E).

A. L'élaboration d'un Plan National des Résidus Médicamenteux (PNRM 2011-2015)

Les enjeux précités ont contribué à l'élaboration d'un PNRM en mai 2011³⁶⁴, sous l'égide du ministère en charge de l'environnement et de la santé. Ce plan démontre clairement la prise de conscience concrète de l'Etat français concernant les risques relatifs aux résidus médicamenteux.

L'élaboration et le suivi du plan d'action ont été menés au sein d'un comité national de pilotage co-présidé par les ministres en charge de la santé³⁶⁵ et de l'environnement³⁶⁶ réunissant les parties prenantes. La première réunion s'est tenue en novembre 2009 et avait pour but de proposer aux membres du comité d'action, une série de recommandations et d'actions visant à aider le comité à préparer le plan national de réduction des résidus médicamenteux³⁶⁷. Ces débats se sont poursuivis lors des réunions du 3 juin et du 12 octobre 2010³⁶⁸. Pour des raisons liées à la complexité de l'émergence de la pollution médicamenteuse, il a été jugé nécessaire d'introduire un Groupe d'Appui Scientifique (GAS) au comité de pilotage, en vue de faciliter les travaux du comité de pilotage et de contribuer à l'élaboration du plan dans son domaine de compétence³⁶⁹. Ce GAS a été mandaté à trois reprises devant des acteurs spécialistes de la gestion du traitement des eaux et également devant des professionnels spécialistes dans le domaine des médicaments. Les travaux de coordination du plan entre le comité de pilotage et

³⁶⁴ MINISTERE DE L'ECOLOGIE, DE L'ENERGIE, DU DEVELOPPEMENT DURABLE ET DE LA MER. *Plan national des résidus médicamenteux dans l'eau (2010-2015)*. Publié le 30 mai 2011. (14 pages). Consultable sur le lien suivant : <http://social-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/les-plans-d-action-nationaux/article/plan-national-sur-les-residus-de-medicaments-dans-les-eaux-pnrm-2010-2015>

³⁶⁵ La ministre de la santé, Roselyne BACHELOT.

³⁶⁶ La secrétaire d'Etat à l'écologie, Chantal JOUANNO,

³⁶⁷ SENAT, *Risques sanitaires liés à la présence de résidus médicamenteux dans les eaux*, Réponse du Ministère du travail, de l'emploi et de la santé publiée dans le JO Sénat du 04/08/2011 - page 2063.

³⁶⁸ MINISTERE DE L'ECOLOGIE, DE L'ENERGIE, DU DEVELOPPEMENT DURABLE ET DE LA MER. *Plan national des résidus médicamenteux dans l'eau (2010-2015)*, op. cit., P. 4.

³⁶⁹ *Ibid.*, P. 4.

le groupe d'appui scientifique ont été soumis aux ministères en charge de l'environnement et de la santé pour évaluation et contrôle de chaque action définie sur le plan³⁷⁰. En mai 2011, le plan national des résidus médicamenteux dans l'eau a été publié.

Ce plan vise un double objectif. Il a pour ambition, d'une part, d'apporter des réponses aux questionnements liés aux risques sanitaires et environnementaux et, d'autre part, de prévenir la dispersion des résidus médicamenteux dans l'environnement. Parmi les mesures visant à améliorer la connaissance sur le risque, figurent les campagnes d'analyses et de recherche des résidus médicamenteux dans différents milieux ainsi que l'élaboration de méthodes de priorisation³⁷¹ et de hiérarchisation des molécules. Par ce plan, l'Etat français entend encourager et fédérer l'amélioration de la connaissance sur les conséquences de la présence des résidus médicamenteux dans l'environnement et l'évolution des technologies et des stratégies visant à en réduire l'impact. Quant aux mesures visant à prévenir la dispersion des résidus, elles appréhendent des actions de maîtrise et de réduction des émissions médicamenteuses, comme par exemple la récupération des médicaments non utilisés, l'évaluation du risque environnemental lors de la demande d'autorisation de mise sur le marché des médicaments, etc³⁷². Certains plans régionaux « santé-environnement » ont décliné les recommandations du PNRM au niveau local et ont développé des actions très intéressantes.

B. L'intégration des préoccupations de la pollution médicamenteuse dans les plans régionaux

L'intégration des recommandations du plan national des résidus médicamenteux sur les plans régionaux³⁷³ constitue une solution très intéressante et se révèle complémentaire aux mesures nationales. Le but étant de répondre aux préoccupations locales et d'aborder des

³⁷⁰ MINISTERE DE L'ECOLOGIE, DE L'ENERGIE, DU DEVELOPPEMENT DURABLE ET DE LA MER. *Plan national des résidus médicamenteux dans l'eau (2010-2015)*, op. cit., P. 4.

V. également : Le Monde, Mise en place du suivi des résidus de médicaments dans l'eau, publié le 24/11/2009. En savoir plus sur http://www.lemonde.fr/planete/article/2009/11/24/mise-en-place-du-suivi-des-residus-de-medicaments-dans-l-eau_1271280_3244.html#Jd137Gc714bezQh0.99

V. également : S CASALONGA., « Résidus de médicaments dans l'eau : vers un plan national », *Journal de l'environnement*, Politique-Société Pollution des eaux, publié le 24 novembre 2009. En savoir plus sur : <http://www.journaldelenvironnement.net/article/residus-de-medicaments-dans-l-eau-vers-un-plan-national,14155>

³⁷¹ Par exemple Aquaref en collaboration avec le laboratoire d'hydrologie de Nancy (Anses) se sont chargés de développer des outils métrologiques associés à la liste des molécules désignées comme prioritaires en matière de surveillance.

³⁷² Ces mesures seront analysées au titre de la seconde partie de la thèse (section 1 du chapitre premier).

³⁷³ Les plans régionaux sont co-pilotés par l'État, l'Agence régionale de santé et en général le Conseil régional.

problématiques propres aux régions³⁷⁴, c'est une territorialisation des politiques définies dans les domaines de la santé et de l'environnement³⁷⁵. En effet, certaines régions ont intégré certaines mesures du PNRM, tel est le cas de la Région Provence Alpes Côte-d'Azur (PACA).

Au niveau de la région PACA, la problématique des résidus médicamenteux a été introduite dans la seconde édition du plan régional santé environnement pour la période (2009-2013)³⁷⁶. L'action 4 de l'enjeu « eau » qui s'intitule « Améliorer la connaissance sur l'eau et la santé »³⁷⁷ met plus précisément l'accent sur la pollution générée par les médicaments sur les eaux destinées à la consommation humaine³⁷⁸. Notons à ce titre que le plan régional santé environnement PACA introduit certains axes déjà prévus sur le plan national des résidus médicamenteux (PNRM). Il prévoit notamment des objectifs de réduction de l'émergence des résidus médicamenteux tels que la réduction à la source des résidus médicamenteux, la dépollution des eaux brutes avant rejet, la recherche, la sensibilisation et l'information des professionnels de santé sur les risques sanitaires et environnementaux. A l'issue de ce plan régional « santé environnement 2 », un appel à projet a été lancé³⁷⁹. Nous avons ainsi recensé 4 projets qui se préoccupent spécifiquement de la problématique des résidus médicamenteux sur toute la région PACA. Ces projets s'inscrivent dans les action 1³⁸⁰ et 4³⁸¹ relatives à l'enjeu EAU (cf. tableau 7).

³⁷⁴ Sur la politique régionale de santé publique voyez l'intéressante étude de P VILLENEUVE., « Les institutions de santé : les perspectives d'un renouveau de l'action publique dans le secteur sanitaire », Revue générale de droit médical, numéro spécial, 2005. P. 40 et s.

³⁷⁵ Article L. 1311-7 du code de la santé publique « *Le projet régional de santé mentionné à l'article L. 1434-1 prévoit les dispositions nécessaires à la mise en œuvre du plan national de prévention des risques pour la santé liés à l'environnement qui relèvent de la compétence des agences régionales de santé.*

Le plan national de prévention des risques pour la santé, liés à l'environnement est décliné au niveau régional sous forme de plans régionaux " santé environnement ". Ces plans ont pour objectif la territorialisation des politiques définies dans les domaines de la santé et de l'environnement. Ces plans régionaux s'appuient sur les enjeux prioritaires définis dans le plan national tout en veillant à prendre en compte les facteurs de risques spécifiques aux régions. Ils sont mis en œuvre par les services déconcentrés de l'Etat, les agences régionales de santé et les conseils régionaux, en association avec les autres collectivités territoriales, notamment par le biais des contrats locaux de santé »

³⁷⁶ REGION PACA, *Plan Régional Santé Environnement 2 (2009-2013)*. Pour plus de détails consultez : <http://www.prse-paca.fr>

³⁷⁷ REGION PACA, *Bilan Plan Régional Santé Environnement PACA, (2009-2014)*, document de 72 pages. P. 37. Consultable sur le lien suivant : http://www.prse-paca.fr/IMG/pdf/bilan_prse_paca_2009-2014_vdef.pdf

³⁷⁸ C'est la mesure 4.1.1 - Substances médicamenteuses et perturbateurs endocriniens pour les EDCH du PRSE PACA, P. 37.

³⁷⁹ Nous avons consulté l'appel à projet de la région PACA sur le lien suivant : <http://prsepaca.fr/wordpress/category/appels-a-projets/> (consulté le 8 mars 2012)

³⁸⁰ Eau- Action 1 : Réduire l'exposition de la population aux agents présents dans l'eau ayant un fort impact sur la santé. Pour plus de détails sur les mesures de l'action 1 consultez : REGION PACA, *Bilan Plan Régional Santé Environnement PACA, (2009-2014)*. P. 29 et s.

³⁸¹ Eau- Action 4 : Améliorer la connaissance sur l'eau et la santé. Pour plus de détails consultez : idem P. 37.

<div style="text-align: center;">ACTIONS</div> <div style="text-align: center;">ACTEURS</div>	Action	SOUS-ACTION	MESURE	PROJET
Chaîne de Vies 06 Par Mr Daniel BONNOTTE	Action 1 : Réduire l'exposition de la population aux agents présents dans l'eau ayant un fort impact sur la santé	1.2 : Lutter contre les contaminations des ressources en EDCH	1.2.3 : Rejets (industrie, stations d'épuration urbaines)	1.2.3.7 : Réaliser une station de prétraitement par phytoremédiation dans un établissement sanitaire en vue d'éliminer les rejets médicamenteux à la source
GIP COMET d'Hyères Par M. Philippe CARENCO				1.2.3.6 : Réduire l'impact des biocides désinfectants et détergents-désinfectants issus des établissements de santé du GIP COMET sur le réseau public d'assainissement
ARS Par M. Hervé TERRIEN	Action 4 : Améliorer la connaissance sur l'eau et la santé	4.1 : Améliorer la connaissance sur les risques émergents liés aux usages de l'eau	4.1.1 : Substances médicamenteuses et perturbateurs endocriniens pour les EDCH	4.1.1.1 : Participer aux campagnes de mesures nationales de substances médicamenteuses et de perturbateurs endocriniens pour les EDCH

ASEF				4.1.1.2 : L'eau et nos résidus médicamenteux
Pôle risque par ARS				4.1.1.3 : Observatoire des produits pharmaceutiques dans l'environnement

Tableau 7 : Recensement des projets de lutte contre la pollution médicamenteuse au sein du PRSE (2009-2013) de la Région PACA

Dans le cadre de l'action 1, Daniel BONNOTTE³⁸² et son équipe, conscients de l'impact sanitaire et environnemental généré par les résidus médicamenteux rejetés par les établissements de soins, proposent la réalisation d'un prétraitement des eaux usées des établissements de soins avant rejet dans le réseau d'assainissement public. Ce projet pilote, labélisé « PRSE » et mené par l'association « chaîne de vies 06 », propose une étude expérimentale au niveau de la maison de retraite de réadaptation les lauriers roses (EPAD). Il s'agit de raccorder les eaux usées de cette dernière à une station d'épuration à base de plantes, avant rejet des eaux usées dans le réseau public. Cette station serait capable de traiter les eaux chargées en résidus médicamenteux³⁸³. A l'issue de cette station d'épuration, l'établissement les lauriers roses pourra subséquemment réduire une grande partie des rejets pollués principalement chargés de résidus de médicaments anticancéreux³⁸⁴.

Les actions qui s'inscrivent dans le cadre de l'action 4 intitulée « améliorer la connaissance sur l'eau et la santé » intègrent des mesures relatives à la problématique de présence des résidus médicamenteux et à la connaissance des risques liés à l'usage de l'eau

³⁸² Ingénieur hospitalier au CHU Nice.

³⁸³ Ce projet s'inscrit au titre de l'enjeu EAU de l'action 1: « réduire l'exposition de la population aux agents présents dans l'eau ayant un fort impact sur la santé ». Sous-section 1.2 : « lutter contre les contaminations des ressources en EDCH ». Mesure 1.2.3 : « autres rejets (industries, stations d'épurations urbaines) ». Projets 1.2.3.7 : « réaliser une station de prétraitement par phytoremédiation dans un établissement sanitaire en vue d'éliminer les rejets médicamenteux à la source ».

³⁸⁴ Présentation du projet disponible sur le site de l'ARS PACA disponible sur le lien suivant : <http://www.prse-paca.fr/IMG/pdf/1-2-3-7.pdf>

chargée de ces polluants émergents³⁸⁵. 3 projets sont menés pour améliorer la connaissance des risques liés à l'usage de l'eau chargée par les résidus médicamenteux³⁸⁶, le projet mené par l'Association Santé Environnement France (ASEF), le projet de l'Agence Régionale de Santé (ARS) et du pôle risque. Le projet de l'ASEF³⁸⁷ mène une campagne d'alerte sur l'impact engendré par les résidus médicamenteux sur la santé et l'environnement. A l'issue de ce projet, un support a été élaboré pour informer et sensibiliser les professionnels de santé et le grand public³⁸⁸.

Le projet de l'ARS vise à améliorer la connaissance sur la pollution des eaux destinées à la consommation humaine par les résidus médicamenteux et les perturbateurs endocriniens. Ce projet prévoit de participer aux campagnes d'analyses nationales de présence des résidus médicamenteux et des perturbateurs endocriniens dans les eaux. Le site pilote choisi pour effectuer ce projet est le Centre Hospitalier de Hyères. Le but est d'effectuer un état des lieux sur l'aspect qualitatif et quantitatif de la présence de résidus médicamenteux et des perturbateurs endocriniens présents dans les eaux consommées en Région PACA et de participer aussi aux campagnes nationales de prélèvements³⁸⁹.

Le projet réalisé par le pôle « risque », en partenariat avec DREAL Languedoc-Roussillon, consiste quant à lui à réaliser un observatoire sur les produits pharmaceutiques dans l'environnement. Le bilan du PRSE fait référence à un poster réalisé à l'issue de ce projet³⁹⁰.

D'autres projets à portée générale existent et intègrent la problématique de la pollution par les résidus médicamenteux de manière indirecte, à l'image du projet de l'établissement de soin de Hyères. Ce projet porte sur l'impact des rejets liquides des établissements de soins sur l'eau au rang desquels figure principalement les désinfectants, biocides et les résidus

³⁸⁵ Agence Régionale de la santé ARS région PACA, Direction Régionale de l'environnement, de l'aménagement et du logement PACA, bilan du plan régional santé environnement Provence-Alpes-Côte d'Azur (PRSE PACA) 2009-2014. Décembre 2014. P. 37.

³⁸⁶ Ces projets s'inscrivent au titre de l'enjeu EAU de l'action 4 : améliorer la connaissance sur l'eau et la santé. Sous-section 4.1 : améliorer la connaissance sur les risques émergents liés aux usages de l'eau. Mesure 4.1.1 : substances médicamenteuses et perturbateurs endocriniens dans les EDCH. La maquette est disponible sur le lien suivant :

http://www.prse-paca.fr/IMG/pdf/bilan_prse_paca_2009-2014_vdef.pdf

³⁸⁷ Le site internet de l'association : <http://www.asef-asso.fr>

³⁸⁸ Pour plus d'information consultez : ASSOCIATION SANTE ENVIRONNEMENT FRANCE, *Les dialogues de l'ASEF : quand le médicament pollue notre eau*, mars 2013. (23 pages). Document disponible sur le lien suivant : <http://www.asef-asso.fr/attachments/article/1715/Les%20dialogues%20de%20l'ASEF%20BD.pdf>

³⁸⁹ Ce projet est piloté par l'ARS PACA, DREAL PACA, Agence de l'Eau RMC.

³⁹⁰ C'est un Poster disponible sur le lien suivant :

http://www.prse-paca.fr/IMG/pdf/poster_si2pe_2.pdf

médicamenteux³⁹¹. Ce projet a été mené par le Docteur Philippe Carencó³⁹² et son équipe. Ils se sont mobilisés pour réduire cette pollution au niveau de 11 établissements du Groupement d'Intérêt Public (GIP) COMMunauté d'ETablissement (COMET) du bassin hyérois³⁹³. Selon le bilan du PRSE de PACA (2009-2014), ce projet a abouti à la formation d'environ 346 personnes en 2012 sur la consommation des produits utilisés en milieu hospitalier ; il a abouti aussi à une réduction de 30% de la consommation de biocides désinfectants et détergents désinfectants³⁹⁴.

C. L'insertion des objectifs de gestion de la pollution médicamenteuse dans le PNSE 3 (2015-2019)

La problématique de la présence des résidus médicamenteux a été intégrée encore une fois dans le PNSE qui s'étend sur la période 2015 et 2019. Le plan évoque cette problématique au titre de l'action 46³⁹⁵ que l'on peut concevoir comme une continuité des préoccupations évoquées au sein du plan national des résidus médicamenteux. Il s'agit principalement du volet relatif à la connaissance des risques de présence des résidus 2015-2019 de médicaments dans l'eau. Dans le cadre de cette action, le plan invite les professionnels du médicament et les chercheurs au partage de données permettant une meilleure connaissance des dangers relatifs à la présence des médicaments à usages humains et vétérinaires. Ce partage vise deux types de données, les connaissances relatives au danger et les connaissances liées à l'exposition³⁹⁶.

S'agissant des données relevant du danger, les professionnels devront partager, comme il est indiqué à l'action 46 du PNSE3, leurs connaissances concernant par exemple les données des études de toxicité et d'écotoxicité de la molécule médicamenteuse et de ses métabolites aux doses environnementales³⁹⁷. Une étude prévoit de mesurer la faisabilité du développement des

³⁹¹ Ce projet s'inscrit au titre de l'enjeu EAU de l'action 1 : « réduire l'exposition de la population aux agents présents dans l'eau ayant un fort impact sur la santé ». Sous-section 1.2 : « lutter contre les contaminations des ressources en EDCH ». Mesure 1.2.3 : « autres rejets (industries, stations d'épurations urbaines) ». Projets 1.2.3.6 : « Réduire l'impact des biocides désinfectants et détergents-désinfectants issus des établissements de santé du GIP COMET sur le réseau public d'assainissement ».

³⁹² Dr. Philippe CARENCO, médecin hygiéniste CH de Hyères.

³⁹³ La maquette du projet est disponible sur le lien suivant :

<http://www.prse-paca.fr/IMG/pdf/1-2-3-6.pdf>

³⁹⁴ REGION PACA, *Bilan Plan Régional Santé Environnement PACA, (2009-2014)*, document de 72 pages. P. 31. Consultable sur le lien suivant : http://www.prse-paca.fr/IMG/pdf/bilan_prse_paca_2009-2014_vdef.pdf

³⁹⁵ MINISTERE DE L'ECOLOGIE, DE L'ENERGIE, DU DEVELOPPEMENT DURABLE ET DE LA MER, *Plan National Santé Environnement 3 (2015-2019)*. P. 47. Le document est disponible sur le lien suivant : http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnse3_v_finale.pdf

³⁹⁶ Voyez par exemple l'étude de : P HUBERT., « Le volet recherche du 3ème Plan national Santé Environnement (PNSE 3) », *Annales des Mines Responsabilité et environnement*, n° 83, 2016. P. 29 et s.

³⁹⁷ MINISTERE DE L'ECOLOGIE, DE L'ENERGIE, DU DEVELOPPEMENT DURABLE ET DE LA MER, *Plan National Santé Environnement 3 (2015-2019)*, *op. cit.*, P. 47.

monographies des substances actives utilisées en médecine humaine et vétérinaire. L'action 46 précise que ces monographies ont pour finalité de mieux connaître le risque environnemental lié aux médicaments à usages humains et vétérinaires et simplifieront le partage de données.

Pour ce qui concerne les données relatives à l'exposition, telles que les informations de vente des médicaments, elles contribueront à une meilleure connaissance des effets sur les filières de traitement des eaux. Il a été précisé sur le plan d'action qu'un projet sera mis en œuvre sur la période sur les deux premières années du plan³⁹⁸ et aura pour ambition de proposer une étude exploratoire d'une centaine de médicaments humains et vétérinaires relevant principalement de la famille des antibiotiques et des anticancéreux. Selon le rapport de suivi publié en Juillet 2016³⁹⁹, une réunion d'échange a eu lieu en juin 2015 avec les agences du médicament et les syndicats des entreprises du médicament. Il a été exposé le problème d'accès à l'information. Les échanges avec les agences sanitaires en charge du médicament et les syndicats des entreprises du médicament humain et vétérinaire se poursuivent courant 2016⁴⁰⁰.

D. La prise en compte au titre de la feuille de route sur la transition écologique (2015)

La feuille de route de la transition écologique a été adoptée par le gouvernement, en conseil des ministres, le 4 février 2015, puis présentée par le premier ministre et la ministre de l'écologie, du développement durable et de l'énergie aux membres du conseil national de la transition écologique. Parmi les 74 mesures regroupées en 22 objectifs, figure l'objectif de réduction des résidus médicamenteux dans l'environnement, dont la mise en œuvre devra faire l'objet d'un suivi régulier et transparent tout au long de l'année 2015⁴⁰¹.

C'est précisément l'objectif 12 du volet « Santé environnement » qui nous intéresse. 4 types de mesures pour la réduction des résidus médicamenteux dans l'environnement sont cités dans ce volet⁴⁰². Il s'agit de mesures qui favorisent en particulier les actions de réduction des

³⁹⁸ Il est à noter que l'action 46 est pilotée par la Direction de l'eau et de la biodiversité DEB, et la direction générale de la santé DGS.

³⁹⁹ MINISTERE DE L'ENVIRONNEMENT, DE N'ENERGIE ET DE LA MER, MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE SANTE, *Rapport de suivi pour l'année 2015 du PNSE 3*, juillet 2016. (92 pages). Le rapport est disponible sur le lien suivant : http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnse3_rapport_suivi_2015.pdf

⁴⁰⁰ MINISTERE DE L'ENVIRONNEMENT, DE N'ENERGIE ET DE LA MER, MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE SANTE, *Rapport de suivi pour l'année 2015 du PNSE 3*, *op. cit.*, P. 51.

⁴⁰¹ MINISTERE DE L'ECOLOGIE, *Feuille de route 2015*, 04 février 2015.P. 35. Consulté sur : http://www.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/FRTE_2015.pdf le 05/03/2016

⁴⁰² *Ibid.*

résidus de médicaments à la source. La première mesure vise à maîtriser la dissémination dans le milieu aquatique par l'élaboration d'un guide national spécifique à la gestion des déchets médicamenteux solides et liquides. Le guide a été publié récemment en mars 2016 par la Direction Générale de la Santé (DGS)⁴⁰³. La deuxième mesure vise à réduire les rejets des médicaments non-utilisés. A ce titre un élargissement du périmètre d'intervention de l'association Cyclamed devra être étudié, en concertation avec les entreprises et au regard de la récupération des médicaments non utilisés de patients autres que les officines (centres de soins). La troisième mesure vise à généraliser le dispositif de vente des médicaments à l'unité devant être basé sur les conclusions des expérimentations⁴⁰⁴ menées actuellement par des pharmacies volontaires au niveau des régions Ile-de-France, Lorraine, Limousin et PACA⁴⁰⁵. La quatrième mesure vise finalement à réaliser une étude en lien avec l'académie de médecine et de pharmacie ainsi que l'agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM). Cette étude concerne une potentielle mise en œuvre de l'indice de classification de l'impact environnemental⁴⁰⁶ des médicaments⁴⁰⁷. Nous soulignons que cette feuille de route précise que ces mesures devront être intégrées dans le troisième plan national santé environnement.

⁴⁰³ DIRECTION GENERALE DE LA SANTE (DGS), *Pour une bonne gestion des déchets produits par les établissements de santé et médico-sociaux Déchets issus de médicaments Déchets liquides*, guide pratique, environnement santé, mars 2016. (137 pages). Le document est disponible sur le lien suivant : http://socialsante.gouv.fr/IMG/pdf/pour_une_bonne_gestion_des_dechets_produits_par_les_etablissements_de_sante_et_medico-sociaux.pdf

⁴⁰⁴ L'expérimentation a débuté en novembre 2014 et s'est terminée le 31 octobre 2015. Mais il faut noter ici que jusqu'à aujourd'hui (mars 2017) aucun retour de l'expérimentation n'a été communiqué. La ministre des affaires sociales, santé et droits des femmes a été interrogée sur ce point en date du 07/07/2015, elle avait affirmé qu'un bilan sera présenté au Parlement en 2017. Ce bilan comprendra l'impact économique de l'expérimentation, l'organisation de la filière pharmaceutique et le bon usage des médicaments concernés. Voyez : ASSEMBLEE NATIONALE, *Réponse à la question N° : 84412, rubrique pharmacie et médicaments (antibiotiques- bilan-réglementation)*, Réponse publiée au JO le : 26/01/2016 page : 773. Disponible sur le lien suivant : <http://www2.assemblee-nationale.fr/questions/detail/14/QE/84412>

⁴⁰⁵ Arrêté du 3 octobre 2014 fixant la liste des régions participant à l'expérimentation de la délivrance à l'unité des médicaments à usage humain appartenant à la classe des antibiotiques dans des officines de pharmacie en application du décret n° 2014-1047 du 15 septembre 2014 relatif à l'expérimentation de la délivrance à l'unité de médicaments appartenant à la classe des antibiotiques et portant publication du protocole de recherche non interventionnelle de l'expérimentation. JORF n°0234 du 9 octobre 2014 page 16397.

⁴⁰⁶ Nous mettons en exergue l'étude sur l'indice de classification de l'impact environnemental des médicaments ultérieurement.

⁴⁰⁷ Ces mesures sont disponibles sur : MINISTERE DE L'ECOLOGIE, *Feuille de route 2015, op. cit.*, P. 35.

E. Le plan micropolluants, une continuité des actions visant à réduire les résidus médicamenteux

Les mesures de gestion des résidus médicamenteux se poursuivent dans le cadre du nouveau plan micropolluants pour la période 2016-2021⁴⁰⁸. C'est ce qu'a affirmé la ministre Ségolène Royal lors de l'ouverture de la 1^{ère} conférence internationale sur les risques liés aux résidus médicamenteux dans l'environnement, en date du 8 septembre 2016⁴⁰⁹. Plus précisément, ce plan inclut plusieurs mesures qui constituent une continuité des mesures prises par le plan national des résidus médicamenteux (PNRM) et les axes évoqués sur la feuille de route gouvernementale de 2015 précitée.

Sur le volet de la connaissance, l'action 31⁴¹⁰ propose le partage des données par les entreprises des médicaments et les agences chargées de l'évaluation des médicaments afin d'identifier le danger et l'exposition pour les résidus de médicaments dans le milieu hydrique⁴¹¹. En l'espèce, il est prévu de réaliser une phase exploratoire visant à sélectionner les molécules médicamenteuses dont les données sont suffisantes pour faciliter la priorisation préalable à la surveillance des masses d'eau et des milieux aquatiques⁴¹². Notons ici que cette sélection visera particulièrement la catégorie des anticancéreux et des antibiotiques. Une monographie de ces molécules médicamenteuses sera ensuite mise en place pour juger le danger et l'exposition dans le milieu hydrique. Ces données seront destinées à contribuer aux diverses réflexions européennes telles que celles portant intérêt à la réglementation des médicaments⁴¹³.

S'agissant du volet relatif à la réduction des rejets des résidus médicamenteux, 3 actions (7, 8 et 9) de l'objectif 1- « Réduire dès maintenant les émissions de micropolluants présents dans les eaux et les milieux aquatiques dont la pertinence est connue » sont proposées.

⁴⁰⁸ LES MINISTÈRES EN CHARGE DE L'ÉCOLOGIE, DE LA SANTÉ ET DE L'AGRICULTURE, *Plan micropolluants 2016-2021 pour préserver la qualité des eaux et de la biodiversité*. (pas de date de publication). Disponible sur le lien suivant : <http://www.onema.fr/sites/default/files/pdf/plan-micropolluants-2016-2021.pdf>

⁴⁰⁹ Ségolène ROYAL Ministre de l'Écologie, du Développement durable et de l'Énergie, discours d'ouverture de la 1^{ère} conférence internationale sur les risques liés aux résidus de médicaments dans l'environnement, Cloître des Cordeliers, le jeudi 8 septembre 2016. Le discours est consultable sur le lien suivant : http://www2.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/2016-09-08_Discours_ouverture_1e_Conf-Inter-risques_residus_medicaments_ds_1_Envvt-2.pdf

⁴¹⁰ Objectif 2 du plan micropolluants - Consolider les connaissances pour adapter la lutte contre la pollution des eaux et préserver la biodiversité - Action 31 : « Travailler sur la disponibilité et le partage de données permettant de connaître le danger et l'exposition pour les résidus de médicaments humains et vétérinaires dans les eaux ».

⁴¹¹ LES MINISTÈRES EN CHARGE DE L'ÉCOLOGIE, DE LA SANTÉ ET DE L'AGRICULTURE, *plan micropolluants 2016-2021 pour préserver la qualité des eaux et de la biodiversité*, op. cit., P. 46.

⁴¹² *Ibid.*, P. 46.

⁴¹³ *Ibid.*

L'action 7 est relative à la réduction des rejets dans le circuit de collecte des médicaments non-utilisés⁴¹⁴. Il est prévu d'évaluer le système actuel de collecte des MNU au sein des structures de soins⁴¹⁵ et d'en proposer des évolutions⁴¹⁶. L'action 8⁴¹⁷ est quant à elle relative à l'expérimentation de la vente des médicaments à l'unité lancée comme nous l'avons déjà précisé fin 2014. La publication d'un rapport intermédiaire⁴¹⁸ et un rapport définitif relatifs à cette expérimentation est attendu au plus tard pour juillet 2017⁴¹⁹. Enfin, l'action 9⁴²⁰ est relative à l'étude de l'opportunité de mise en place d'un indice de classement environnementale des médicaments⁴²¹.

A l'heure actuelle les préoccupations semblent se focaliser sur les incertitudes relatives aux résidus générés particulièrement par la catégorie des antibiotiques⁴²², et plus précisément sur les risques de l'antibiorésistance dans l'environnement⁴²³. Les connaissances sur la résistance par les bactéries présentes dans les eaux usées urbaines ou hospitalières sont en effet très limitées.

Section 2 - L'incertitude des preuves scientifiques

La présence de résidus de médicaments dans le milieu aquatique ne semble pas poser de problème pour la santé humaine, c'est ce que révèle les résultats présentés par les expertises sur les risques liés aux résidus de médicaments dans l'environnement (**paragraphe 1**). Certes

⁴¹⁴ Action 7 : « Etudier la prise en charge des médicaments non utilisés des établissements de santé et médico-sociaux et des centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie et proposer des évolutions ».

⁴¹⁵ Il s'agit ici des établissements de santé, des établissements médico-sociaux (avec pharmacie à usage intérieur) et des centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie.

⁴¹⁶ LES MINISTÈRES EN CHARGE DE L'ÉCOLOGIE, DE LA SANTÉ ET DE L'AGRICULTURE, *plan micropolluants 2016-2021 pour préserver la qualité des eaux et de la biodiversité*, *op. cit.*, P. 21.

⁴¹⁷ Action 8 : « Tirer des conclusions de l'expérimentation sur la dispensation à l'unité des médicaments ».

⁴¹⁸ Comme il a déjà été précisé plus haut, il a été prévu la publication d'un rapport intermédiaire de l'expérimentation fin 2015. Mais jusqu'à aujourd'hui (janvier 2017) le rapport n'a toujours pas été publié.

⁴¹⁹ LES MINISTÈRES EN CHARGE DE L'ÉCOLOGIE, DE LA SANTÉ ET DE L'AGRICULTURE, *plan micropolluants 2016-2021 pour préserver la qualité des eaux et de la biodiversité*, *op. cit.*, P. 22.

⁴²⁰ Action 9 : « Etudier la pertinence de l'indice suédois de classement des substances actives en fonction de leur impact pour l'environnement et l'acceptabilité par les professionnels de santé de la mise en place d'un tel indice de classement des médicaments en France ».

⁴²¹ LES MINISTÈRES EN CHARGE DE L'ÉCOLOGIE, DE LA SANTÉ ET DE L'AGRICULTURE, *plan micropolluants 2016-2021 pour préserver la qualité des eaux et de la biodiversité*, *op. cit.*, P. 23.

⁴²² Il paraît que le développement de résistance aux antibiotiques soit favorisé par la pollution de manière générale, les concentrations d'antibiotiques dans les eaux ou les sédiments peuvent également en être la cause. Voyez en ce sens : N MATER., *Evaluation de l'impact (éco)toxicologique de résidus médicamenteux présents dans les effluents hospitaliers, urbains et dans l'environnement à l'aide d'une batterie de bioessais et de biomarqueurs*, *op. cit.*, P. 19.

⁴²³ Madame la ministre Ségolène Royale avait bien souligné la préoccupation quant aux antibiorésistance dans l'environnement lors de l'ouverture de la 1ère conférence internationale sur les risques liés aux résidus de médicaments dans l'environnement en date du 8 septembre 2016.

ces constats sont rassurants, mais il est important de préciser qu'ils recèlent de nombreuses incertitudes scientifiques (**paragraphe 2**).

Paragraphe 1 - État des lieux de l'expertise scientifique

Grâce aux progrès scientifiques, la présence de résidus médicamenteux dans l'environnement a été confirmée et a engendré une prise de conscience des États sur cette problématique émergente. Plusieurs programmes de recherche ont donc naturellement été lancés (et financés) pour connaître les risques que peuvent engendrer des résidus. Ces expertises sont lancées au niveau européen (**A**) et national (**B**).

A. Au niveau européen

Plusieurs projets européens se préoccupent de la problématique de présence des résidus médicamenteux dans l'environnement depuis le début des années 2000. La plupart de ces projets ont été financés par la commission européenne et visent essentiellement l'évaluation de l'occurrence des résidus médicamenteux dans l'environnement, l'évaluation du risque environnementaux et le développement d'outils d'échantillonnage.

Par exemple, le programme REMPHARMAWATER, lancé en 2000, avait comme ambition l'évaluation de la toxicité des résidus médicamenteux sur l'environnement et la recherche des techniques de réduction de ces composés, en particulier dans le milieu aquatique. Ce projet a été établi au sein de 4 pays, à savoir la France, l'Italie, la Suède et la Grèce. Ce programme de recherche avait conclu à une forte présence de résidus médicamenteux au niveau des rejets des stations d'épuration des eaux usées.

Un autre programme de recherche appelé Poséidon, lancé une année plus tard, étudiait les techniques possibles d'élimination des résidus médicamenteux, au niveau des stations d'épuration des eaux usées et au niveau des stations de traitement des eaux destinées à la consommation. Cette évaluation a révélé que les stations d'épuration actuelles n'étaient pas aptes à traiter certains résidus médicamenteux mais que certaines techniques comme l'ozonation peuvent les réduire jusqu'à 90%. Dans le même contexte, le programme Eravmis initié également en 2000 étudiait plus particulièrement le comportement des antibiotiques dans l'environnement.

En 2005, le projet Norman⁴²⁴ a été lancé dans le but d'améliorer les connaissances et de comparer les données et a développé trois réseaux de données. Il s'agit du réseau EMPOMAP, qui réalise un recensement des experts, des organismes et des projets sur les différentes catégories de substances émergentes ; le réseau EMPODAT, base de données de surveillance géo-référencées sur les substances émergentes couplée à l'information écotoxicologiques des essais biologiques et des biomarqueurs ; et le réseau EMPOMASS, base de données d'informations spectrométriques de masse sur les substances provisoirement identifiées et/ou inconnues⁴²⁵. Le projet Norman a également établi un système de classification pour permettre d'attribuer à chacune d'entre elles un « niveau de qualité » sur la base d'informations (métadonnées) disponibles concernant l'assurance et le contrôle de la qualité. Cela permet à l'utilisateur de filtrer parmi les données disponibles dans la base celles qui respectent les exigences de qualité souhaitées⁴²⁶.

En 2007, le projet Knappe⁴²⁷ visait à réaliser un état des lieux sur les connaissances relatives à la question des résidus médicamenteux dans notre environnement et à relever les actions importantes afin d'en limiter l'impact⁴²⁸. Le projet conclut qu'il existe un faible risque pour les écosystèmes⁴²⁹. Concernant les méthodes d'évaluation, les experts ont estimé qu'il ne faudrait

⁴²⁴ Les activités du réseau de recherches NORMAN ont été initiées en Septembre 2005 avec le soutien financier de la Commission européenne (projet NORMAN - 6e programme-cadre - Priorité 6.3 - Contrat N ° 018.486). La mission du réseau NORMAN est d'améliorer l'échange d'informations et la collecte de données sur les substances émergentes; il vise à harmoniser les méthodes d'évaluation des risques ; il Veille au développement des connaissances relatives aux polluants émergents tout en coordonnant les projets interdisciplinaires. Pour plus de détails consultez le site officiel du réseau NORMAN : www.norman-network.net

⁴²⁵ NORMAN, *Network newsletter*, Issue 1, June 2006. P. 14. Le bulletin est consultable sur le lien suivant : http://www.norman-network.net/sites/default/files/files/bulletins/newsletter_norman_1.pdf

⁴²⁶ ONEMA., INERIS, *Les substances émergentes dans l'environnement*, note de synthèse sur l'état de l'art concernant les produits pharmaceutiques, les cosmétiques et les produits d'hygiène corporelle, version C octobre 2009. P. 24. Disponible sur le lien suivant : http://www.onema.fr/IMG/pdf/2009_019.pdf

⁴²⁷ Knowledge and Need Assessment on Pharmaceutical Products in Environmental Waters. Ce projet a été initié le 01/02/2007 jusqu'au 31/09/2008. Le comité de KNAPPE est constitué des membres suivants : des industriels pharmaceutiques (European Federation of Pharmaceutical Industries and Association (EFPIA), Association of British Pharmaceutical Industries (ABPI), AstraZeneca, Sanofi-Aventis, MSD, Janssen Pharmaceutical, International Federation of Animal Healthcare (IFAH)), des organisations scientifiques, des associations de consommateurs, des compagnies de traitement des eaux (SAUR, Suez-Environment), les agences sanitaires (AFSSA, Afssaps), et les instituts de recherches (INERIS, BRGM, BfG, EMA, CEMAGREF, Univ. Freiburg, IVL).

⁴²⁸ B ROIG., « KNAPPE: Knowledge and Need Assessment on Pharmaceutical Products in Environmental Waters », *Norman Newsletter*, Issue 2, March 2007. P. 12. L'article est consultable sur le lien suivant : http://www.norman-network.net/sites/default/files/files/bulletins/newsletter_norman_2.pdf

Voyez également : DEBLONDE T., *Évaluation des risques sanitaires de la consommation d'eaux potentiellement chargées en résidus de médicaments anticancéreux*, thèse pour l'obtention de grade de docteur en Éco-toxicologie, Biodiversité, Ecosystèmes, Université de Lorraine, décembre 2013. P. 20.

⁴²⁹KNAPPE, *Knowledge and Need Assessment on Pharmaceutical Products in Environmental Waters*, ref. D6.6 KNAPPE FINAL REPORT, Contrat n° 036864, 20/10/2008. (41 pages). Le projet est consultable sur le lien suivant : http://environmentalhealthcollaborative.org/images/KNAPPE_REPORT_FINAL.pdf

pas étudier les composés pharmaceutiques selon leurs classes pharmacologiques mais individuellement⁴³⁰. Le tableau 6 ci-après, réalisé par l'office international de l'eau (Oieau), résume les différents programmes de recherches au niveau européen⁴³¹.

Il a été conclu sur le rapport KNAPPE qu'en l'état actuel des connaissances sur l'impact, les produits pharmaceutiques ne constituent pas un problème. Par ailleurs, il est souligné sur le rapport que la présence de ces résidus médicamenteux est perçue comme un problème qui représente un défi pour la gestion future des risques. Dix recommandations ont été proposées sur le rapport visant deux principaux objectifs, il s'agit de développer les connaissances (scientifiques et techniques) sur l'impact environnemental des résidus pharmaceutiques et, de poursuivre le contrôle de l'émission de ces résidus dans l'environnement.

Pour plus de détails sur les conclusions du projet KNAPPE voyez également : B ROIG., R GREENWOOD., D BARCELO., « An international conference on "Pharmaceuticals in the Environment" in a frame of EU Knappe project », *Environment International*, Volume 35, Issue 5, July 2009. (PP. 763–765).

⁴³⁰ M-E JOOS., *Résidus de médicaments à usage humain dans l'environnement*, op. cit., P. 130.

⁴³¹ OFFICE INTERNATIONALE DE L'EAU (OIEAU), *Synthèse des connaissances sur la présence de substances médicamenteuses dans les milieux aquatiques en France et dans quelques pays*. Mai 2013. (144 pages) P. 50. Disponible sur le lien suivant :<http://www.documentation.oieau.fr/system/files/33473.pdf>

Nom	Date de mise en oeuvre	Structure coordinatrice	Principaux objectifs
ERAPHARM	2004-2007	ECT Oecotoxicologie GmbH, Allemagne	- Evaluer le risque environnemental des produits pharmaceutiques à usage humain et vétérinaire
ERAYMIS	2000-2003	Cranfield University, U.K.	- Etudier le comportement et les effets des antibiotiques à usage vétérinaire dans l'environnement
KNAPPE	2006-2008	Ecole des Mines d'Alès, France	- Réaliser un état de l'art sur les risques écotoxicologiques engendrés par les produits pharmaceutiques à usage humain dans les milieux aquatiques - Prioriser des actions à mener dans le domaine scientifique (R&D), réglementaire et social pour limiter l'occurrence et l'impact des substances pharmaceutiques dans l'environnement
NORMAN	2005 - en cours	INERIS, France	- Recenser l'ensemble des travaux portant sur les substances émergentes à l'échelle européenne. Bancarisation des résultats dans 3 bases de données (ENPOCAT, EMPOMAP, EMPOMASS) - Harmoniser les méthodes de mesure et de suivi de ces substances et favoriser les projets interdisciplinaires de recherche.
PILLS	2007-2012		- Déterminer quelles méthodes de traitement des eaux usées permettent d'éliminer le plus efficacement les résidus médicamenteux et les bactéries antibiorésistantes. - Déterminer dans quelles mesures la mise en place de mode de traitements avancés est pertinente. - Augmenter le partage des connaissances en Europe
POSEIDON	2001-2004	Institut fédéral d'hydrologie, Allemagne	- Evaluer les technologies de traitement actuellement disponible en vue d'éliminer les composés pharmaceutiques et les produits d'hygiène dans les eaux potables et usées.
REMPHARMAWATER	2000-2003	Université de Naples Federico II, Italie	- Evaluation de la présence des substances pharmaceutiques dans les eaux superficielles au sein de pays participants - Etude de leur persistance dans l'environnement et leur toxicité sur les algues, invertébrés et poissons. - Evaluation des possibilités de traitements des effluents

Tableau 8 : Synthèse des connaissances sur la présence de substances médicamenteuses dans les milieux aquatiques – Mai 2013 (Oieau)

B. Au niveau français

Au niveau français, les travaux de recherche ont été initiés en 2006 dans le cadre du projet d'Analyse des Micropolluants Prioritaires et Emergents dans les Rejets et les Eaux Superficielles (AMPERES)⁴³² coordonné par l'Institut de recherche pour l'ingénierie de

⁴³² M COQUERY., J.-M CHOUBERT., C MIEGE., *Synthèse des travaux du projet AMPERES*, 2009. (24 pages). Synthèse disponible sur le lien suivant : http://www.onema.fr/IMG/pdf/2009_B011.pdf

l'agriculture et de l'environnement (CEMAGREF), en partenariat avec Suez environnement, l'université de Bordeaux et l'agence de l'eau Rhône Méditerranée et Corse. Ce projet avait pour finalité de réaliser une campagne de mesure sur la composition des micropolluants des eaux usées et traitées. Il devait également évaluer le rendement des filières d'épuration par rapport à ces micropolluants⁴³³ et déterminer les actions techniques complémentaires possibles pour atteindre un bon état écologique des eaux (objectif de DCE).

Trois ans plus tard, d'autres projets ont vu le jour grâce aux recommandations de la directive cadre sur l'eau et grâce au PNRM. Comme il a été précisé précédemment, le PNRM avait fixé trois grands axes à réaliser, l'évaluation des risques environnementaux et sanitaires **(1)**, le renforcement et la structuration des actions de recherche **(2)** et, la gestion des risques environnementaux et sanitaires. Nous proposons de mettre en exergue les deux premiers axes relevant de l'évaluation et de la recherche. Les mesures de gestion des risques seront présentées et analysées dans le chapitre 2 de la présente étude.

1. Les programmes de recherche visant à l'évaluation des risques environnementaux et sanitaires

Des programmes de recherche ont été établis dans le but de **renforcer la connaissance** sur l'état des milieux. En 2009, une note de synthèse sur les substances émergentes dans l'environnement⁴³⁴ a été réalisée par AQUAREF et ANSES. Cette note de synthèse expose les sources de contamination par les résidus médicamenteux, les niveaux de concentration, les impacts environnementaux, etc. pour arriver à proposer *in fine* des recommandations. Il a été souligné dans cette note de synthèse le besoin d'améliorer les données d'exposition et les connaissances sur l'impact environnemental⁴³⁵. Des mesures ont ainsi été proposées pour une amélioration de l'évaluation des risques⁴³⁶. Les limites dans la stratégie de priorisation sont également abordées ; il a ainsi été recommandé d'établir une liste commune (ou des listes complémentaires) des substances pertinentes à surveiller régulièrement⁴³⁷. Pour les méthodes analytiques, un besoin d'amélioration a été évoqué⁴³⁸. Il a finalement été rappelé l'importance

⁴³³ Les filières de traitement des eaux telles que : boues activées, biofiltration, filtres plantés de roseaux, bioréacteurs à membranes immergées, traitement tertiaire oxydant ou filtrant.

⁴³⁴ ONEMA., INERIS, *Les substances émergentes dans l'environnement*, note de synthèse sur l'état de l'art concernant les produits pharmaceutiques, les cosmétiques et les produits d'hygiène corporelle, version C octobre 2009. (66 pages). Disponible sur le lien suivant : http://www.onema.fr/IMG/pdf/2009_019.pdf

⁴³⁵ ONEMA., INERIS, *Les substances émergentes dans l'environnement*, *op. cit.*, P. 20.

⁴³⁶ *Ibid.*, P. 21.

⁴³⁷ *Ibid.*, P. 21.

⁴³⁸ *Ibid.*, P. 22.

de prendre des mesures préventives, comme la sensibilisation des consommateurs pour une utilisation responsable des substances pharmaceutiques et l'amélioration des performances des stations d'épuration⁴³⁹.

La même année, la DGS a saisi conjointement l'Afssa et l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) pour une évaluation des risques dans l'eau destinée à la consommation. Une méthodologie générale a ainsi été établie pour l'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de résidus médicamenteux dans les EDCH⁴⁴⁰. Par la suite, d'autres travaux ont été publiés en 2011, dont la campagne nationale d'occurrence des résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine⁴⁴¹, réalisée par l'ANSES en collaboration avec le laboratoire d'hydrologie de Nancy, à la demande de la direction générale de la santé. Ces analyses portaient sur un état des lieux du dosage de 45 molécules médicamenteuses dans les eaux destinées à la consommation humaine et les eaux brutes. Les résultats avaient révélé, dans les eaux destinées à la consommation humaine, la détection de 19 molécules recherchées au moins 1 fois⁴⁴². 14 d'entre elles ont été repérées à des teneurs supérieures à la limite de quantification ; 75% de ces eaux ne contenaient aucune molécule quantifiable et 15% des échantillons renfermaient au maximum une molécule⁴⁴³. Quant aux eaux brutes, 30 molécules recherchées ont été détectées au moins 1 fois ; 1% des échantillons se trouvaient dans les limites bien supérieures aux teneurs maximales de 400 ng/L⁴⁴⁴. Ce rapport a souligné d'une part le besoin de développer des méthodes analytiques et de les standardiser et d'autre part le besoin de méthodes spécifiques pour les hormones⁴⁴⁵.

En 2009, la direction de l'eau et de la biodiversité (DEB) du MEDDTL a décidé d'organiser, avec le concours des agences de l'eau, une campagne nationale d'analyses des micropolluants présents dans les eaux souterraines⁴⁴⁶. Parmi ces substances figuraient les

⁴³⁹ ONEMA., INERIS, *Les substances émergentes dans l'environnement*, op. cit., P. 23 et 24.

⁴⁴⁰ AFSSA, *Résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine : Volet « Méthodologie générale d'évaluation de l'exposition de l'Homme aux résidus de médicaments via l'eau destinée à la consommation humaine »*, Rapport Saisine 2009-SA-0210, juin 2010. Le document est consultable sur le lien suivant : <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX-Ra-MedicamentsEauxMethodo.pdf>

⁴⁴¹ ANSES, *Compagne nationale d'occurrence des résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine*, Rapport, édition Scientifique, mars 2011. Disponible sur le lien suivant : <https://www.anses.fr/fr/system/files/LABO-Ra-EtudeMedicamentsEaux.pdf>

⁴⁴² *Ibid.*, P. 12.

⁴⁴³ *Ibid.*, P. 28.

⁴⁴⁴ *Ibid.*, P. 12.

⁴⁴⁵ *Ibid.*, P. 28.

⁴⁴⁶ BLUM A., ALLIER D., GHESTEM J.P., LOPEZ B., MOLY F., *Compagne exceptionnelle d'analyse de substances présentes dans les eaux souterraines en 2011*. Contribution à la sélection des substances à analyser et

substances médicamenteuses. Cette campagne a été réalisée avec la contribution de l'office national de l'eau et des milieux aquatiques (ONEMA), le Bureau de Recherches Géologiques et Minières (BRGM), l'Institut national de l'environnement industriel et des risques (Ineris) et les agences de l'eau.

En 2012, à la suite de la campagne précédemment citée, une étude prospective a été réalisée sur des eaux de surface de métropole dans les départements et régions d'Outre-Mer (DROM) ainsi que sur les eaux souterraines des DROM⁴⁴⁷, avec la contribution de l'Onema, l'INERIS, le BRGM, l'Institut français de recherche pour l'exploitation de la mer (IFREMER), l'AQUAREF (Laboratoire national de référence pour la surveillance des milieux aquatiques) et les agences de l'eau. Cette campagne avait pour finalité de mettre à jour les connaissances sur l'occurrence des polluants émergents dans les deux régions précitées. En ce qui concerne les eaux de surface de la métropole, 17 résidus médicamenteux sont identifiés au moins une fois, soit 75% environ des substances actives recherchées⁴⁴⁸. Quant aux sédiments de la métropole, une quinzaine de résidus médicamenteux sont retrouvés au moins une fois dans les cours d'eau, soit 52% des molécules recherchées⁴⁴⁹. Pour les eaux souterraines des DROM très peu des médicaments ont été quantifiés⁴⁵⁰.

Une synthèse des connaissances sur la présence de substances médicamenteuses dans les milieux aquatiques⁴⁵¹ a été publiée en mai 2013 par l'Office International de l'Eau (OIEau), à la demande de la direction de l'eau et de la biodiversité (DEB) du ministère chargé de l'environnement. Cette étude rassemble les résultats de différents travaux de recherche sur la présence des résidus médicamenteux et évoque les limites et difficultés rencontrées lors des campagnes d'analyses (méthodes analytiques différentes qui rendent de surcroît la comparaison très délicate entre les études)⁴⁵². Globalement, ces études démontrent la présence ubiquitaire de

au choix des points. BRGM/RP-59135-FR. (204 pages). Le document est consultable sur le lien suivant :http://www.onema.fr/IMG/pdf/2011_029.pdf

⁴⁴⁷F BOTTA., V DULIO., *Résultats de l'étude prospective 2012 sur les contaminants émergents dans les eaux de surface continentales de la métropole et des DOM*. Rapport Final, DRC- 13-136939-12927A, 2014. (139 pages). Le document est disponible sur le lien suivant :<http://www.ineris.fr/centredoc/onema-2012-drc-13-136939-12927a-rapport-%C3%A9tude-prospective-esc-vf-avec-signatures-1435305513.pdf>

⁴⁴⁸F BOTTA., V DULIO., *Résultats de l'étude prospective 2012 sur les contaminants émergents dans les eaux de surface continentales de la métropole et des DOM*, op. cit., P. 110.

⁴⁴⁹ *Ibid.*, P. 110.

⁴⁵⁰ *Ibid.*, P. 112.

⁴⁵¹ OFFICE INTERNATIONALE DE L'EAU (OIEAU), *Synthèse des connaissances sur la présence de substances médicamenteuses dans les milieux aquatiques en France et dans quelques pays*. Mai 2013. (144 pages). Disponible sur le lien suivant :

<http://www.documentation.oieau.fr/system/files/33473.pdf>

⁴⁵² OFFICE INTERNATIONALE DE L'EAU (OIEAU), *Synthèse des connaissances sur la présence de substances médicamenteuses dans les milieux aquatiques en France et dans quelques pays*. op. cit., P. 58.

nombreuses molécules médicamenteuses dans les différents milieux étudiés. Le milieu étant le plus chargé de molécules est celui des eaux de surface. Ce constat permet conclure que les affluents urbains sont parmi les sources les plus importantes de contamination du milieu aquatique⁴⁵³.

D'autres travaux visant l'**amélioration des connaissances** sur l'exposition aux résidus médicamenteux et ses effets sur l'environnement et la santé ont été entrepris. Il s'agit de la réalisation d'une méthode générale d'évaluation du risque sanitaire lié à la présence de résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine. Elle est réalisée en 2009 conjointement par l'Anses et de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). En 2013, l'Anses s'est autosaisie pour appliquer la méthode d'évaluation des risques sanitaires sur la *Carbamazépine* et la *Danofloxacin*⁴⁵⁴. En 2014, l'Anses réitère le processus sur la *Tylosine* et le *Florfenicol*⁴⁵⁵ ; en 2015, elle propose finalement une évaluation liée à la présence du *Kétoprofène* ou d'*ibuprofène* dans les eaux destinées à la consommation humaine⁴⁵⁶.

2. Les programmes visant à renforcer et structurer les actions de recherche

En 2013, un appel à projet a été lancé par l'agence de l'eau et la DEB portant sur le thème de « *l'innovation et le changement des pratiques : les micropolluants des eaux urbaines* »⁴⁵⁷. D'autres projets ont été réalisés, notamment pour l'élaboration d'une cartographie des projets, des résultats de recherche et également des méthodes de développement et méthodes de recherche. Par exemple, le programme « *Water Joint Programming Initiative* » a lancé un appel à projets qui s'intitule : « *Emerging water contaminants – anthropogenic pollutants and pathogens* »⁴⁵⁸. 3 projets français relatifs à la

⁴⁵³ OFFICE INTERNATIONALE DE L'EAU (OIEAU), *Synthèse des connaissances sur la présence de substances médicamenteuses dans les milieux aquatiques en France et dans quelques pays*. op. cit., P. 58.

⁴⁵⁴ AVIS ANSES, *Évaluation des risques sanitaires liées à la présence des résidus médicamenteux dans l'eau destinées à la consommation humaine : méthode générale et application à la carbamazépine et à la danofloxacin*. Rapport d'expertise collective, Edition scientifique, février 2013. (82 pages). p. 43. Disponible sur le lien suivant : <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX2009sa0210Ra.pdf>

⁴⁵⁵ AVIS ANSES, *L'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de tylosine ou de florfenicol dans les eaux destinées à la consommation humaine*. Saisine n°2013-SA-0078. (27 pages). Consultable sur le lien suivant : <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX2013sa0078.pdf>

⁴⁵⁶ AVIS ANSES, *Évaluation des risques sanitaires liés à la présence de kétoprofène ou d'ibuprofène dans les eaux destinées à la consommation humaine*, Extrait de l'avis du 17 mars 2015 de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail Saisine n° 2013-SA-0081. (34 pages). Disponible sur le lien suivant : <http://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX2013sa0081.pdf>

⁴⁵⁷ L'appel à projet est consultable sur le lien suivant :

<http://www.onema.fr/Appel-a-projets-Micropolluants-dans-les-milieux-aquatiques> (consulté le 30/03/2016)

⁴⁵⁸ Consultable sur le lien suivant :

problématique des médicaments ont été retenus. Il s'agit du projet PERSIST « *Devenir et persistance des molécules pharmaceutiques et des bactéries multi-résistantes, depuis l'échelle du laboratoire jusqu'à l'échelle régionale* »⁴⁵⁹, du projet PROMOTE « *Protection des ressources en eau contre les composés traces mobiles* » et du projet FRAME « *Evaluation et gestion des contaminants émergents en vue de la réutilisation indirecte des eaux usées pour l'eau potable* »⁴⁶⁰.

D'autres projets que nous avons déjà cité au titre des « programmes de recherche visant à l'évaluation des risques environnementaux et sanitaires » contribuent également à renforcer et structurer les actions de recherche (cf. la campagne nationale d'occurrence des résidus médicamenteux dans les eaux destinées à la consommation humaine réalisé par l'Anses-LHN⁴⁶¹, ou encore la campagne d'analyse de 400 substances dont les médicaments au niveau des eaux souterraines réalisée en 2011 par l'ONEMA, l'INERIS, et le BRGM⁴⁶²).

Paragraphe 2 - L'expertise scientifique face aux incertitudes

Plusieurs campagnes d'analyses ont été réalisées en France. Pour rappel, les premières campagnes portaient sur les eaux destinées à la consommation humaine. Juste après, des études ont été menées au niveau des grands bassins hydrographiques et ont permis d'obtenir un état des lieux de la contamination des eaux, en amont et en aval du traitement de potabilisation. Ces études ont été suivies par des campagnes d'analyses nationales. La plupart de ces rapports avancent que les risques pour la santé humaine sont négligeables. Par exemple, le rapport portant sur l'évaluation du risque environnemental de *la carbamazépine* et son métabolite la *10,11-époxy carbamazépine*, de la *Danofloxacine*, considère que l'ingestion de ces molécules,

http://www.waterjpi.eu/index.php?option=com_content&view=article&id=182&Itemid=701

⁴⁵⁹ Le projet PERSIST vise à élargir les connaissances sur le comportement d'une sélection de produits pharmaceutiques et de bactéries multi résistantes (résidus d'antibiotiques) dans les eaux de surface et les eaux souterraines. Ce projet visait la réalisation d'études sur deux sites hydrogéologiques en France (bassin de Vistrenque) et en Espagne (bassin de l'Empordà). Pour plus de détails sur ce projet voyez le site officiel sur l'adresse suivante : <http://persist.unimes.fr/>

⁴⁶⁰ Pour des détails sur l'avancement de ce projet voyez le site officiel sur l'adresse suivante : <http://www.frame-project.eu/>

⁴⁶¹ ANSES, *Compagne nationale d'occurrence des résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine*, op. cit.,

⁴⁶² A BLUM., D ALLIER., J.P GHESTEM., B LOPEZ, F MOLY., *Compagne exceptionnelle d'analyse de substances présentes dans les eaux souterraines en 2011*. Contribution à la sélection des substances à analyser et au choix des points. BRGM/RP-59135-FR. (204 pages). Le document est consultable sur le lien suivant : http://www.onema.fr/IMG/pdf/2011_029.pdf

via l'eau destinée à la consommation humaine, présente un risque négligeable⁴⁶³. En revanche, l'agence reconnaît à la fin du rapport qu'elle a été confrontée à certaines limites lors de cette étude. Elle indique notamment le manque de données concernant l'exposition et l'évaluation de la toxicité chronique. Elle explique également que ces résultats ne prennent pas en compte les variations spatiales et temporelles et que la démarche utilisée (TTC) ne se base pas sur des effets toxicologiques spécifiques à la molécule en question et ne peut donc être utilisée que comme outil de gestion⁴⁶⁴. Ces conclusions de l'expertise scientifique en matière des résidus médicamenteux nous semblent approximatives. La question des risques liés aux mélanges à faibles doses des résidus médicamenteux soulève notamment des interrogations. Plusieurs scientifiques trouvent d'ailleurs que l'extrapolation de ces résultats présente des limites qui concernent les risques pour la santé humaine (liés à l'absorption de faibles doses de résidus médicamenteux sur le long terme qui sont jusque-là inconnus). Sur ce point le docteur Tiphonie Deblond explique que les données toxicologiques utilisées sur les rapports de l'Anses sont fondées sur les évaluations du risque environnemental des dossiers d'autorisation de mise sur le marché des médicaments. Or, ces résultats représentent une toxicologie de court et moyen terme et ne permettent pas de mesurer les effets chroniques de petites doses⁴⁶⁵. Le docteur reproche également au rapport de ne pas prendre en compte l'ingestion de denrées alimentaires contaminées par les résidus médicamenteux, soit par arrosage, soit par bioaccumulation dans les tissus des animaux consommés⁴⁶⁶.

D'autres toxicologues⁴⁶⁷ mentionnent des limites quant à l'interaction des résidus médicamenteux avec d'autres micropolluants présents dans l'environnement. Là encore, les travaux réalisés par l'ANSES n'appréhendent pas l'impact des mélanges (effet cocktail). Les

⁴⁶³ AVIS ANSES, *Evaluation des risques sanitaires liées à la présence des résidus médicamenteux dans l'eau destinée à la consommation humaine : méthode générale et application à la carbamazépine et à la danofloxacin*. Rapport d'expertise collective, Edition scientifique, février 2013. (82 pages). p. 43.

⁴⁶⁴ AVIS ANSES, *Evaluation des risques sanitaires liées à la présence des résidus médicamenteux dans l'eau destinée à la consommation humaine : méthode générale et application à la carbamazépine et à la danofloxacin*, *op. cit.*, P. 43.

⁴⁶⁵ T DEBLONDE., *Évaluation des risques sanitaires de la consommation d'eaux potentiellement chargées en résidus de médicaments anticancéreux*, *op. cit.*, P. 60.

⁴⁶⁶ *Ibid.*, P. 60.

⁴⁶⁷ Par exemple : M BACHELOT., *Spécificité de l'évaluation des risques sanitaires liés aux résidus de médicaments dans l'eau destinée à la consommation humaine*, communication colloque Environnement et résidus de médicaments Enjeux présents et futurs : quelles réponses ? Montpellier 2014. La communication est disponible sur le lien suivant : <http://www.pole-eau.com/Communication/Actualites/Evenement/Colloque-Effervescence-sur-les-residus-de-medicaments-dans-l-environnement-telechargez-les-syntheses>

M. André Cicoella, fondateur du Réseau environnement santé, interrogé par M REINERT., *La pollution de l'eau par les médicaments n'est pas analysée*, Publié le 16 janvier 2014

Article disponible sur le lien suivant (consulté de 24/04/2016):

<http://www.novethic.fr/empreinte-terre/eau/isr-rse/la-pollution-de-l-eau-par-les-medicaments-n-est-pas-analysee-142002.html>

toxicologues expliquent que le risque est considéré comme négligeable car les substances médicamenteuses sont à l'état de traces alors que l'action hormonale des perturbateurs endocriniens peut intervenir à de très faibles doses. En effet, l'étude substance par substance faite par l'ANSES serait inopérante car elle se limite à quelques substances, alors qu'il existe plus de 160 substances médicamenteuses dans l'eau. Le docteur T. DEBLOND ajoute que ces effets cocktail peuvent être synergiques et donc augmenter le danger pour les personnes vulnérables (femmes enceintes, personnes immunologiquement déprimés, enfants, etc.)⁴⁶⁸. De son côté, l'association France Environnement relève d'autres limites ; elle pointe par exemple du doigt l'accumulation de ces résidus, le problème de création de résistances aux antibiotiques et le dérèglement du système endocrinien⁴⁶⁹. Enfin, le toxicologue André CICOLELLA considère que « *Les analyses bactériologiques ne suffisent plus ; le vrai problème est aujourd'hui la contamination de l'eau par des substances chimiques* »⁴⁷⁰. Selon lui, face à cette situation d'incertitude, il faudrait prendre des mesures pour réduire cet impact qui est à la fois émergent et inconnu.

Nous considérons que les travaux relevant du PNRM constituent un grand pas en avant. Ce plan a permis de prendre au sérieux l'émergence de cette nouvelle pollution en constatant la présence des résidus médicamenteux dans différents milieux. De plus, il a permis d'initier des travaux de recherche pour améliorer la connaissance relative aux risques liés à la présence des résidus médicamenteux dans notre environnement. Néanmoins, cette démarche se révèle, pour le moment, insuffisante en raison des difficultés d'évaluation des risques. Il reste aujourd'hui plusieurs pistes de recherche à explorer et nombreuses méthodes à développer pour connaître l'impact réel que pourrait générer la pollution médicamenteuse.

⁴⁶⁸ T DEBLONDE., *Évaluation des risques sanitaires de la consommation d'eaux potentiellement chargées en résidus de médicaments anticancéreux*, op. cit., P. 60.

⁴⁶⁹ ASEF, *Les dialogues de l'ASEF spécial « médicaments dans l'eau »*, consulté en juin 2017 sur la page officielle de l'ASEF sur le lien suivant : <http://www.asef-asso.fr/?s=r%C3%A9sidus+de+m%C3%A9dicaments>

⁴⁷⁰ M. André Cicoella, fondateur du Réseau environnement santé, voyez l'article de presse consulté sur le lien suivant (consulté de 24/04/2016): <http://www.novethic.fr/empreinte-terre/eau/isr-rse/la-pollution-de-l-eau-par-les-medicaments-n-est-pas-analysee-142002.html>

Conclusion du chapitre 1

Notre étude met en évidence une récente prise de conscience de l'émergence des résidus médicamenteux dans l'environnement. Au départ, la problématique était incluse dans des PNSE (1 et 2) et le principal objectif était « *l'amélioration de la connaissance ainsi que la réduction des risques liés aux rejets médicamenteux* ». Cela révèle la volonté des pouvoirs publics de lever l'ambiguïté sur les incertitudes scientifiques portant sur les effets de l'émergence des résidus médicamenteux dans l'environnement. Notons toutefois que la prise de conscience n'a été officielle que depuis la mise en œuvre du plan national spécifique pour la réduction des résidus médicamenteux dans l'environnement. Nous estimons que ce plan s'inscrit dans la gestion des risques de pollution médicamenteuse. Il vise d'une part, à améliorer les connaissances sur les incertitudes relatives aux effets des résidus médicamenteux et assure d'autre part la mise en place de mesures de réduction de la propagation des résidus médicamenteux dans l'environnement (mesures basées sur l'anticipation du risque). Ces mesures ont été intégrées dans les plans régionaux, ce qui favorise une prise en compte locale de la problématique.

En ce qui concerne la région PACA, la problématique des résidus médicamenteux a été traitée dans le plan régional santé environnement 2 (2009-2013). Nous avons relevé trois types de mesures intéressantes qui ont été mises en œuvre. Il s'agit de deux projets visant à améliorer les connaissances et de deux projets devant réduire les rejets médicamenteux dans l'environnement. Ce plan régional a expérimenté une station de traitement des eaux usées et a mis en place un projet de sensibilisation et d'information du grand public grâce à l'association (ASEF).

En somme la problématique des résidus médicamenteux dans l'environnement a été prise en compte au niveau européen, puis au niveau national et régional. Notons enfin qu'à ce jour, les connaissances scientifiques sur les effets des résidus médicamenteux dans l'environnement sont toujours lacunaires. Des incertitudes scientifiques subsistent encore. C'est la raison pour laquelle la problématique des résidus médicamenteux a été insérée au titre du plan national santé environnement 3, dans la feuille de route de 2015, et récemment au titre du plan national micropolluants (2016-2021). Cette démarche s'inscrit dans la continuité des travaux déjà effectués par le plan national des résidus médicamenteux de 2011. Cependant, il est important de préciser ici qu'actuellement les préoccupations se focalisent autour de

l'antibiorésistance. La maîtrise des risques des résidus médicamenteux est en pleine progression et se confronte à des difficultés de mise en œuvre.

Chapitre 2 - Une gestion juridique des risques en gestation

Comme nous l'avons précisé précédemment, le PNRM s'intéresse à l'impact des résidus médicamenteux à usages humains et vétérinaires, sur le plan sanitaire et environnemental. Pour ce faire, il décline plusieurs actions regroupées autour de 4 axes, l'évaluation des risques par l'acquisition de connaissances scientifiques et techniques relatives à la présence ; le devenir et les effets des résidus de médicaments sur l'environnement et la santé humaine ; le renforcement et la structuration des actions de recherche ; et enfin la gestion des risques par des actions de contrôle et de réduction des émissions de résidus médicamenteux dans l'environnement⁴⁷¹.

Des mesures de gestion des risques pour réduire les émissions ont donc été mises en place dans différents domaines et auprès de différents acteurs (industriels pharmaceutiques, professionnels de santé, éleveurs, grand public, ingénieurs hospitaliers et professionnels d'assainissements, etc.). Nous avons classé ces actions de gestion des risques en deux catégories, les actions de gestion des risques qui interviennent avant l'utilisation du médicament (**section 1**) et les actions de gestion des risques qui interviennent en amont du rejet dans l'environnement (**section 2**). Nous tâcherons, au titre de la présente étude, d'analyser certaines de ces actions de gestion des risques pour évaluer la propension de la politique environnementale à réduire l'impact des résidus médicamenteux.

Section 1- Une difficile gestion des risques avant l'utilisation du médicament

Des mesures sont en cours pour réduire les émissions des résidus médicamenteux dans l'environnement. Parmi elles, des mesures interviennent avant même l'utilisation du médicament et concernent principalement le secteur de l'industrie pharmaceutique (**paragraphe 1**) et le secteur des pharmaciens d'officines (**paragraphe 2**).

⁴⁷¹ MINISTERE DE L'ECOLOGIE, DE L'ENERGIE, DU DEVELOPPEMENT DURABLE ET DE LA MER. *Plan national des résidus médicamenteux dans l'eau (2010-2015)*. Publié le 30 mai 2011. Voyez par exemple la communication de Pierre-François Staub spécialiste de la chimie aquatique à l'Onema : P-F STAUB., *Actions du plan national des résidus médicamenteux*, communication colloque Montpellier 2014. La communication est disponible sur le lien suivant : <http://www.pole-eau.com/Communication/Actualites/Evenement/Colloque-Effervescence-sur-les-residus-de-medicaments-dans-l-environnement-telechargez-les-syntheses>

Paragraphe 1- Des mesures au niveau de l'industrie pharmaceutique

Certaines mesures peuvent intervenir au niveau de l'industrie pharmaceutique pour une réduction de la dissémination des résidus médicamenteux dans l'environnement ; il peut s'agir de la classification environnementale des médicaments (A), du développement des médicaments à faible impact environnemental (B), de la transparence sur les données environnementales relatives aux médicaments (C).

A. La classification environnementale des médicaments freinée par le secret industriel

L'Etat français s'est inspiré de l'expérience initiée par la Suède concernant la classification des médicaments en fonction de leur impact sur l'environnement. Cette expérience constitue un retour d'expérience très important qu'il convient d'analyser.

Les inquiétudes et préoccupations inhérentes à la pollution par les résidus médicamenteux en Suède était l'une des raisons de la création d'une classification environnementale des médicaments. En effet, l'Etat suédois a pris conscience de la problématique en 2002, par le biais de nombreuses enquêtes sur les impacts environnementaux générés par les médicaments. Une année plus tard, un partenariat a été conclu entre l'association suédoise de l'industrie pharmaceutique, le conseil régional de Stockholm⁴⁷² et d'autres organismes de santé pour développer une classification environnementale des médicaments. Cette classification repose sur des données provenant d'industriels pharmaceutiques comme Roche, Astra Zeneca, Pfizer, Merck, Lilly⁴⁷³. Ces acteurs du secteur ont proposé en 2005 une première classification qui a été évaluée et approuvée par un institut indépendant, le « *Swedish Environmental Institute* ». Les données sont accessibles sur internet⁴⁷⁴ pour permettre aux médecins de prescrire le médicament le moins polluant ; elles sont d'ailleurs régulièrement actualisées.

⁴⁷² Voir par exemple : <http://www.janusinfo.se/environnement/> consulté le 25/02/2014.

⁴⁷³ SCHAFF S., *Résidus médicamenteux : Prise en compte dans la prescription du devenir environnemental des résidus médicamenteux*, thèse pour l'obtention de grade de docteur en médecine, faculté de médecine de Nancy, Université de Lorraine, 25 mai 2012. P.45.

⁴⁷⁴ <http://www.fass.se> (en suédois).

Cette démarche consiste à classer les médicaments en fonction de trois caractéristiques qui sont la Persistance⁴⁷⁵, la Bioaccumulation⁴⁷⁶ et la Toxicité⁴⁷⁷ du médicament sur le milieu environnemental. La classification environnementale des médicaments se fonde sur le calcul de l'indice des caractéristiques précitées, l'indice (PBT). Il correspond à la mesure de la dangerosité environnementale des molécules médicamenteuses. Plus précisément, chacune des caractéristiques de persistance, bioaccumulation et de toxicité se voit attribuer une valeur de 0 à 3. Le total de ces valeurs constitue l'indice PBT pour la substance, compris entre 0 et 9. Ainsi, plus l'indice PBT est élevé, plus la dangerosité environnementale de la substance est importante⁴⁷⁸. Rappelons que cette classification est étroitement liée aux lignes directrices de l'EMA⁴⁷⁹ rattachée à l'évaluation du risque environnemental dans la mesure où le calcul de ses caractéristiques est basé sur le calcul du quotient de risque (PEC/PNEC)⁴⁸⁰.

Cette classification a été critiquée par certains chercheurs. Par exemple, les initiateurs A. WENNMALM et B. GUNNARSSON⁴⁸¹ ont estimé que cette classification était lacunaire car les résultats reposaient sur des données environnementales incertaines. Certains chercheurs ont trouvé, en revanche, que la classification constituait un dispositif unique en son genre pour réduire l'impact environnemental⁴⁸². Selon nous, il serait souhaitable de l'adopter dans un premier temps et, par la suite, de la faire évoluer en fonction de l'avancée de la science. En effet, de nombreuses études en cours prônent le développement de cette évaluation. Ainsi, une étude a récemment été réalisée par A. SANGION et P. GRAMATICA⁴⁸³ afin de fournir des prévisions fiables des risques et une hiérarchisation des médicaments avec de nouvelles méthodes.

⁴⁷⁵ Propriété pour une substance à demeurer dans l'environnement.

⁴⁷⁶ La capacité des organismes à absorber et concentrer certaines substances.

⁴⁷⁷ C'est l'effet de certaines substances de perturber le métabolisme des êtres vivants qui les absorbent provoquant des troubles physiologiques.

⁴⁷⁸ Environmental classified Pharmaceuticals 2014-2015, accessible en ligne :

<https://noharmeuropa.org/sites/default/files/documentsfiles/2633/Environmental%20classified%20pharmaceuticals%202014-2015%20booklet.pdf>

⁴⁷⁹ Cette étude est abordée sur la partie des autorisations de mise sur le marché des médicaments partie 1 titre 1 de la thèse.

⁴⁸⁰ Cette étude a déjà été abordée dans le titre 2 de la première partie de la thèse.

⁴⁸¹ A WENNMALM., & B GUNNARSSON., «Pharmaceutical management through environmental product labeling in Sweden». *Environment International*, 35, 2009. (pp 775-777).

⁴⁸² A BUSSY., *Pratiques de consommation et de gestion des médicaments*, projet SIPIBEL, Groupe de Recherche Rhône Alpes sur les Infrastructures et l'Eau (Graie), 2014. P.14. Consultable sur le lien suivant : <http://www.graie.org/Sipibel/publications/sipibel-rapport-etude-ISA-sociologiemedicaments-avr14.pdf>

⁴⁸³ A SANGION., P GRAMATICA., « PBT assessment and prioritization of contaminants of emerging concern: Pharmaceutical», *Environmental Research*, 147, 2016. pp 297-306.

En France, le dispositif de la classification environnementale des médicaments a trouvé beaucoup de partisans. Le C2DS et l'Union Régionale des Professionnels de Santé Languedoc-Roussillon ont d'ailleurs appelé à adopter cette classification dans le VIDAL⁴⁸⁴. En 2013, une proposition de loi visant à instituer ce dispositif de classification a été présentée par le député E ABOUD⁴⁸⁵. Cette proposition de loi est en cours d'examen par la commission des affaires sociales. Selon O. DEBARGE⁴⁸⁶, cette proposition n'aboutira probablement pas pour deux raisons. La première fait référence aux dispositions de l'article 8 de la directive 2001/83/CE⁴⁸⁷. La directive mentionne les documents et renseignements qui doivent être présentés à l'appui de la demande d'AMM et fait référence à l'indication, s'il y a lieu, des risques potentiels que le médicament pourrait présenter pour l'environnement. Les Etats ne peuvent, en effet, imposer d'autres exigences que celles prévues dans la directive⁴⁸⁸. La seconde raison renvoie à la ligne directrice de l'ERE qui limite son utilisation à des cas précis déjà étudiés, aucune mention de l'indice PBT n'apparaissant dans un texte identique. Il est remarquable de constater que, trois ans après cette proposition, aucune loi n'a encore été adoptée.

Devant cette absence d'encadrement juridique, des professionnels de soins ont anticipé la transposition de l'indice PCB dans leurs établissements, avec l'appui de la C2DS. C'est le cas des Hôpitaux des portes de Camargue qui ont testé l'indice PBT sur les 30 molécules les plus

⁴⁸⁴ Lors de la consultation pour le PNSE 3 le C2DS a adressé à la présidence de la république et au ministère de la santé et de l'environnement d'adopter l'étiquetage environnemental en France par le fait de : promouvoir des expérimentations dans des établissements, d'accorder des AMM aux médicaments humains en tenant compte des impacts environnementaux, de militer pour que ce classement s'étende dans toute l'Europe. Cette demande a été réalisée par le groupe de travail animé par Olivier TOMA, septembre 2014, page 5. Disponible sur le lien suivant : <http://politiquedesante.fr/wp-content/uploads/2014/09/Consultation-pour-le-PNSE3-1.pdf>

⁴⁸⁵ ASSEMBLÉE NATIONALE, *Proposition de loi N° 1306 instituant un indice mesurant la persistance, la bioaccumulation et la toxicité des résidus médicamenteux dans les eaux de surface*, Enregistré à la Présidence de l'Assemblée nationale le 24 juillet 2013 présenté par le député ABOUD E. Disponible sur le lien suivant : <http://www.assemblee-nationale.fr/14/propositions/pion1306.asp>

⁴⁸⁶ O DEBARGE., Eau, environnement, santé : considérations juridiques sur les procédures d'autorisation de mise sur le marché, séminaire Eau-santé-environnement, GREDEG, Valbonne, 21 juin 2013.

⁴⁸⁷ Directive 2001/83/CE Du Parlement Européen Et Du Conseil Du 6 Novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

⁴⁸⁸ Directive 2001/83/CE, *op. cit.*, article 126 : « *L'autorisation de mise sur le marché ne peut être refusée, suspendue ou retirée que pour les raisons énumérées dans la présente directive* ».

consommées au sein de l'établissement⁴⁸⁹. C. TAILLERFER⁴⁹⁰ pilote ce projet pour le C2DS et précise sur son rapport qu'elle s'est « appuyée sur l'expérience menée en Suède »⁴⁹¹ ; elle précise également que des démarches de sensibilisation et d'information auprès des professionnels de santé ont été menées et que l'indice PBT a été introduit dans le logiciel d'aide à la prescription⁴⁹².

La classification environnementale des médicaments a déjà été envisagée par le PNRM. Toutefois, le bilan du PNRM de 2015 mentionne qu'elle n'a malheureusement pas pu être achevée. Dans les faits, le rapport explique que des travaux de priorisation des molécules ont été initiés par le GAS et que ces travaux ont été confrontés à plusieurs freins dont celui de la disponibilité des données sur les médicaments. Elles sont soit partiellement existantes soit complètement inexistantes⁴⁹³. Fort heureusement, le troisième plan national santé environnement (PNSE3 2015-2019) envisage d'avancer sur cette problématique en l'intégrant, au titre de l'action 46, et en y associant l'ensemble des parties prenantes (les entreprises du médicament humain et vétérinaire, les pharmacies, les agences chargées de l'évaluation et de l'autorisation des médicaments humains et vétérinaires et avec la Commission européenne). Cela aurait pour conséquence de faciliter l'accès aux données pertinentes pour connaître le danger et l'exposition aux polluants médicamenteux⁴⁹⁴. Nous encourageons vivement la mise en place de ce dispositif car il permet d'aboutir à deux objectifs. D'une part, il favorise

⁴⁸⁹ Cette expérimentation a été présentée par Mme Catherine TAILLERFER en mai 2013 lors d'un colloque de l'union régionale des professionnels de santé du Languedoc Roussillon. La présentation consultable sur vidéo sur le lien suivant : <http://www.urpsml-lr.org/2emes-rencontres-de-la-grande-motte>

Voir également la présentation diapositive C TAILLERFER, utilisation de l'indice PBT dans la procédure d'AMM des médicaments. L'exemple suédois est-il transposable en France ? 2^{ème} rencontres de la grande Motte pour une santé durable – 18 mai 2013 consultable sur le lien suivant :

<http://www.urpsml-lr.org/wp-content/uploads/2013/05/Session-2-Mme-TAILLERFER-UTILISATION-DE-L%E2%80%99INDICE-PBT-DANS-LA-PROCEDURE-D%E2%80%99AMM.pdf>

⁴⁹⁰ Mme Catherine TAILLERFER, pharmacienne praticienne et référente développement durable aux Hôpitaux des Portes de Camargue

⁴⁹¹ V MOLIERES, « Vers une pharmacopée verte ! Micropolluants : la lutte s'intensifie ». *Revue Environnement & Technique*, HS, Novembre 2016. P. 16. L'article a également été publié sur le site internet Actuenvironnement, Publié le 28/11/2016, consultable sur le lien suivant :

<http://www.actu-environnement.com/ae/dossiers/micropolluants-ue/veronique-molieres-c2ds-pharmacopee-verte.php>

⁴⁹² C TAILLERFER, « Rejets médicamenteux à l'hôpital et mise en place de l'indice PBT », Actes de la journée Responsabilité sociétale des établissements de santé et médico-sociaux », ANAP, 22/01/2015. P. 29. Consultable sur le lien suivant :

http://www.anap.fr/fileadmin/user_upload/outils_et_publications/Publications/RSE/actes_RSE.pdf

⁴⁹³ Bilan PNRM de 2015 page 5. Disponible sur le lien suivant:

<http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnmr1115.pdf>

⁴⁹⁴ L'action 46 du PNSE 3 qui s'intitule " travailler sur la disponibilité et le partage de données permettant de connaître le danger et l'exposition pour les résidus de médicaments humains et vétérinaires dans les eaux" p 47. Le PNSE 3 est disponible sur le lien suivant:

http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnse3_v_finale.pdf

l'adoption des comportements responsables et amène les professionnels de santé (médecins, pharmaciens) comme les patients à choisir le médicament le moins polluant. D'autre part, l'adoption de la classification environnementale des médicaments inciterait les industriels pharmaceutiques à concevoir et développer des molécules plus respectueuses de l'environnement. Ajoutons que la réduction de l'impact par la classification environnementale des médicaments n'aboutira que si elle se généralise à l'ensemble du marché de l'industrie pharmaceutique. Cette généralisation ne sera possible que par l'encadrement juridique de la classification environnementale des médicaments sur l'ensemble du marché pharmaceutique européen. Pour finir, cette démarche de classification environnementale des médicaments devrait inciter les laboratoires pharmaceutiques à développer des molécules médicamenteuses moins polluantes.

B. La démarche du développement des médicaments à faible impact environnemental en pleine croissance

Il s'agit ici de concevoir des molécules dégradables après leur consommation, afin de faciliter leur élimination par les stations d'épuration. Cette démarche connue sous le nom de pharmacie verte⁴⁹⁵ n'implique pas nécessairement la création de nouvelles molécules ; il peut s'agir d'une modification de la structure d'une substance pharmaceutique existante pour la rendre biodégradable⁴⁹⁶.

Cette démarche a été proposée en Allemagne, dans le cadre du rapport START⁴⁹⁷ qui considère cette pratique comme une démarche très prometteuse dans le cadre de la réduction des résidus médicamenteux dans l'environnement. Ce rapport détaille la démarche de pharmacie verte en

⁴⁹⁵ Klaus KUMMERER estime qu'il existe une différence entre la pharmacie verte et la pharmacie soutenable (durable) il cite : « *for my understanding there are differences in the meaning of green and sustainable. Green often focusses on the chemical/ pharmaceutical itself, including environmental aspects only. Some safety and handing aspect are included. For my understanding these are important points, however, they are not sufficient. For example, a new pharmaceutical can be green in terms of the quality and quantity of waste generated during its synthesis. Or renewable feedstock might have been used. However, the pharmaceutical may accumulate in the environment after excretion. If re-production of the renewable feedstock needs much water and fertilizer, is n competition with food production or depends on an endangered species it may not be celled sustainable. The same hold, if the compound itself is « green » or even sustainable, however, the material flows connected to its production, distribution and usage are very large (in terms of quantity and /or in term of quality) or depend on non-renewable resources...* » K KUMMERER., «Why green and sustainable pharmacy», in KUMMERER K., HEMPEL M., *Green and sustainable pharmacy*, Springer, 2010. P. 5.

⁴⁹⁶ J STRAUB., «Reduction in the environmental exposure of pharmaceuticals through diagnostics, Personalized Healthcare and other approaches. A mini review and discussion paper», *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, n° 3, 2016. P. 3.

⁴⁹⁷ F KEIL., *Médicaments : Les moyens d'intervention pour réduire la pollution de l'eau : principes actifs de médicaments*, Guide pratique, Institut de recherche sociale écologique (ISOE), 2008. P. 51. Consultable sur le lien suivant : http://www.start-project.de/downloads/start_Guide_Pratique.pdf

présentant l'exemple d'un anticancéreux, l'*Ifosfamide*, qui a été optimisé, tout en gardant le mode d'action thérapeutique ; le médicament est également plus respectueux de l'environnement. Le principe actif a été conservé mais le reste de la molécule a été modifié en y attachant des molécules de sucre. Le médicament renommé *glufosfamide*, est devenu biodégradable⁴⁹⁸ tout en garantissant les mêmes actions thérapeutiques.

Malheureusement, à l'heure actuelle plusieurs freins empêchent la mise en œuvre de la pharmacie verte. Le premier obstacle peut se ressentir dans la régulation européenne de la mise sur le marché des médicaments. Pour rappel, il existe trois principaux critères à prendre en compte par les autorités compétentes au cours de l'approbation de l'AMM du médicament, le critère de l'efficacité, de la sécurité et de la qualité du médicament. L'évaluation des risques environnementaux doit être intégrée dans l'étude de la sécurité du médicament. Cependant, ce critère ne prévoit pas le recours au développement de molécules à faible impact environnemental comme mesure de précaution. La démarche se limite à imposer au producteur du médicament une explication sur les mesures de précaution et de sécurité à prendre lors du stockage du médicament, de son administration au patient et de son élimination⁴⁹⁹. En outre, la présence de l'impact ne constitue pas un critère de refus de l'autorisation de mise sur le marché (la réglementation est différente pour les médicaments à usage vétérinaire). Le refus d'une AMM pour des raisons liées à l'évaluation du risque environnemental constitue en effet un obstacle inacceptable qui empêcherait une innovation médicamenteuse.

Le deuxième frein concerne la mauvaise communication et l'absence de soutien cette initiative, ce qui génère des résistances au recours à cette nouvelle démarche. Cela est perçu aussi comme le résultat d'un manque de compréhension sur les outils disponibles et leurs avantages⁵⁰⁰. De ce fait, la sensibilisation doit être réalisée au niveau des industriels pour les inciter à recourir à cette pratique.

Actuellement, plusieurs chercheurs scientifiques encouragent le recours à la modification ou la création de molécules respectueuses de l'environnement. C'est le cas des

⁴⁹⁸ Voyez par exemple: J STRAUB., «Reduction in the environmental exposure of pharmaceuticals through diagnostics, Personalized Healthcare and other approaches. A mini review and discussion paper», *op. cit.*, P. 3; V. également: C LEDER., T RASTOGLI., K KÜMMER., «Putting benign by design into practice-novel concepts for green and sustainable pharmacy: Designing green drug derivatives by non-targeted synthesis and screening for biodegradability», *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 2, 2015. (PP. 31-36). Voir aussi projet START

⁴⁹⁹ L'article 8 paragraphe « 3 g » de la directive 2001/83/CE.

⁵⁰⁰ H JAMES, CLARK, W SIMON. BREEDEN AND LOUISE SUMMERTON, «Green(er) pharmacy», in KUMMERER K., Hempel M., *Green and sustainable pharmacy*, Springer, 2010. P. 55.

scientifiques James *et al.*⁵⁰¹ qui estiment que la prise en compte de l'optimisation de la pharmacie verte par la régulation des autorisations de mise sur le marché des médicaments constitue une stratégie prometteuse qui permettrait de promouvoir la prise de conscience et l'engagement des industries pharmaceutiques dans cette nouvelle démarche écologique. Ils proposent également d'introduire au sein des industries pharmaceutiques un management environnemental de haut niveau qui serait capable de gérer les risques relatifs à la commercialisation des médicaments et la problématique de l'impact environnemental de leurs produits⁵⁰². Ces auteurs trouvent qu'une pression des autorités réglementaires serait nécessaire pour fournir des mesures incitatives (prolongation du brevet pour tout industriel produisant des médicaments écologiques et durables par exemple)⁵⁰³. Ces incitations seraient le moyen idéal pour encourager les industries du médicament à recourir au développement d'un médicament à faible impact environnemental.

C. L'absence de transparence sur les données pharmaceutiques environnementales

L'information environnementale constitue une obligation qui pèse sur les fabricants dans le domaine de la commercialisation de certaines substances. C'est en effet la directive 2003/4/CE du 28 janvier 2003⁵⁰⁴ qui fixe les contours de la transparence sur la communication des données environnementales. Cette réglementation trouve son inspiration dans la convention d'Arhus du 25 juin 1998⁵⁰⁵ entrée en vigueur depuis le 30 octobre 2001. Elle a pour finalité la protection du droit de chaque personne (générations présentes et futures) de vivre dans un environnement convenant à sa santé et à son bien-être. Pour atteindre cette finalité, la convention d'Arhus détermine trois domaines d'action⁵⁰⁶, dont l'accès à l'information environnementale. L'influence de ce texte international sur la communauté européenne a conduit à la naissance d'une première directive sur l'accès à l'information environnementale,

⁵⁰¹ JAMES H, CLARK, SIMON W. BREEDEN AND LOUISE SUMMERTON, «Green(er) pharmacy», *op. cit.*, P. 55.

⁵⁰² *Ibid.*, P. 56.

⁵⁰³ *Ibid.*, P. 57.

⁵⁰⁴ Directive n° 2003/4/CE du 28/01/03 concernant l'accès du public à l'information en matière d'environnement et abrogeant la directive 90/313/CEE du Conseil, JOCE n° L 41 du 14 février 2003.

⁵⁰⁵ Convention d'Aarhus du 25 juin 1998 sur l'accès à l'information, la participation du public au processus décisionnel et l'accès à la justice en matière d'environnement, entrée en vigueur en droit Français le 6 octobre 2002 (D. n° 2002-1187, 12 sept. 2002).

⁵⁰⁶ Les trois actions qui permettent d'atteindre l'objectif du droit de vivre dans un environnement convenant à sa santé et à son bien-être sont les suivants : l'accès du public à l'information sur l'environnement détenue par les autorités publiques, la participation du public à la prise de décisions ayant des incidences sur l'environnement, et étendre les conditions d'accès à la justice en matière d'environnement.

la directive 90/313/CEE du 7 juin 1990⁵⁰⁷. Cette directive avait un double objectif et visait d'une part le droit d'accès à l'information pour chaque citoyen et concourait d'autre part à déterminer les conditions dans lesquelles l'information environnementale devrait être rendue accessible. Cette directive a depuis été abrogée par la directive 2003/04 qui étend le niveau d'accès à l'information prévu dans l'ancienne directive et qui aligne les principes posés par la convention d'Aarhus à la législation communautaire. La communauté européenne a, quant à elle, approuvé cette convention le 17 février 2005⁵⁰⁸. A niveau national, les dispositions de la directive 2003/04 figurent aux articles L. 124-1 suivant le code de l'environnement. Y figurent des obligations relatives à l'accès du public à l'information en matière d'environnement, dans le cadre de la commercialisation de certaines substances. Par ailleurs, il existe au niveau de l'Union Européenne une autre réglementation relative à l'obligation de transparence sur les données, le règlement 1049/2001 du 30 mai 2001⁵⁰⁹. Ce règlement rend accessible aux tiers les documents détenus par les autorités compétentes.

Il ressort de l'application de ces dispositions au secteur des médicaments que toute personne a le droit de demander à l'agence des médicaments (EMA) des informations concernant un médicament ou la communication des données et documents relatifs à l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament. De surcroît, l'agence européenne du médicament (EMA) est contrainte de garantir l'accès aux données impactant l'environnement du médicament et décrites dans le dossier d'AMM. Sous réserve, bien entendu, des restrictions établies par l'article 4.2 dudit règlement qui précise que « *les institutions refusent l'accès à un document dans le cas où sa divulgation porterait atteinte à la protection des intérêts commerciaux d'une personne physique ou morale déterminée, y compris en ce qui concerne la propriété intellectuelle [...] à moins qu'un intérêt public supérieur ne justifie la divulgation du document visé* ». Cela sous-entend que toute personne a le droit d'accès aux documents du dossier d'AMM à l'exception des données protégées au titre du secret de la propriété intellectuelle et industrielle.

⁵⁰⁷ Directive du conseil n° 90/313/CEE du 7 juin 1990 concernant la liberté d'accès à l'information en matière d'environnement, JOCE n° L 158 du 23 juin 1990. Actuellement abrogée par la directive de 2003 /4/CE du 28/01/2003.

⁵⁰⁸ Décision du Conseil n° 2005/370/CE du 17 février 2005 relative à la conclusion, au nom de la Communauté européenne, de la convention sur l'accès à l'information, la participation du public au processus décisionnel et l'accès à la justice en matière d'environnement (JOUE n° L 124, 17 mai 2005).

⁵⁰⁹ Règlement (CE) N° 1049/2001 du parlement européen et du conseil du 30 mai 2001 relatif à l'accès du public aux documents du Parlement européen, du Conseil et de la Commission, JOCE L 145/43 du 31/05/2001.

En 2010, afin d'harmoniser les dispositions relatives à l'accès du public aux données, l'Agence européenne des médicaments a adopté⁵¹⁰ une nouvelle politique sur l'accès à ses documents. Ils sont présentés à l'appui d'une demande d'AMM, y compris les rapports d'essais cliniques. Ceci étant, l'accès aux données ne serait pas possible lorsqu'il s'agit d'informations commerciales confidentielles. Dans ce contexte, trois outils d'information sur les produits pharmaceutiques ont été établis. Il s'agit du résumé des caractéristiques du médicament (RCP), du plan de gestion des risques (PGR) et du rapport européen public d'évaluation (EPAR).

Le résumé des caractéristiques du médicament (RCP) est un document, rédigé par le producteur du médicament, qui doit être inclus dans le dossier AMM lors de la demande. Ce document ne présente toutefois pas de données environnementales, il se limite dans certains cas à poser des règles particulières de précautions pour l'élimination des médicaments utilisés ou de déchets dérivés de ces médicaments⁵¹¹. Le deuxième système d'information, le plan de gestion des risques (PGR)⁵¹², est également élaboré par le producteur du médicament lors de la demande d'AMM. Il consiste en un dispositif de pharmacovigilance⁵¹³ détaillé, assurant la prise en charge de tout potentiel de risque identifié lors des essais cliniques. Il ne concerne absolument pas le risque environnemental. Le dernier système d'information, le rapport public d'évaluation (EPAR), est rédigé juste après l'accord favorable de la commercialisation du médicament. En effet, le comité du médicament établit un rapport précisant le motif de l'avis favorable ainsi qu'un résumé compréhensible au grand public et une section déterminant les conditions d'utilisation⁵¹⁴. Ce rapport est publié immédiatement après l'accord favorable de la

⁵¹⁰ EMA., *European Medicines Agency policy on access to documents*, réf. Policy/0043 (EMA/110196/2006), 30 novembre 2010. (7 pages). Consultable sur le lien suivant :

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/11/WC500099473.pdf

⁵¹¹Pour information récemment L'Anses a déclaré dans un communiqué de presse du 5 février 2015, via l'Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV) la mise en ligne sur son site internet d'une nouvelle version de l'index des médicaments vétérinaires autorisés en France. Celle-ci donne accès aux (RCP), ainsi qu'aux rapports publics d'évaluation (RPE) lorsqu'ils sont disponibles. Cette nouvelle version a pour finalité de faciliter l'accès aux informations sur le médicament vétérinaire. De plus, l'outil de recherche, permet d'interroger facilement la base de données sur les médicaments à partir de la forme pharmaceutique, à partir des éléments contenus dans la rubrique RCP etc. pour autant, cette nouvelle version ne contient toujours pas les informations environnementales dans le RCP, elle présente uniquement les pratiques particulières de précautions pour l'élimination des médicaments utilisés ou des déchets de médicaments. ANSES, La nouvelle version de l'index des médicaments vétérinaires autorisés en France est en ligne, communiqué de presse, Maisons-Alfort, du 5 février 2015. Le communiqué de presse est disponible sur le lien suivant :

<https://www.anses.fr/fr/system/files/PRES2015CPA02.pdf>

Voir également : ANSES, Index des Médicaments vétérinaires autorisés en France, Dernière mise à jour le 23/02/2017. L'index RCP est disponible sur le site de l'ANSES sur le lien suivant :

<http://www.ircp.anmv.anses.fr/>

⁵¹² Prévu par l'article 8 de la directive 2001/83/CE

⁵¹³ L'étude de la pharmacovigilance est détaillée dans la première partie titre 1 de la thèse.

⁵¹⁴ L'EPAR défini aux articles 13-3 du Règlement 726/2004 (CE) DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL, du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en

commercialisation par l'EMA sur son site internet lorsqu'il s'agit d'une autorisation européenne. Dans le cas d'une autorisation au niveau français, le rapport sera publié sur le site de l'Anses, pour les médicaments à usage humain, et sur le site l'ANSES ANMV pour les médicaments à usage vétérinaire. Ce rapport est mis à jour lorsque de nouvelles informations sont importantes et concernent l'évaluation de la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament⁵¹⁵. Ce rapport est donc censé fournir tous les éléments relatifs à l'évaluation du médicament par laquelle l'étude de l'écotoxicité (l'impact environnemental) est abordée dans la partie de la sécurité du médicament.

Aujourd'hui le site de l'EMA présente les résultats de l'écotoxicité des médicaments. Cependant, certaines limites peuvent être relevées concernant la présentation de l'évaluation du risque environnemental et concernent les résultats de l'indice PEC (*Predicted Environmental Concentration*). Dans les faits, lorsqu'il s'agit d'un PEC inférieur à 10ng/L, le rapport ne mentionne aucune information sur les risques environnementaux et l'impact sur les écosystèmes. Lorsqu'il s'agit d'un PEC supérieur identifiant un danger, le rapport se limite seulement à présenter des conclusions de « risque acceptable » ou à mentionner que des études supplémentaires devront être réalisées ultérieurement. Les rapports européens publics d'évaluation (EPAR), tels qu'ils sont rédigés actuellement ne permettent pas de mettre en évidence les données environnementales relatives aux médicaments⁵¹⁶, l'information environnementale n'est pas transparente. Les sites internet nationaux, l'Anses et l'ANSES ANMV ne présentent quant à eux aucune information concernant les données environnementales des médicaments.

Il serait donc souhaitable de présenter l'information environnementale des médicaments dans le rapport d'évaluation public avec une transparence absolue. Les EPAR devront en effet présenter l'intégralité de l'évaluation du risque environnemental. Le rapport EPAR est en particulier le seul document pouvant répondre aux obligations en matière de transparence de l'information sur les impacts environnementaux.

ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments. JOUE du 30/04/2004. L 136/1.

⁵¹⁵ Art 21 point 3 de la directive 2004/28 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

⁵¹⁶ CONSEIL GENERAL DE L'ENVIRONNEMENT ET DU DEVELOPPEMENT DURABLE, *Médicament et environnement, op. cit.*, P. 27.

Paragraphe 2 - Des mesures au niveau des pharmaciens d'officines

A l'officine, le pharmacien est l'acteur privilégié pour conseiller et renseigner les utilisateurs du médicament sur le bon usage, il serait à ce titre intéressant à ce titre que les pharmaciens contribuent à éduquer les utilisateurs pour un usage respectueux de l'environnement. Outre les conseils, il a été proposé au niveau du plan national des résidus médicamenteux, la vente des médicaments à l'unité. Cette pratique consiste à remettre aux patients le nombre précis de comprimés prescrits par le médecin. En France, depuis 2014 une expérimentation a été lancée au titre de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2014⁵¹⁷. Elle consiste à expérimenter la vente à l'unité des médicaments dans des officines de pharmacie de médicaments à usage humain appartenant à la classe des antibiotiques. Ce dispositif est prévu pour une durée de trois années, à compter du premier avril de l'année 2014. Les régions concernées par cette expérimentation sont citées au titre de l'arrêté du 3 octobre 2014⁵¹⁸. Ce sont les régions PACA, Lorraine, Ile-de-France, et le Limousin. Quant à la liste des antibiotiques concernés, elle a été fixée par l'Arrêté du 15 septembre 2014⁵¹⁹.

L'application de cette expérimentation est subordonnée aux dispositions du décret 2014-1047. En effet, les médicaments qui ont fait l'objet d'une division seront conditionnés dans un nouveau conditionnement extérieur qui doit être accompagné d'une notice précisant des informations sur le médicament, le nom et prénom du patient, le nom ou la dénomination de la spécialité, le dosage, la forme pharmaceutique, la posologie et les recommandations d'utilisation, le numéro d'enregistrement de la spécialité sur l'ordonnancier, la durée du traitement, la date limite d'utilisation, le nom et l'adresse de la pharmacie d'officine⁵²⁰. Après la délivrance du traitement par unité, les médicaments restants devront être réintroduits dans le conditionnement extérieur initial pour garantir leur identification.

⁵¹⁷ La loi n° 2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014 - Article 46

⁵¹⁸ Arrêté du 3 octobre 2014 fixant la liste des régions participant à l'expérimentation de la délivrance à l'unité des médicaments à usage humain appartenant à la classe des antibiotiques dans des officines de pharmacie en application du décret n° 2014-1047 du 15 septembre 2014 relatif à l'expérimentation de la délivrance à l'unité de médicaments appartenant à la classe des antibiotiques et portant publication du protocole de recherche non interventionnelle de l'expérimentation. JO, 9 octobre 2014.

⁵¹⁹ Arrêté du 15 septembre 2014 fixant la liste des médicaments appartenant à la classe des antibiotiques et faisant l'objet de l'expérimentation de la délivrance à l'unité par les officines de pharmacie en application de l'article 46 de la loi n° 2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014. JORF n°0214 du 16 septembre 2014 page 15164.

⁵²⁰ Art 4 du décret 2014-1047 du 15 septembre 2014 relatif à l'expérimentation de la délivrance à l'unité de médicaments appartenant à la classe des antibiotiques.

Précisons que ce dispositif est, à la base, à portée économique. Il vise à réduire le déficit de la sécurité sociale et à lutter contre le gaspillage des médicaments. Au demeurant, ce dispositif peut également s'inscrire dans un objectif écologique de réduction de la pollution générée par les rejets incorrects des médicaments non utilisés. Selon la feuille de route de 2015 concernant la transition écologique⁵²¹, le dispositif de vente à l'unité des médicaments s'inscrit, au titre de la recommandation 74, comme une solution pour la réduction des résidus médicamenteux dans l'environnement. Il devra être généralisé sur la base des conclusions de cette expérimentation. Toutefois, l'AFP a récemment indiqué que cette expérimentation ne convainc pas les pharmaciens qui se sont prêtés à l'expérience et qu'ils ne souhaitent plus participer à l'expérimentation⁵²². Le secrétaire général de l'union nationale de pharmacie de France, E. MYON a d'ailleurs annoncé l'arrêt de cette expérimentation prévu pour octobre 2015⁵²³. Les raisons avancées tiennent aux lourdeurs administratives dans la mesure où, d'une part, le patient doit rédiger un consentement et, d'autre part, cela prend beaucoup de temps⁵²⁴.

Un projet de loi a proposé de rajouter en 2016, juste après l'article L. 5125-23-4 du code de la santé publique, un nouvel article concernant la vente des antibiotiques à l'unité. La division relèverait de la compétence du préparateur en pharmacie ou d'un étudiant en pharmacie dans les conditions prévues à l'article L.4241-10. Ce projet prévoit également un décret définissant les modalités de délivrance, de responsabilité des différents acteurs de la filière pharmaceutique (conditionnement, étiquetage, information du patient et de traçabilité), le prix de la vente à l'unité et les modalités de financement⁵²⁵. Ce projet de loi, dont la portée est avant tout économique, favorise la lutte contre les rejets des médicaments dans l'environnement. Nous souhaitons qu'il soit adopté sur tous le territoire français et qu'il vise non seulement les antibiotiques mais tous les types de médicaments.

⁵²¹ La feuille de route de la transition écologique vise au titre de la mesure 74 à réduire les rejets des résidus de médicaments dans l'environnement.

⁵²² Voir l'article de presse publié par Inserm, l'expérimentation de la vente de médicaments à l'unité ne convainc pas les pharmaciens publié le 23 septembre 2015 sur ce lien: <http://presse.inserm.fr/mercredi-23-septembre-2015/20735/> consulté le 05/03/2016. Voir également : V MASSON, « La vente de médicaments à l'unité : une fausse bonne idée ? », Le figaro, publié le 25/09/2015 à 06:00; disponible sur le lien suivant: <http://www.lefigaro.fr/conjoncture/2015/09/25/20002-20150925ARTFIG00011-la-vente-de-medicaments-a-l-unite-une-fausse-bonne-idee.php>

⁵²³ V MASSON, « La vente de médicaments à l'unité : une fausse bonne idée ? », *op. cit.*

⁵²⁴ *Idem.*, Déclaration de monsieur Eric Myon, secrétaire général de l'UNPF sur le Figaro à V MASSON.

⁵²⁵ SENAT, *Projet de loi de financement de 2016 (N° 150 rect. Ter)*, proposé le 9 novembre 2015. Consultable sur le lien suivant : http://www.senat.fr/amendements/2015-2016/128/Amdt_150.html

Section2 - Une gestion des risques en amont du rejet des médicaments en développement

Au-delà de ces mesures qui interviennent avant l'utilisation des médicaments pour une réduction de la pollution médicamenteuse, il existe des mesures pouvant être intégrées en amont du rejet dans le milieu environnemental. Il s'agit notamment de la récupération des médicaments non utilisés ; elle constitue aujourd'hui une obligation réglementaire qui pèse sur les industriels pharmaceutiques (**paragraphe 1**). D'autres mesures sont à prendre au niveau du traitement des eaux usées chargées de résidus médicamenteux (**paragraphe 2**).

Paragraphe1 - L'encadrement prometteur de l'obligation de récupération des médicaments non utilisés

Les rejets de médicaments non utilisés constituent l'une des voies d'introduction des résidus médicamenteux dans l'environnement⁵²⁶. C'est pour cette raison que le législateur européen a instauré au titre de la directive CE n° 2004/27⁵²⁷, l'obligation de récupérer les médicaments non utilisés ou périmés⁵²⁸. Pour satisfaire cette obligation, le législateur français a instauré en 2007⁵²⁹ une obligation de collecte gratuite des MNU par les pharmaciens des officines⁵³⁰. Deux ans plus tard, les contours de l'obligation sont élargis à l'exploitant des médicaments par le décret de 2009⁵³¹. En application de cette réglementation, le producteur est contraint d'assurer, à titre gratuit, la mise à disposition auprès des officines de réceptacles qui devront être adaptés à la collecte ainsi qu'au transport des MNU. Il doit également garantir l'enlèvement, le regroupement, le transport et enfin la destruction de ces médicaments via un

⁵²⁶ Selon le rapport de l'académie nationale de pharmacie, une partie des médicaments dispensés aux patients reste inutilisée pour diverses raisons comme la non-observance du traitement par les malades, la taille de conditionnement non adaptée au traitement prescrit, le décès d'un patient après renouvellement de son traitement, l'arrêt d'un traitement en raison d'effets indésirables. Source : ACADEMIE NATIONALE DE PHARMACIE, *Médicaments et Environnement*, Rapport de l'Académie Nationale de Pharmacie, Septembre 2008. P 20.

⁵²⁷ Directive 2004/27/CE du 31 mars 2004, modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. JOUE L 136/34, du 30/04/2004.

⁵²⁸ L'article 125 ter de la directive n° 2004/27 du 31 mars 2004 précise l'obligation de collecte des médicaments non utilisés (MNU) : «Les États membres veillent à la mise en place des systèmes de collecte appropriés pour les médicaments inutilisés ou périmés»

⁵²⁹ La Loi n° 2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament, JORF n°49 du 27 février 2007 page 3503.

⁵³⁰ C'est l'article 32 de la loi n°2007-248 (JORF n°49 du 27 février 2007 page 3503) qui impose aux officines de pharmacie et les pharmacies à usage intérieur de collecter gratuitement les médicaments à usage humain non utilisés apportés par les particuliers.

⁵³¹ Décret n° 2009-718 du 17 juin 2009 relatif à la collecte et à la destruction des médicaments à usage humain non utilisés. JORF n°0140 du 19 juin 2009 page 10002.

système d'incinération⁵³². A cette fin, l'exploitant de médicaments s'acquitte de son obligation, soit en mettant en place des systèmes individuels ayant pour mission la gestion des MNU, soit en adhérant à un éco-organismes agréé.

L'exploitant souhaitant mettre en œuvre un système individuel doit détenir une approbation dont les conditions de délivrance sont fixées par l'arrêté du 28 octobre 2015⁵³³. Ces conditions rassemblent notamment les conditions relatives au cahier des charges qui lui sont applicables. A ce titre, l'exploitant doit déposer une demande d'approbation auprès du ministère chargé de l'environnement et de la santé⁵³⁴. Cette demande doit contenir une présentation de toutes les mesures mises en œuvre pour la gestion des MNU, notamment une description des capacités techniques et financières lui assurant de satisfaire aux exigences du cahier des charges⁵³⁵. Notons que les conditions relatives au cahier des charges sont mises en exergue dans l'annexe du présent arrêté. Il s'agit des conditions impératives pour l'approbation du système individuel et également, des objectifs généraux de la filière, des relations avec les différents acteurs concernés, des règles d'organisation et de gestion financière, des règles applicables dans le cas d'arrêt de l'activité, des dispositions des contrôles périodiques, etc.

Pour s'acquitter de ses obligations, l'exploitant peut également adhérer à un éco-organisme agréé⁵³⁶. S'agissant des conditions d'obtention de l'agrément, l'éco-organisme sollicitant un agrément doit respecter les exigences établies au titre de l'arrêté du 5 août 2015⁵³⁷. En effet, il s'agit de démontrer les capacités techniques financières pour la remise, l'enlèvement et le transport des réceptacles, ainsi que la destruction des MNU. Les exigences du cahier des charges de 2016⁵³⁸ et le contenu des contrôles périodiques⁵³⁹ sont également précisés au titre

⁵³² L'article R.4211-24 code de la santé publique.

⁵³³ Arrêté du 28 octobre 2015 relatif à la procédure d'approbation et portant cahier des charges des systèmes individuels de la filière des médicaments à usage humain non utilisés apportés par les ménages aux officines de pharmacie en application de l'article R. 4211-28 du code de la santé publique. JORF n°0255 du 3 novembre 2015.

⁵³⁴ Selon l'article 2 de l'arrêté du 28 octobre 2015, la demande d'approbation se fait par voie postale (sous format papier et électronique) avec accusé de réception.

⁵³⁵ Article 3 de l'arrêté du 28 octobre 2015.

⁵³⁶ Article R.4211-28 code de la santé publique.

⁵³⁷ Arrêté du 5 août 2015 relatif à la procédure d'agrément et portant cahier des charges des éco-organismes de la filière des médicaments à usage humain non utilisés apportés par les ménages aux officines de pharmacie en application de l'article R. 4211-28 du code de la santé publique. JORF n° 184 du 11 août 2015.

⁵³⁸ Il s'agit des objectifs et orientations générales, des règles d'organisation de la structure agréée, la relation avec la filière à responsabilité élargie des producteurs des emballages ménagers, également la relation avec les exploitants des médicaments, la relation avec les acteurs de la collecte du transport et du traitement des MNU, les contextes de la relation avec les ministères signataires, et toutes les mesures du renforcement du dispositif tel que la recherche, le développement, l'information et la communication.

⁵³⁹ Ce sont les contrôles périodiques qui s'imposent à tout éco-organisme conformément au décret n° 2014-759 du 2 juillet 2014 relatif aux contrôles périodiques et aux sanctions prévues à l'article L.541-10 du code de l'environnement.

de l'arrêté du 5 août 2015. Notons que le dossier de demande d'agrément déposé sur la base du cahier des charges est pleinement opposable au titulaire. L'agrément doit finalement être obligatoirement délivré par un arrêté pour une durée qui ne dépasse pas les six années⁵⁴⁰.

Ces médicaments suivent le circuit d'incinération dans le respect de la réglementation en vigueur pour faire, par la suite, l'objet de valorisation énergétique⁵⁴¹. L'incinération peut se faire à une température de 850 °C. C'est actuellement la seule solution retenue pour une élimination des médicaments non utilisés en toute sécurité, respectueuse de la santé publique et de l'environnement. En 2014, l'ADEME⁵⁴² a annoncé une valorisation de 12 056 tonnes de médicament non utilisés⁵⁴³. Il est à noter qu'avant 2009 les MNU étaient dirigés vers des dons humanitaires mais depuis, la pratique de distribution des MNU dans un cadre humanitaire est interdite au niveau européen. L'association Cyclamed est actuellement le seul éco-organisme assurant la gestion des MNU en France. Son agrément a été renouvelé par l'arrêté du 17 décembre 2015⁵⁴⁴ pour la période de 2016 jusqu'à fin 2021. Précisons enfin que l'extension de la collecte des MNU aux produits vétérinaires a été proposée par plusieurs rapports, notamment le rapport à l'assemblée nationale relatif au système de collecte de déchets de la Commission du Développement Durable et de l'Aménagement du Territoire⁵⁴⁵. Cette organisation juridique des MNU et ces ambitions rendent cette démarche très prometteuse pour la réduction des résidus médicamenteux dans l'environnement.

⁵⁴⁰ L'article R.4211-28 du code de la santé publique.

⁵⁴¹ ADEM, *Médicaments. Données 2014. Novembre, 2015* - (synthèse de 12 p) P. 7. Document consultable sur le lien suivant : <http://www.ademe.fr/medicaments-donnees-2014>

⁵⁴² L'Agence de l'Environnement et de la Maîtrise de l'Énergie (ADEME) est un établissement public sous la tutelle du ministère de l'Écologie, du Développement durable et de l'Énergie et du ministère de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche participe à la mise en œuvre des politiques publiques dans les domaines de l'environnement, de l'énergie et du développement durable. Afin de leur permettre de progresser dans leur démarche environnementale, l'agence met à disposition des entreprises, des collectivités locales, des pouvoirs publics et du grand public, ses capacités d'expertise et de conseil. Elle aide en outre au financement de projets, de la recherche à la mise en œuvre et ce, dans les domaines suivants : la gestion des déchets, la préservation des sols, l'efficacité énergétique et les énergies renouvelables, la qualité de l'air et la lutte contre le bruit.

⁵⁴³ ADEM, *Médicaments. Données 2014. op. cit.*, P. 8.

⁵⁴⁴ Arrêté du 17 décembre 2015, JORF du 23 décembre 2015.

⁵⁴⁵ ASSEMBLEE NATIONALE, *Rapport d'information sur la gestion des déchets dans le cadre des filières à responsabilité élargie des producteurs (dites « filières REP »)*, N° 1347, présenté par les députés COTTEL J.-J., CHEVROLLIER G., enregistré le 10 septembre 2013. P. 46. Consultable sur le lien suivant : <http://www.assemblee-nationale.fr/14/pdf/rap-info/i1347.pdf>

Paragraphe2 - La modernisation des stations d'épurations

Plusieurs projets de recherche mettent en lumière des techniques alternatives de traitement des eaux usées par des procédés capables de traiter les résidus médicamenteux. Il existe deux types de traitements possibles, le traitement par recours aux procédés complémentaires (A) ou le traitement par d'autres procédés de prétraitements avant les rejets dans le réseau public, appelés procédés de traitement extensifs (B).

A. Le recours aux procédés de traitements complémentaires

Actuellement, les stations d'épuration sont conçues pour l'élimination ou la dégradation des matières solides, des substances organiques, de l'azote et du phosphore. De nombreux composés organiques et métaux lourds sont retenus dans les boues d'épuration qui éliminent partiellement les germes pathogènes. Afin de parvenir à ce résultat, trois types de traitements sont nécessaires, le traitement mécanique, biologique et chimique.

« *Le traitement mécanique* » consiste à éliminer les substances de grande densité par dégrillage, tamisage, dessablage et décantation primaire. Les substances qui surgissent seront traitées avec les boues d'épuration et le reste sera incinéré ou mis en décharge. L'opération suivante, celle du « *traitement biologique* », consiste à transformer et à dégrader les substances organiques dissoutes dans les eaux. Une partie de ces eaux usées développera la biomasse (boues actives), une autre partie sera transformée en CO₂, et une très petite quantité sera déversée dans l'effluent de la STEP. La troisième opération, « *le traitement chimique* », élimine le phosphate excédentaire. Cette opération est en général assurée par l'adjonction de précipitants (sels de fer ou d'aluminium) au cours du traitement mécanique ou biologique. Les précipitants réagissent avec le phosphate pour former des complexes métal-phosphates, qui sont ensuite éliminés avec les boues d'épuration. Les installations dotées d'un procédé d'élimination biologique du phosphore sont à même de remplacer, en partie au moins, l'élimination chimique du phosphore. Concernant les boues, elles seront épaissies, partiellement digérées (production de gaz d'épuration), déshydratées, éventuellement séchées et enfin incinérées. Notons que les boues peuvent parfois contenir des métaux lourds, des agents pathogènes, des polluants organiques, etc. Ainsi, l'épandage sur des terres agricoles est interdit dans certains pays comme

en Suisse depuis 2008. En France, l'épandage des boues des STEP reste soumis à des critères de qualités⁵⁴⁶.

Les stations d'épuration communales actuelles n'ont pas été conçues pour éliminer les résidus médicamenteux. Certes, les diverses opérations de traitement précitées dégradent beaucoup de composés organiques, mais ils n'éliminent qu'insuffisamment, voire pas du tout, nombre de principes actifs difficilement dégradables. Seul le rajout d'une étape de traitement supplémentaire permettra aux stations d'épurations actuelles d'améliorer leurs taux d'élimination des molécules médicamenteuses. Plusieurs procédés existent actuellement et permettent la réduction de certains résidus médicamenteux, il s'agit de l'oxydation, l'absorption⁵⁴⁷, la filtration (d'autres procédés mais ils doivent encore faire l'objet de recherches).

Le procédé d'oxydation permet d'oxyder les substances, plus précisément, il modifie la structure chimique par l'adjonction d'un oxydant dans le flux d'eaux usées. Généralement, les substances initiales perdent ainsi leurs propriétés actives, mais se transforment le plus souvent en un produit que l'on ne connaît pas. Les procédés par oxydation comprennent l'ozonation, la chloration, l'oxydation avancée (AOP), la photolyse et le recours au ferrate (fer). L'utilisation du ferrate n'a jusqu'ici été testée qu'en laboratoire, mais les essais s'avèrent prometteurs. Sa réactivité chimique est légèrement inférieure à celle de l'ozone⁵⁴⁸. Le procédé de l'absorption permet quant à lui de saturer progressivement les eaux usées. Généralement, le charbon actif est privilégié pour la réduction des résidus médicamenteux dans les eaux usées. Pour le procédé de filtration (osmose inverse), il permet de retenir les composants qui traversent le filtre.

⁵⁴⁶ Pour plus de détail sur les conditions de l'épandage agricole des boues des stations d'épurations consultez : J-L GAZZANIGA., J-P OURLIC., *Droit de l'eau*, 3^{ème} édition, LITEC, 2011.P. 358 et s. également : C HERMON., I DOUSSAN I., *Production agricole et droit de l'environnement*, LexisNexis, 2012.P. 150 et s.

⁵⁴⁷Définition de l'adsorption : « L'adsorption, à ne pas confondre avec l'absorption, est un phénomène de surface par lequel des molécules de gaz ou de liquides se fixent sur les surfaces solides des adsorbants. Les molécules ainsi adsorbées constituant l'adsorbat. Si les conditions énergétiques ou cinétiques permettent à la molécule de pénétrer au sein de la phase adsorbante, il y a absorption.

L'adsorption repose sur la propriété qu'ont les surfaces solides de fixer certaines molécules de manière réversible, par des liaisons faibles de type Van der Waals. Cette propriété est liée à la structure même du solide où subsistent, en surface, des forces non équilibrées par suite des dissymétries dans la répartition des atomes : la formation d'une couche de molécules adsorbées compense en partie ce déséquilibre ». Source : <http://www.futura-sciences.com>

⁵⁴⁸ OFEV SUISSE, *Micropolluants dans les eaux usées urbaines*, Berne, 2012. P. 46. Le document est consultable sur le lien suivant :

https://www.micropoll.ch/fileadmin/user_upload/Redaktion/Dokumente/01_Berichte/03_Projektierungshilfen/2012_BAFU_Micropolluants_dans_les_eaux_usees_urbaines03.pdf

Les résultats présentés par l'Office fédérale de l'environnement OFEV Suisse concernent le procédé d'ozonation et sont très encourageants⁵⁴⁹. Le programme communautaire Poséidon confirme également l'efficacité de l'ozone dans la destruction des micropolluants ciblés (des résidus de médicaments et de soins corporels). Ainsi, 34 des 35 médicaments ont été totalement détruits après un traitement d'une vingtaine de minutes⁵⁵⁰. En suisse, le traitement par le procédé d'ozonation est programmé pour être adopté dans toutes les stations d'épurations⁵⁵¹. Ces traitements ont un coût qui se répercute sur le prix de l'eau ; le coût est estimé à 1 milliard d'euros pour équiper une centaine de STEP⁵⁵².

Actuellement, la réglementation française n'impose pas le recours à ce genre de procédé, les scientifiques étant toujours en quête de procédés capables de réduire les résidus de médicaments dans l'environnement. La France est plus précisément en phase de recherche de techniques innovantes pour la réduction des résidus médicamenteux dans le milieu aquatique ; elle encourage et soutient financièrement ces recherches. D'ailleurs, parmi les grands objectifs du PNRM figure le financement de projets innovants pour mieux connaître et réduire l'impact des résidus médicamenteux sur les milieux aquatiques⁵⁵³. A ce titre, il existe des stations d'épuration qui anticipent les évolutions réglementaires à venir sur ces paramètres. Tel est le cas de la Station d'Épuration des Bouillides, à Sophia Antipolis⁵⁵⁴. En effet, la collectivité a mis en œuvre ce procédé de traitement en amont de la station d'épuration d'eau potable d'Antibes. Le but est d'anticiper la réduction de l'impact des micropolluants en sortie de la station d'épuration des eaux usées qui se trouve en amont de la station de potabilisation. Cette anticipation constitue un pas en avant pour réduire l'impact sur la santé et l'environnement.

⁵⁴⁹ OFEV SUISSE, *Micropolluants dans les eaux usées urbaines*, op. cit., P. 39 et 40.

⁵⁵⁰ Projet européen « Poseidon », Evaluer les procédés d'épuration et de potabilisation pour l'élimination de médicaments et autres agents d'hygiène. 2001-2004.

⁵⁵¹ En suisse plusieurs études ont lancé l'alerte sur la présence de plusieurs types de micropolluants dans les eaux, tel est le cas des constats fait par le projet PNR50 intitulé « Perturbateurs endocriniens : Importance pour les êtres humains, les animaux et les écosystèmes » ou le réseau suisse poissons en diminution « Fischnetz ». C'est la raison pour laquelle le gouvernement Suisse s'est donné un engagement depuis 2006 pour la réduction de tout type de micropolluants dans le milieu hydrique. Plus précisément, L'Office fédéral de l'environnement OFEV Suisse a donné lieu à un projet s'intitulant : « Stratégie MicroPoll » pour établir des mesures à ce problème émergent. Parmi les substances étudiées figuraient 22 substances médicamenteuses. Sur cette étude, un rapport a été établi pour évaluer les procédés techniques pour le traitement adéquat à ce type de rejet. L'OFEV avait recommandé la modernisation d'une centaine de stations d'épuration afin de réduire la contamination du milieu hydrique par ces micropolluants.

⁵⁵² OFEV SUISSE, *Micropolluants : le Conseil fédéral adopte le message sur le financement des mesures*, Communiqué, 2013. (Dernière modification 05.01.2016). Disponible sur le lien suivant :

<https://www.admin.ch/gov/fr/accueil/documentation/communiques.msg-id-49455.html>

⁵⁵³ MINISTERE DE L'ÉCOLOGIE, DE L'ÉNERGIE, DU DÉVELOPPEMENT DURABLE ET DE LA MER. *Plan national des résidus médicamenteux dans l'eau (2010-2015)*, op. cit., P. 13.

⁵⁵⁴ Cette station d'épuration a été mise en service et inaugurée le 10 juin 2013. Elle constitue la première STEP française équipée d'une véritable filière conçue pour éliminer les micropolluants des eaux usées.

Notons qu'en 2013, un appel à projets intitulé « Innovations et changements de pratiques : lutte contre les micropolluants chimiques dans les eaux urbaines » a été initié par le ministère chargé de l'écologie, l'ONEMA et les agences de l'eau, avec un budget de 10 millions d'euros⁵⁵⁵. 34 offres ont été présentées, seuls 13 projets ont été retenus dont trois s'inscrivant plus particulièrement dans la thématique de la lutte contre la pollution par les résidus médicamenteux. Il s'agit du projet « SIIBEL-RILACT »⁵⁵⁶ de lutte contre les pollutions liées aux médicaments, aux produits détergents et désinfectants (Haute-Savoie), du projet « SMS »⁵⁵⁷ de séparer les micropolluants de l'urine pour mieux les traiter (Haute-Garonne).

D'autres projets plus généraux intègrent la problématique des résidus médicamenteux de manière indirecte (projets qui s'inscrivent sous la thématique 2 des rejets hospitaliers). C'est le cas du projet « REMPAR » de lutte contre les micropolluants issus des eaux pluviales et des hôpitaux sur le bassin d'Arcachon (Arcachon), et du projet « SIIBEL-RILACT » visant à lutter contre les pollutions liées aux médicaments, aux produits détergents et désinfectants (Haute-Savoie). En outre, les projets inscrits sous la thématique 3 relative à « la gestion intégrée des micropolluants dans les réseaux collectifs d'assainissement » y participent aussi. Nous pouvons par exemple citer le projet « MICROPOLIS » de caractérisation des risques de contamination des milieux aquatiques par les micropolluants (Alpes maritimes) ou le projet « MICRO-REUSE » pour réduire les micropolluants en sortie de station d'épuration (La Réunion) . Ces projets devraient permettre, au cours des années 2014 - 2018 d'évaluer des solutions innovantes de lutte contre les micropolluants⁵⁵⁸ dans les eaux urbaines⁵⁵⁹.

⁵⁵⁵ L'appel à projet consultable sur le lien suivant :

<http://www.onema.fr/Appel-a-projets-Micropolluants-dans-les-milieux-aquatiques>

⁵⁵⁶ Pour plus de détail sur le projet consultez le lien suivant :

<http://www.onema.fr/IMG/pdf/Fiches-RILACT-web.pdf>

⁵⁵⁷ Le projet SMS vise à réaliser une expérimentation pour la mise en place d'une filière de traitement innovante pour éliminer la toxicité contenue dans les eaux usées. Le projet consiste à séparer l'urine à la source qui contient des micropolluants d'origine médicamenteuse pour tester des traitements avec des procédés complémentaires. Ces performances de traitements seront évaluées aussi par des tests d'écotoxicité basés sur des protocoles innovants. La filière proposée permettrait une meilleure valorisation énergétique ainsi qu'une récupération de l'azote et du phosphore. L'ensemble des filières proposées par le projet SMS sera évalué d'un point de vue technico-économique, mais aussi en termes d'acceptabilité pour en définir les conditions de mise en œuvre. Pour plus de détail sur le projet consultez le lien suivant :

<http://www.onema.fr/IMG/pdf/Fiches-SMS-web.pdf>

⁵⁵⁸ Les treize projets retenus sont consultables sur le lien suivant:

<http://www.onema.fr/LUTTE-CONTRE-LES-MICROPOLLUANTS>

⁵⁵⁹ Le bilan du plan national sur les résidus de médicaments dans les eaux 2011-2015. Disponible sur le lien suivant : <http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnmr1115.pdf>

B. Le recours aux procédés de prétraitement extensifs (exemple du projet pilote Chaîne de vies 06 par les filtres plantés de roseaux)

Il existe des solutions intéressantes pour les établissements de soins ou les industries en milieu rural. Il s'agit de solutions extensives de prétraitement des eaux usées ayant recours à des procédés naturels respectueux de l'environnement comme le lagunage épuratoire appelé aussi filtres plantés de roseau ou macrophytes.

L'association Chaîne de vies 06, gérante de l'établissement sanitaire et médico-social les Lauriers roses⁵⁶⁰, avait proposé à la région PACA d'effectuer un projet pour développer un système extensif de traitement des eaux par les plantes. Il s'agit d'une plateforme expérimentale sur site visant à prétraiter les eaux usées chargées de médicaments rejetés par l'établissement. Ce projet a été financé et labélisé par la région PACA, dans le cadre du Plan Régional Santé Environnement. Ce projet permet par ailleurs de valider une autre technologie de prise en charge de la pollution médicamenteuse générée par l'hospitalisation à domicile. La labélisation PRSE atteste la participation au plan régional santé environnement et engage l'établissement à respecter la charte partenariale signée le 29 juin 2010. Cette labélisation a permis au projet pilote de s'inscrire dans la démarche régionale de promotion de la santé environnementale, et de bénéficier de plusieurs subventions par l'ARS et la DREAL. En ce qui concerne le choix des procédés de traitement, l'association chaîne de vies 06 a établi un traitement qui s'articule en trois niveaux de traitements auxquels chacun ayant des actions spécifiques et des objectifs précis.

Le principe du fonctionnement de cette station de prétraitement des eaux usées est basé sur un bassin de macrophytes et des lits filtrants comme indiqué ci-dessous⁵⁶¹.

⁵⁶⁰ L'établissement de santé, les « Lauriers Roses », est situé sur la commune de Levens, dans les Alpes Maritimes (06). C'est un établissement de Soins de Suite et de Réadaptation géré par l'association « Chaîne de Vies 06 ». L'établissement est un établissement privé, géré sur le principe associatif, Participant aux missions de Services Publics Hospitalier (PSPH). Il fait partie d'un Groupement de Coopération Sanitaire avec le centre anti-cancéreux Antoine Lacassagne et le CHU de Nice et est spécialisé dans la prise en charge des pathologies liées au VIH et au cancer. Actuellement, d'une capacité de 52 lits, sa capacité va évoluer à terme à 80 lits de SSR, par la construction d'un nouveau bâtiment de 4800 m², et 60 lits d'EHPAD dans le bâtiment existant rénové et agrandi.

⁵⁶¹ D BONNOTTE, « Prétraitement écologique Projet de l'établissement hospitalier Les lauriers Roses », Colloque RAMAQS « La gouvernance hospitalière axée sur la performance et les acteurs » 16 avril 2014.

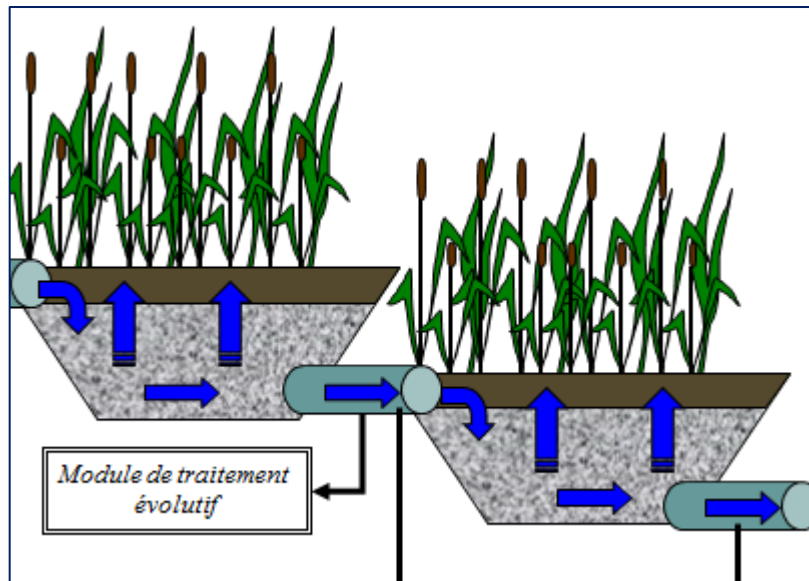


Figure 1- prétraitement sur un bassin de macrophytes.

Le fonctionnement de cette station d'épuration est conçu selon trois techniques, l'écoulement vertical, l'écoulement horizontal et la photosynthèse. La technique de l'écoulement vertical⁵⁶² consiste à rejeter les déchets verticalement, à travers le gravier. Ainsi les matières en suspension seront retenues en surface des filtres. Cette technique a pour finalité de minéraliser, stabiliser les boues et de la dégrader biologiquement. Les effluents restent quelques jours dans ces types de filtres constitués généralement de deux étages en série de plusieurs filtres fonctionnant en alternance. Ensuite ces effluents se déversent par le côté du bassin pour subir une filtration horizontale à travers différentes couches de sables et graviers. Le troisième niveau de traitement est également basé sur les résultats d'analyse du deuxième niveau de traitement. Il a été décidé de choisir le traitement par photosynthèse. L'eau est ensuite traitée est ré-oxygénée à travers une cascade avec fontaine, puis redirigée vers le système d'évacuation des eaux usées de l'établissement. Le choix des deux derniers types de traitement s'est basé sur les résultats d'analyse des traitements successifs. Notons enfin que ce projet avait pour but la réutilisation de ces eaux traitées ; elle n'a toutefois pas été validée par la direction de l'assainissement de la métropole.

⁵⁶² Pour plus de détails sur les différentes techniques de traitement par filtres plantés de roseaux consultez : PAULUS André, *Le filtre planté de roseaux : le versant vert de l'épuration des eaux usées*, LAVOISIER, 2011.

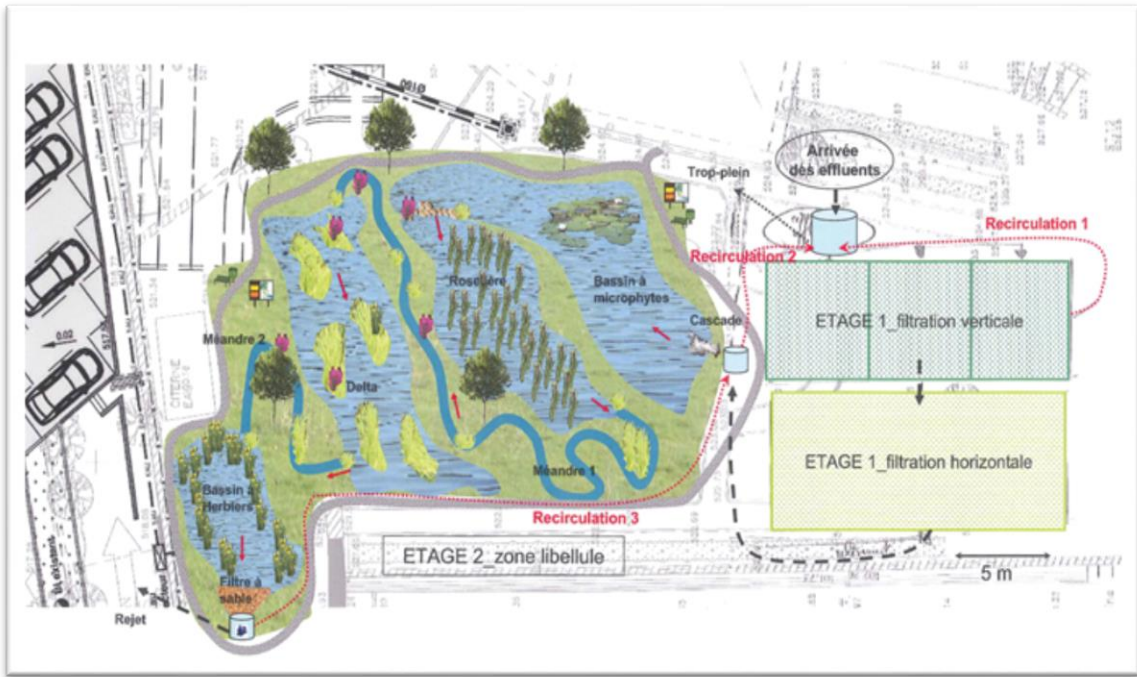


Figure 2- Schéma de la plate-forme expérimentale de Chaîne de vies 06 Les Lauriers rose⁵⁶³.

⁵⁶³ Daniel BONNOTTE, « Prétraitement écologique, Projet de l'établissement hospitalier Les lauriers Roses », *op. cit.*,

Conclusion du second chapitre

Cette analyse des mesures de gestion des risques fournit plusieurs enseignements. Nous constatons tout d'abord que l'anticipation, par la mise en œuvre de mesures avant l'utilisation du médicament et en amont des rejets, constitue un pas en avant pour réduire l'impact environnemental. Cependant, il semble que cette gestion soit en plein développement, certaines de ces mesures n'ayant pas encore vu le jour.

En ce qui concerne les mesures de gestion des risques pouvant intervenir avant l'utilisation du médicament, nous constatons ensuite que la confidentialité de l'information environnementale au niveau des industries pharmaceutiques est le principal frein qui s'interpose à la classification environnementale des médicaments. Elle rend l'évaluation des risques environnementaux aléatoire pour les organismes de recherches. L'impact environnemental du médicament est donc seulement évalué par l'industrie pharmaceutique et reste confidentiel.

Le rôle des pharmaciens d'officine se révèle quant à lui très important. Ils peuvent intervenir dans l'éducation des utilisateurs sur le bon usage du médicament (humain et vétérinaire), et seront prochainement responsables de la vente des médicaments à l'unité. Les pharmaciens sont des acteurs majeurs dans le processus réglementé de récupération des médicaments non-utilisés.

Nous constatons enfin que les mesures en amont des rejets sont en plein essor. De nombreuses techniques performantes de traitement des eaux sont en cours d'élaboration, certaines sont destinées spécialement au traitement des eaux usées des établissements de soins quand d'autres concernent les traitements des eaux usées urbaines aptes à réduire les résidus médicamenteux.

Conclusion du second titre

Les alertes lancées par les scientifiques sur l'émergence de la pollution par les résidus médicamenteux ont amené les Etats européens dont la France à s'intéresser à la problématique. En France, cette préoccupation a été l'une des conclusions de Grenelle de l'environnement ; des travaux de recherche ont depuis été lancés et concernent pour la première fois à la problématique des résidus.

La prise de conscience officielle a eu lieu lors de l'élaboration d'un plan dédié spécialement à la réduction des résidus médicamenteux dans l'eau (PNRM). Ce plan a été le moteur de la mobilisation et de la prise de conscience des différents acteurs concernés par la pollution par les résidus médicamenteux. Parmi les principaux objectifs du plan, le développement de la connaissance et la réduction des incertitudes relatives aux effets potentiels sur la santé publique et environnementale sont cruciaux ; le but étant de songer par la suite à des mesures de maîtrise du risque adaptées à la proportionnalité du risque. Les orientations du plan national des résidus médicamenteux ont été intégrées dans les plans régionaux. En région PACA, plusieurs réponses ont été formulées et plusieurs volets ont été envisagés pour maîtriser le risque. Il s'agit principalement de projets développant les connaissances sur les effets, de projets de développement des filières de traitement des eaux chargées en molécules médicamenteuses, d'actions de sensibilisation et de formation des professionnels de santé, etc. Dans une dimension plus scientifique, plusieurs projets de recherche ont été financés par l'Europe, le REMPHARMAWATER, le POSEIDON, etc. Leur finalité était d'étudier le comportement et l'impact des produits pharmaceutiques à usages humains et vétérinaires. Ils devaient aussi étudier les procédés de traitement de l'eau les plus efficaces pour éliminer ces composés, à la fois des eaux usées et de l'eau potable. Ces études ont fourni les premières données permettant d'évaluer la présence et les effets des produits pharmaceutiques dans l'environnement aquatique et les sols au niveau européen. Ils ont également proposé des solutions au problème de l'élimination des PP à partir d'eaux usées. D'autres programmes visant un large spectre de la pollution émergente comme les projets NORMAN, KNAPPE, etc. existent. Pour autant, il est important de souligner ici que la majorité de ces expertises appellent au développement des connaissances qui restent limitées concernant l'impact environnemental.

En France, les travaux d'expertises organisés par les centres de recherches comme l'ONEMA, le BRGM, l'INERIS, l'Ifremer, l'ANSES, l'AQUAREF, etc. ont permis d'améliorer les connaissances sur la présence des résidus médicamenteux dans

l'environnement. Ils ont également précisé les méthodes d'évaluation des risques sanitaires. Notons que l'évaluation des risques, réalisée sur un petit nombre de molécules, atteste à l'heure actuelle un risque négligeable sur la santé humaine. En revanche, il est bien souligné à la fin de ces différents rapports scientifiques que l'évaluation a été confrontée à certaines limites telles que le manque de données sur l'exposition, l'évaluation de la toxicité chronique des résidus médicamenteux, l'effet cocktail, etc. Des incertitudes subsistent donc toujours sur les effets réels des résidus médicamenteux.

En somme, la prise de conscience officielle des pouvoirs publics français n'a débuté que depuis la mise en œuvre du plan national dédié à la réduction des résidus médicamenteux dans l'environnement. Ce plan propose d'intervenir sur trois volets. Le volet de la connaissance scientifique décline l'importance de l'évaluation des risques par l'acquisition de connaissances scientifiques et techniques relatives à la contamination et aux effets des résidus de médicaments sur l'environnement et la santé humaine. L'intervention sur le volet technique renforce la structure des actions de recherche. Le volet multidisciplinaire (scientifique et juridique) s'intéresse à la gestion des risques par des actions de contrôle et de réduction des émissions de résidus de médicaments dans l'environnement. Ce sont des mesures basées sur l'anticipation.

S'agissant des mesures de gestion des risques, nous avons pu observer que cette gestion est à l'heure actuelle en plein développement. Nous constatons également qu'elle est cependant confrontée à des difficultés. Nombreuses de ces mesures n'ont en effet toujours pas été mises en œuvre. Deux types de mesures existent, celles relatives à la gestion des risques avant l'utilisation des médicaments, ces mesures sont principalement destinées à l'activité de l'industrie pharmaceutique ; d'autres mesures sont relatives aux pharmaciens d'officines. Le deuxième type de mesures intervient en amont du rejet dans le milieu, il s'agit principalement des techniques de traitement des eaux destinées à réduire les résidus médicamenteux dans les eaux.

Conclusion de la première partie

Le médicament n'est pas un produit anodin, il est nécessaire dans le traitement et la prévention de maladies. Il a démontré par ailleurs les risques sur la santé suite à son ingestion. C'est la raison pour laquelle les pouvoirs publics ont cherché à définir juridiquement le médicament. La définition permet d'identifier les substances qualifiées de « médicament » qui seront par la suite soumises à un encadrement juridique strict et riche, dont la finalité principale reste d'assurer la sécurité sanitaire.

En France, le risque médicamenteux a assez tôt été encadré par la mise en œuvre d'un ensemble de règles s'inscrivant dans une logique de sécurité sanitaire. Le risque visé par cette réglementation était le risque individuel causé à titre principal par les effets indésirables de l'ingestion du médicament. Par ailleurs, aux termes des différentes approches exposées dans ce travail, nous pensons que la construction d'une nouvelle perception du médicament s'impose aujourd'hui, créant une dualité conceptuelle. Certes, le médicament est un produit thérapeutique qui engendre des risques individuels, mais il peut être aussi perçu comme étant une substance qui engendre des risques collectifs allant jusqu'à la pollution de notre environnement. Plus concrètement, nous constatons un revirement dans l'appréhension juridique du risque médicamenteux. Il s'agit d'une nouvelle figure des risques relatifs aux médicaments qui ne se limite pas au seul risque individuel des effets indésirables dû à l'utilisation du médicament mais qui inclut aujourd'hui le risque collectif (contamination environnementale, contamination de la chaîne alimentaire, antibiorésistance, etc.) généré par l'utilisation du médicament. Néanmoins, il est important de préciser que cette perception du risque collectif était réservée exclusivement aux médicaments à usage vétérinaire, une réglementation spécifique avait été mise en œuvre pour assurer la sécurité des aliments provenant des animaux ayant été sujet à un traitement médical. Mais aujourd'hui la prise en compte de la gestion juridique du risque collectif ne doit pas cerner uniquement les médicaments à usage vétérinaire mais elle doit être appliquée également aux médicaments à usage humain. C'est en effet l'impact environnemental constaté aujourd'hui par la présence des médicaments qui est à l'origine de l'affirmation de la présence des risques collectifs dus à l'utilisation de tous types de médicaments (usage humain et vétérinaire). En somme, nous avons pu observer tout au long de cette étude l'apparition d'une dualité conceptuelle du médicament qui est juridiquement en cours de construction, le médicament est perçu comme une substance thérapeutique mais aussi comme une substance polluante.

S'agissant de la prise en charge par les pouvoirs publics de la contamination environnementale par les médicaments, notre démarche scientifique s'est attachée à évaluer les mesures prises pour une gestion juridique des risques de la pollution médicamenteuse. En effet, face aux inquiétudes de la communauté scientifique sur la présence de résidus de médicaments dans différents milieux et notamment des incertitudes scientifiques sur les effets de ces résidus, l'Union européenne, à la fin des années 2000, a inscrit la problématique des résidus médicamenteux parmi l'une des premières préoccupations en matière environnementale. Des programmes de recherches ont ainsi été financés pour faire évoluer les connaissances des niveaux de concentrations des résidus médicamenteux principalement dans les milieux aquatiques. Les programmes de recherche lancés, notamment par le biais de programmes européens et nationaux, ont permis l'amélioration des connaissances supplémentaires sur l'exposition, le devenir, les effets des résidus de médicaments dans l'environnement hydrique, et les effets sur les organismes marins.

Au niveau français, la prise de conscience du risque collectif de l'utilisation du médicament a eu lieu en premier avec le grenelle de l'environnement. Cependant, la mise en place de projets concrets s'est faite par l'élaboration d'un plan national dédié spécialement aux résidus médicamenteux en 2011. Ce plan, piloté conjointement par les ministères de l'Ecologie (MEDDE) et de la Santé, avait pour finalité l'identification des actions d'évaluation et de la gestion à mener pour réduire l'émergence des résidus médicamenteux. En parallèle, des mesures ont été insérées au titre des plans régionaux de santé environnement (PRSE). Notre étude s'est portée sur les mesures prises au niveau de la région PACA. Le constat fait à ce propos est la mise en place de plusieurs projets pour la réduction de la pollution médicamenteuse.

Notons également que malgré l'échéance du plan national de réduction des résidus médicamenteux dépassée depuis l'année 2015, les pouvoirs publics continuent à travailler pour l'amélioration de la gestion des résidus médicamenteux par l'insertion de mesures au titre du plan micropolluant. Néanmoins, il nous est apparu grâce à la lecture de la littérature scientifique qu'il reste toujours des insuffisances sur les recherches actuelles qui ne sont pas parvenues à prédire tous les effets sur l'environnement et sur la santé humaine. Il reste encore du chemin à parcourir pour ces recherches.

A ce stade de la réflexion, nous avons démontré, d'une part l'émergence d'une contrainte de prise en compte plus large du risque médicamenteux et, d'autre part, il a été fait

le constat de l'existence de difficultés dans la mise en œuvre d'une gestion juridique des risques de la pollution médicamenteuse. Il nous appartient maintenant de réaliser un état des lieux de la réglementation applicable à l'impact environnemental généré par les résidus médicamenteux. En effet, nous estimons qu'il existe déjà un cadre juridique général qui peut être approprié pour gérer ce genre de pollution. Il est toutefois confronté à des insuffisances d'appréhension de la pollution médicamenteuse. Nous devons désormais faire un état des lieux de cette réglementation dans la seconde partie de la thèse.

Seconde partie- L'insuffisante appréhension juridique de l'impact environnemental généré par les résidus médicamenteux

L'analyse des actions préventives visant à maîtriser l'impact des résidus de médicaments nous mène à proposer un état des lieux de la réglementation censée limiter cet impact. Cette réglementation s'applique aux produits générateurs de la pollution (titre 1) comme aux activités qui les génèrent (titre 2).

Titre 1 - L'encadrement limité des produits générateurs de la pollution médicamenteuse

Nous examinerons à titre principal la réglementation applicable à l'évaluation environnementale dans le cadre des AMM de médicaments (chapitre 1) avant d'envisager l'éventuelle prise en compte de la pollution médicamenteuse par la réglementation applicable aux substances dangereuses (chapitre 2). Les avancées et les failles juridiques seront par là même mises en exergue.

Chapitre 1- L'évaluation environnementale des médicaments par la régulation de la mise sur le marché

La réglementation française relative aux médicaments se voit exclusivement encadrée par le code de la santé publique, lui-même constitué de règles européennes transposées dans le droit interne. Elle repose sur le principe que tout médicament ne peut être commercialisé sans l'obtention d'une autorisation délivrée par l'autorité compétente. Un industriel pharmaceutique, créateur de la substance, est ainsi soumis à un dépôt de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Durant les soixante dernières années, le système d'AMM a connu une évolution législative remarquable dans ses concepts de protection. Il envisage en effet aujourd'hui non-seulement la protection des fabricants et des consommateurs de médicaments mais prévoit également la protection contre les effets néfastes sur l'environnement (section 1). Toutefois, ces dispositions se révèlent moins rigoureuses lorsqu'il s'agit d'impacts générés sur le milieu environnemental (section 2).

Section 1- Sécurité sanitaire et harmonisation des AMM

La commercialisation des médicaments a toujours été encadrée par la régulation des autorisations de mise sur le marché de ces substances AMM. Face à l'évolution imposée du marché et face à d'autres préoccupations d'ordre sanitaires, le droit les régissant s'est vu harmonisé au niveau européen. S'observent ainsi un enrichissement législatif du système de commercialisation des médicaments et un renforcement des exigences de la demande d'AMM. Si la réglementation distingue plusieurs types de procédures pour bénéficier d'une autorisation de commercialisation (paragraphe 1), la démarche d'obtention demeure soumise aux mêmes conditions (paragraphe 2).

Paragraphe1- Une harmonisation de la procédure d'AMM

En France, pour bénéficier d'une AMM et en application du règlement n° 726/2004, le demandeur peut solliciter l'Agence Européenne du Médicament (EMA) ou l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) ; quatre procédures d'instruction sont applicables.

Il peut s'agir d'une **procédure nationale**, valable uniquement dans le pays octroyant l'AMM ou d'une **procédure communautaire centralisée**⁵⁶⁴, conduisant à une AMM valable dans tous les Etats membres de l'UE⁵⁶⁵. Les deux autres options sont la procédure décentralisée

⁵⁶⁴ Cette procédure a été établie par le Règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil du 22 juillet 1993 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (JO L n° 214 du 24. 8. 1993, p. 1). Ce règlement a été complété par une série de textes d'application pris par la Commission, tel que le règlement n° 542/95 de la Commission, du 10 mars 1995, concernant l'examen des modifications des termes de l'autorisation de mise sur marché des médicaments relevant du champ d'application du règlement (JO n° L 055 du 11/03/1995 p. 0015 – 0021), le Règlement n° 1662/95 de la Commission du 7 juillet 1995 établissant certaines modalités de mise en œuvre des procédures décisionnelles communautaires en matière d'autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain ou vétérinaire (JO n° L 158 du 8. 7. 1995, p. 4). Pour plus de détails voyez l'article intéressant de : GASTINEL E., « La procédure centralisée du droit communautaire d'autorisation de mise sur le marché des médicaments », *RTD eur*, Vol. 33, n° 3, 1997. P.429. (Disponible sur la base de données Dalloz.fr). F BOCQUET., « Evaluation médicale et économique des médicaments », dans A LAUDE., P PAUBEL, J PEIGNE., *Le droit des produits de santé après la loi du 29 décembre 2011*, édition de la santé, 2012. P. 219.

⁵⁶⁵ Notons que la procédure centralisée est obligatoire pour les médicaments figurant à l'annexe du règlement (CE) n° 726/2004 du parlement européen et du conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une agence européenne des médicaments (JOUE n° L 136, 30 avril 2004). Il s'agit : des médicaments issus de procédés biotechnologiques (technologie de l'acide désoxyribonucléique recombinant, expression contrôlée de gènes codant pour des protéines biologiquement actives dans des procaryotes et des eucaryotes, y compris des cellules transformées de mammifères, méthodes à base d'hybridomes et d'anticorps monoclonaux); les médicaments de thérapie innovante; les médicaments à usage vétérinaire destinés principalement à être utilisés comme améliorateurs de performance pour accélérer la croissance ou pour augmenter la productivité des animaux traités; les médicaments orphelins; les médicaments contenant une nouvelle substance active qui, à la date d'entrée

et la procédure de reconnaissance mutuelle⁵⁶⁶ qui ont toutes deux un objectif d'harmonisation des évaluations nationales⁵⁶⁷. La **procédure de reconnaissance mutuelle** légitime une AMM précédemment octroyée par les autorités à un autre Etat membre, pour le même **médicament**⁵⁶⁸. Elle permet par exemple la reconnaissance en France d'une AMM délivrée dans un autre pays de l'UE et fait intervenir l'agence européenne pour l'évaluation du médicament⁵⁶⁹. Par conséquent, l'Etat membre ayant délivré cette autorisation sera systématiquement considéré comme Etat membre de référence. La **procédure décentralisée** concerne quant à elle le dépôt simultané d'une demande d'AMM dans plusieurs Etats membres. Un des Etats évalue la demande alors qu'aucune AMM n'a été délivrée pour le produit concerné⁵⁷⁰. L'Etat membre de référence sera pour sa part désigné parmi les Etats saisis d'une demande d'AMM⁵⁷¹.

Le dossier de demande doit comprendre d'une part les comptes rendus des expertises analytiques, pharmacologiques, toxicologiques et cliniques et, attestant d'autre part d'un niveau acceptable de sécurité⁵⁷².

en vigueur du règlement, n'était pas autorisée dans la Communauté et dont l'indication thérapeutique est le traitement du SIDA, du cancer, des maladies neurodégénératives, du diabète; les nouveaux médicaments pour les maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires ainsi que pour les maladies virales.

⁵⁶⁶ Ces deux procédures ont fait l'objet de modification par la Directive n° 2004/27/CE, 31 mars 2004, JOUE 30 avr., n° L 136, modifiant la directive n° 2001/83/CE instituant un Code communautaire relatif aux médicaments à usage humain). Quant au niveau Français, les révisions de ces procédures ont été transposées par le décret n° 2007-1932 du 26 décembre 2007 relatif à la procédure de reconnaissance mutuelle et à la procédure décentralisée d'autorisation de mise sur le marché de médicament à usage humain et modifiant le Code de la santé publique).

⁵⁶⁷ Lamyline.fr, Le Lamy Droit de la santé, 438-97 Approche générale, mise à jour 04/2009.

⁵⁶⁸ Lamyline.fr, Le Lamy Droit de la santé, 438-98 Procédure de reconnaissance mutuelle : existence d'une AMM nationale, mise à jour 04/2009. A LAUDE, B MATHIEU, D TABUTEAU, *droit de la santé, op. cit.*, P. 116.

⁵⁶⁹ D TRUCHET., *Droit de la santé publique*, 8^{ème} édition, Dalloz, 2013.P. 250.

⁵⁷⁰ A LAUDE., B MATHIEU M., D TABUTEAU., *Droit de la santé, op. cit.*, P. 116. F BOCQUET., « Evaluation médicale et économique des médicaments », dans A LAUDE., P PAUBEL, J PEIGNE., *Le droit des produits de santé après la loi du 29 décembre 2011*, édition de la santé, 2012. P. 219 et 220.

⁵⁷¹ Lamyline.fr, Le Lamy Droit de la santé, 438-99 Procédure décentralisée : absence d'AMM nationale préexistante, mise à jour 04/2009.

⁵⁷² Il existe des catégories de médicaments bénéficiant d'une procédure abrégée d'AMM, il s'agit des : médicaments génériques, les spécialités homéopathiques, les médicaments à usage médical bien établi, les associations médicamenteuses nouvelles de principes actifs connus et les spécialités correspondant à une préparation pharmaceutique figurant à la pharmacopée. Notons également qu'il existe des AMM conditionnelles prévues par le règlement 726/2004. Ces catégories ont été prévues pour un intérêt de la santé publique car elles sont relatives à des maladies invalidantes graves ou potentiellement mortelles, les médicaments destinés à être utilisés dans des situations d'urgence en réponse à des menaces sanitaires graves, telle qu'une épidémie ainsi que les médicaments orphelins. Et enfin, il existe des autorisations temporaires d'utilisation, ces dernier sont mis sur le marché sans suivre la procédure de demande AMM, ce type d'autorisation délivré par l'ANSM permet l'utilisation des produits dans le traitement des maladies graves ou rares (la loi du 8 décembre 1992 et modifié par la loi du 29 décembre 2011). Pour plus de détails voyez : T DEVRED., *Autorisation de mise sur le marché des médicaments, op. cit.*, P. 34 et suivant. Voyez également : A LECA., *Droit pharmaceutique, op. cit.*, P. 204 et suivant. A LAUDE., « L'encadrement et le contrôle de la prescription hors AMM », dans A LAUDE., P PAUBEL, J PEIGNE., *Le droit des produits de santé après la loi du 29 décembre 2011*, édition de la santé, 2012. P. 163 et s. A DEGRASSAT-THEAS., « Les autorisations temporaires d'utilisation », dans A LAUDE., P PAUBEL, J PEIGNE., *Le droit des produits de santé après la loi du 29 décembre 2011*, édition de la santé, 2012. P. 205 et s.

Ces procédures valident une AMM de médicaments à usage humain comme vétérinaire et énoncent toutes les mêmes conditions. Le dossier de demande comprend en effet d'une part les comptes rendus d'expertises⁵⁷³ analytiques, pharmacologiques, toxicologiques et cliniques et atteste d'autre part d'un niveau acceptable de sécurité. Les Etat membres ne sont pas en mesure de modifier ces conditions puisqu'il s'agit de critères communautaires engagés par l'ordre public sanitaire européen⁵⁷⁴.

Après le dépôt de demande, l'autorité compétente examine l'ensemble des données fournies dans le dossier et peut le refuser lorsque le produit présente un défaut relatif à l'un des trois critères principaux d'efficacité, de qualité et de sécurité. Cette même autorité possède également une capacité suspensive de l'autorisation lorsqu'un risque anormal et inattendu se manifeste après la commercialisation du médicament. Elle sera valable cinq ans et le renouvellement nécessitera une réévaluation des risques.

Paragraphe 2 - Une harmonisation du contenu de la demande AMM

Le dossier d'AMM constitue le document fondamental de circulation des médicaments et vise à démontrer en toute clarté trois critères essentiels évoqués ci-avant que sont la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament. Il rassemble ainsi plusieurs études normées au niveau européen qui facilitent la compilation des données. Y sont synthétisés les renseignements administratifs du produit pharmaceutique (A) et une étude exclusivement scientifique justifiant la qualité, l'efficacité et l'innocuité du produit (B).

A. Les renseignements administratifs

Le demandeur d'AMM fournit en premier lieu les informations relatives à la dénomination du médicament, à sa composition, sa forme et son dosage puis complète ces données en précisant son nom et son adresse⁵⁷⁵. Il a aussi l'obligation de mentionner le type de procédure entreprise (reconnaissance mutuelle, etc.) et son statut, normal ou abrégé, ce dernier s'appliquant aux génériques⁵⁷⁶ pour lesquels le dossier d'AMM a déjà été évalué⁵⁷⁷. L'objectif

⁵⁷³ E HERAIL., « De l'organisation de l'expertise relative aux médicaments, retour d'expérience », *RDSS*, 2013. P. 788 et s.

⁵⁷⁴ N HAOULIA., *L'influence du droit de la santé sur le marché de la consommation*, op. cit., P. 242.

⁵⁷⁵ Art R. 5121-21 du code de la santé publique.

⁵⁷⁶ H GAUMONT-PRAT., *Le droit du médicament*, Les études hospitalières, 2013. P. 71.

⁵⁷⁷ Art R. 5121-28 paragraphe 4 du code de la santé publique.

de la demande, nouveau médicament ou extension des indications thérapeutiques d'un médicament déjà autorisé, doit aussi être déterminé.

Cette partie du dossier spécifie également les éléments d'aides à l'utilisation du médicament, à savoir le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)⁵⁷⁸, la notice⁵⁷⁹ patient et les informations d'étiquetage⁵⁸⁰. Elle comprend, pour finir, le rapport d'experts sur la

⁵⁷⁸ Arrêté du 6 mai 2008 pris pour l'application de l'article R. 5121-21 du code de la santé publique, JO 7 mai, dont les dispositions reprennent celles de l'article 11 de la directive 2001/83/ CE du 6 novembre 2001.

⁵⁷⁹ S'agissant de la notice, sa présence est obligatoire, elle doit être conforme avec le RCP, et doit comporter les indications citées à l'article R. 5121-149 qui sont : « 1° Pour l'identification du médicament ou du produit :

a) *Le nom du médicament ou du produit, le dosage, la forme pharmaceutique, le cas échéant la mention du destinataire (" nourrissons ", " enfants " ou " adultes ") ainsi que la dénomination commune lorsqu'il ne contient qu'une seule substance active et que son nom est un nom de fantaisie ;*

b) *La catégorie pharmacothérapeutique ou le type d'activité dans des termes aisément compréhensibles pour le patient ;*

2° *Les indications thérapeutiques ;*

3° *L'énumération des informations nécessaires avant la prise du médicament relatives aux contre-indications, aux précautions d'emploi, aux interactions médicamenteuses et autres interactions susceptibles d'affecter l'action du médicament et aux mises en garde spéciales. Cette énumération doit :*

a) *Tenir compte de la situation particulière des catégories suivantes d'utilisateurs : enfants, femmes enceintes ou allaitant, personnes âgées, personnes présentant certaines pathologies spécifiques ;*

b) *Mentionner, s'il y a lieu, les effets possibles du traitement sur la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser certaines machines ;*

c) *Comporter une liste des excipients dont la connaissance est nécessaire pour une utilisation efficace et sans risque du médicament ou du produit ;*

4° *Les instructions nécessaires pour un bon usage, en particulier :*

a) *La posologie ;*

b) *Le mode et, si nécessaire, la voie d'administration ;*

c) *La fréquence de l'administration, en précisant, si nécessaire, le moment auquel le médicament ou produit peut ou doit être administré, et, le cas échéant, selon la nature du produit ;*

d) *La durée du traitement ;*

e) *La conduite à tenir en cas de surdosage ;*

f) *La conduite à tenir au cas où l'administration d'une ou plusieurs doses a été omise ;*

g) *La mention, si nécessaire, d'un risque de syndrome de sevrage ;*

h) *La recommandation de consulter un médecin ou un pharmacien pour toute précision ou conseil relatif à l'utilisation du produit ;*

5° *Une description des effets indésirables pouvant être observés lors de l'usage normal du médicament ou du produit et, le cas échéant, la conduite à tenir ;*

6° *Un renvoi à la date de péremption figurant sur le conditionnement extérieur, avec :*

a) *Une mise en garde contre tout dépassement de cette date ;*

b) *S'il y a lieu, les précautions particulières de conservation ;*

c) *S'il y a lieu, une mise en garde en cas de signes visibles de détérioration ;*

d) *La composition qualitative complète en substances actives et excipients ainsi que la composition quantitative en substances actives, en utilisant les dénominations communes pour chaque présentation du médicament ou du produit ;*

e) *La forme pharmaceutique et le contenu en poids, en volume, ou en unités de prises, pour chaque présentation du médicament ;*

f) *Le nom et l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et, le cas échéant, de l'entreprise exploitant le médicament ou le produit ;*

g) *Le nom et l'adresse du fabricant ;*

7° *Lorsque le médicament est autorisé conformément aux articles [R. 5121-51](#) et suivants sous des noms différents dans les Etats concernés, une liste des noms autorisés dans chacun de ces Etats ;*

8° *La date à laquelle la notice a été révisée pour la dernière fois».*

⁵⁸⁰ Pour l'étiquetage, les dispositions figurent au titre de l'article R. 5121-138 du code de la santé publique. En effet, il doit mentionner les informations suivantes :

documentation et les rapports d'études et essais présentés dans l'étude scientifique (qualité, sécurité, efficacité).

B. Les informations scientifiques

Une première partie relative à « *la qualité du médicament* » en propose une étude physico-chimique et analytique et renseigne tous les aspects liés à sa fabrication industrielle. Une deuxième partie traitant de « *la sécurité du médicament* », appelée aussi étude de l'innocuité, soumet le produit à une étude pharmaco-toxicologique réalisée sur des animaux de laboratoire ou à l'aide de méthodes alternatives⁵⁸¹. Elle évalue les effets néfastes, en supposant que le médicament soit une substance vénéneuse, et précise les caractéristiques de leurs dangers⁵⁸². Une dernière partie s'intéresse à « *l'efficacité du médicament* » et s'attache à démontrer la réponse positive apportée par le produit à une pathologie déterminée.

Le dossier d'AMM de médicaments est donc finalement constitué de quatre parties. La première rassemble des renseignements administratifs quand les trois autres contiennent des

« 1° Le nom du médicament ou du produit, le dosage, la forme pharmaceutique, le cas échéant la mention du destinataire ("nourrissons", "enfants" ou "adultes"), ainsi que, lorsque le médicament contient au maximum trois substances actives, la ou les dénominations communes ; les modalités de l'inscription du nom et du dosage en braille ainsi que les modalités d'information de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé liée à cette inscription sont prévues par décision du directeur général de l'agence.

2° La composition qualitative et quantitative en substances actives par unité de prise ou, selon la forme d'administration, pour un volume ou un poids déterminé, en utilisant les dénominations communes ;

3° La forme pharmaceutique et le contenu en poids, en volume ou en unités de prise ;

4° La liste des excipients qui ont une action ou un effet notable. Toutefois, s'il s'agit d'un produit injectable, d'une préparation topique ou d'un collyre, tous les excipients sont mentionnés ;

5° Le mode d'administration et, si nécessaire, la voie d'administration, suivis d'un espace prévu pour indiquer la posologie prescrite ;

6° Une mise en garde spéciale selon laquelle ce médicament doit être tenu hors de la portée et de la vue des enfants ;

7° Une mise en garde spéciale, si elle s'impose pour ce médicament ;

8° Le numéro du lot de fabrication ;

9° La date de péremption en clair ;

10° Les précautions particulières de conservation, s'il y a lieu ;

11° Les précautions particulières d'élimination des produits non utilisés ou des déchets dérivés de ces produits s'il y a lieu, ainsi qu'une référence à tout système de collecte approprié mis en place ;

12° Le nom et l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et, le cas échéant, de l'entreprise exploitant le médicament ou le produit ;

13° La mention : " Médicament autorisé n° " suivie du numéro de l'autorisation de mise sur le marché ;

14° Pour les médicaments non soumis à prescription, l'indication thérapeutique ;

15° (Abrogé)

16° (Abrogé)

17° Le classement du médicament en matière de prescription et de délivrance, mentionné dans l'autorisation de mise sur le marché ;

18° Pour les médicaments homéopathiques mentionnés au 5° de [l'article R. 5121-28](#) la mention : " Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans " suivie de l'indication thérapeutique ».

⁵⁸¹ Y LANDRY., *Initialisation à la connaissance du médicament*, Paris, Ediscience Dunod, 2010. P. 160.

⁵⁸² Y LANDRY., *Initialisation à la connaissance du médicament*, op. cit., P. 159.

informations scientifiques. Notons toutefois que la partie « sécurité » des médicaments vétérinaires présente des différences substantielles avec celle des médicaments à usage humain. Elle comprend en effet des informations pharmacologiques et toxicologiques où sont mentionnées les risques encourus par l'animal (destinataire des médicaments), par l'homme qui manipule, prépare ou administre le médicament, par le consommateur de résidus contenus éventuellement dans les denrées alimentaires, et enfin par l'environnement⁵⁸³. Il apparaît ainsi que seule l'étude sécuritaire vétérinaire intègre l'impact environnemental. Porter attention à cette phase semble donc être essentiel pour comprendre la prise en compte de cet aspect dans la décision d'AMM d'un médicament.

Section 2 - AMM, un système intégrant l'évaluation du risque environnemental

À l'origine, le dispositif des autorisations de vente de médicaments a été créé au niveau européen pour assurer la protection des consommateurs, la section sécuritaire du dossier⁵⁸⁴ étant créée à cette fin. Les préoccupations actuelles ne se limitent toutefois plus à la sécurité du consommateur (humain, animal) mais s'étendent désormais à la sécurité environnementale. Comme évoqué ci-avant, une approche environnementale a ainsi été introduite pour la première fois dans la régulation des AMM de médicaments à usage vétérinaire (**paragraphe 1**) avant de l'être également dans celle des médicaments à usage humain (**paragraphe 2**). Ces régulations exigent désormais une Etude d'Impact Environnemental (EIE) dans tous dossiers de demande d'autorisation pour de nouveaux médicaments.

Paragraphe 1 – Les médicaments à usage vétérinaire

La prise en compte de l'évaluation environnementale dans les dossiers d'AMM de médicaments à usage vétérinaire est relativement ancienne par rapport à celle des médicaments à usage humain. La directive 81/852/CEE du 28 septembre 1981 (abrogée par la directive 92/18/CEE) prévoyait en effet une obligation d'évaluation du risque environnemental appelée

⁵⁸³ P LAMBERT., *Le médicament vétérinaire en France : une analyse du décret n°2007/596 du 24 avril 2007 relatif à la prescription et à la délivrance du médicament vétérinaire*, thèse pour l'obtention de diplôme de Docteur d'Etat en pharmacie, université de Lille 2, 2010. P. 12.

⁵⁸⁴ Comme nous l'avons précisé, le dossier relatif à la demande d'autorisation de vente doit contenir une étude d'évaluation qui démontre la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament. Parmi ces critères, celui de la sécurité mobilisera notre attention.

aussi « étude de l'écotoxicité », à présenter dans la partie « innocuité pour l'environnement » ou « écotoxicité » du dossier d'AMM.

Plus récemment, la directive 2001/82/CE⁵⁸⁵ prévoyait une évaluation des risques environnementaux pour les médicaments à usage vétérinaire (A). En effet, l'article 12, paragraphe « 3 g » circonscrit la nécessité de fournir des explications « *sur les mesures de précaution et de sécurité à prendre lors du stockage du médicament, de son administration aux animaux et de l'élimination des déchets, ainsi que l'indication des risques potentiels que le médicament pourrait présenter pour l'environnement, la santé humaine et animale et pour les plantes* ». Cette directive a été modifiée par la directive 2004/28/CE ; les nouvelles dispositions gardent les mêmes objectifs tout en insistant sur le fait que le fabricant doit évaluer les effets nocifs potentiels sur l'environnement et proposer des précautions d'emploi pour réduire l'impact du produit (B). Dans le cas de manquement à ces dispositions, le fabricant n'obtiendra pas l'autorisation.

A. L'évaluation du risque environnemental pour les médicaments vétérinaires

La directive 2004/28/CE exige impérativement l'évaluation de l'impact environnemental et suit en ce sens les deux lignes directrices publiées par le *Veterinary International Conference on Harmonization (VICH)*⁵⁸⁶. Il s'agit des lignes directrices pour l'évaluation des phases 1 (GL6) et 2 (GL38), respectivement en vigueur depuis 2001 et 2005 dans l'UE⁵⁸⁷. Elles ont été modifiées plusieurs fois⁵⁸⁸ alors qu'un guide technique a été publié en support en juin 2016⁵⁸⁹.

⁵⁸⁵ Directive 2001/82/CE du parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires (JO L 311 du 28/11/2001).

⁵⁸⁶ Le VICH est une instance internationale regroupant des représentants de l'Union européenne, des États-Unis et du Japon, et dont les travaux sont diffusés par l'Office international des épizooties (OIE) auprès de ses membres.

⁵⁸⁷ E KAMPA., T DWORAK., C LAASER., AND R VIDAURRE., «European Regulation», in K. KUMMERER, M. HEMPEL (dir.), *green and sustainable pharmacy*, Springer, Verlag Berlin Heidelberg, 2010. P. 257.

⁵⁸⁸ Par exemple en 2008 par : CVMP- Committee for Medicinal Products for Veterinary use., *Revised guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products in support of the VICH guidelines GL6 and GL 38*, Doc. Ref. EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev. London, 23 June 2008. Le document est consultable sur le lien suivant :

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004389.pdf

⁵⁸⁹ EMA/CVMP., *Guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products in support of the VICH guidelines GL6 and GL38*, EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1- Corr.1, 24 June 2016. Le guide est consultable sur le lien suivant :

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004386.pdf

Les deux *guidelines* détaillent les procédés d'évaluation, la première (GL6) concerne plus précisément l'exposition (1)⁵⁹⁰ alors que la seconde (GL38) examine les effets sur l'environnement (2)⁵⁹¹ en distinguant deux sous-étapes, « l'étude A » et « l'étude B ». Le recours à l'étude B s'envisage lorsque l'étude A ne permet pas d'avoir des connaissances suffisantes sur l'impact environnemental⁵⁹².

1. L'évaluation de l'exposition

D'après la GL6, l'évaluation de l'exposition de l'environnement au médicament vétérinaire se fait en fonction d'un arbre décisionnel qui identifie d'une part l'intensité de l'exposition et renseigne ainsi d'autre part sur la nécessité (ou non) de recourir à une évaluation de l'écotoxicité du médicament décrite dans la GL 38⁵⁹³.

La GL6 détermine en fonction de la quantité consommée trois types de médicaments devant être sans impact éco-toxicologique : ceux destinés à des animaux de rente ou destinés à traiter seulement quelques animaux dans un troupeau⁵⁹⁴, ceux fortement métabolisés chez l'animal traité⁵⁹⁵ et enfin ceux destinés à une espèce mineure d'animaux (leur volume de vente étant suffisamment faible pour qu'ils n'aient pas d'impact sur l'environnement)⁵⁹⁶. Les médicaments ne s'inscrivant pas dans l'un des trois cas cités seront évalués sur un critère quantitatif de concentration prévisible (PEC). La GL6 distingue à ce propos deux branches de médicaments, la branche terrestre⁵⁹⁷ et la branche aquatique⁵⁹⁸.

Pour la première, c'est la concentration prévisible (PEC) dans le sol (PEC sol) qui sera recherchée. Dans le cas où la valeur calculée dépasse les 100µg/kg, le médicament est jugé

⁵⁹⁰ La recommandation VICH 6 relative à la première phase : EMEA, VICH., *Guideline on environmental impact assessment (EIAS) for veterinary medicinal products-phase I, GL6 Ecotoxicity phase I*, VICH6-CVMP/VICH/592/98, 30 juin 2000. Disponible sur le lien suivant :

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004394.pdf

⁵⁹¹ La recommandation VICH 38 relative à la deuxième phase : VICH, *Guideline on environmental impact assessment (EIAS) for veterinary medicinal products phase I*. London, 30 juin 2000. Disponible sur le lien suivant : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004394.pdf

⁵⁹² A-M IMBS-VIALLET, « Médicaments vétérinaires et sécurité de l'environnement », *bull Acad. Vét.* Tome 161, n° 1, France, 2008. P. 24.

⁵⁹³ G VIRLOUVET, « Réglementation des médicaments vétérinaires au regard de leur impact sur l'environnement », *Revue Environnement, Risques & Santé*, Vol. 5, n° 4, juillet-août 2006. P. 316.

⁵⁹⁴ EMEA, VICH, *guideline on environmental impact assessment (EIAS) for veterinary medicinal products-phase I, GL6 Ecotoxicity phase I*, VICH6-CVMP/VICH/592/98, 30 juin 2000. Question 5, p. 3 et 4.

⁵⁹⁵ *Ibid.*, Question 6, p. 4.

⁵⁹⁶ *Ibid.*, Question 4, p.3.

⁵⁹⁷ La branche terrestre est traitée sur le guideline GL6 de la question 14 jusqu'à la 19.

⁵⁹⁸ La branche aquatique est traitée sur le guideline GL6 de la question 8 jusqu'à la question 13.

impactant pour l'environnement⁵⁹⁹ et doit donc être soumis à l'étude B du GL 38⁶⁰⁰. Notons que le calcul du PEC sol prend en considération plusieurs paramètres tels que l'espèce, le nombre d'animaux, l'environnement de l'animal (la mer, le pâturage, l'entrepôt, etc.). Par exemple, pour les animaux de pâturage, le calcul prend en compte que le traitement de ces animaux est réalisé en plein nature et que les résidus seront directement excrétés sur le sol. Le calcul du PEC sol de cette catégorie doit être effectué sur la base de l'équation suivante⁶⁰¹ :

$$PEC\ sol = \left(\frac{D \times Ad \times BW \times SD \times Fh}{1500 \times 10000 \times 0,05} \right) \times 1000$$

D = dose quotidienne de l'ingrédient actif [mg.kgbw-1.d-1]

Ad = Nombre de jours de traitement [d]

BW = Poids corporel animal [kgbw.animal-1]

SD = densité de stockage [animal.ha-1]

Fh = Fraction du troupeau traité [valeur entre 0 et 1]

1500 = densité apparente de sol sec [kg.m-3]

10000 = Surface de 1 hectare [m2.ha-1]

0,05 = Profondeur de pénétration dans le sol [m]

1000 = Facteur de conversion [1000 µg.mg-1]

Comme nous l'avons précisé auparavant, dans le cas où la valeur calculée du PEC sol est inférieure à 100µg/kg l'étude s'arrête à cette phase1. Dans le cas contraire, le médicament

⁵⁹⁹ EMEA, VICH, *Guideline on environmental impact assessment (EIAS) for veterinary medicinal products-phase I*, GL6 Ecotoxicity phase I, VICH6-CVMP/VICH/592/98, 30 June 2000. Question 19, p. 7.

⁶⁰⁰ G VIRLOUVET, « Réglementation des médicaments vétérinaires au regard de leur impact sur l'environnement », *op. cit.*, P. 316.

⁶⁰¹ EMA/CVMP, *Guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products in support of the VICH guidelines GL6 and GL38*, EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1- Corr.1, 24 June 2016. P. 15.

est estimé comme présentant un impact environnemental et sera soumis à l'évaluation de la phase II⁶⁰².

S'agissant des médicaments vétérinaires destinés aux espèces aquatiques (seconde branche), la concentration prévisionnelle d'introduction EIC aquatique⁶⁰³ doit être recherchée. Si son calcul révèle une concentration inférieure à 1 µg/L, l'étude s'arrête en phase I⁶⁰⁴. Il est important de préciser ici qu'il existe deux cas particuliers dans lesquels les médicaments sont susceptibles d'être conduits directement à la deuxième phase, quelle que soit la valeur calculée du PEC : les antiparasitaires pour animaux de rente et les médicaments destinés aux espèces aquatiques élevées dans un milieu non confiné⁶⁰⁵.

2. L'évaluation des effets environnementaux

La GL38 mesure les effets du médicament vétérinaire sur l'environnement et définit deux études A et B. « L'étude A » précise les critères d'évaluation de toxicité à réaliser et permet d'obtenir la valeur de concentration prédite sans effet toxique ou PNEC⁶⁰⁶ (concentration de la molécule dans l'environnement qui n'a aucun impact sur les écosystèmes).

Les valeurs PNEC et PEC seront ensuite évaluées par une approche dite « rapport risque PNEC/PEC » appelée également « quotient de risque ». Dans la mesure où ce quotient est inférieur à 1, le médicament est estimé comme présentant un risque acceptable pour l'environnement, l'évaluation sera alors conclue au niveau A de la phase II. A l'inverse, dans le cas où le quotient égale ou dépasse la valeur 1, l'étude B doit être réalisée⁶⁰⁷. Si l'acceptabilité du risque ne peut être appréhendée dans la phase II du niveau A, l'évaluation se poursuit au niveau de l'étude B phase II⁶⁰⁸ ; il s'agira ici d'essais plus complexes et onéreux

⁶⁰² Des exemples sur la méthode de calcul du PEC sont disponibles sur les ouvrages suivant : EMA/CVMP, *Guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products in support of the VICH guidelines GL6 and GL38*, EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1- Corr.1, 24 June 2016. P. 14, 15, 16. Egalement : A-M IMBS-VIALLET, « Médicaments vétérinaires et sécurité de l'environnement », *op. cit.*, P. 26.

⁶⁰³ EIC : Expected Introduction Concentration.

⁶⁰⁴ EMEA, VICH, *Guideline on environmental impact assessment (EIAS) for veterinary medicinal products-phase I, GL6 Ecotoxicity phase I*, VICH6-CVMP/VICH/592/98, 30 June 2000. Question 11, p. 5.

⁶⁰⁵ *Ibid.*, Question 16, p.7.

⁶⁰⁶ PNEC : *Predicted Non Effect Concentrations*.

⁶⁰⁷ A-M IMBS-VIALLET, « Médicaments vétérinaires et sécurité de l'environnement », *op. cit.*, P 25.

⁶⁰⁸ CVMP- Committee for Medicinal Products for Veterinary use, *Revised guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products in support of the VICH guidelines GL6 and GL 38*, Doc. Ref. EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev. London, 23 June 2008. P. 16.

permettant d'approfondir l'évaluation de l'impact environnemental⁶⁰⁹. Si, malgré tout, l'innocuité sur l'environnement reste non-identifiable, d'autres études peuvent être menées après consultation des autorités compétentes⁶¹⁰. Lorsque des études ont déjà conclu à une absence d'exposition sur un milieu particulier (sol ou eaux souterraines ou eaux superficielles, etc.), le demandeur d'AMM n'est pas tenu de réaliser des études sur ce milieu. Il lui incombe par contre de présenter dans son dossier des preuves scientifiques solides prouvant l'absence d'impact sur le milieu⁶¹¹.

Notons enfin que selon ces lignes directrices, l'évaluation de l'impact environnemental est obligatoire pour toutes nouvelles demandes requises dans l'UE, quel que soit le type de médicament vétérinaire, qu'il s'agisse d'un médicament original ou générique⁶¹². Une réévaluation du rapport bénéfice/risque est prévue dans le cas des renouvellements de demande d'AMM⁶¹³ et comprend selon l'article 1^{er}, paragraphe 19 de la directive 2004/28/CE « *tout risque d'effets indésirables sur l'environnement* »⁶¹⁴.

B. Les mesures de gestion des risques

La gestion des risques⁶¹⁵ arbitre entre le refus de l'octroi de l'AMM (1) et sa délivrance sous certaines conditions (2). Elle implique le contrôle du respect des prescriptions exigées d'une part et des évolutions de l'autorisation d'autre part, sans quoi l'autorité pourra acter pour le retrait de l'autorisation (3).

⁶⁰⁹ Pour plus de détails sur les méthodes d'évaluation voyez : EMA/CVMP, *Guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products in support of the VICH guidelines GL6 and GL38*, EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1- Corr.1, 24 June 2016. Page 18 et suivant.

⁶¹⁰ G VIRLOUVET., « Réglementation des médicaments vétérinaires au regard de leur impact sur l'environnement », *op. cit.*, P. 317.

⁶¹¹ E KAMPA., T DWORAK., C LAASER., AND R VIDAURRE., «European Regulation», in K. KUMMERER, M. HEMPEL (dir.), *green and sustainable pharmacy*, Springer, Verlag Berlin Heidelberg, 2010. P. 258.

⁶¹² CVMP- Committee for Medicinal Products for Veterinary use, *Revised guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products in support of the VICH guidelines GL6 and GL 38*, Doc. Ref. EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev. London, 23 June 2008. P. 4.

⁶¹³ Il est important de préciser qu'au regard de l'article 28 de la directive 2004/28/CE, l'autorisation de mise sur le marché est valable pendant cinq ans, par conséquent le titulaire de cette AMM doit demander un renouvellement de son autorisation.

⁶¹⁴ Voyez: CVMP- Committee for Medicinal Products for Veterinary use, *Revised guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products in support of the VICH guidelines GL6 and GL 38*, Doc. Ref. EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev. London, 23 June 2008. P. 5.

⁶¹⁵ Voyez : N DE GROVE-VALDEYRON., *Droit européen de la santé*, *op. cit.*, P. 154 et s. également l'intéressant article sur la gestion juridique du risque des médicaments et le principe de précaution : B FAURAN, « précaution prévention et gestion des risques dans le domaine des médicaments : la nécessité d'une application rationalisée », *Revue droit social et sanitaire*, n°6, 2010.

1. Le refus de l'autorisation

Les textes attendent systématiquement la présence des résultats d'essais écotoxicologiques, ainsi que la prise en compte de l'impact environnemental dans le rapport bénéfice/risque ; cet impact constitue donc un critère de délivrance de l'AMM. En effet, l'article premier de la directive 2001/82/CE, modifiée par la directive 2004/28/CE intègre la notion d'impact environnemental dans le rapport bénéfice/risque défini comme « *l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament vétérinaire au regard des risques définis ci-dessus* ». Les risques visés par cet article sont « *tout risque pour la santé animale ou humaine lié à la qualité, à la sécurité ou à l'efficacité du médicament vétérinaire. Tout risque d'effets indésirables sur l'environnement* ».

Précisons que la ligne directrice 2006/C 132/08 définit un risque potentiel grave pour l'environnement comme un risque important, pour au moins une des composantes de l'environnement (air, eau, sol, etc.), lors de l'utilisation ou l'élimination du médicament vétérinaire⁶¹⁶. En vertu de l'article 33 de la Directive 2001/82/CE, les États membres de la communauté européenne peuvent donc refuser d'octroyer une AMM à un médicament vétérinaire.

L'AMM d'un médicament à usage vétérinaire peut être rejetée pour le motif de présence d'un risque environnemental⁶¹⁷. Pour autant, son refus *stricto sensu* est très rare. En effet, les données fournies dans le dossier sont généralement insuffisantes pour permettre une évaluation approfondie du risque environnemental ; le coût des études dissuade également le fabricant⁶¹⁸.

A l'heure actuelle, un seul cas de refus pour impact environnemental a été enregistré. Il s'agit d'un antibiotique vétérinaire de la famille des *Tylosin* (Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules) indiqué pour une utilisation orale chez les porcs, les poulets (poulets de chair, poulets), les dindes et les veaux et produit par le laboratoire Huvepharma NV⁶¹⁹. Dans les faits, le laboratoire présentait le 23 mars 2007 une demande de procédure décentralisée. Un an plus

⁶¹⁶ A-M IMBS-VIALLET, « Médicaments vétérinaires et sécurité de l'environnement », *op. cit.*, P 27.

⁶¹⁷ H POULIQUEN., E VANDAELE., *Vade-Mecum de législation en pharmacie vétérinaire*, Les éditions du point vétérinaire, 2012. P. 36.

⁶¹⁸ G VIRLOUVET., « Réglementation des médicaments vétérinaires au regard de leur impact sur l'environnement », *op. cit.*, P 318.

⁶¹⁹ O DEBARGE., « Les effets des résidus de médicaments dans les milieux aquatiques et les ressources en eau : des contraintes normatives insuffisantes », dans *Panorama de droit pharmaceutique-2015*, n°3, LEH édition, janvier 2016. P. 307.

tard, le 29 avril 2008, les Pays-Bas renvoyaient l'affaire à l'agence européenne des médicaments, en raison de préoccupations soulevées par l'Allemagne et selon lesquelles la *Tylosine* présentait un risque potentiel pour l'environnement, risque pour les algues et les plantes terrestres⁶²⁰. En date du 11 décembre 2008, le rapport scientifique estimait que la demande d'autorisation n'était pas conforme aux critères d'autorisation européenne en matière de risques pour l'environnement, le *Committee for Medicinal Products for Veterinary Use* CVMP refuse alors l'AMM⁶²¹. Il a de surcroît recommandé une suspension des AMM de ce médicament déjà octroyées en Autriche, en Irlande, aux Pays-Bas et au Royaume-Uni⁶²². Notons que le laboratoire avait finalement engagé une nouvelle procédure de demande d'autorisation où l'évaluation du risque environnemental était cette fois conforme aux critères réglementaires ; le médicament a *in fine* été autorisé⁶²³.

2. Une AMM assortie de conditions et de mesures

Les mesures visant à réduire l'impact environnemental s'avèrent nombreuses et peuvent par exemple imposer au laboratoire une information environnementale (utilisation du médicament sans nuisance) ; elles peuvent concerner des précautions à prendre en cas de rejets directs ou indirects dans l'environnement⁶²⁴. L'exemple des médicaments contenant un principe actif de la famille des *Ivermectines*⁶²⁵ (rejet direct) est probant, la notice mentionne la phrase suivante : « *L'ivermectine étant particulièrement toxique pour les poissons et autres organismes vivant dans l'eau, les animaux traités ne doivent pas avoir accès directement aux étendues d'eau et aux fossés pendant le traitement* »⁶²⁶. Pour un médicament destiné aux porcs

⁶²⁰ COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE (CVMP), Opinion following an Article 33(4)1 referral for Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules and associated names, EMA/214243/2009, 8 January 2010. P.1. Le rapport est disponible sur le lien suivant :

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Pharmasin_33/WC500090086.pdf

⁶²¹ EXECUTIVE AGENCY FOR HEALTH AND CONSUMERS, *Study on the environmental risks of medicinal products*, final report, 12 December 2013. P. 145. Voir également : O DEBARGE O., « Les effets des résidus de médicaments dans les milieux aquatiques et les ressources en eau : des contraintes normatives insuffisantes », *op. cit.*, P. 307.

⁶²² COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE (CVMP), *Opinion following an Article 33(4)1 referral for Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules and associated names*, *op. cit.*, P.2.

⁶²³ O DEBARGE., « Les effets des résidus de médicaments dans les milieux aquatiques et les ressources en eau : des contraintes normatives insuffisantes », *op. cit.*, P. 307. EXECUTIVE AGENCY FOR HEALTH AND CONSUMERS, *Study on the environmental risks of medicinal products*, *op. cit.*, P. 145.

⁶²⁴ G VIRLOUVET., « Réglementation des médicaments vétérinaires au regard de leur impact sur l'environnement », *op. cit.*, P. 317 et 318.

⁶²⁵ C'est une solution injectable destinée aux bovins

⁶²⁶ La notice de l'Ivermectine a été consultée le 12/08/2014 sur le lien suivant :

http://frcp.merial.com/SitePages/view_RCP_notice.aspx?NomProduit=ivomec_d

et contenant du *florfénicol*⁶²⁷ (rejet indirect), il est ainsi précisé que « *le lisier provenant des porcs traités doit être conservé 3 mois avant de l'épandre et de l'incorporer aux champs* ».

3. La suspension de l'autorisation et retrait du marché

L'autorisation peut se voir suspendue lorsque l'autorité compétente constate l'omission d'éléments nouveaux⁶²⁸. Le développement des connaissances scientifiques au regard de l'écotoxicité des médicaments peut en effet révéler les effets néfastes pour l'environnement d'un médicament vétérinaire anciennement autorisé, entraînant son retrait⁶²⁹. La suspension de l'autorisation sera fonction des conclusions de la pharmacovigilance post-AMM. Pour rappel, la pharmacovigilance détecte des effets indésirables après l'octroi de l'AMM et tout signalement d'effets émergents pour prendre le plus rapidement possible les mesures nécessaires de gestion des risques. Contrairement à la pharmacovigilance post-AMM qui révèle les effets indésirables des médicaments sur le consommateur (l'animal) ou l'utilisateur (éleveur ou vétérinaire) et la présence de résidus médicamenteux dans les animaux destinés à la consommation, la pharmacovigilance ne révèle pas l'effet néfaste sur l'environnement. Les vétérinaires et éleveurs sont dans l'incapacité de détecter et signaler par la suite l'impact environnemental. Le rapport du conseil général de l'alimentation, de l'agriculture et des espaces ruraux de 2011 indique l'intérêt de l'ANSES-ANMV pour la problématique d'intégration des effets environnementaux dans le post-AMM⁶³⁰. Le rapport de l'agence nationale des médicaments vétérinaires publié en fin 2016 précise quant à lui clairement que le système de pharmacovigilance vétérinaire ne permet toujours pas la détection d'éventuels effets sur l'environnement⁶³¹.

⁶²⁷Le florfénicol est un antibiotique synthétique destiné aux bovins et aux porcins.

⁶²⁸ H POULIQUEN., E VANDAELE., *Vade-Mecum de législation en pharmacie vétérinaire*, *op. cit.*, P. 37.

⁶²⁹ G VIRLOUVET., « Réglementation des médicaments vétérinaires au regard de leur impact sur l'environnement », *op. cit.*, P. 318.

⁶³⁰ P BLANCHET., F DURAND., F SIGNOLES., *Le suivi post-autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire*, Rapport Conseil général de l'alimentation, de l'agriculture et des espaces ruraux n° 11041, Juin 2011. P. 31. Le document a été consulté sur le site agriculture.gouv.fr (le 26/01/2014).

⁶³¹ ANSES, AGENCE NATIONALE DU MEDICAMENT VETERINAIRE, ORAND J-P., LAMBERT C., LAURENTIE S., PICHARD F., CHARLES L., GUET S., LEGRAND N., BARBOT D., *Surveillance des médicaments vétérinaires en post-AMM Système français de surveillance et de pharmacovigilance des médicaments vétérinaires*, Rapport annuel 2015, Édition scientifique, Octobre 2016. P. 45. Le document est consultable sur le lien suivant : <https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV-Ra-Pharmacovigilance2015.pdf> (consulté le 31 décembre 2016)

Paragraphe 2 – Les médicaments à usage humain

Ce paragraphe propose une analyse des contours juridiques de l'évaluation environnementale des médicaments à usage humain (A), du contenu de l'étude sur l'impact environnemental (B) pour cerner *in fine* les limites de cette évaluation (C).

A. L'évaluation environnementale, une obligation peu contraignante

La réglementation organisant l'AMM des médicaments à usage humain suit le même lignage que celle des médicaments à usage vétérinaire. La directive 2001/83/CE⁶³², au titre de l'article 8 paragraphe « 3 g », argue d'ailleurs en faveur de documents et informations fournissant, « *s'il y a lieu, [des]explications sur les mesures de précaution et de sécurité à prendre lors du stockage du médicament, de son administration au patient et de l'élimination des déchets, ainsi que l'indication des risques potentiels que le médicament pourrait présenter pour l'environnement* ». L'obligation est ainsi citée clairement au titre de la directive 2004/27⁶³³ modifiant la directive 2001/83/CE, dans l'article 18 selon lequel « *l'impact environnemental devrait être étudié et, au cas par cas, des dispositions particulières visant à le limiter devraient être envisagées. Pour autant, cet impact ne devrait pas être un critère de refus d'autorisation de mise sur le marché* ».

Comme évoqué précédemment, l'évaluation de l'impact environnemental que peut présenter le médicament à usage humain sera prononcée au titre de la « sécurité du médicament ». Le fabricant doit en effet étudier l'aspect bénéfice/risque du médicament dans le double objectif d'évaluer les effets nocifs sur l'environnement et de rechercher toutes les mesures de précaution d'emplois permettant de limiter ce risque. Ces mesures de précaution se rapportent à toutes les phases du cycle de vie du médicament, le stockage, l'administration comme l'élimination des déchets du médicament.

Toutefois, la présence d'un impact environnemental ne constitue pas un critère de refus à la demande d'AMM du médicament et rend l'obligation peu contraignante. En effet, même si le législateur énonce clairement la nécessité d'évoquer ces aspects, l'article 26 point 1 de la

⁶³² Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. JOCE L 311/67 du 28.11.2001.

⁶³³ Directive 2004/27/CE du parlement européen et du conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, JOCE n°L136/34 du 30/04/2004.

même directive 2004/27⁶³⁴ mérite attention pour la précision fournie : « *L'autorisation de mise sur le marché est refusée lorsque, après vérification des renseignements et des documents énumérés à l'article 8 et aux articles 10, 10 bis, 10 ter et 10 quater, il apparaît que :*

a) le rapport bénéfice/risque n'est pas considéré comme favorable ; ou que

*b) l'effet thérapeutique du médicament est insuffisamment démontré par le demandeur ;
ou que*

c) le médicament n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée ».

Dans ce contexte, la question du rapport bénéfice/risque visé devient centrale et il conviendrait d'examiner la définition donnée à ce rapport afin de cerner correctement la finalité de l'article. Le rapport bénéfice/risque est défini au titre « 1 » article premier au point 28bis de la même directive comme « *l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament au regard du risque tel que défini au point 28 premier tiret »⁶³⁵. Le risque visé dans cet article est quant à lui défini comme « - *Tout risque pour la santé du patient ou la santé publique lié à la qualité, à la sécurité ou à l'efficacité du médicament ;**

- Tout risque d'effet indésirable sur l'environnement »⁶³⁶.

Les propos du législateur ne sont pas équivoques et visent exclusivement l'évaluation du bénéfice/risque mentionnée au tiret premier du point 28 et non pas le second tiret, faisant référence à tout risque d'effet indésirable sur l'environnement. L'octroi de l'AMM n'est donc fonction que des seuls risques pour la santé des patients ou la santé publique, l'impact environnemental en est exclu. La réglementation des AMM de médicaments à usage vétérinaire se présente autrement, l'autorisation peut être refusée ou limitée pour les médicaments vétérinaires dans le cas d'un risque environnemental.

La législation européenne fait donc en quelque sorte obstacle à un refus potentiel d'AMM lorsqu'un risque environnemental est identifié puisque ces données ne sont pas déterminantes. En l'espèce, le fabricant répond de la seule obligation d'effectuer une étude d'impact et de prendre des mesures préventives pour réduire les risques.

⁶³⁴ Directive 2004/27 du Parlement européen et du Conseil modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, *JOCE*, L 136 du 30.4.2004.

⁶³⁵ Directive 2004/27/CE, *op. cit.*, article premier, point 28. P. 37.

⁶³⁶ *Ibid.*

B. L'étude de l'impact environnemental des médicaments à usage humain

A l'instar des directives d'évaluation de l'impact environnemental des médicaments à usage vétérinaire, l'agence européenne des médicaments élabore en 2006 un guide pour orienter les industries du médicament dans l'évaluation du risque environnemental des médicaments à usage humain⁶³⁷. Il a été suivi d'un document « questions-réponses » publié en 2011⁶³⁸ fournissant des éclaircissements pour une harmonisation de l'évaluation. Quelques modifications ont ensuite été apportées au guide en 2016⁶³⁹.

Le guide distingue deux phases d'études, la phase I d'évaluation de l'exposition environnementale à la substance médicamenteuse et la phase II d'analyse des impacts environnementaux qui comprend les deux études « A » et « B ».

1. L'évaluation de l'exposition environnementale des médicaments à usage humain

L'évaluation de l'exposition dépend du calcul de la concentration prévisible dans l'environnement (PEC) des eaux de surface⁶⁴⁰. L'estimation prend en compte une fraction de la pénétration globale du marché du médicament ainsi que la consommation annuelle prévue dans toutes les zones géographiques mais n'intègre pas le métabolisme du médicament sur l'organisme⁶⁴¹. La PEC de substances médicamenteuses est donc surestimée par rapport à la concentration réelle car la substance médicamenteuse subit une métabolisation dans

⁶³⁷ EMEA, CHMP - Committee for Medicinal Products for Human use, *Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use*, Doc. Ref. EMEA/CHMP/SWP/4447/00 corr 2, London, 01 June 2006. (Document de 12 pages). Le guide est consultable sur le lien suivant :

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500003978.pdf

⁶³⁸ EMEA, CHMP - Committee for Medicinal Products for Human use, *Questions and answers on 'Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use'*, Doc. Ref. EMA/CHMP/SWP/44609/2010, 17 March 2011. (Document de 12 pages). Ce document est consultable sur le lien suivant :

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/04/WC500105107.pdf

⁶³⁹ EMEA, CHMP - Committee for Medicinal Products for Human use, *Concept paper on the revision of the « Guideline on the 5 environmental risk assessment of medicinal products for 6 human use »* (EMEA/CHMP/SWP/4447/00 corr 2), 28 April 2016. (Document de 4 pages). Le document est consultable sur le lien suivant :

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/05/WC500205987.pdf

⁶⁴⁰ O DEBARGE, « Les effets des résidus de médicaments dans les milieux aquatiques et les ressources en eau : des contraintes normatives insuffisantes », *op. cit.*, P.305. J. KOSCHORRECK, S. HICHMANN, "European developments in the environmental risk assessment of pharmaceuticals", in *Klaus Kummerer, pharmaceuticals in the environment, sources, fate, effects and risks*, springer, 2008. P.326.

⁶⁴¹ EMEA, CHMP - Committee for Medicinal Products for Human use, *Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use*, *op. cit.*, P. 4.

l'organisme puis une dégradation dans la station d'épuration et enfin une adsorption sédimenteuse qui contribuent à la diminution de sa concentration⁶⁴².

Le calcul du PEC des eaux de surface se base sur l'équation⁶⁴³ suivante :

$$PEC \text{ surfacewater} = \frac{DOSE_{ai} \times F_{pen}}{WASTE_{Winhab} \times DILLUTION}$$

DOSE_{ai} : dose maximale consommée quotidiennement par habitant

F_{pen} : fraction de la pénétration globale sur le marché

WASTE_{Winhab} : quantité d'eaux usées par habitant et par jour (valeur fixée par défaut à 200l/habitant/jour)

DILUTION : facteur de dilution (valeur fixée par défaut à 10)

Un résultat⁶⁴⁴ inférieur à 0,01µg/L fait référence à un médicament ne présentant pas de risque significatif pour l'environnement⁶⁴⁵. Inversement, pour un résultat supérieur ou égal à 0,01µg/L, le médicament présente un risque environnemental et doit faire l'objet d'une évaluation en phase II. Le guide de l'EMA précise enfin qu'il existe dans certains cas des substances médicamenteuses pouvant engendrer des effets sur la reproduction des animaux dont la PEC des eaux de surface est inférieure 0,01µg/L. Dans ce cas, les substances devront faire l'objet d'une évaluation de phase II⁶⁴⁶.

⁶⁴² M-E JOOS, *Résidus de médicaments à usage humain dans l'environnement-Aspect réglementaire*, op. cit., P. 80.

⁶⁴³ EMA, CHMP - Committee for Medicinal Products for Human use, *Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use*, op. cit., P.5.

⁶⁴⁴ Pour plus de détails sur cette équation voyez : VL CUNNINGHAM., « Environmental Exposure Modeling: Application of PhATE™ and Great-ER to Human Pharmaceuticals in the Environment », in Klaus Kummerer (dir.), *pharmaceuticals in the environment, sources, fate, effects and risks*, springer, 2008. P. 136 et s.

⁶⁴⁵ EMA, CHMP - Committee for Medicinal Products for Human use, *Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use*, op. cit., P.5.

⁶⁴⁶ *Ibid.*

2. L'évaluation des effets des médicaments humains sur l'environnement

Cette phase II se subdivise en deux études « A » et « B ». La première caractérise les risques environnementaux quand la seconde précise l'analyse pour les substances affichant un impact significatif pour l'environnement.

Plus précisément, l'étude « A » évalue les caractéristiques physico-chimiques, la toxicologie, le niveau de dégradation, la pharmacocinétique et la persistance de la substance médicamenteuse⁶⁴⁷. La toxicité d'une substance sur les poissons, les daphnies et les algues se mesure par exemple *via* la concentration sans effet prédite (PNEC WATER)⁶⁴⁸. L'étude « A » établit également le quotient risque (QR) sur la base du rapport PEC/PNEC entre la concentration prévisible dans l'environnement (PEC) (calculée en phase I) et la concentration prévisionnelle sans danger pour l'environnement (PNEC). Ainsi, si le rapport PEC SURFACEWATER/PNEC WATER est inférieur à 1, le médicament n'émettra pas d'impact significatif pour l'environnement⁶⁴⁹.

L'étude B est menée si le rapport PEC SURFACEWATER/PNEC WATER est supérieur à 1, si le rapport PEC GROUNDWATER/PNEC GROUNDWATER est supérieur à 1, si le rapport PEC SURFACEWATER/PNEC MICROORGANISM est supérieur à 0,1 et dans le cas où le coefficient de partage n-octanol/eau indique d'une part un transfert de substance médicamenteuse entre le milieu aquatique et les organismes et d'autre part un risque de bioaccumulation (KOW > 1000)⁶⁵⁰.

L'évaluation des risques environnementaux est plus fine dans l'étude B, elle comprend des analyses sur les voies d'excrétion (informations qualitatives et quantitatives sur les composés excrétés), des estimations de la toxicité à long terme, des données supplémentaires sur l'inhibition microbienne et un ensemble d'autres données supplémentaires (biodégradabilité de la substance par exemple).

En définitive, les dispositions relatives à la commercialisation des médicaments à usage humain révèlent une volonté du législateur européen d'intégrer la protection de l'environnement. Ce dispositif présente toutefois des limites palpables notamment lorsqu'il est

⁶⁴⁷ EMEA, CHMP - Committee for Medicinal Products for Human use, *Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use, op. cit.*, P. 6.

⁶⁴⁸ *Ibid.*, P. 6.

⁶⁴⁹ *Ibid.*, P.7.

⁶⁵⁰ *Ibid.*, P.7.

question d'un risque significatif pour l'environnement, les mesures actuelles étant à la fois trop peu précises et trop peu contraignantes.

C. L'absence de garanties dans l'évaluation du risque environnemental

L'évaluation de l'impact environnemental souffre de limites d'ordre réglementaires (1) et scientifiques (2).

1. Des lacunes réglementaires

a. Des guidelines directives très restrictives pour l'étude de l'impact

La directive du 1^{er} janvier 2006 fournit un standard technique unique aux laboratoires pharmaceutiques pour étudier l'impact environnemental. De son côté, l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) tente de réguler les AMM avec des « *guidelines* » qui précisent l'évaluation environnementale et son champ d'application. Ces lignes directrices sont valables non seulement pour l'autorisation européenne centralisée mais aussi pour les AMM nationales.

Le conseil général de l'environnement et du développement durable français, dans son rapport « médicaments et environnement », atteste d'une faiblesse de la réglementation des AMM⁶⁵¹. En réalité, les lignes directrices dénaturent le principe édicté dans les textes de l'Union relatif à l'obligation de connaissances de l'impact environnemental. Selon l'EMA, l'obligation d'évaluation environnementale ne vise que les nouveaux médicaments (à partir de 2006 pour les médicaments à usage humain et à partir de 2000 pour les médicaments à usage vétérinaire), sauf modification majeure de l'AMM d'un ancien médicament. Sont exclus de ces orientations les génériques, les renouvellements⁶⁵² et modifications mineures, certaines molécules comme les vitamines, électrolytes, acides aminés, peptides, glucides et lipides, les vaccins et les médicaments à base de plantes.

b. Absence de refus d'AMM pour impact environnemental

Dans la pratique, le refus d'AMM d'un médicament portant atteinte à l'environnement est rare. Tout processus pour la préservation de la santé de l'homme ne devrait en effet pas être interdit pour un simple motif d'atteinte à l'environnement. Cette réglementation semble donc

⁶⁵¹ CONSEIL GENERAL DE L'ENVIRONNEMENT ET DU DEVELOPPEMENT DURABLE, *Médicament et environnement*, *op. cit.*, P. 22 et s.

⁶⁵² Les renouvellements auront lieu cinq ans après l'autorisation initiale de mise sur le marché.

progresser lentement et manquer de rigueur lorsque le médicament présente un intérêt pour la santé humaine, au détriment de l'environnement.

c. Une appréciation limitée du rapport bénéfice/ risque

L'appréciation du rapport bénéfice/risque des médicaments à usage humain a été définie pour la première fois dans la directive 2004/27/CE précitée⁶⁵³, point 28 bis, comme « *l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament au regard du risque tel que défini au point 28 premier tiret* ». Le bénéfice et l'efficacité prouvée du médicament sont considérés au travers des risques provoqués par le médicament⁶⁵⁴. Le risque a lui-même été défini au titre du tiret premier point 28 de la même directive comme « *tout risque pour la santé du patient ou la santé publique lié à la qualité, à la sécurité ou à l'efficacité du médicament* ». Il exclut donc la prise en compte du risque pour l'environnement et se limite au risque pour la santé du patient et la santé publique. La déficience de cette régulation à l'égard de l'impact environnemental est mise en lumière ici.

Certains auteurs⁶⁵⁵ contestent, de plus, l'appréciation du rapport bénéfice/risque au travers de ce seul rapport. Selon eux, le rapport bénéfice risques/gravité est plus opérant en ce sens qu'un médicament sera accepté avec des effets secondaires importants s'il permet la rémission d'une maladie très grave. Le rapport entre l'efficacité du médicament et les risques générés n'est évaluable qu'une fois la gravité de la pathologie prise en compte.

d. L'absence d'incidence de l'évaluation du risque environnemental sur l'après AMM

L'étude d'impact environnemental établi dans la demande d'autorisation de commercialisation du médicament n'a pas d'impact sur l'après AMM, c'est-à-dire sur les mesures à suivre lorsqu'un risque se présente après la commercialisation du médicament. Toutefois, jusqu'à aujourd'hui il n'existe aucune considération liée au risque environnemental. Nous pensons que l'utilisation des données récupérées dans l'évaluation du risque environnemental du dossier d'AMM d'un médicament mériterait d'être prise en considération lors du suivi dédié à l'après autorisation de commercialisation.

⁶⁵³ Directive 2004/27/CE du parlement européen et du conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, JOCE n°L136/34 du 30/04/2004.

⁶⁵⁴ N DE GROVE-VALDEYRON., *Droit européen de la santé, op. cit.*, P. 154.

⁶⁵⁵ P URFALINO., « L'autorisation de mise sur le marché du médicament : une décision administrative à la fois sanitaire et économique », *Revue française des affaires sociales*, n° 4, 2001. P 87.

2. Des limites scientifiques

En pratique, certains scientifiques estiment les dispositifs d'évaluation des risques environnementaux très limités. Les études sont en effet réalisées en laboratoire, dans des conditions artificielles qui rendent les données aléatoires et incertaines⁶⁵⁶. Cette évaluation ne tient pas non plus compte de l'effet des mélanges entre médicaments et autres substances présentes dans l'environnement. Les données sont donc malheureusement et seulement inhérentes à l'écotoxicité intrinsèque du médicament.

L'impact sanitaire des résidus médicamenteux n'est de surcroit pas pris en compte dans l'évaluation. Seul le risque environnemental *stricto sensu* l'est alors que l'AMM doit *a priori* intégrer toutes les données de l'évaluation de la sécurité sanitaire dans l'étude. Les limites sont donc relatives au manque de connaissances scientifiques sur l'impact engendré par le médicament sur l'environnement et la santé humaine.

En définitive, l'approche environnementale, bien qu'elle ait été intégrée dans l'AMM, ne semble cependant pas prise au sérieux pour les raisons précitées.

Conclusion du chapitre 1

La régulation européenne des AMM de médicaments s'engage à garantir la santé des utilisateurs et plus récemment à préserver l'environnement en évaluant l'impact des produits. L'appréciation diffère toutefois entre médicaments à usage humain et vétérinaire. Une demande d'autorisation pour un médicament à usage vétérinaire peut en effet être refusée voire suspendue si l'impact environnemental est jugé inacceptable alors que pour les médicaments à usage humain, l'intérêt économique et sanitaire prévaut sur l'intérêt environnemental. D'un côté, l'étude est obligatoire, de l'autre il s'agit seulement de recommandations. De surcroit, des limites d'ordre juridique et scientifique restreignent significativement le champ d'étude de l'impact environnemental, d'une part, et le champ des médicaments concernés par cette évaluation, d'autre part. La méthode d'évaluation se voit quant à elle critiquée par plusieurs auteurs pour deux raisons majeures, son manque de recul et son manque de prise en compte des impacts écologiques qui la rendent aléatoire.

⁶⁵⁶ A DUMOULIN., *Aspect réglementaire de la gestion des résidus médicamenteux dans l'environnement*, thèse pour l'obtention de diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie, faculté des sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, soutenu le 30 Novembre 2011. P 81.

Chapitre 2 - L'appréhension limitée des résidus médicamenteux par la réglementation des substances dangereuses

L'Europe a conçu et mis en œuvre plusieurs instruments juridiques pour lutter contre la pollution par les substances chimiquement dangereuses. Les résidus médicamenteux étant des produits chimiques, ces instruments peuvent servir de cadre pour contrôler et réduire leur pollution. Après avoir mis en lumière les instruments juridiques existants de lutte contre la pollution des substances dangereuses dans le milieu aquatique (**section1**), nous analyserons les dispositifs de contrôle de présence des résidus médicamenteux dans les denrées alimentaires (**section2**).

Section 1 - L'appréhension limitée des résidus médicamenteux par la réglementation des substances dangereuses dans le milieu aquatique

La protection des eaux contre la pollution par les substances dangereuses s'organise, grâce à la directive-cadre sur l'eau, autour de techniques de valeurs limites d'émissions et d'objectifs de qualité pour les substances dangereuses. Des régimes d'autorisation et de fixation de normes de rejets voient ainsi le jour. La directive-cadre souhaite atteindre un bon niveau de protection des milieux aquatiques tout en définissant plusieurs objectifs : un « bon état » de l'ensemble des masses d'eau à l'horizon 2015⁶⁵⁷, une réduction des émissions et rejets de substances prioritaires, une suppression des émissions de substances dangereuses prioritaires d'ici 2021. A ce titre, nous proposons un état des lieux des mesures de gestion des substances dangereuses dans le milieu aquatique (**paragraphe 1**) puis nous questionnons la prise en considération des résidus médicamenteux par ces mesures (**paragraphe2**). Nous étudions par ailleurs les mesures prises pour les résidus médicamenteux dans le milieu marin suite à la convention OSPAR (**paragraphe 3**).

Paragraphe 1 - La gestion juridique des substances dangereuses dans le milieu aquatique

Les polluants toxiques font l'objet d'une réglementation de classification et d'étiquetage depuis 1967. Neuf ans plus tard, la directive n° 76/464/CEE⁶⁵⁸ vient renforcer le

⁶⁵⁷ Voyer par exemple : E TRUILHE-MARENGO., *Droit de l'environnement de l'Union européenne*, Larcier, 2015. P. 262 et s.

⁶⁵⁸ Directive n° 76/464/CEE du 04/05/76 concernant la pollution causée par certaines substances dangereuses déversées dans le milieu aquatique de la Communauté. (JOCE n° L 129 du 18 mai 1976). Texte abrogé depuis le

dispositif des substances dangereuses en encadrant leurs déversements dans le milieu aquatique. Une ambition se dessine, réduction globale des rejets et identification des substances prioritaires à maîtriser⁶⁵⁹. Le principe décliné par cette directive ressemble remarquablement à celui d'aujourd'hui. Il détermine en effet différents objectifs en distinguant deux types de substances : celles considérées comme les substances les plus dangereuses en termes de toxicité, elles sont mentionnées dans une liste noire et doivent être éliminées et, celles moins nuisibles que les précédentes, constituant une liste grise et devant être réduites⁶⁶⁰.

En 2000, la directive-cadre 2000/60 sur l'eau reprend les principes de la directive 76/464/CEE⁶⁶¹ tout en ajoutant des Normes de Qualité Environnementale (NQE) explicitement précisées pour le milieu aquatique et de l'eau souterraine (directive fille)⁶⁶². Les objectifs à l'égard des substances dangereuses au titre du considérant 22 sont clairement affichées, « [...] la présente directive contribue à la réduction progressive des rejets de substances dangereuses dans l'eau ». S'agissant des modalités pour entreprendre cette démarche, le considérant 44 précise que « L'identification de substances dangereuses prioritaires devrait tenir compte du principe de précaution, en se fondant en particulier sur l'identification d'effets potentiellement négatifs découlant du produit et une évaluation scientifique du risque ». Le considérant 43 détaille quant à lui les modalités en énonçant qu'« [...] Il convient que le Parlement européen et le Conseil, sur proposition de la Commission, se mettent d'accord sur les substances envisagées pour une action prioritaire et les mesures spécifiques à prendre pour lutter contre la pollution de l'eau par ces substances, en tenant compte de toutes les sources de pollution importantes et en déterminant les niveaux et combinaisons rentables et proportionnés pour les contrôles ».

Ce dispositif de lutte contre la présence des substances dangereuses dans le milieu aquatique est instauré au titre de l'article 16 de la directive DCE. Il stipule que « le parlement européen et le conseil adoptent des mesures spécifiques contre la pollution de l'eau par certains polluants présentant un risque significatif pour ou via l'environnement aquatique ...les mesures visent ... pour les substances dangereuses prioritaires définies à l'article 2, point 30, à arrêter ou

22 décembre 2013 par [l'article 22 de la Directive n° 2000/60/CE du 23 octobre 2000](#) (JOCE n° L 327 du 22 décembre 2000).

⁶⁵⁹ P THIEFFRY (dir.), *Droit de l'environnement de l'Union européenne*, 2^{ème} édition, Bruylant, 2011. P. 323.

⁶⁶⁰ Voir par exemple : M PRIEUR., *Droit de l'environnement*, 7^{ème} édition, Dalloz, 2016. P. 707.

⁶⁶¹ Directive n° 76/464/CEE du 04/05/76 concernant la pollution causée par certaines substances dangereuses déversées dans le milieu aquatique de la Communauté (Abrogée). JOCE n° L 129 du 18 mai 1976.

⁶⁶² Voyez par exemple : P THIEFFRY (dir.), *Droit de l'environnement de l'Union européenne*, *op. cit.*, P. 324 et 325.

supprimer progressivement les rejets, les émissions et les pertes ». La commission se voit ainsi mandatée, dans un premier temps, de l'élaboration de la liste de substances prioritaires et, dans un second, de la mise en œuvre des mesures de contrôle devant réduire voire supprimer certaines substances dangereuses. Notons que cette liste de substances doit être revue régulièrement et que les propositions dûment répertoriées doivent être soumises au contrôle d'émissions de sources ponctuelles et aux normes de qualité environnementale⁶⁶³. Cette surveillance doit se faire dans les deux ans suivant l'inclusion de la substance concernée dans la liste de substance prioritaire.

Une liste des substances prioritaires a été définie par la décision 2455/2001/CE du 20 novembre 2001⁶⁶⁴. Elle recense les substances considérées comme particulièrement nocives pour l'environnement aquatique en raison de leur toxicité, de leur persistance et de leur potentiel de bioaccumulation (PBT). La décision 2455/2001 comprend 33 substances prioritaires (principalement des polluants organiques, mais aussi des métaux lourds et autres) pour lesquelles la Commission Européenne doit définir des normes de qualité environnementale, conformément à l'article 16, paragraphe 7 de la DCE. Les États membres sont alors tenus de prendre des mesures de réduction progressive de ces substances en dessous des normes de qualité définies. La directive 2006/11/CE⁶⁶⁵ définit ces mesures de contrôle des rejets et classe les substances dangereuses.

À cette période, les substances pharmaceutiques ne figuraient pas sur la liste des substances prioritaires, exception faite de quelques substances à large spectre d'application utilisées dans la recherche et/ou la fabrication de produits pharmaceutiques. Une seconde exception envisageait trois substances pharmaceutiques comme des substances potentiellement prioritaires, le *Carbamazepine*, le *Diclofénac* et l'*Iopamidol*. Un compromis entre le parlement européen et le conseil des ministres a toutefois rayé ces substances de la liste définitive des substances soumises aux normes de qualité environnementale⁶⁶⁶ (*cf.* la nouvelle directive

⁶⁶³ Le paragraphe 8 de l'article 16 de la DCE.

⁶⁶⁴ Décision no 2455/2001/ce du parlement européen et du conseil du 20 novembre 2001 établissant la liste des substances prioritaires dans le domaine de l'eau et modifiant la directive 2000/60/CE. Journal officiel des Communautés européennes du 15.12.2001. L 331.

⁶⁶⁵ Directive n° 2006/11/CE du 15/02/06 concernant la pollution causée par certaines substances dangereuses déversées dans le milieu aquatique de la Communauté.

⁶⁶⁶ E KAMPA., T DWORAK., C LAASER., R AND VIDAURRE., «European Regulation», in K. KUMMERER, M. HEMPEL (dir.), *green and sustainable pharmacy*, Springer, Verlag Berlin Heidelberg, 2010. P. 260.

2008/105)⁶⁶⁷. Leur introduction progressive dans la liste des substances à surveiller, au titre de ce dispositif, est mise en exergue dans le paragraphe suivant.

Paragraphe 2 - L'introduction de cinq substances pharmaceutiques sur la liste de vigilance au titre de la politique de surveillance de l'eau

En 2008, la directive 2008/105⁶⁶⁸ établit des normes de qualité environnementale en application des dispositions de l'article 16 de la directive-cadre sur l'eau. Il s'agit plus particulièrement de NQE pour les substances prioritaires et autres polluants permettant d'atteindre un bon état chimique des eaux de surface⁶⁶⁹.

Une proposition de modification des deux directives de 2000 et de 2008⁶⁷⁰ prévoit de compléter la liste des substances prioritaires en y ajoutant 15 nouvelles substances dont, pour la première fois, trois substances pharmaceutiques (*17-Alpha-éthinystradiol*, *17-Bêta-estradiol*, *Diclofénac*)⁶⁷¹. Fin novembre 2012, les eurodéputés approuvent l'inclusion des trois substances pharmaceutiques⁶⁷² précitées dans la liste, sur la base de preuves scientifiques attestant leur risque important pour la santé⁶⁷³. En 2013, la directive 2013/39⁶⁷⁴ modifie finalement les deux directives précédentes (directive-cadre et directive NQE). Une surveillance et des mesures appropriées luttant contre le risque causé par ces trois substances sont désormais actées. L'article 8 *quater* de la directive précise à ce propos la mise en œuvre, dans un délai de

⁶⁶⁷ Directive n° 2008/105/CE du 16/12/08 établissant des normes de qualité environnementale dans le domaine de l'eau, modifiant et abrogeant les directives du Conseil 82/176/CEE, 83/513/CEE, 84/156/CEE, 84/491/CEE, 86/280/CEE et modifiant la directive 2000/60/CE. JOUE n° L 348 du 24 décembre 2008.

⁶⁶⁸ La directive CE no 2008/105 du 16 décembre 2008, JOUE 24 décembre, no L 348, p. 84, connue par la directive « fille ».

⁶⁶⁹ P THIEFFRY (dir.), *Droit de l'environnement de l'Union européenne*, op. cit., P. 305 et 312. E TRUILHE-MARENGO., *Droit de l'environnement de l'Union européenne*, op. cit., P. 270.

⁶⁷⁰ La proposition a été déposée le 08/02/2012 et elle a été examinée par la commission des affaires européennes le 31/05/2012. La proposition a été consultée sur le site du sénat sur le lien suivant : SENAT, Proposition de directive du Parlement européen et du Conseil modifiant les directives 2000/60/CE et 2008/105/CE en ce qui concerne les substances prioritaires pour la politique dans le domaine de l'eau COM(2011) 876 final du 31/01/2012. Disponible sur le lien suivant : <http://www.senat.fr/ue/pac/E7069.html>

⁶⁷¹ Commission européenne, « Environnement et eau : proposition en vue de réduire les risques de pollution de l'eau », communiqué de presse sur le site : http://europa.eu/rapid/press-release_IP-12-88_fr.htm?locale=en, du 31 janvier 2012 .

⁶⁷² Rachida Boughriet, « Qualité des eaux : les eurodéputés ajoutent trois produits chimiques à la liste des substances prioritaires », publié sur le site : <http://www.actu-environnement.com>, publié le 29 novembre 2012.

⁶⁷³ Parlement européen, communiqué de presse - Environnement / Santé publique « Eaux de surface: de nouveaux produits chimiques contrôlés, trois substances pharmaceutiques sous surveillance », Séance plénière du 02-07-2013. Disponible sur le lien suivant :

http://www.europarl.europa.eu/pdfs/news/expert/infopress/20130701IPR14760/20130701IPR14760_fr.pdf

⁶⁷⁴ Directive n° 2013/39/UE du 12/08/13 modifiant les directives 2000/60/CE et 2008/105/CE en ce qui concerne les substances prioritaires pour la politique dans le domaine de l'eau. JOUE n° L 226 du 24 août 2013.

deux années, par la commission, d'une stratégie spécifique de lutte contre la pollution de l'eau par ces substances pharmaceutiques. La commission a donc pour obligation de proposer au plus tard le 14 septembre 2017 ses mesures⁶⁷⁵ qui seront appliquées, si nécessaire, au niveau de l'Union et/ou des Etats membres.

En 2015, une liste de vigilance de dix substances dangereuses a été établie par la Décision d'Exécution (DE) 2015/495 du 20/03/15⁶⁷⁶. Elle rassemble des substances censées générer un risque environnemental significatif mais dont les données de surveillance ont toujours été insuffisantes pour déterminer l'existence d'un risque réel⁶⁷⁷. Cette liste de vigilance est ainsi soumise à surveillance par les Etats de l'Union européenne et comprend *le diclofénac* (anti-inflammatoire non stéroïdien), le *17-alpha-éthinyloestradiol* (EE2) (oestrogène synthétique notamment utilisé dans des contraceptifs) et le *17-bêta-estradiol* (E2). Le considérant 5 de cette décision d'exécution considère que les trois substances pharmaceutiques doivent apparaître au titre de la première liste de vigilance pour laquelle la période de surveillance commence le 14 septembre 2015⁶⁷⁸. Notons que la liste de vigilance comporte également des antibiotiques macrolides (*érythromycine, clarithromycine, azithromycine*) considérés comme des substances à haut risque, des doutes subsistent quant à leur toxicité et l'interruption de leur utilisation⁶⁷⁹. S'agissant des délais, les Etats membres communiqueront les résultats à la Commission avant le 14 décembre 2016 ou 21 mois à compter de l'établissement de la liste de vigilance. Par ailleurs, la directive prévoit que, dans les deux années qui suivent son adoption, la Commission examinera ces substances en vue de leur éventuel classement comme substances prioritaires ou dangereuses prioritaires. La Commission devra alors proposer avant le 14 septembre 2017, des mesures afin de réduire les émissions dans le milieu aquatique⁶⁸⁰. Les substances pharmaceutiques inscrites actuellement dans la liste de vigilance pourront, en fonction des résultats de la surveillance et dans le cadre du calendrier de révision de la liste des substances prioritaires fixées par la DCE, être introduites dans la liste des substances prioritaires fixées dans l'annexe X de la directive 2000/60/CE.

⁶⁷⁵ Directive n° 2013/39/UE, *op. cit.*, Article 8 quater.

⁶⁷⁶ Décision d'exécution (UE) n° 2015/495 du 20/03/15 établissant une liste de vigilance relative aux substances soumises à surveillance à l'échelle de l'Union dans le domaine de la politique de l'eau en vertu de la directive 2008/105/CE du Parlement européen et du Conseil. JOUE n° L 78 du 24 mars 2015.

⁶⁷⁷ Décision d'exécution (UE) n° 2015/495 du 20/03/15, *op. cit.*, Considérant 3.

⁶⁷⁸ Directive n° 2013/39/UE, *op. cit.*, Article 8 ter

⁶⁷⁹ Considérant 7 de la Décision d'exécution (UE) n° 2015/495 du 20/03/15.

⁶⁸⁰ Directive n° 2013/39/UE, *op. cit.*, Article 8 quater..

La transposition de la nouvelle directive 2013/39 en droit français n'a été effective qu'en 2015 par l'arrêté du 7 août, modifiant l'arrêté du 25 janvier 2010⁶⁸¹ et établissant le programme de surveillance pour suivre l'état de la masse d'eau. Deux arrêtés importants s'inscrivent plus précisément dans le cadre des substances dangereuses, modifient les dispositions relatives aux méthodes d'évaluation et mettent à jour la liste des substances dangereuses au regard de la législation européenne. L'arrêté du 27 juillet 2015⁶⁸² transforme les règles d'évaluation des eaux et édicte une liste de nouveaux polluants chimiques. L'arrêté du 7 septembre 2015 modifie de son côté l'arrêté du 8 juillet 2010⁶⁸³ et établit, au titre de l'article R. 212-9 du code de l'environnement, une nouvelle annexe relative aux substances prioritaires dans le domaine de l'eau⁶⁸⁴.

Cette transposition de la législation européenne s'est vue considérée incomplète par la commission européenne. Le 20 novembre 2015, une lettre de mise en demeure réclame à la France de motiver le manquement à son obligation de transposition de la directive prévue avant le 14 septembre 2015⁶⁸⁵. Dans la mesure où l'administration française ne donne pas suite à la lettre dans un délai de six mois, la commission pourra alors saisir la Cour de Justice de l'Union européenne.

Plus récemment (le 20 janvier 2016), le ministère de l'écologie édicte une note technique de mise en œuvre de la liste de vigilance introduite dans la directive 2013/39/UE⁶⁸⁶. Elle met en exergue les modalités de mise en place des dispositions de la directive 2013/39/UE,

⁶⁸¹ Arrêté du 7 août 2015 modifiant l'arrêté du 25 janvier 2010 établissant le programme de surveillance de l'état des eaux en application de l'article R. 212-22 du code de l'environnement. JORF n°0198 du 28 août 2015 page 15119.

⁶⁸² Arrêté du 27 juillet 2015 modifiant l'arrêté du 25 janvier 2010 relatif aux méthodes et critères d'évaluation de l'état écologique, de l'état chimique et du potentiel écologique des eaux de surface pris en application des articles R. 212-10, R. 212-11 et R. 212-18 du code de l'environnement. JORF n°0198 du 28 août 2015 page 15032

⁶⁸³ Arrêté du 7 septembre 2015 modifiant l'arrêté du 8 juillet 2010 établissant la liste des substances prioritaires et fixant les modalités et délais de réduction progressive et d'élimination des déversements, écoulements, rejets directs ou indirects respectivement des substances prioritaires et des substances dangereuses visées à l'article R. 212-9 du code de l'environnement. JORF n°0225 du 29 septembre 2015 page 17346

⁶⁸⁴ En ce sens voir par exemple: Par P HILLI., « Substances prioritaires : la liste modifiée », *Bulletin du Droit de l'Environnement Industriel*, n°60, Actualités, gestion et police de l'eau, 2015. P 22.

⁶⁸⁵ Commission européenne - Fiche d'information Eau Procédures d'infraction du mois d'avril: principales décisions: la Commission demande à la FRANCE d'appliquer les règles de l'Union européenne en matière de pollution chimique des eaux. Bruxelles, le 28 avril 2016. Disponible sur le lien suivant : http://europa.eu/rapid/press-release_MEMO-16-1452_fr.htm?locale=FR

⁶⁸⁶ Ministère de l'écologie, du développement durable et de l'énergie ministère du logement, de l'égalité des territoires et de la ruralité, Note technique du 20 janvier 2016 relative à la mise en œuvre de la liste de vigilance introduite dans la directive 2013/39/UE du Parlement européen et du Conseil du 12 août 2013 modifiant les directives 2000/60/CE et 2008/105/CE en ce qui concerne les substances prioritaires pour la politique dans le domaine de l'eau . BO min. Écologie n° 2016/2, 10 février 2016. (10 pages). Document consultable sur le lien suivant :

http://www.bulletin-officiel.developpement-durable.gouv.fr/fiches/BO20162/met_20160002_0000_0014.pdf

au niveau français, pour le premier cycle de surveillance (2016-2017). La surveillance des substances de la liste de vigilance durera quatre années au maximum, poussant ainsi à la fréquence d'une mesure par an, au minimum⁶⁸⁷. La note précise également les 26 points d'eau de surface de la métropole à surveiller (Artois-Picardie, Seine-Normandie, Loire-Bretagne, Rhin-Meuse, Adour-Garonne). La sélection, réalisée avec l'appui du L'Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (INERIS), tient compte des habitudes d'usage des substances de la liste de vigilance sur les sites et rassemble 8 stations industrielles, 9 agricoles et 9 stations urbaines⁶⁸⁸.

Trois laboratoires ont quant à eux été chargés d'analyser les dix substances de vigilance. Le Laboratoire National de Métrologie et d'analyses (LNE) se charge des *17 bêta-Estradiol et Ethinyl estradiol*, le Bureau de Recherches Géologiques et Minières (BRGM) du *Diclofenac* et des antibiotiques macrolides (*érythromycine, clarithromycine, azithromycine*)⁶⁸⁹. Deux campagnes d'analyses ont été déployées, respectivement en mai et en octobre 2016⁶⁹⁰. En définitive, il n'existe présentement aucune contrainte de réduction des substances pharmaceutiques ou de conformité à des normes de qualité environnementale. Les Etats membres surveillent simplement la liste des substances pharmaceutiques citées au titre de la liste de vigilance et communiquent les données à la commission européenne.

La directive-cadre sur l'eau constitue un recueil général de l'action communautaire qui assure la coordination de toutes les législations concernant la gestion des substances dangereuses dans le milieu aquatique. La cohérence entre les directives et les programmes ainsi que la coordination entre les États membres et les conventions sont propulsées au cœur des réflexions. S'ajoute, *in fine*, à ce corpus général, d'autres politiques de gestion des substances dangereuses conformes aux principes établis par la DCE. C'est le cas par exemple du règlement

⁶⁸⁷ Ministère de l'écologie, du développement durable et de l'énergie ministère du logement, de l'égalité des territoires et de la ruralité, Note technique du 20 janvier 2016 relative à la mise en œuvre de la liste de vigilance introduite dans la directive 2013/39/UE du Parlement européen et du Conseil du 12 août 2013 modifiant les directives 2000/60/CE et 2008/105/CE en ce qui concerne les substances prioritaires pour la politique dans le domaine de l'eau, *op. cit.*, P. 2.

⁶⁸⁸ La liste des stations est disponible sur la note technique de ministère de l'écologie du 20 janvier 2016 en annexe II page 8 et 9.

⁶⁸⁹ Ministère de l'écologie, du développement durable et de l'énergie ministère du logement, de l'égalité des territoires et de la ruralité, Note technique du 20 janvier 2016 relative à la mise en œuvre de la liste de vigilance introduite dans la directive 2013/39/UE du Parlement européen et du Conseil du 12 août 2013 modifiant les directives 2000/60/CE et 2008/105/CE en ce qui concerne les substances prioritaires pour la politique dans le domaine de l'eau, *op. cit.*, P. 4.

⁶⁹⁰ AGENCE DE L'EAU LOIRE-BRETAGNE, *Directive cadre sur l'eau Evaluation de l'état des masses d'eau*, Note pour une approche de l'état chimique des eaux de surface continentale pour le bassin Loire-Bretagne, 18/11/2016. P. 6. Le document est consultable sur le site suivant : www.eau-loire-bretagne.fr

(CE) 1907/2006 sur le contrôle des substances chimiques (REACH)⁶⁹¹, de la directive 2008/56/CE du 17 juin 2008⁶⁹² concernant le milieu marin (dite la directive-cadre « stratégie marine »), etc.

Néanmoins, face à ces nombreuses réglementations régissant le problème des polluants chimiques, l'impact des résidus médicamenteux ne cesse de se propager dans tout l'écosystème. Une étude de ces réglementations s'impose et se doit que comprendre pourquoi elles ne font pas face à ce polluant émergent.

Paragraphe 3 - Des médicaments sur la liste de la stratégie des substances dangereuses en milieu marin

La directive « stratégie marine » s'inscrit dans le cadre juridique de gestion du milieu marin et se trouve en conformité avec les principes de la directive-cadre sur l'eau (DCE)⁶⁹³. La directive a plus particulièrement pour finalité d'instaurer des mesures menant à un bon état écologique des eaux marines⁶⁹⁴, au plus tard en 2020⁶⁹⁵. Cette stratégie implique la mer Méditerranée, la mer Baltique, la mer Noire et l'océan Atlantique du Nord-Est⁶⁹⁶ et se base sur la coordination entre Etats membres pour surveiller la qualité des eaux marines et évaluer les mesures engagées. La communauté européenne a ainsi élargi et approfondi son engagement actuel dans le domaine de la surveillance des substances dangereuses et de l'évaluation des eaux (également couverte par la convention OSPAR⁶⁹⁷). Notons que les méthodes d'évaluation et de surveillance des substances dangereuses par les activités OSPAR sont différentes de celles

⁶⁹¹ Le règlement REACH du parlement et du conseil CE n° 1907/2006 du 18 décembre 2006 est un ensemble de règles et de dispositions concernant la fabrication, la distribution et l'utilisation des produits chimiques en Europe, il traite les mesures à caractère administratif et non technique pour maîtriser les dangers générés du fait de la présence et de la manipulation des produits chimiques dans l'union européenne. Il faut noter ici que parmi les limites du règlement REACH est qu'il ne s'applique aux médicaments à usage humains et vétérinaires. V. N MARGOSSIAN, *Le règlement REACH : la réglementation européenne sur les produits chimiques*, Dunod, Paris, 2007. P 58. V. A LATTES, « Les risques chimiques et leur gestion », *Annales des Mines - Responsabilité et environnement*, n° 57, 2010. P. 56 et 57.

⁶⁹² Directive n° 2008/56/CE du 17/06/08 établissant un cadre d'action communautaire dans le domaine de la politique pour le milieu marin (directive-cadre « stratégie pour le milieu marin »). JOUE n° L 164 du 25 juin 2008.

⁶⁹³ P THIEFFRY (dir.), *Droit de l'environnement de l'Union européenne*, op. cit., P. 213 et s. Voyez également : E TRUILHE-MARENGO., *Droit de l'environnement de l'Union européenne*, op. cit., P. 274.

⁶⁹⁴ E TRUILHE-MARENGO., *Droit de l'environnement de l'Union européenne*, op. cit., P. 275.

⁶⁹⁵ Art 1 de la directive n° 2008/56/CE du 17/06/08.

⁶⁹⁶ Art 4. 1 de la directive n° 2008/56/CE du 17/06/08.

⁶⁹⁷ OSPAR COMMISSION, *Synergies in Assessment and Monitoring between OSPAR and the European Union - Analysis of synergies in assessment and monitoring of hazardous substances, eutrophication, radioactive substances and offshore industry in the North-East Atlantic*. 2005. P. 6

établies par la communauté européenne, ce qui constitue un point positif de complémentarité entre les travaux des deux instances⁶⁹⁸.

Dans le cadre de notre étude, nous attachons une attention particulière à la stratégie dite « substances dangereuses » érigée suite à la convention OSPAR du 24 juillet 1998. Elle s'intéresse à la prévention de la pollution des zones maritimes « OSPAR » pour réduire et limiter les rejets des substances dangereuses sur l'horizon 2020. Une coopération et une coordination se créent finalement entre la commission européenne et les Etats adhérents à cette convention. Selon Y. AUFFRET, OSPAR est l'une des principales sources d'inspiration réglementaires de la communauté puis de l'union européenne. L'auteur ajoute que la plupart des représentants des parties adhérentes à OSPAR sont ceux qui veillent au suivi de l'application des principes de la directive-cadre sur l'eau⁶⁹⁹.

Dans le cadre de la stratégie « substances dangereuses », OSPAR s'attèle à approcher l'objectif de cessation des rejets, émissions et pertes de substances dangereuses d'ici 2020. Ainsi, il libelle en 2002 des orientations sur le rôle de l'évaluation des risques en milieu marin⁷⁰⁰. Grâce à ce premier travail, l'urgence de prendre des mesures fondées en particulier sur les rapports PEC/PNEC et les propriétés PBT des produits chimiques est déclarée. Le pays pilote chargé de la substance en question rédigera un document de fond et portera un jugement sur la base des valeurs de déclenchement (ratio de PEC/PNEC de 1)⁷⁰¹. Ici, il faut distinguer trois résultats. Lorsque les valeurs de déclenchement sont supérieures à 1, le pays pilote dresse les mesures à prendre seulement sur le court terme. La valeur restant inférieure à 1, il se limite à inciter les industriels à prendre les mesures adéquates et surveille les efforts déployés. Enfin, dans le cas où les valeurs de déclenchement se situant entre 0,01 et 1, le document de fond détermine les mesures potentielles permettant d'atteindre l'objectif de cessation fixé pour 2020 et propose un ensemble de recommandations⁷⁰². La liste des substances prioritaires dont il est question ici n'intègre pas l'autre groupe de substances considérées comme potentiellement

⁶⁹⁸ OSPAR COMMISSION, *Synergies in Assessment and Monitoring between OSPAR and the European Union - Analysis of synergies in assessment and monitoring of hazardous substances, eutrophication, radioactive substances and offshore industry in the North-East Atlantic*. 2005. P. 6.

⁶⁹⁹ AUFFRET Y., «la directive stratégie pour le milieu marin : contenue et portée dans le contexte de la mise en œuvre de la politique maritime de l'Union Européenne », *Revue Européenne de Droit de l'Environnement*, Volume 13, n° 2, 2009. (PP. 171-184). P. 180.

⁷⁰⁰ COMMISSION OSPAR, *Indications relatives au rôle des évaluations des risques pour le milieu marin dans le cadre de la Stratégie OSPAR visant les substances dangereuses*, AMSTERDAM : 24-28 JUIN 2002. (Numéro de référence : 2002-19). (Document de 3 pages).

⁷⁰¹ *Ibid.*

⁷⁰² *Ibid.*, P.3.

préoccupantes. Elles feront malgré tout l'objet d'une évaluation des risques pour le milieu marin qui se délimitera à la détermination des mesures à prendre en priorité⁷⁰³.

La commission de Paris a souhaité mettre fin à cette procédure qui risquait de faire double emploi avec les nouveaux travaux préparatoires du règlement REACH sur les substances dangereuses. Néanmoins, la liste établie par OSPAR a été maintenue tout en laissant la possibilité d'y inscrire des substances qui ne sont pas abordées au niveau communautaire⁷⁰⁴. La liste des produits chimiques prioritaires OSPAR, pourrait ainsi constituer, à l'avenir, une base de données supplémentaire pour réglementer les sources de pollution au niveau des bassins hydrographiques.

Depuis 2004, OSPAR a interrompu ses travaux autour des produits chimiques prioritaires⁷⁰⁵ pour se concentrer sur le tri des substances potentiellement préoccupantes, non couvertes par la législation de l'Union européenne. Ainsi, en 2010, après un bilan de santé, OSPAR s'est fixé de nouveaux objectifs à suivre jusqu'en 2020 émanant de recueils de données régionales concernant les sources principales de rejets (quantification des rejets et voies de pénétration des substances de la liste des produits chimiques prioritaires OSPAR)⁷⁰⁶. Le projet prévoit en sus d'évaluer l'ampleur de la contamination par les substances dangereuses balisées par le programme conjoint d'évaluation et de surveillance ainsi que leurs effets dans la zone maritime OSPAR, en tenant compte des impacts supplémentaires liés au changement climatique⁷⁰⁷. Il s'autorise, pour finir, la mise en œuvre d'actions contre les substances engendrant des troubles endocriniens, si cela n'est pas totalement abordé par l'union européenne et les autres organisations.

La liste OSPAR « des produits chimiques prioritaires », la liste « des substances potentiellement préoccupantes » ainsi que l'option de travaux sur des substances dangereuses spécifiques non-couvertes dans le cadre des travaux de l'UE sont donc maintenues⁷⁰⁸. S'agissant toutefois des substances pharmaceutiques, l'arbitrage reste une nouvelle fois

⁷⁰³ COMMISSION OSPAR, *Indications relatives au rôle des évaluations des risques pour le milieu marin dans le cadre de la Stratégie OSPAR visant les substances dangereuses*, op. cit., P.3.

⁷⁰⁴ Le lamy environnement- eaux 516-31. Stratégie relative aux substances dangereuses.

⁷⁰⁵ Commission OSPAR, bilan de santé 2010. Consulté sur le lien suivant en date 31/12/2016 : http://qsr2010.ospar.org/fr/ch05_02.html

⁷⁰⁶ COMMISSION OSPAR, *Stratégie pour le milieu marin de l'Atlantique du Nord-est « Stratégie de la Commission OSPAR pour la protection du milieu marin de l'Atlantique du Nord-est 2010–2020 »*. (Accord OSPAR 2010-3) (31 pages). P. 18.

⁷⁰⁷ *Ibid.*, P. 18.

⁷⁰⁸ *Ibid.*, P. 18.

particulier ; OSPAR en avait identifié plusieurs nocives pour le milieu marin⁷⁰⁹. La majorité de ces substances se classent parmi le groupe « des substances potentiellement préoccupantes », une seule qualifiée de « substance dangereuse » doit faire l'objet de mesures prioritaires, le *Clotrimazole*⁷¹⁰. Inscrite en 2002 par OSPAR dans cette catégorie, la substance fait l'objet de mesures prioritaires et s'accompagne depuis 2013 d'un document de fond piloté par la France⁷¹¹ ; document concluant à des rapports PEC/PNEC tous inférieurs à 1⁷¹² et à une présence de ce médicament dans l'environnement liée à son mode d'élimination. Pour l'heure, il n'existe donc pas de risques pour le milieu marin, l'industrie productrice du *Clotrimazole* (BAYER) doit toutefois inciter les consommateurs à ne pas jeter les médicaments non-utilisés et à le rapporter à la pharmacie⁷¹³. L'état des connaissances actuelles ne tend pas à la réduction de la présence du *Clotrimazole* dans le milieu marin. Les parties contractantes sont ainsi seulement invitées à transmettre de nouveaux éléments sur l'exposition, les rejets, les émissions et les pertes, qui permettraient d'affiner les ratios PEC/PNEC et de réévaluer les risques de cette substance⁷¹⁴. Notons pour finir qu'une autre substance pharmaceutique considérée comme dangereuse, la *Diosgénine*⁷¹⁵, n'a pas fait l'objet d'un document de fond car sa fabrication et son utilisation ne pas sont autorisées dans les États membres de la convention de Paris.

S'agissant du *Clotrimazole*, il a été inscrit en 2002 par OSPAR parmi « les substances dangereuses » devant faire l'objet de mesures prioritaires et puis en 2013 il a fait l'objet d'un document de fond piloté par la France⁷¹⁶. Celui-ci conclut que les rapports PEC / PNEC estimés pour le *Clotrimazole* pour le milieu marin sont tous inférieurs à 1⁷¹⁷. Il indique que, pour l'heure, il n'existe pas de risques pour le milieu marin du fait de l'utilisation de ce médicament, il précise également que la source de présence de ce médicament dans l'environnement est liée à son mode d'élimination. Il a été donc recommandé à l'industrie (BAYER) productrice du

⁷⁰⁹ C ALZIEU, L-A ROMANA., « Les médicaments : nouveaux contaminants de l'environnement marin ? » *Revue Environnement, Risques & Santé*, Volume 5, numéro 4, Juillet-Août 2006. P. 320 et s.

⁷¹⁰ COMMISSION OSPAR, *Liste OSPAR de produits chimiques devant faire l'objet de mesures prioritaires* (mise à jour 2013). (Numéro de référence : 2004-12).

⁷¹¹ Pour plus de détail sur l'étude du Clotrimazole voir : COMMISSION OSPAR, DALLET M., *Background Document on Clotrimazole*, France, 2013. Disponible sur le lien suivant : <http://www.ospar.org/documents?v=7317>

⁷¹² COMMISSION OSPAR, DALLET M., *Background Document on Clotrimazole*, France, 2013. Disponible sur le lien suivant : <http://www.ospar.org/documents?v=7317> P. 33.

⁷¹³ *Ibid.*, P. 34.

⁷¹⁴ *Ibid.*, P. 34. et 5.

⁷¹⁵ M MARCHAND., C TISSIER., C TIXIER., J TRONCZYNSKI., *Les contaminants chimiques dans la Directive Cadre sur l'Eau*, Département "Polluants Chimiques" Centre Ifremer de Nantes, Septembre 2004. P. 10.

⁷¹⁶ Pour plus de détail sur l'étude du Clotrimazole voir : COMMISSION OSPAR, DALLET M., *Background Document on Clotrimazole*, *op. cit.*

⁷¹⁷ COMMISSION OSPAR, DALLET M., *Background Document on Clotrimazole*, *op. cit.*, P. 33.

Clotrimazole, d'inclure sur la notice une information pour inciter les consommateurs à ne pas jeter les médicaments non-utilisés et de le rapporter à la pharmacie⁷¹⁸.

Cela met en évidence la prise en compte des risques relatifs aux substances pharmaceutiques, non seulement en eau douce mais également dans les eaux marines, cela semble indispensable et s'ajoute à la problématique engendrée par les médicaments vétérinaires utilisés en aquaculture. Présentement, l'évaluation des risques élaborée par l'EMEA occulte les « nouvelles » substances pharmaceutiques pourtant classées parmi les 400 « substances potentiellement préoccupantes » pour le milieu marin⁷¹⁹. Cette liste révisée pour la dernière fois en 2015⁷²⁰ envisage l'évolution et le développement des connaissances sur la toxicité, la bioaccumulation, la persistance ou encore d'autres éléments servant de preuves. En conséquence, certaines substances présentes sur la liste peuvent être exclues⁷²¹ quand d'autres seront incluses⁷²².

OSPAR distingue quatre sections au sein de la liste des « substances potentiellement préoccupantes ». La section (A) détaille les substances potentiellement préoccupantes, les connaissances sont insuffisantes et suscitent des recherches supplémentaires. La section (B) comprend des substances préoccupantes déjà considérées par la communauté européenne ou autres instances internationales. La section (C) rassemble les substances préoccupantes mais dont la présence est pauvre sur le bassin versant d'OSPAR. La dernière section (D) énumère les substances préoccupantes ne semblant pas être des « substances dangereuses » au sens de la stratégie sur les substances dangereuses, mais dont les éléments de preuve ne sont pas concluants⁷²³.

⁷¹⁸ COMMISSION OSPAR, DALLET M., *Background Document on Clotrimazole*, *op. cit.*, P. 34.

⁷¹⁹ Les critères P, B et T utilisés pour la sélection des Substances potentiellement préoccupantes sont décrits dans OSPAR ACCORD, *Cut-Off Values for the Selection Criteria of the OSPAR Dynamic Selection and Prioritization Mechanism for Hazardous Substances*, Malahide (Ireland), Reference Number: 2005-9, 27 June – 1 July 2005. (Document de 3 pages).

⁷²⁰ Cette information a été récupérée sur le site officiel de OSPAR sur le lien suivant : <http://www.ospar.org/work-areas/hasec/chemicals/possible-concern> (site consulté le 07/01/2017)

⁷²¹ La dernière liste des substances exclues de la liste des substances potentiellement préoccupantes a été en 2014 une seule substance médicamenteuse hormone (*testosterone-enantate*) a été retirée de la liste. Pour consulter cette liste voir : COMMISSION OSPAR, *Deselection of Substances from the OSPAR List of Substances of Possible Concern and the OSPAR List of Chemicals for Priority Action*, (Reference number: 2004-13). C'est un document de 7pages). P. 3.

⁷²² <http://www.ospar.org/work-areas/hasec/chemicals/possible-concern>

⁷²³ Informations sur le site web officiel OSPAR : <http://www.ospar.org/work-areas/hasec/chemicals/possible-concern/list> (consulté le 07/01/2017).

Produits pharmaceutiques/médicaments	Synonyme / CAS	Fonction	Avis OSPAR
benzenepropanamine, N-méthyl-.gamma.-[4-(trifluorométhyl)phenoxy]-,	Fluoxetine-hydrochloride- (INN) 50533	Médicament antidépresseur	La section D
Chlorpromazine	Chlorpromazine, Aminazin, Amplicitil, Fenactil, Fraction ab, Hibernol, Largactil, Phenactyl, Prazil, Promazil, Skf-2601, Thorazine, Wintermin 50533	Médicament antipsychotique	La section A
1,4-Pentanediamine, N(4)-(7-chloro-4-quinolinyl)-N(1),N(1)-diéthyl-, phosphate	Chloroquine bis(phosphate) 50635	Médicament Antipaludéens	La section A
1,4-Pentanediamine, N4-(7-chloro-4-quinolinyl)-N1,N1-diéthyl-	Chloroquine 54057		La section A
10H-Phénothiazine, 2-chloro-10-[3-(4-méthyl-1-pipérazinyl)propyl]-	Prochlorperazine, Compazine, Nipodal, Novamin, 6140 rp, Stemetil, Tementil, Meterazine, Cotrazine, Ultrazine 58388	Médicament Tranquillisant, antiémétique, antipsychotique	La section A Il n'est pas facilement biodégradable et Potentiel élevé de bioaccumulation
1-Piperazineéthanol, 4-[3-[2-(trifluorométhyl)-	Anatensol, Dapotum, Elinol, Fluofenazine, Lyogen, Modécate,	Médicament Antipsychotique	La section A Il n'est pas facilement

10Hphénothiazine-10-yl]propyl]-	Moditen, Omca, Pacinol, Permitil, Prolixine, Sevinol, Triflumenthazine, Yespazine 69238		biodégradable et Potentiel élevé de bioaccumulation
1-Pipérazineéthanol, 4-[3-[2-(trifluorométhyl)-10Hphénothiazine-10-yl]propyl]-, dihydrochlorure	Fuphenazine hydrochloride, A 4077, Anatensol, Fluenazine, Liogen, Lyorodin, Mirenil, Moditen, Omca, Prolixine, Squibb 4918 Cas : 146565	Médicament Neuroleptiques	La section A Il n'est pas facilement biodégradable et Potentiel élevé de bioaccumulation
10H-phénothiazine, 10-[3-(4-méthyl-1-pipérazinyl)propyl]-2-(trifluorométhyl)-, dihydrochlorure	Trifluperazine dihydrochloride, Eskazine, Skf 5019, Fluoperazine, Stelazine, Jatroneural, Terfluzine, Triftazin, Trytazine Cas : 440175	Médicament	La section A Il n'est pas facilement biodégradable et Potentiel élevé de bioaccumulation
4'-fluoro-4-[4-hydroxy-4-(3-trifluorométhylphenyl)piperidino]butyroph	Trifluperidol Cas : 749133	Médicament	L section A Très toxique (01-1 mg / l) Il n'est pas facilement biodégradable et Potentiel élevé de bioaccumulation
10(9H)-acridinepropanamine, N,N,9,9-tétraméthyl-, [R-	Dimetacrine; Dimethacin	Médicament	Section A

(R*,R*)]-2,3-dihydroxybutanedioate (1:1)			
1H-imidazole, 1-[2-(2,4-dichlorophényl)-2-[(2,4-dichlorophényl)méthoxy]éthyl]-, mononitrate	Miconazole	Médicament pour traitement des mycoses	La section B
benzene, 1-chloro-2-[2,2-dichloro-1-(4-chlorophényl)éthyl]-	Mitotane 53190	Médicament anticancéreux	La section A
1-Butanone, 4-[4-(2,3-dihydro-2-thioxo-1	Timiperone	Médicament antifongique	La section A
Benzamide, N-[5-chloro-4-[(4-chlorophényl)cyanométhyl]-2- méthylphényl]-2-hydroxy-3,5-diiodo-	Closantel	Médicament vétérinaire	La section B
4H-Imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazépine, 8-chloro-6-(2-fluorophényl)-1-méthyl-	Midazolam	Anesthésie	Section A
1-octanesulfonamide, N-éthyl-1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-heptadécafluoro-N-[2-(phosphonooxy)éthyl]-, sel de diammonium	diammonium N-éthylheptadécafluoro-N-[2-(phosphonooxy)éthyl] octanesulphonamide	Médicament	Section A
17alpha-ethynyl-1,3,5[10]-estratriene-3,17beta-diol 3-methyl ether	Mestranol 72333	Hormones	Section A perturbateurs endocriniens potentiels

17-Ethynylestradiol	57636	Hormones	Section A perturbateurs endocriniens potentiels
Oestradiol	Estradiol,beta 50282	Hormones, il peut constituer un contraceptif	Section A Enregistré dans REACH
Oestrone	Estrone 53167	Hormones estrogène	Section A Enregistré dans REACH
Diosgénine		Hormones	Section C
Pregn-4-ène-3,20-dione, 17- [(1-oxohexyl)oxy]-	hydroxyprogesterone caproate 630568	Hormones	Section A

**Tableau 9- Etat des lieux de la liste des substances potentiellement préoccupantes
OSPAR**

Force est de constater que la majorité des substances médicamenteuses figurent dans la section (A) des substances potentiellement préoccupantes. Le chemin menant à un instrument juridique propre aux résidus médicamenteux est encore à tracer. Le développement de recherches plus poussées sur les substances médicamenteuses corrobore malgré cela la prise de conscience des instances et constitue un pas en avant pour mettre fin à l’appréhension limitée des résidus médicamenteux dans la réglementation des substances dangereuses.

Section 2 - La difficile gestion des résidus médicamenteux par la réglementation des substances dangereuses dans l'alimentation

L'utilisation intensive des médicaments dans les activités d'élevage (animaux, l'apiculture, l'aquaculture, etc.) contribue à la pollution environnementale et à la contamination des denrées destinées à la consommation humaine. Si bien que cette situation, connue depuis plus de quarante ans, se voit érigée au rang de problème d'hygiène publique. Gaspar et Viala (1979) expliquent que « *les résidus de médicaments dans les produits d'origine animales sont en quantité trop faible pour provoquer des effets toxiques aigus chez les consommateurs. En effet, le danger peut résulter de l'absorption de quantités répétées, susceptibles d'entraîner l'apparition d'effets nocifs à long terme. Cette conception permet de distinguer deux types de médicaments vétérinaires : 1) les médicaments à usage occasionnel, destinés à être administrés à un animal ou à un petit nombre d'animaux. Le danger qu'ils font courir aux consommateurs est faible ; 2) les médicaments administrés aux animaux régulièrement et / ou à grande échelle, désignés sous le nom de médicaments de masse. Ils posent un problème d'hygiène publique* »⁷²⁴.

Face à cette situation, il a été jugé nécessaire d'encadrer l'utilisation des médicaments vétérinaires pour gérer les risques sanitaires environnementaux. Ils ont dès lors été contraints à la fixation de limites maximales de résidus (**paragraphe 1**). L'application de cette réglementation s'est toutefois retrouvée confrontée à des difficultés d'ordre économique rendant difficile sa conciliation avec l'aspect sanitaire et écologique (**paragraphe 2**).

Paragraphe 1 - L'évolution juridique de la gestion des résidus médicamenteux issus de l'élevage

La détection des résidus médicamenteux dans l'alimentation d'origine animale remonte aux années 60, date à laquelle des mesures contraignantes établissent une certaine maîtrise des risques (**A**). Quarante ans plus tard, un dispositif de fixation des limites des résidus médicamenteux est officiellement instauré au niveau européen (**B**). Cependant, les objectifs de ce dispositif ont été freinés par des intérêts d'ordre économique (**C**) et ce n'est qu'aujourd'hui, dans une optique de conciliation entre enjeux économiques et écologiques que les limites maximales de résidus médicamenteux ont été assouplies (**D**).

⁷²⁴ C GASPAR, G VIALA, *Résidus et temps d'attente*. L'information pharmaceutique, reliure, 1990. P. 575.

A. L'affirmation des risques sanitaires des aliments d'origine animale

La contamination des denrées alimentaires par les résidus médicamenteux fut très limitée jusqu'à la moitié des années 1960, leur contrôle prônait alors le concept du « zéro résidu dans les denrées alimentaires »⁷²⁵. Le développement de la technologie analytique rend obsolète le concept⁷²⁶ et améliore considérablement les seuils de détection des résidus médicamenteux, la quantification étant de plus en plus faible, de l'ordre de 1 ng/kg aujourd'hui contre 1 mg/kg dans les années 1960⁷²⁷.

Depuis le milieu des années 60, une approche détermine les limites acceptables de substances dangereuses dans les aliments d'origine animale⁷²⁸ et fournit aux autorités nationales des États membres les moyens d'exiger un certain niveau de sécurité pour les médicaments vétérinaires destinés aux animaux producteurs de denrées alimentaires. La démarche globale garantit ainsi l'innocuité des aliments dérivés des animaux traités pour la consommation humaine⁷²⁹. Parmi les premières dispositions, affirmant l'existence d'un risque sanitaire rattaché à des aliments d'origine animale contaminés par les résidus médicamenteux vétérinaires, figurent les directives 81/851/CEE⁷³⁰ et 81/852/CEE⁷³¹. A cette période, les avancées scientifiques⁷³² détectent les résidus de médicaments vétérinaires dans l'alimentation et alertent quant aux risques que pourraient engendrer ce type de résidus. Par la suite, le législateur communautaire prend des mesures contraignantes au titre des deux directives

⁷²⁵ Voir par exemple : S GHADIR., *La sécurité alimentaire des résidus de médicaments vétérinaires en France et en Europe*, op. cit., P. 18.

⁷²⁶ A. G. RICO., A. V. BURGAT- SACAZE., « Médicaments vétérinaires et sécurité alimentaire Approche toxicologique », *Revue scientifique et technique*, n° 3(4), 1984. P. 858. Document consultable sur le lien suivant : <http://www.oie.int/doc/ged/D7452.PDF>

⁷²⁷ M-F GUILLEMER., « Douleur chez l'animal, point de vue de l'agence nationale du médicament vétérinaire », *Bulletin de l'Académie vétérinaire France*, Tome 164 - N°2, 2011. P.165.

⁷²⁸ E ETCHELAR., « Expertise scientifique et normalisation le cas du codex alimentarius », dans E BROSSET., E TRUILHE-MARENGO (dir.), *Les enjeux de la normalisation technique internationale entre environnement santé et commerce international*, la documentation Française, 2006. P. 159 et s.

⁷²⁹ Rapport de la commission au parlement européen et au conseil sur le fonctionnement du règlement (CE) n° 470/2009 du Parlement européen et du Conseil du 6 mai 2009 établissant des procédures communautaires pour la fixation des limites de résidus des substances pharmacologiquement actives dans les aliments d'origine animale, abrogeant le règlement (CEE) n° 2377/90 et modifiant la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil et le règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil. Bruxelles le 16.2.2015, COM(2015) 56 final. P. 2.

Le rapport est disponible sur le lien suivant : http://ec.europa.eu/health/files/mrl/pdf/com_2015_56_fr.pdf

⁷³⁰ Directive 81/851/CEE du Conseil, du 28 septembre 1981, concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux médicaments vétérinaires.

⁷³¹ Directive 81/852/CEE du Conseil, du 28 septembre 1981, relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments vétérinaires.

⁷³² La détection des résidus médicamenteux infimes par exemple par la Chromatographie Liquide Haute Performance.

précitées qui interdisaient notamment la présence de résidus médicamenteux dans les aliments obtenus à partir d'animaux traités. Il appartient ensuite au fabricant du médicament vétérinaire d'effectuer des essais et des études protocolaires sur les médicaments dont l'élimination est lente ou partielle. L'objectif était de jauger la persistance ou l'existence de ces résidus dans les denrées alimentaires, d'en identifier les conditions et le délai d'élimination. L'indication d'un délai suffisant et conforme aux essais constituait l'une des conditions d'obtention de l'AMM du médicament vétérinaire⁷³³.

B. Une mobilisation officielle au niveau européen

Ces dispositions régissant les résidus de médicaments issus de l'élevage ont été harmonisées au niveau européen en 1990 pour déjouer les entraves à la libre circulation des denrées alimentaires d'origine animale. Le règlement 2377/90/CE⁷³⁴ est adopté avant d'être suivi par deux règlements en 2009, le règlement 470-2009 du 6 mai 2009 relatif à la procédure applicable et le règlement 37-2010⁷³⁵ du 22 décembre 2009 relatif à la classification des substances.

Etablir ces limites maximales de résidus crée un mécanisme d'équilibre entre la protection des consommateurs, la santé et le bien-être animal⁷³⁶, tout en respectant les exigences concernant la commercialisation des denrées alimentaires au niveau de l'Union européenne⁷³⁷. Par cette nouvelle procédure commune, le traitement des animaux destinés à l'alimentation se subordonne à l'absence de risque toxicologique pour les consommateurs, garantie par la détermination de **Limites Maximales en Résidus** médicamenteux (LMR) et les temps d'attente. Au sens de l'article premier du règlement, les résidus médicamenteux visés se rassemblent autour de substances « pharmacologiquement actives » dans les denrées alimentaires obtenues à partir d'animaux traités. Au titre de ces dispositions, il est ensuite obligatoire de définir la limite maximale de ces médicaments entendue comme « *la teneur*

⁷³³ Art 4 et 5 de la directive 81/851/CEE, *op. cit.*

⁷³⁴ Règlement CEE n° 2377/90 du conseil du 26 juin 1990 établissant une procédure communautaire pour la fixation des limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale. JO L 224 du 18.8.1990, p. 1. Actuellement modifié.

⁷³⁵ Règlement (UE) n° 37/2010 de la commission du 22 décembre 2009 relatif aux substances pharmacologiquement actives et à leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus dans les aliments d'origine animale. JOUE du 20/01/2010.

⁷³⁶ Une intéressante étude sur les définitions multiples du bien-être animal V : S DESMOULIN CANSELIER., « Le bien-être animal : Apparences trompeuses et opportunités, dans M TORRE- SCHAUB(dir.), *Le bien-être et le droit*, Publication de la Sorbonne, 2016. P. 135 et s.

⁷³⁷ M-F GUILLEMER., « Douleur chez l'animal, point de vue de l'agence nationale du médicament vétérinaire », *op. cit.*, P.165.

maximale des résidus, résultant de l'utilisation d'un médicament vétérinaire (exprimé en mg/Kg ou ug/Kg sur la base du poids frais), que la commission peut accepter comme légalement autorisé ou qui est reconnu comme acceptable dans ou sur des denrées alimentaires »⁷³⁸. Le renseignement de cette information constitue par là même une des conditions de demande de l'AMM de médicaments.

Il convient de préciser que les substances « pharmacologiquement actives », utilisées dans les médicaments vétérinaires, s'échelonnent selon quatre types listés en annexe du règlement 2377/90. L'annexe 1 définit le premier type de substances dont les LMR ont été fixées, soit environ 130 substances actives inscrites à ce jour dont les antibiotiques, les tranquillisants et les anti-inflammatoires (la plupart des médicaments couramment utilisés en élevage). La deuxième liste citée en annexe 2 mobilise des substances pour lesquelles il n'est pas nécessaire de fixer des LMR. L'annexe 3 comprend quant à elle la liste des substances pour lesquelles des LMR provisoires sont assignées⁷³⁹. La dernière liste mentionne les substances interdites en élevage pour lesquelles il n'est pas possible de fixer une LMR. Ces limites maximales de résidus servent de valeurs de référence pour la détermination du **temps d'attente** ; il correspond « *au délai entre la dernière administration de la spécialité à des animaux sous les conditions normales d'emploi et la production de denrées alimentaires issues de ces animaux, afin de garantir que ces denrées ne contiennent pas de résidus en quantités supérieures aux LMR* ». Il s'agit donc d'un délai minimum à observer entre la dernière administration du médicament vétérinaire et l'abattage de l'animal qui garantit des teneurs de résidus dans l'aliment inférieures aux limites maximales du résidu médicamenteux. Pour un produit donné, le temps d'attente est calculé en prenant en considération le métabolisme de l'animal et donc ses capacités d'absorption, de diffusion, de dégradation et d'élimination⁷⁴⁰. Cette réglementation très stricte avalise l'affrontement entre politique de sécurité sanitaire et enjeux économiques du marché des médicaments.

⁷³⁸ Art 1,1, b, al.1 du Règlement (UE) n° 37/2010, *op. cit.*

⁷³⁹ Des études complémentaires devront être réalisées avant la fixation d'une LMR finale et éventuellement l'inscription en annexe 1.

⁷⁴⁰ Voir par exemple : A. QUILLET, *Le médicament vétérinaire : aspect réglementaire et utilisation des antibiotiques chez l'animal*, thèse pour l'obtention de grade de docteur en pharmacie, université Paris Descartes, faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, 2015. P. 77.

C. Une évolution freinée par des enjeux économiques

L'évolution de la réglementation communautaire régissant la présence des résidus médicamenteux dans l'alimentation d'origine animale a été freinée par certaines conséquences issues de son application. Les intérêts économiques de l'industrie pharmaceutique en sont altérés (1) et un appauvrissement thérapeutique se ressent (2).

1. Une réglementation entravant l'activité économique de l'industrie

Pour rappel, l'évaluation des risques générés par des résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale s'effectue au titre de l'étude menée lors de la demande de mise sur le marché du médicament. Dans le cadre de cette demande, l'industriel doit démontrer la qualité, l'efficacité et l'innocuité du médicament vétérinaire, preuves scientifiques à l'appui. Mais la réalité est tout autre ; ces garanties ne peuvent être apportées que par la réalisation d'études scientifiques complexes réalisées au prix d'investissements financiers très lourds. Par exemple, le syndicat de l'industrie du médicament vétérinaire a révélé, en 1996, que l'étude de l'innocuité du médicament pour l'animal, l'homme et l'environnement représentait entre 15 et 100 millions de francs⁷⁴¹. Sur le plan économique, l'évaluation du risque et la fixation de limites maximales des résidus vétérinaires dans l'alimentation engendrent donc des coûts importants pour l'activité de l'industrie vétérinaire.

2. Une réglementation créant un appauvrissement thérapeutique

Les coûts économiques évoqués ci-avant justifient le comportement stratégique des industriels visant à ne réaliser des études que pour les médicaments à large usage dont la rentabilité était prévisible. En conséquence, l'aquaculture, petit marché au chiffre d'affaires modeste, se heurte à la limitation de son budget et à la conformité nécessaire avec la réglementation des LMR et se voit dans l'obligation de réduire son arsenal thérapeutique aquacole⁷⁴².

⁷⁴¹ Fédération européenne de la santé animale, l'enregistrement des produits vétérinaires, Dossier 12, Bruxelles, janvier 1996. P 3.

⁷⁴² E CADEAU., « L'application du droit des médicaments vétérinaires au secteur aquacole : une logique sanitaire à l'épreuve d'un micro-marché », dans PETIT J (dir.), *Environnement et aquaculture, tome II aspect juridique et réglementaire*, INRA Paris, 2000. P. 222.

Cette réglementation soumet l'impératif de la sécurité sanitaire à des exigences d'ordre économique. Face à ce dilemme, le législateur a cherché à concilier la logique de sécurité sanitaire avec les enjeux économiques des industriels du médicament vétérinaire.

D. L'assouplissement des exigences relatives aux LMR

1. Le principe d'extrapolation des LMR

L'urgence de concilier enjeux sanitaires et économiques couplée à un ensemble de propositions émanant des professionnels vétérinaires (sous l'égide des Etats membres) pour remédier aux dysfonctionnements a contraint l'Union européenne à opter pour une stratégie d'assouplissement des exigences relatives aux LMR. Une proposition de lignes directrices par le comité des médicaments à usage vétérinaire voit le jour en 1997 et propose une méthode d'extrapolation appliquant les LMR d'une espèce majeure à une espèce mineure⁷⁴³ d'une même classe d'animaux (EMEA/CVMP/153a/97-Final)⁷⁴⁴. Les LMR fixées pour les poulets et les œufs seront ainsi extrapolées à tous les volailles et œufs de volaille.

Le tableau ci-dessous résume la proposition d'extrapolation⁷⁴⁵ :

LMR fixées des espèces	Extrapolation
Bovins	Tous les ruminants
Bovins laitiers	Tous les ruminants laitiers

⁷⁴³ La notion des espèces mineures n'a pas été précisée au titre de la réglementation vétérinaire. La détermination de l'espèce mineure paraît à notre sens un peu floue, le législateur au titre de la présente réglementation vise-t-il le nombre d'animaux ou bien s'agit-il de l'espèce animale productrice de denrées mais peu consommée par l'Homme ou alors mineur par rapport au marché représenté par un médicament ?

L'agence européenne du médicament propose une liste d'espèce majeure selon laquelle nous pourrions déterminer le sens des espèces mineurs, selon l'agence les espèces majeurs sont bovins (lait et viande), – bovins (viande), porcins, poulets (de chair et pondeuses), salmonidés, chiens, chats. Ainsi, ces espèces sont déterminées en fonction du nombre d'animaux sur le territoire européen. A contrario, les espèces en dehors de la liste sont des espèces mineures. Pour plus de détail consultez : V GUIRAL-TREUIL., « Contexte réglementaire et réponse de l'industrie aux demandes du marché : l'exemple des médicaments destinés à des espèces mineures/indications mineures MUMS », *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*, tome 161, n°1, 2008. (PP. 41-48). Article consultable sur le lien suivant :

http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/47923/AVF_2008_1_41.pdf?sequence=1&isAllowed=y

⁷⁴⁴ EMEA/CVMP., *Note for guidance on the establishment of maximum residue limits for minor animal species*, ref. EMEA/CVMP/153a/97-Final 1997. Le document est disponible sur le lien suivant :

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004583.pdf

⁷⁴⁵ *Idem*.

Porcs	Tous les mammifères monogastriques
Poulets et œufs	Volailles et œufs de volaille
Salmonidés	Tous les poissons
Bovins et porcs	Chevaux

En 2000, le comité des médicaments à usage vétérinaire établit une deuxième ligne directrice⁷⁴⁶ rendant possible l'extrapolation des LMR à toutes les espèces productrices d'aliments sous deux conditions : (1) les LMR voisines doivent être attribuées à trois espèces majeures, (2) les méthodes analytiques de dosage des résidus doivent être globalement applicables aux espèces additionnelles⁷⁴⁷. Par exemple, pour les chèvres, considérées comme une espèce mineure, la LMR peut être extrapolée à partir des LMR de l'espèce majeure la plus proche de chèvres à savoir les bovins⁷⁴⁸. En 2003, une autre ligne directrice détermine une liste de substances essentielles pour lesquelles des LMR sont établies pour une espèce ou plus mais sont absentes pour d'autres. Ci-après des propositions d'extrapolation :

*Abamectin*⁷⁴⁹ : extrapolation de LMR incluant tous les ruminants ;

*Dexaméthasone*⁷⁵⁰ : extrapolation de LMR incluant le lait de chèvre.

L'objectif principal est une nouvelle fois d'élargir le champ des LMR existantes pour les appliquer aux espèces mineures. L'assouplissement maintiendra le développement de l'arsenal thérapeutique destiné aux espèces mineures en garantissant, dans le même temps, la protection des consommateurs.

⁷⁴⁶ EMEA/CVMP, Ligne directrice sur *L'approche de l'analyse des risques pour les résidus des médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale* (EMEA/CVMP/187/00Final), 2000.

⁷⁴⁷ Voir par exemple : O FORTINEAU., P CARNAT GAUTIER., « Disponibilité du médicament vétérinaire : réalité, enjeux et perspectives », *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*, Tome 167, n°3, 2014.P. 203 ; voir également : G MOULIN., P DEHAUMONT., M-F GUILLEMER., D MOUROT., *Rapport sur la disponibilité du médicament vétérinaire en France*, Agence nationale du médicament vétérinaire, janvier 2004. P. 9.

⁷⁴⁸ R STOLTZ., *Les résidus d'antibiotiques dans les denrées d'origine animale : évaluation et maîtrise de ce danger*, thèse pour l'obtention de grade de docteur vétérinaire, école nationale vétérinaire de Lyon, 2008. P. 56.

⁷⁴⁹ C'est un médicament antiparasitaire. Classification pharmacothérapeutique VIDAL.

⁷⁵⁰ C'est un médicament anti-inflammatoire. Classification pharmacothérapeutique VIDAL.

2. L'accommodation réglementaire

L'exigence de santé publique et de bien-être animal cristallise la disponibilité des médicaments vétérinaires et confronte le parlement européen à une pénurie de ces mêmes médicaments. La résolution du 3 mai 2001⁷⁵¹ propose dans ce sens, à la commission européenne, une soumission en urgence de propositions de modification de la directive 81/851/CE et du règlement 90/2377/CE. Fin 2003, la commission soumet donc un document pour consultation publique⁷⁵², recueil d'avis et recommandations des professionnels pour *in fine* établir une nouvelle proposition législative garantissant un haut niveau de protection des consommateurs et assurant la disponibilité des médicaments vétérinaires. Le 13 décembre 2004, les Etats membres analysent le document de réflexion précité, proposent des modifications législatives et fixent une prochaine réunion le 11 juillet 2005⁷⁵³. L'ensemble de ces démarches a finalement abouti à une modification des procédures d'établissement des LMR tout en conservant le système général. Ainsi, le 17 avril 2007, le parlement européen et le conseil proposent de concert un nouveau règlement⁷⁵⁴ dictant de nouvelles procédures communautaires de fixation des LMR⁷⁵⁵.

Le nouveau règlement 470/2009⁷⁵⁶ doit résorber les lacunes de l'ancien règlement de 1990 et s'attèle au double objectif d'assurer le bien-être de l'animal d'une part et de garantir la sécurité des denrées alimentaires d'autre part⁷⁵⁷. Il convient de souligner que ce nouveau règlement modifie également la directive 2001/82 en instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires. Il modifie aussi le règlement 726/2004 en établissant des

⁷⁵¹Résolution du Parlement européen sur la communication de la Commission au Conseil et au Parlement européen relative à la disponibilité des médicaments vétérinaires (COM (2000) 806 - C5-0105/2001 - 2001/2054(COS)). Documents consultable sur le lien suivant :

<http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//TEXT+TA+P5-TA-2001-0231+0+DOC+XML+V0//FR>

⁷⁵² Il a été publié sur le site internet des directions générales « entreprise et industrie » et « santé et protection des consommateurs » de la commission européenne.

⁷⁵³ S GHADIR., *La sécurité alimentaire des résidus de médicaments vétérinaires en France et en Europe*, op. cit., P. 29.

⁷⁵⁴ Proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil du 17 avril 2007 établissant des procédures communautaires pour la fixation des limites de résidus des substances pharmacologiquement actives dans les aliments d'origine animale et abrogeant le règlement (CEE) n° 2377/90 [COM(2007) 194 final - Non publiée au Journal officiel.

Voir par exemple : <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=URISERV:l21152&from=FR>

⁷⁵⁵ S GHADIR., *La sécurité alimentaire des résidus de médicaments vétérinaires en France et en Europe*, op. cit., P.30.

⁷⁵⁶ Règlement CE n° 470/2009, 6 mai 2009, JOUE 16 juin, n° L 152.

⁷⁵⁷ Voir par exemple : A SOROSTE., « Actualités 2009 du droit de l'alimentation », *Revue Option Qualité*, n° 289, janvier 2010.- N° 289. P. 23.

procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et vétérinaire, et en instituant l'agence européenne des médicaments.

Parmi les mesures prises pour atténuer les insuffisances de réglementation des LMR figure l'introduction de la notion de « valeur de référence » pour les substances « pharmacologiquement actives » sans LMR fixées. Le règlement met également en place une définition des « animaux producteurs d'aliments » et lève ainsi l'ambiguïté sur les catégories d'animaux concernées⁷⁵⁸. Le règlement CE 470/2009 établit de son côté les valeurs de références pour les LMR n'ayant pas encore été fixées. Les limites sont réexaminées régulièrement à la lumière de l'évolution des données scientifiques liées à la sécurité sanitaire des aliments, et du développement technique. Le nouveau règlement permet plus généralement de clarifier, simplifier les procédures et d'alléger les charges administratives.

La classification des substances « pharmacologiquement actives » a été complètement renouvelée et enrichie par rapport à celle de l'ancien règlement 2377/90⁷⁵⁹. La liste, modifiée très fréquemment⁷⁶⁰, est actuellement définie par le règlement 37/2010 du 22 décembre 2009⁷⁶¹ qui classe dans un seul document et par ordre alphabétique toutes les LMR.

⁷⁵⁸ Le législateur définit au titre (de l'article 2 b titre 1) du règlement n° 470/2009 les animaux producteurs d'aliments comme étant : « les animaux élevés, détenus, abattus ou récoltés dans le but de produire des aliments ». Il convient de souligner que cette définition enlève l'ambiguïté qui existait concernant les animaux visés par la réglementation des LMR tel était le cas des équidés de sport. Ces derniers rentrent en effet dans le cadre de cette définition, car même s'ils ne sont pas destinés à la consommation, ils peuvent parfois être abattus et consommés mais à condition que le vétérinaire praticien applique un délai d'attente.

⁷⁵⁹ Pour rappel, l'ancien règlement 2377/90 définissait quatre annexes pour fixer les LMR : l'annexe 1 dans lequel les LMR sont fixées définitivement, l'annexe 2 comprenant les substances non soumises à une LMR, l'annexe 3 regroupant les LMR fixées à titre provisoire et l'annexe 4 dans laquelle les LMR n'ont pas pu être fixées et dont les substances sont interdites.

⁷⁶⁰ Règlement (UE) n° 37/2010 de la Commission a été modifié plus de 40 fois par des règlements d'exécution de la Commission modifiant ou ajoutant des LMR. Actuellement, 641 substances pharmacologiquement actives figurent dans le tableau 1, neuf substances figurant dans le tableau 2 (substances interdites). Source : Rapport de la commission au parlement européen et au conseil sur le fonctionnement du règlement (CE) n° 470/2009 du Parlement européen et du Conseil du 6 mai 2009 établissant des procédures communautaires pour la fixation des limites de résidus des substances pharmacologiquement actives dans les aliments d'origine animale, abrogeant le règlement (CEE) n° 2377/90 et modifiant la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil et le règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil. Bruxelles le 16.2.2015, COM(2015) 56 final. Page 4. Le rapport est disponible sur le lien suivant : http://ec.europa.eu/health/files/mrl/pdf/com_2015_56_fr.pdf

⁷⁶¹ Règlement (UE) n°37/2010 de la commission du 22 décembre 2009 relatif aux substances pharmacologiquement actives et à leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus dans les aliments d'origine animale, JOUE du 20 janvier 2010.

Paragraphe 2 - L'impact du règlement LMR sur la santé publique et environnementale : une difficile conciliation entre l'enjeu économique et l'enjeu écologique

La réglementation régissant les limites maximales des résidus de médicaments a été en constante évolution, le but étant de chercher l'équilibre entre l'aspect sanitaire et l'aspect économique. Plus précisément, il vise à rehausser le système de sécurité des médicaments et à résorber le problème de l'appauvrissement thérapeutique (A). Néanmoins, il faut préciser que cette rénovation a entraîné le recours à des pratiques contraires à la sécurité sanitaire (B).

A. Une rénovation des dispositions LMR

L'évaluation des risques relatifs à la présence de résidus médicamenteux dans les aliments d'origine animale doit être réalisée antérieurement à la demande d'AMM en suivant quatre phases que sont l'identification du danger, la caractérisation des dangers, l'évaluation des expositions aux dangers et la caractérisation des risques⁷⁶². La procédure d'établissement d'une LMR suit le règlement européen 470/2009 qui fixe les modalités applicables pour réaliser une LMR. Le dossier est constitué de deux parties, l'étude de l'évaluation de la sécurité alimentaire (1) et l'étude relative à l'évaluation du résidu (2).

1. Etude relative à l'évaluation de la sécurité de l'aliment

L'étude de l'évaluation de la sécurité alimentaire⁷⁶³ caractérise le danger émanant de l'ingestion de denrées d'origine animale contenant une substance médicamenteuse. Le dossier doit contenir différentes études de pharmacodynamie⁷⁶⁴, pharmacocinétique⁷⁶⁵, métabolique⁷⁶⁶ et de toxicité⁷⁶⁷ sur les substances actives chez les animaux. L'innocuité de la substance ainsi

⁷⁶² H POULIQUEN., E VANDAELE., *Vade-Mecum de législation en pharmacie vétérinaire*, op. cit., P. 44.

⁷⁶³ Voyez : N DE SADELEER., « Sécurité alimentaire et précaution », dans S MATHIEU., K MERTEN-LENTZ (dir.), *Sécurité alimentaire nouveau enjeux et perspectives*, Bruylant, 2013. P. 316 et s.

⁷⁶⁴ Partie de la pharmacologie qui a pour objet l'étude de l'action exercée par les agents médicinaux sur l'organisme sain. Dictionnaire illustré des termes de médecine, GARNIER DELAMARE, édition Maloine, 30 édition, paris, 2009. P. 679.

⁷⁶⁵ Etude du sort des médicaments dans l'organisme : pénétration métabolisme, distribution par la circulation sanguine. Dictionnaire illustré des termes de médecine, GARNIER DELAMARE, op. cit., P. 679.

⁷⁶⁶ Ensemble des modifications chimiques qui ont lieu dans l'organisme, destinées à subvenir à ses besoins en énergie, à la formation, à l'entretien, à la réparation des tissus, à l'élaboration de certaines substances (hormones, enzymes, anticorps, etc.). Cet ensemble constitue l'acte de la nutrition. Dictionnaire illustré des termes de médecine, GARNIER DELAMARE, op. cit., P. 556.

⁷⁶⁷ Propriété d'une substance (poison) capable de tuer un être vivant- coefficient de t. la plus faible quantité d'une substance pouvant tuer un animal : dose mortelle minima d'un poison généralement rapporté au poids de l'animal. Dictionnaire illustré des termes de médecine, GARNIER DELAMARE, édition Maloine, 30 édition, paris, 2009. P. 867.

définie, l'étude s'attache ensuite à fixer la Dose Journalière Acceptable (DJA) ou quantité de substance que l'homme pourrait ingérer pendant toute sa vie sans danger pour sa santé. L'estimation de cette DJA n'est possible qu'en déterminant la Dose Sans Effets (DSE) et en appliquant un facteur de sécurité.

La DSE correspond à la dose maximale de substance active administrée quotidiennement à un animal de laboratoire ne devant pas entraîner de symptômes de toxicité. Son évaluation se base sur des expérimentations réalisées en laboratoire selon des protocoles de toxicité, de cancérogénicité, de mutagénicité, etc. GHADIR explique que cette DSE est ensuite extrapolée à l'homme en prenant en considération la variabilité individuelle⁷⁶⁸. Le calcul de la DJA serait alors possible en divisant la DSE d'un animal de laboratoire par trois coefficients : un coefficient de variabilité inter-espèce, un coefficient de variabilité intra-espèce et un coefficient de sécurité supplémentaire⁷⁶⁹ :

$$DJA = \frac{DSE}{10 \times 10 \times (1 \times 10)}$$

La DJA représente ainsi la quantité totale de substance médicamenteuse que pourrait ingérer l'homme chaque jour pendant toute une vie sans danger pour sa santé.

2. Etude de l'évaluation des résidus

La seconde étude évalue les résidus et concerne le suivi de la substance chez l'espèce de destination⁷⁷⁰. Elle quantifie et identifie les résidus de cette substance « pharmacologiquement active » dans les différentes denrées par le biais d'une étude de déplétion⁷⁷¹ chez l'espèce de destination suite à l'administration du futur médicament. Plus précisément, l'étude de déplétion détermine le temps d'attente pour un médicament destiné à une espèce animale de rente en simulant les conditions les plus défavorables. Par exemple, pour déterminer le temps d'attente de la viande et des abats, il s'agira de réaliser une étude de

⁷⁶⁸ S GHADIR., *La sécurité alimentaire des résidus de médicaments vétérinaires en France et en Europe*, op. cit., P. 88.

⁷⁶⁹ Selon madame GHADIR Suzanne : « Le coefficient de variabilité inter espèce égal à 10, est destiné à prendre en compte le risque qu'une matière active soit jusqu'à dix fois plus toxique pour une espèce que pour une autre. Le coefficient de variabilité intra espèce égale à 10 destiné à prendre en compte le risque qu'une matière active soit jusqu'à 10 fois plus toxique pour un individu d'une espèce que pour un autre individu de la même espèce. Le coefficient de sécurité supplémentaire varie de 1 à 10 selon la famille chimique de la molécule »

⁷⁷⁰ M-F GUILLEMER., « Douleur chez l'animal, point de vue de l'agence nationale du médicament vétérinaire », *Bulletin de l'Académie vétérinaire France*, Tome 164 - N°2, 2011. P. 166.

⁷⁷¹ La déplétion est « la diminution de la quantité de liquide et en particulier de sang, contenu dans l'organisme ou accumulé dans un viscère ». Dictionnaire illustré des termes de médecine, GARNIER DELAMARE, édition Maloine, 30 édition, paris, 2009. P. 235.

« déplétion tissulaire » en administrant le médicament à l'espèce de destination à la posologie maximale indiquée sur la notice⁷⁷².

Généralement, les denrées sont prélevées à la fin du traitement, à échéances régulières. La substance active est ensuite dosée dans les prélèvements tissulaires par quantification du résidu marqueur dans les denrées concernées avant d'être développée et validée sur une gamme de concentration variant de ½ LMR à 2 LMR. Les résultats des concentrations en résidus observés aux différentes dates et après traitement permettent de déterminer le temps d'attente⁷⁷³. Le temps d'attente⁷⁷⁴ calculé ici est défini à l'article L. 5141-2 du code de la santé publique comme la période nécessaire entre la dernière administration du médicament vétérinaire à l'animal dans les conditions normales d'emploi et l'obtention des denrées alimentaires provenant de cet animal, afin de protéger la santé publique, en garantissant que de telles denrées alimentaires ne contiennent pas de résidus de quantités supérieures aux limites maximales de résidus des substances « pharmacologiquement actives », telles que fixées en vertu du règlement du CE 470/2009⁷⁷⁵. Le temps d'attente est ainsi censé définir la durée pendant laquelle l'animal traité par une substance médicamenteuse ne doit pas être abattu ou le temps pendant lequel les denrées alimentaires produites par l'animal traité ne devront pas être consommées.

La détermination du temps d'attente⁷⁷⁶ se fait à partir des résultats des études de déplétion des résidus et selon deux méthodes de calcul, la méthode statistique et la méthode pragmatique.

La méthode pragmatique, la plus ancienne, consiste à « *fixer comme temps d'attente le délai nécessaire pour que tous les tissus de tous les animaux d'essai présentent une teneur en résidus*

⁷⁷² S GHADIR., *La sécurité alimentaire des résidus de médicaments vétérinaires en France et en Europe*, op. cit., P. 88.

⁷⁷³ *Idem*.

⁷⁷⁴ Cf. P. 179.

⁷⁷⁵ Règlement (CE) No 470/2009 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 6 mai 2009 établissant des procédures communautaires pour la fixation des limites de résidus des substances pharmacologiquement actives dans les aliments d'origine animale, abrogeant le règlement (CEE) no 2377/90 du Conseil et modifiant la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil et le règlement (CE) no 726/2004 du Parlement européen et du Conseil. JOUE L 152/11 du 16/06/2009.

⁷⁷⁶ Il convient de préciser qu'il existe plusieurs lignes directrices qui donnent des recommandations pour le calcul du temps d'attente. Par exemple pour le lait : EMEA/CVMP, la ligne directrice « *note for guidance for the determination of withdrawal periods for milk* », (EMEA/CVMP/473/98-FINAL) mise en application en septembre 2000 mise en ligne sur le site de l'EMEA. Egalement la ligne directrice qui donne des recommandations pour le calcul du temps d'attente pour l'abattage des animaux : EMEA/CVMP, « *Note for guidance approach towards harmonization of withdrawal periods* » (EMEA/CVMP/036/95-FINAL) 1995.

inférieures à la LMR fixée pour chacun d'eux »⁷⁷⁷. Elle se base sur une analyse empirique des données et consiste à abattre les espèces traitées à différentes dates après la dernière administration effectuée. Les résidus sont ensuite dosés dans les différents tissus et fournissent la date d'abattage pour laquelle toutes les concentrations résiduelles sont inférieures aux LMR, additionnée d'une marge de sécurité le plus souvent de 30 %⁷⁷⁸.

La méthode statistique utilise quant à elle les principes statistiques et pharmacocinétiques⁷⁷⁹ bien établis⁷⁸⁰ et doit être privilégiée. Si elle ne peut pas être utilisée et que le recours à la méthode pragmatique s'avère nécessaire, une justification doit obligatoirement être fournie⁷⁸¹.

En somme, chacune des deux études (de sécurité et des résidus) doit fournir un ensemble de rapports d'essais et d'expertise, elles doivent toutes deux inclure des recommandations sur la gestion des risques (risque industriel, impact de la non disponibilité des médicaments sur la santé humaine et animale) ainsi que d'éventuelles observations sur une extrapolation de LMR vers d'autres denrées et d'autres espèces à partir des LMR proposées dans le dossier⁷⁸². C'est au terme de cette étude de LMR que l'industriel propose une ou plusieurs LMR. Cette proposition est soumise à l'Agence Européenne de l'Évaluation des Médicaments (EMA), habilitée à évaluer l'étude. Le CVMP valide de son côté la demande puis procède à son expertise.

Si les informations fournies dans la demande sont insuffisantes, le comité de production des médicaments vétérinaires (CVMP) est habilité à réclamer des informations plus détaillées. Dans le cas contraire, le CVMP rend un avis provisoire dans un délai de 210 jours⁷⁸³ et le demandeur jouit d'un délai de 15 jours pour faire appel de cet avis. En cas d'appel, le CVMP envisage de réviser son avis et en rend un nouveau dans un délai de 60 jours⁷⁸⁴. L'avis définitif est finalement transmis par l'EMA dans les 15 jours suivant son adoption par le CVMP.

⁷⁷⁷ H POULIQUEN., E VANDAELE., *Vade-Mecum de législation en pharmacie vétérinaire, op. cit.*, P. 46 et 47.

⁷⁷⁸ R STOLTZ., *Les résidus d'antibiotiques dans les denrées d'origine animale : évaluation et maîtrise de ce danger*, thèse pour l'obtention de grade de docteur vétérinaire, école nationale vétérinaire de Lyon, 2008. P.61.

⁷⁷⁹ Étude du sort des médicaments dans l'organisme : pénétration métabolisme, distribution par la circulation sanguine. Dictionnaire illustré des termes de médecine, GARNIER DELAMARE, *op. cit.*, P. 679.

⁷⁸⁰ Pour plus de détails techniques voyez : H POULIQUEN., E VANDAELE., *Vade-Mecum de législation en pharmacie vétérinaire, op. cit.*, P. 47. Également : A QUILLET., *Le médicament vétérinaire : aspect réglementaire et utilisation des antibiotiques chez l'animal*, thèse pour l'obtention de grade de docteur en pharmacie, université Paris Descartes, faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, 2015. P. 50 et 51.

⁷⁸¹ R STOLTZ., *Les résidus d'antibiotiques dans les denrées d'origine animale : évaluation et maîtrise de ce danger, op. cit.*, P.61.

⁷⁸² H POULIQUEN., E VANDAELE., *Vade-Mecum de législation en pharmacie vétérinaire, op. cit.*, P. 45.

⁷⁸³ Ce délai est compté à partir de la date de réception d'une demande valide.

⁷⁸⁴ H POULIQUEN., E VANDAELE., *Vade-Mecum de législation en pharmacie vétérinaire, op. cit.*, P. 45.

L'article 13, paragraphe 2, point a), du règlement (CE) 470/2009 instaure l'obligation pour la commission d'arrêter les mesures concernant la méthodologie d'évaluation des risques et les recommandations sur la gestion des risques⁷⁸⁵.

Suite à cette évaluation, l'EMA propose à la commission européenne l'intégration de la substance dans un des tableaux du règlement⁷⁸⁶ ou dans la liste « *out of scope* »⁷⁸⁷. Une substance ne pouvant être incluse dans ces documents sera considérée comme interdite au titre de l'article 6 de la directive 2001/82/CE transposée par l'article L. 5141-5-2 du code de la santé publique. Le nouveau règlement permis ainsi de lever l'ambiguïté des règles de fixation des LMR, rehausse par là même le niveau de sécurité des médicaments et résorbe le problème de l'appauvrissement thérapeutique. Si ce nouveau texte devait originellement créer un équilibre entre aspect sanitaire et enjeux économique, sa rigueur a engendré le développement de pratiques contraires à la sécurité sanitaire.

B. La remise en cause sanitaire de la logique économique

En dépit de la rénovation de cette réglementation des LMR, le problème de la disponibilité des médicaments vétérinaire persiste et continue à poser de sérieux problèmes d'appauvrissement thérapeutique (1) amenant par la suite les vétérinaires à l'utilisation incontrôlé des substances actives (2).

1. La persistance de la non-disponibilité des médicaments vétérinaires

Le nouveau règlement européen est encore aujourd'hui à l'origine d'un sérieux problème de disponibilité des médicaments vétérinaires au sein de l'Union européenne. L'appauvrissement thérapeutique des médicaments vétérinaires est d'ailleurs pris en considération dans la modification de la législation pertinente pour laquelle la commission a

⁷⁸⁵ Voir par exemple : Rapport de la commission au parlement européen et au conseil sur le fonctionnement du règlement (CE) n° 470/2009 du Parlement européen et du Conseil du 6 mai 2009 établissant des procédures communautaires pour la fixation des limites de résidus des substances pharmacologiquement actives dans les aliments d'origine animale, abrogeant le règlement (CEE) n° 2377/90 et modifiant la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil et le règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil. Bruxelles le 16.2.2015, COM(2015) 56 final. P.5. Le rapport est disponible sur le lien suivant : http://ec.europa.eu/health/files/mrl/pdf/com_2015_56_fr.pdf

⁷⁸⁶ Il s'agit de deux tableaux, le tableau I, la LMR est indiqué sous forme chiffrée par denrée et par espèce. Le tableau II est relatif aux substances actives interdites en Europe car l'évaluation a conduit à considérer l'utilisation comme étant inacceptable.

⁷⁸⁷ Il s'agit des substances pharmacologiquement non-actives exclues parce qu'elles ne sont pas concernées par la problématique des résidus.

adopté une proposition le 10 septembre 2014⁷⁸⁸, actuellement examinée au parlement européen et au conseil. Dans les faits, les industries pharmaceutiques refusent d'investir dans les médicaments destinés aux espèces mineurs compte tenu des couts élevés engendrés par les exigences réglementaires de LMR. Actuellement, la majorité des industriels préfèrent investir dans les médicaments destinés aux espèces majeures ou plus particulièrement aux espèces de compagnie. En découle un manque de LMR pour certaines espèces et, plus largement, une absence de médicaments vétérinaires autorisés pour le traitement de ces espèces.

2. L'incitation à l'utilisation incontrôlée des substances actives

a. Le recours à la prescription des médicaments hors AMM

La réduction de l'arsenal thérapeutique peut engendrer une forte tentation de prescrire en dehors du cadre légal. Dans certains cas, et sous la pression des éleveurs (pertes économiques, refus de souffrance des animaux), le prescripteur est parfois tenté de prescrire et importer de l'étranger illégalement des médicaments efficaces dont la vente n'est pas autorisée. Ce comportement sous-entend l'emploi de médicaments sans modalités approuvées par les autorités compétentes et sans respect d'un éventuel temps d'attente avant consommation des espèces destinées à l'alimentation.

Ces pratiques illégales remettent en cause le contrôle de l'environnement et plus particulièrement la santé des consommateurs. FORTINEAU et CARNAT estiment qu'« *une trop grande rigueur en matière de sécurité peut avoir pour conséquence une approche non sécuritaire par le développement de pratiques illicites* »⁷⁸⁹.

b. Le recours à la prescription en cascade

Au moment de la prescription, le vétérinaire jouit d'une liberté thérapeutique de prescrire encadrée juridiquement par l'article L. 5143-4 du code de santé publique⁷⁹⁰. Ainsi, le

⁷⁸⁸ Rapport de la commission au parlement européen et au conseil sur le fonctionnement du règlement (CE) n° 470/2009 du Parlement européen et du Conseil du 6 mai 2009 établissant des procédures communautaires pour la fixation des limites de résidus des substances pharmacologiquement actives dans les aliments d'origine animale, abrogeant le règlement (CEE) n° 2377/90 et modifiant la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil et le règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil. Bruxelles le 16.2.2015, COM(2015) 56 final. Voir page 10. Le rapport est disponible sur le lien suivant : http://ec.europa.eu/health/files/mrl/pdf/com_2015_56_fr.pdf

⁷⁸⁹ O FORTINEAU., P CARNAT GAUTIER., « Disponibilité du médicament vétérinaire : réalité, enjeux et perspectives », *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*, Tome 167, n°3, 2014. P. 206.

⁷⁹⁰ Article L. 5143-4 du Code de la Santé Publique : « *Le vétérinaire doit prescrire en priorité un médicament vétérinaire autorisé pour l'animal de l'espèce considérée et pour l'indication thérapeutique visée ou un aliment médicamenteux fabriqué à partir d'un prémélange médicamenteux autorisé répondant aux mêmes conditions.*

vétérinaire a pour obligation de prescrire en premier lieu un médicament vétérinaire autorisé⁷⁹¹, approprié⁷⁹² et disponible. A défaut, une prescription dérogatoire est, au titre du même article, envisageable. Il s'agit d'une « prescription en cascade » fondé sur un arbre décisionnel instauré par l'article L. 5143-4 du code de la santé publique. Le vétérinaire peut alors prescrire indifféremment, pour une même espèce, un médicament vétérinaire autorisé pour une autre indication ; il peut aussi prescrire un médicament vétérinaire autorisé pour une espèce différente mais pour la même indication. Si aucun médicament vétérinaire ne répond à ces définitions, le vétérinaire choisit un médicament vétérinaire autorisé pour une espèce différente et une indication différente. Dans le cas où un tel médicament n'existe pas, le vétérinaire peut faire appel à un médicament humain, ou à un médicament vétérinaire autorisé dans un autre État membre de l'Union européenne⁷⁹³. En dernier recours, le vétérinaire peut proposer une préparation magistrale. Une condition supplémentaire s'ajoute dans le cas d'une prescription

*Dans le cas où aucun médicament vétérinaire **approprié** bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché, d'une autorisation temporaire d'utilisation ou d'un enregistrement n'est **disponible**, le vétérinaire peut prescrire les médicaments suivants :*

1° Un médicament vétérinaire autorisé pour des animaux d'une autre espèce dans la même indication thérapeutique, ou pour des animaux de la même espèce dans une indication thérapeutique différente ou un aliment médicamenteux fabriqué à partir d'un prémélange médicamenteux autorisé répondant aux mêmes conditions ;

2° Si le médicament mentionné au 1° n'existe pas, un médicament vétérinaire autorisé pour des animaux d'une autre espèce dans une indication thérapeutique différente ou un aliment médicamenteux fabriqué à partir d'un prémélange médicamenteux autorisé répondant aux mêmes conditions ;

3° Si les médicaments mentionnés aux 1° et 2° n'existent pas :

a) Soit un médicament autorisé pour l'usage humain ;

b) Soit un médicament vétérinaire autorisé dans un autre Etat membre en vertu de la directive 2001/82/ CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires, pour la même espèce ou pour une autre espèce, pour l'affection concernée ou pour une affection différente, sans préjudice de l'autorisation mentionnée à l'article L. 5142-7 ;

4° A défaut des médicaments mentionnés aux 1°, 2° et 3°, une préparation magistrale vétérinaire.

Les médicaments mentionnés aux 1°, 2°, 3° et 4° ci-dessus sont administrés soit par le vétérinaire soit, sous la responsabilité personnelle de ce dernier, par le détenteur des animaux, dans le respect de la prescription du vétérinaire.

Lorsque le vétérinaire prescrit un médicament destiné à être administré à des animaux dont la chair ou les produits sont destinés à la consommation humaine, les substances à action pharmacologique qu'il contient doivent être au nombre de celles qui figurent dans le tableau 1 de l'annexe du règlement (UE) n° 37/2010 de la Commission du 22 décembre 2009 relatif aux substances pharmacologiquement actives et à leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus dans les aliments d'origine animale. Si le médicament utilisé n'indique aucun temps d'attente pour les espèces concernées, le vétérinaire fixe le temps d'attente applicable qui ne peut être inférieur au minimum fixé pour la denrée animale considérée, par arrêté des ministres chargés de l'agriculture et de la santé, après avis de l'Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail... »

⁷⁹¹ Un médicament « autorisé » est un médicament disposant d'une autorisation de mise sur le marché, ou autorisation temporaire d'utilisation ou importation parallèle.

⁷⁹² La troisième notion de médicament « approprié » est plus floue : il peut s'agir d'un médicament dont l'efficacité dans l'indication est limitée, d'un médicament non compatible avec l'état physiologique du patient, d'un médicament dont la galénique n'est pas adaptée à l'animal à traiter, etc... En ne définissant pas avec plus de précision ce qu'est un médicament approprié, le législateur laisse au vétérinaire prescripteur une certaine liberté de choix. Mais ce choix doit être raisonné et argumenté : l'absence d'efficacité du médicament doit être documentée et validée par des déclarations de pharmacovigilance par exemple. A reformuler

⁷⁹³ Il faut noter que, dans ce dernier cas, une autorisation d'importation doit être délivrée par l'ANMV (Agence Nationale du Médicament Vétérinaire) spécifiquement au vétérinaire prescripteur pour l'animal à traiter.

aux espèces destinées à la consommation. Les principes actifs des médicaments prescrits doivent alors être inscrits au tableau 1 du règlement des LMR. A défaut, le médicament ne peut être prescrit pour un animal producteur de denrées.

Le prescripteur peut à titre dérogatoire avoir recours à des médicaments destinés à d'autres espèces ou à d'autres indications, voire à des médicaments à usage humain, tout en respectant l'arbre décisionnel de la prescription en « cascade ». Cette dérogation appliquée très fréquemment, est en réalité en contradiction avec les principes établis pour la protection de la santé publique et surtout ceux de la protection de l'environnement. En effet, la prescription des médicaments à usage humain à des animaux remet en cause l'utilité de l'étude de l'écotoxicité du médicament lors de la demande de mise sur le marché des médicaments, alors même que l'étude est plus poussée lorsque le médicament est à usage vétérinaire.

Conclusion du second chapitre

A ce stade de l'étude, nous pouvons conclure à une appréhension juridique des résidus médicamenteux au titre de la réglementation des substances dangereuses très limitée mais en plein essor. La prise en compte de ces résidus a débuté en 2015 avec l'identification de seulement cinq substances pharmaceutiques classées parmi la liste des substances de vigilance. Ces substances sont ainsi en cours de surveillance et feront l'objet de mesures prises par la commission européenne fin 2017. Quant aux mesures prises particulièrement pour les émissions dans le milieu marin, les travaux de la commission OSPAR constitue un complément aux travaux européens. Cette commission avait en effet identifié plusieurs substances médicamenteuses en milieu marin dont une dangereuse devant faire l'objet de recherches plus poussées. Les incertitudes scientifiques sur les effets de ces substances constituent clairement une barrière pour la prise de mesures concrètes de réduction de ces émissions.

La réglementation des substances dangereuses dans les produits alimentaires comme la prise en compte des résidus médicamenteux ne datent pas d'aujourd'hui. Le cadre juridique instauré depuis les années 80 limite la gestion des résidus médicamenteux vétérinaires à ceux présents dans les animaux destinés à l'alimentation (limites maximales de résidus de médicaments et temps d'attente avant l'abattage). Ce dispositif paraît efficient malgré quelques limites dues par exemple à l'état des connaissances sur l'antibiorésistance. Néanmoins nous regrettons que, jusqu'à aujourd'hui, la réglementation de sécurité des produits alimentaires ne prévoit pas de contrôles pour les aliments contaminés par tous médicaments se trouvant dans tous les milieux, médicaments qui contaminent notre alimentation par bioamplification et biotransformation.

Conclusion du premier titre

Aujourd'hui, la procédure de demande d'AMM d'un nouveau médicament prend en compte l'évaluation des risques environnementaux engendrés par son utilisation. Ce qui sous-entend que le demandeur de l'AMM ait réalisé, en amont de la commercialisation, une étude du dit risque. Plus généralement, l'évaluation des risques environnementaux des médicaments vétérinaires et humains est établie respectivement avec les directives CE 81/851 et 93/39, récemment remplacées par les directives 2001/83 pour la médecine humaine et 2001/ 82 pour les vétérinaires. S'en suit d'autres modifications des directives CE 2004/27 et 2004/28 qui étendaient le cadre juridique d'une évaluation des risques environnementaux à des nouveaux médicaments.

Des lignes directrices ont été élaborées par le VICH pour les médicaments vétérinaires afin d'orienter les industriels vers des méthodes d'évaluation de l'impact environnemental. Ces études seront par la suite examinées au titre de la demande d'AMM par l'autorité compétente. Une différence apparaît entre les médicaments à usage vétérinaire et humain, notamment en termes d'exigences menant à démontrer l'innocuité sur l'environnement mais aussi sur la chaîne alimentaire, en particulier lorsqu'il s'agit d'animaux producteurs d'aliments⁷⁹⁴.

Le constat d'un risque environnemental entraîne obligatoirement la prise de mesures pour le maîtriser. L'autorité compétente pour évaluer le dossier d'AMM peut par exemple délivrer une autorisation avec restriction d'utilisation ou plus simplement refuser la délivrance de l'AMM en cas d'un risque inacceptable pour l'environnement. La sécurité environnementale des médicaments vétérinaires s'intègre au cadre de pharmacovigilance et au système de surveillance après autorisation qui tient compte de toute information disponible concernant la présence d'effets inattendus dus à l'utilisation du médicament. Pour les médicaments à usage humain, plusieurs limites ont été soulevées. La régulation de l'évaluation de l'impact environnemental exige auprès des demandeurs des autorisations sans pour autant refuser la demande pour un impact environnemental. De plus, il leur est seulement « recommandé » de prendre des mesures pour réduire l'impact. Enfin, les lignes directrices pour l'évaluation environnementale restreignent le champ d'application de l'évaluation et des médicaments concernés.

⁷⁹⁴ Un état des lieux de la réglementation applicable à la gestion des résidus médicamenteux vétérinaires dans la chaîne alimentaire sera mis en exergue au titre de la section 2 du prochain chapitre qui s'intitule : « l'appréhension limitée des résidus médicamenteux par la réglementation des substances dangereuses ».

S'agissant de la gestion de la pollution par la réglementation des substances dangereuses dans le milieu aquatique, la directive-cadre sur l'eau (et d'autres) a instauré des mesures de contrôle et de réduction des substances dangereuses. Ce n'est qu'en 2013 que la directive 2013/39 prévoit l'introduction des substances pharmaceutiques au titre de la liste de vigilance. Cette liste comprend les substances présumées engendrer des risques environnementaux significatifs, dont les données de surveillance étaient toutefois insuffisantes. Cette liste a été dévoilée en 2015 au titre de la décision d'exécution 2015/495 du 20 mars. Elle introduisait notamment des substances pharmaceutiques (*diclofénac*, *17-alpha-éthinyloestradiol*, *17-bêta-estradiol*) et des antibiotiques macrolides (*érythromycine*, *clarithromycine*, *azithromycine*), substances présentant le risque le plus significatif. Les résultats de la surveillance de ces substances par les Etats membres devaient être remis à la commission avant le 14 décembre 2016 pour prendre, le cas échéant, des mesures de réduction des émissions dans le milieu aquatique avant le 14 septembre 2017. Le constat fait ici est clair, il n'existe pas de contraintes pour les émissions de résidus médicamenteux, ces substances ne sont qu'en phase de surveillance pour l'instant.

Dans la sphère du milieu marin, la directive « stratégie marine » intervient pour atteindre - au plus tard en 2020 - un bon état écologique des eaux marines. Cette stratégie se fonde sur la coordination entre Etats membres pour la surveillance de la qualité des eaux marines et l'évaluation des mesures engagées. La surveillance des substances dangereuses dans le milieu marin est également couverte par la commission OSPAR qui traite des substances dangereuses non couvertes par les travaux de l'UE. La commission distingue ainsi deux types de substances, les substances prioritaires devant faire l'objet d'une cessation de rejet, et les substances potentiellement préoccupantes soumises à une évaluation des risques pour le milieu marin. La commission a de son côté identifié une seule substance pharmaceutique dangereuse, le *Clotrimazole*, et a relevé plusieurs types de substances pharmaceutiques comme potentiellement préoccupantes qui devront faire l'objet d'une évaluation et de recherches supplémentaires. L'inclusion de substances pharmaceutiques parmi les substances potentiellement préoccupantes affirme d'une part la prise de conscience des risques de pollution marine par les résidus médicamenteux et explique d'autre part le manque de connaissances scientifiques sur les résidus médicamenteux.

La contamination des produits alimentaires par les résidus médicamenteux n'est pas à exclure. Une réglementation a en effet été mise en place pour prévenir la contamination des animaux destinés à la consommation humaine. Elle mobilise la notion de LMR vétérinaires

autorisées dans les élevages et le temps d'attente entre le traitement et l'abatage de l'animal. Ces mesures de gestion des résidus médicamenteux se limitent malgré tout au seul cas des résidus de médicaments vétérinaires destinés aux animaux d'alimentation. La réglementation de la sécurité alimentaire ne prévoit pas un dispositif de contrôle de tous types d'aliments contaminés par les résidus médicamenteux qui se trouvent dans les différents milieux environnementaux.

Pour l'heure, la gestion de la pollution médicamenteuse par la réglementation des substances dangereuses semble limitée, les récentes mesures que nous avons exposées sont en pleine gestation mais constituent tout de même un pas en avant pour une éventuelle meilleure appréhension du phénomène. Qu'en est-il de la gestion juridique des risques appliquée aux activités génératrices de cette pollution ?

Titre 2 - L'encadrement limité des activités génératrices de résidus médicamenteux

La dissémination de résidus médicamenteux dans l'environnement est due aux acteurs du cycle de vie du médicament parmi lesquels se trouvent les industries pharmaceutiques qui fabriquent les molécules médicamenteuses, les établissements de soins qui contribuent de manière significative à la concentration des traitements des patients, les élevages à l'origine de la dispersion des résidus de médicaments dans différents milieux, et enfin les stations de traitements des eaux usées qui rejettent certains polluants. Au titre de la présente étude, nous évaluons la réglementation applicable à certaines de ces activités, nous discutons plus précisément la gestion juridique des résidus médicamenteux par les activités relevant du secteur de la santé (**chapitre 1**) et les activités soumises à la police environnementale (**chapitre 2**).

Chapitre 1 - La gestion des résidus médicamenteux par les activités relevant du secteur de la santé

Nous distinguons ici deux types d'établissement à l'origine des résidus médicamenteux présents dans l'environnement, les fabricants de médicaments (**section 1**) et les établissements de soins (**section 2**) en proposant pour chacun d'eux un état des lieux du régime juridique intervenant dans la gestion des rejets avant de mettre en lumière les avancées et lacunes réglementaires.

Section 1 - L'insuffisance de la réglementation encadrant l'impact de l'industrie pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique constitue le premier maillon du circuit du médicament et endosse par là même un rôle substantiel dans l'introduction des substances médicamenteuses dans l'environnement. Les insuffisances réglementaires encadrant ce type d'industries sont fonction du système juridique de gestion des effluents (**paragraphe 1**) et également du manquement à l'obligation d'information des consommateurs et praticiens sur les impacts environnementaux (**paragraphe 2**). Très récemment, la responsabilité du producteur de médicaments s'étend à l'incitation des industriels et vise à réduire les rejets incorrects des médicaments (**paragraphe 3**).

Paragraphe 1 - L'encadrement juridique insuffisant des effluents médicamenteux par l'industrie pharmaceutique

La production industrielle de médicaments génère d'importants rejets de molécules médicamenteuses dans l'eau, particulièrement lors du nettoyage des matériaux et des salles de production, du lavage des mains ou combinaisons réutilisables. Etudier le régime juridique applicable à ces établissements (A) semble un prérequis pour identifier, dans un deuxième temps, le régime juridique applicable aux effluents de ces industries (B) et pour analyser dans un troisième temps les raisons de la détection des résidus médicamenteux à la sortie des industries (C).

A. L'évolution juridique des régimes juridiques administratifs applicables à l'industrie du médicament

La phase de production des médicaments mobilise de grandes quantités de produits chimiques constitutifs de la substance médicamenteuse. A ce stade, l'industriel peut donc rejeter d'importantes concentrations *via* ses eaux usées, à n'importe quel moment et notamment lors du nettoyage du matériel et des salles de production du médicament. Ces industriels relèvent de la législation relative aux installations classées pour la protection de l'environnement qui impose des dispositions particulières aux établissements énumérés dans la nomenclature. Ces dispositions ont subi une évolution constante que nous détaillons ci-après.

Les industries pharmaceutiques ont été introduites pour la première fois dans la nomenclature des installations classées pour la protection de l'environnement en 1986, par le Décret 86-188 du 6 février⁷⁹⁵ au titre de la rubrique 273 bis. L'effectif de l'industrie se présentait ainsi comme l'élément essentiel pour identifier le régime applicable à l'installation pharmaceutique. Dans le cas où l'effectif dépasse les 475 employés, l'industrie est soumise au régime de l'autorisation ; dans le cas contraire (effectif inférieur ou égal à 475 employés), elle est soumise au régime de déclaration⁷⁹⁶. Cette considération semble absurde étant donné qu'il

⁷⁹⁵ Décret n°86-188 du 6 février 1986 modifiant la nomenclature des installations classées. JORF du 8 février 1986 page 2278. Disponible sur le lien suivant:

http://www.environnance.fr/media/Textes_reglementaires/Nomenclature_ICPE/Decret_86-188.pdf

⁷⁹⁶ Pour plus de détail sur la gestion des rejets à cette époque voir l'étude réalisée en 1997 au niveau du laboratoire pharmaceutique HOECHST: C ANGOTTL., *Gestion des effluents liquides et des déchets d'un laboratoire pharmaceutique*, thèse pour le diplôme de docteur en pharmacie à l'université de Rennes 1. 1997.

n'y a pas de rapport entre l'effectif du personnel de l'industrie du médicament et son activité polluante de l'environnement.

La gestion des rejets liquides était quant à elle soumise, à l'époque, à différents textes. La loi 64-1245 du 16 décembre 1964⁷⁹⁷ circonscrit le régime, la répartition des eaux et la lutte contre la pollution tout en définissant les conditions selon lesquelles doivent s'effectuer les déversements, écoulements et dépôts dans les différents milieux naturels. La loi précise également les limites d'acceptation du déversement dans le cas de rejet direct ou indirect. La loi sur l'eau du 3 janvier 1992⁷⁹⁸ fixe quant à elle les seuils relatifs aux régimes d'autorisation et de déclaration en fonction de la gravité des effets potentiels sur les ressources en eau. Plus tard, l'arrêté du 2 février 1998 applique la gestion des rejets à toute installation soumise au régime des installations classées pour la protection de l'environnement. Un dernier arrêté type fixe les règles et prescriptions applicables⁷⁹⁹. En 1999, la rubrique 273bis est supprimée par le décret 99-1220 du 28 décembre⁸⁰⁰ qui introduit l'industrie du médicament dans la rubrique 2685. Cette rubrique précise la soumission de l'industrie du médicament au seul régime de la **déclaration** et ne distingue pas les types d'industrie du médicament comme c'était le cas auparavant.

S'agissant de la gestion des rejets liquides, l'arrêté du 2 février 1998 est resté en vigueur jusqu'à l'instauration de l'arrêté du 13/10/04 relatif aux prescriptions générales applicables aux installations classées et soumises à déclaration sous la rubrique 2685⁸⁰¹. Le cinquième paragraphe de l'annexe du nouvel arrêté traite des modalités imposées aux rejets des industriels tels que les prélèvements, le réseau de collecte, la mesure des volumes rejetés, les limites de rejets, l'épandage et la surveillance des rejets. En l'espèce, les industriels doivent disposer d'un réseau de collecte des eaux usées séparatif qui permet d'isoler les eaux résiduelles des eaux pluviales non polluées. Ce réseau s'articule autour d'un dispositif de mesure des débits

⁷⁹⁷ Loi n° 64-1245 du 16/12/64 relative au régime et à la répartition des eaux et à la lutte contre leur pollution.

⁷⁹⁸ Loi n° 92-3 du 03/01/92 sur l'eau JO du 4 janvier 1992.

⁷⁹⁹ Arrêté type - Rubrique n° 273 bis : Médicaments (Fabrication et division en vue de la préparation de) à usage humain ou vétérinaire).

⁸⁰⁰ Décret 99-1220 du 28 décembre 1999 modifiant la nomenclature des installations classées pour la protection de l'environnement. JORF du 31 décembre 1999, page 20146. Disponible sur le lien suivant:

http://www.environnance.fr/media/Textes_reglementaires/Nomenclature_ICPE/Decret_99-1220.pdf

⁸⁰¹ Arrêté du 13/10/04 relatif aux prescriptions générales applicables aux installations classées soumises à déclaration sous la rubrique n° 2685 « Médicaments (fabrication et division en vue de la préparation de) à usage humain ou vétérinaire ». JO n° 262 du 10 novembre 2004 et BOMEDD n° 23 du 15 décembre 2004. Il a été modifié plusieurs fois par Arrêté du 13 janvier 2006, par [Arrêté du 15 décembre 2009](#) et par [Arrêté du 1er juin 2010](#).

L'Arrêté du 13/10/04 est disponible sur le lien suivant:

http://www.ineris.fr/aida/consultation_document/5125

pour faciliter les prélèvements et les mesures quotidiennes des rejets liquides. L'exploitant peut ainsi surveiller ses émissions de polluants ou paramètres représentatifs des polluants tout en ayant une capacité d'action dans le cas où les limites sont dépassées ou risquent d'être dépassées.

Notons qu'une mesure de concentration de tous les polluants cités ci-après doit être accomplie tous les 3 ans par un organisme agréé par le ministère de l'environnement. L'échantillon doit être représentatif du fonctionnement sur une journée ; il est constitué soit par un prélèvement continu d'une demi-heure, soit par au moins deux prélèvements instantanés espacés d'une demi-heure. S'il n'est pas possible d'obtenir un tel échantillon, une évaluation des capacités à respecter les limites devra être réalisée. L'arrêté définit les valeurs limites des rejets, à respecter en moyenne quotidienne. En outre, aucune valeur instantanée ne doit dépasser le double des valeurs limites de concentration. Ces valeurs limites sont applicables aux constantes physiques, aux macropolluants, et à certains polluants, comme détaillé ci-après.

Que les rejets se fassent en milieu naturel ou dans un réseau d'assainissement collectif, les constantes physiques doivent tout d'abord respecter les normes imposées par le législateur (le ph doit être compris entre 5,5 et 8,5 sauf en cas de neutralisation alcaline où il sera admis une valeur de 9,5 ; la température doit être inférieure à 30°). Pour les macropolluants, deux cas de figure se dessinent. Le premier est celui où les rejets ont lieu dans un réseau d'assainissement collectif muni d'une station d'épuration et où le flux maximal porté par l'effluent est susceptible de dépasser 15 Kg/jour de MES (ou 15 Kg/jour de DBO5 ou 45 Kg/jour de DCO). Les matières en suspension ne doivent alors pas dépasser 600mg/L, la DCO 2000 Mg/L et la DBO5 800 Mg/L. Le second cas de figure concerne les rejets en milieu naturel ou dans un réseau d'assainissement collectif sans station d'épuration (*cf.* tableau suivant).

Les macropolluants	Le flux journalier	La limite
MES	Inférieur à 15 Kg/j	100 Mg
	Au-delà	35 Mg
DCO	Ne dépasse pas 30 Kg/j	300 Mg/L
	Au-delà	125 Mg/L

DBO5	Ne dépasse pas 30 Kg/j	100 Mg/L
	Au-delà	30 Mg/L
Azote Global		30 Mg/L
Phosphore	Supérieur à 15 Kg/j	10 Mg/L

Tableau 10- Les paramètres classiques de rejets

Pour les polluants spécifiques, les limites sont valables aussi bien en cas de rejets en milieu naturel qu'en cas de rejets dans le réseau d'assainissement collectif. Le tableau ci-dessous résume les limites tolérées.

Les polluants	Le flux	La limite
Indice phénols	3g/J	0,3 mg/L
Chrome hexavalent	1g/J	0,1 Mg/l
Cyanures	1g/J	0,1 Mg/L
AOX	30g/J	5 Mg/L
Arsenic et composés	1g/J	0,1 Mg/L
Hydrocarbures totaux	100g/J	10 Mg/L
Métaux totaux	100g/J	15Mg/L

Tableau 11- Les limites relatives aux polluants spécifiques.

Le décret 2009-841 modifie la nomenclature des installations classées⁸⁰² et supprime la rubrique 2685 (les industries ne figuraient plus à la nomenclature des ICPE). En revanche, les rejets sont pris en compte par l'arrêté du 15/12/09, modifiant les arrêtés du 2 février 1998⁸⁰³ et du 13/10/2004⁸⁰⁴. Ce nouvel arrêté introduit la rubrique 2685 dans le cadre de ces dispositions sans modifier le point cinq relatif à l'eau ; les dispositions imposées aux exploitants restent donc les mêmes. Actuellement, les industries du médicament sont citées à la rubrique « 3450 », au titre de la nomenclature des installations classées pour la protection de l'environnement (décret 2013-814)⁸⁰⁵. Elles sont soumises au régime des autorisations⁸⁰⁶.

Le tableau ci-après résume l'historique de législation des ICPE applicable aux industries du médicament.

Décret	La rubrique	Le régime applicable
Décret 86-188 ⁸⁰⁷	273bis	<p>Médicaments (fabrication et division en vue de la préparation de) à usage humain ou vétérinaire y compris jusqu'à obtention de la forme galénique, en dehors des officines de pharmacie non hospitalières :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Lorsque l'effectif du personnel défini à l'article R.5115.4 ou R. 5146.10 du code de la santé publique est supérieur à 475. <u>Régime des autorisations.</u> 2. Lorsque l'effectif du personnel défini à l'article R.5115.4 ou R. 5146.10 du code de la santé

⁸⁰² Décret n° 2009-841 Modifiant la nomenclature des installations classées, JO n° 158, du 10 juillet 2009, P. 11624.

⁸⁰³ Arrêté du 15/12/09 modifiant l'arrêté du 2 février 1998 relatif aux prélèvements et à la consommation d'eau ainsi qu'aux émissions de toute nature des installations classées pour la protection de l'environnement soumises à autorisation, ainsi que les arrêtés de prescriptions générales applicables aux installations classées pour la protection de l'environnement soumises à déclaration sous les rubriques n° 1433, 2330, 2345, 2351, 2360, 2415, 2450, 2564, 2661, 2685, 2930 et 2940. JO n° 295 du 20 décembre 2009. (il a été modifié par Arrêté du 01/06/10 . JO n° 152 du 3 juillet 2010).

⁸⁰⁴ Arrêté du 13/10/04 relatif aux prescriptions générales applicables aux installations classées soumises à déclaration sous la rubrique n° 2685 « Médicaments (fabrication et division en vue de la préparation de) à usage humain ou vétérinaire ». (JO n° 262 du 10 novembre 2004 et BOMEDD n° 23 du 15 décembre 2004).

⁸⁰⁵ Décret 2013-375 du 2 mai 2013 modifiant la nomenclature des installations classées pour la protection de l'environnement. JORF du 4 mai 2013. Disponible sur le lien suivant:

http://www.environnement.fr/media/Textes_reglementaires/Nomenclature_ICPE/Decret_2013-375.pdf

⁸⁰⁶ L'autorisation est délivrée après des études préalables (étude d'impact et étude de danger) et une enquête publique.

⁸⁰⁷ Décret n°86-188 du 6 février 1986 modifiant la nomenclature des installations classées, JORF du 8 février 1986 page 2278.

		<p>publique est inférieur ou égal à 475. <u>Régime des déclarations.</u></p> <p>Sont également visés par cette rubrique les insecticides et acaricides à usage humain ou vétérinaire et les liquides pour adaptation de lentilles de contact.</p>
Décret 99-1220 ⁸⁰⁸	Il supprime la rubrique 273bis et instaure une nouvelle rubrique 2685	<p><u>Soumise à déclaration.</u></p> <p>Médicaments (fabrication et division en vue de la préparation de) à usage humain ou vétérinaire y compris jusqu'à obtention de la forme galénique, en dehors des officines de pharmacie non hospitalières :</p> <p>Installations employant du personnel défini à l'article R. 5115-4 ou R. 5146-10 du code de la santé publique et non visées par d'autres rubriques de la nomenclature.</p> <p>Sont également visés par cette rubrique les insecticides et acaricides à usage humain ou vétérinaire et les liquides pour adaptation de lentille de contact.</p>
Décret 2009-841 ⁸⁰⁹	Il supprime la rubrique 2685	
Décret 2013-375 ⁸¹⁰	3450	<p>Fabrication en quantité industrielle par transformation chimique ou biologique de produits pharmaceutiques, y compris d'intermédiaires.</p> <p><u>Soumise à autorisation.</u></p>

Tableau 12- L'évolution de l'encadrement juridique applicable à l'installation des industries pharmaceutiques.

⁸⁰⁸ Décret n° 99-1220 du 28 décembre 1999 modifiant la nomenclature des installations classées, (JO n° 303 du 31 décembre 1999).

⁸⁰⁹ Décret n° 2009-841 du 8 juillet 2009 modifiant la nomenclature des installations classées, JORF n°0158 du 10 juillet 2009 page 11624.

⁸¹⁰ Décret n° 2013-375 du 2 mai 2013 modifiant la nomenclature des installations classées, JORF n°0104 du 4 mai 2013 page 7667.

Cette refonte juridique souhaite notamment rendre la rubrique de l'industrie du médicament conforme à la réglementation européenne (directive IPPC et directive IED relative à la surveillance et au contrôle des émissions industrielles) que nous détaillons ultérieurement. Notons qu'en dépit des modifications apportées au niveau de la classification de l'industrie productrice des médicaments, le régime applicable aux effluents rejetés reste le même (arrêté du 2 février 1998). Les dispositions prennent-elles en compte le traitement des résidus médicamenteux rejetés par ces industriels ?

B. L'encadrement juridique des effluents de l'industrie pharmaceutique

Les rejets des industries pharmaceutiques sont encadrés par la réglementation des effluents industriels. En effet, le principal dispositif applicable à ces industriels est l'arrêté ministériel du 2 février 1998 qui détermine les modalités de surveillance des rejets. Chaque industrie pharmaceutique dispose de plus d'un arrêté d'autorisation qui prescrit la nature et la fréquence des mesures à réaliser par l'exploitant, tout en suivant les normes de prélèvement et d'analyse des échantillons. L'industriel pharmaceutique peut également choisir deux modes d'épuration, l'auto-traitement des eaux usées par création d'une station d'épuration sur le site industriel, ou le rejet des eaux usées dans un réseau d'assainissement aboutissant à une station d'épuration collective industrielle (ou éventuellement une station d'épuration urbaine sous certaines conditions).

En effet, pour qu'une industrie pharmaceutique puisse rejeter ses eaux usées dans un réseau d'assainissement des eaux urbaines, l'exploitant doit démontrer que la charge polluante en DCO reste inférieure à la moitié de la charge en DCO reçue par la station d'épuration urbaine (arrêté du 2 février 1998, art.35). Plus généralement, cette pratique de rejets dans le réseau d'assainissement urbain est soumise à une demande d'autorisation de déversement⁸¹¹, à déposer auprès de la collectivité propriétaire du réseau d'assainissement, qui fixe les critères de qualité de l'eau avant le déversement dans le réseau urbain⁸¹². Notons que la demande d'autorisation peut être refusée avec motivation de la collectivité propriétaire du réseau, dans le cas où la station se révèle incapable de traiter les compositions des eaux usées de l'industrie pharmaceutique.

⁸¹¹ Cette autorisation est indépendante des autorisations préfectorales concernant la réglementation des installations classées pour la protection de l'environnement (ICPE).

⁸¹² Les modalités et conditions de déversements des eaux usées industriels dans le réseau d'assainissement urbain sera mise en exergue au titre de la section relatif aux rejets des effluents des établissements de soins.

Actuellement, la majorité des grandes industries du médicament sont équipées d'unités de traitement des rejets ou d'autres techniques d'épuration comme les unités de méthanisation, etc. Malgré ces efforts et en raison du phénomène de bioamplification et d'accumulation des résidus médicamenteux, il serait utopique de penser atteindre une élimination complète des rejets. L'affaire de la pollution des eaux du Rhône par des rejets de PCB est un exemple probant⁸¹³. Le traitement des rejets liquides de l'industrie pharmaceutique représente *in fine* un enjeu écologique important, il faut donc espérer que les techniques de traitements des rejets continuent d'évoluer pour minimiser la pollution médicamenteuse.

C. L'impact du contrôle des émissions industrielles sur les rejets des industries pharmaceutiques

L'évolution de la réglementation des contrôles des émissions industriels a suscité l'adaptation de la réglementation des industries pharmaceutiques en premier lieu aux dispositions de la directive IPPC (1) et dernièrement à la directive IED (2).

1. Adaptation à la directive IPPC

La réglementation applicable aux rejets liquides de l'industrie du médicament est soumise à la réglementation des installations classées pour la protection de l'environnement et la loi sur l'eau. C'est en effet l'arrêté du 2 février 1998⁸¹⁴ qui s'applique aux rejets des installations soumises à autorisation, ce qui inclut par conséquent les industries du médicament. Il impose de mesurer quotidiennement les paramètres globaux comme la DCO (Demande Chimique en Oxygène), le PH et la température. Un laboratoire extérieur à l'industrie pharmaceutique prélève et analyse de son côté des paramètres comme l'azote libre ou le phénol.

Les effluents sont traités par une filière spéciale avant d'être acheminés vers le réseau des eaux usées. Malheureusement, les moyens mis en œuvre pour traiter les rejets liquides issus de ces industries ne parviennent pas toujours à éliminer les molécules médicamenteuses⁸¹⁵. En

⁸¹³ Voyez par exemple : ASSEMBLE NATIONALE, *Rapport d'information sur le Rhône et les PCB : une pollution au long cours*, présenté par PH MEUNIER., N°998, 25 juin 2008. Disponible sur le lien suivant : <http://www.assemblee-nationale.fr/13/rap-info/i0998.asp>

Voyez également l'article de presse : C SEGHIER, La contamination des poissons du Rhône aux PCB s'étend désormais jusqu'au delta du fleuve, publié le 27 août 2007. Consultable sur le lien suivant: http://www.actu-environnement.com/ae/news/pcb_rhone_contamination_3262.php4

⁸¹⁴ L'arrêté du 2 février 1998 relatif aux prélèvements et à la consommation d'eau ainsi qu'aux émissions de toute nature des installations classées pour la protection de l'environnement soumises à autorisation. (JO 3 mars 1998).

⁸¹⁵ E CHEVIGNARD., *Les médicaments dans les eaux : origines, influence et gestion des rejets*, thèse présentée à la faculté de pharmacie de Dijon, 2012. P.35.

effet, la loi relative aux Installations Classées pour la Protection de l'Environnement (ICPE) n'envisage pas le cas particulier des molécules médicamenteuses rejetées par les industries pharmaceutiques ; seuls les produits anticancéreux radioactifs présentent un rejet normé.

Pour faire face aux risques de pollution médicamenteuse, la directive IPPC⁸¹⁶ de réduction et prévention des pollutions intégrées instaure, grâce à une autorisation unique, un contrôle des émissions polluantes dans le sol, l'air et l'eau et évite ainsi les transferts de pollution d'un milieu à l'autre⁸¹⁷. Pour ce faire, la directive impose au profil des installations classées une prise en compte globale de l'environnement pour la délivrance des autorisations⁸¹⁸. L'aspect environnemental de l'installation classée est étudié dans sa globalité, de la prévention des émissions à la gestion des rejets. Cette directive impose finalement aux entreprises du médicament de surveiller leurs rejets en effectuant des prélèvements quotidiens ; elle fixe également des limites pour de nombreuses substances dans les eaux. La commission européenne a quant à elle élaboré des documents de référence (BREF) établissant la liste, pour chaque secteur d'activités couvert par la directive, des meilleurs techniques disponibles pour réduire la pollution en Europe ; celui relatif à l'industrie du médicament⁸¹⁹ a d'ailleurs été élaboré en août 2006⁸²⁰.

Les documents de référence des meilleurs techniques disponibles (BREF) sont réalisés par des groupes de travail techniques rassemblant les experts de la commission européenne, les autorités compétentes des Etats membres, les industries du secteur et les associations de défense de l'environnement. En amont de l'élaboration du BREF, les experts recensent les problèmes environnementaux les plus importants et cherchent ensuite les techniques les plus adéquates pour la résolution du problème environnemental⁸²¹. Ils sélectionnent celles présentant les

⁸¹⁶ Directive n° 2008/1/CE du Parlement européen et du Conseil du 15 janvier 2008 relative à la prévention et à la réduction intégrée de la pollution. JOUE n° L 24 du 29 janvier 2008. Il faut noter que cette directive était entrée en vigueur en 1996 (directive n° 96/61 du 24 septembre 1996) et puis amendée quatre fois avant sa codification en 2008.

⁸¹⁷ Lamy environnement –installations classées étude 120-1. P THIEFFRY (dir.), *Droit de l'environnement de l'Union européenne*, 2^{ème} édition, Bruylant, 2011. P. 306 et s. Cette directive est évoquée au titre de la directive-cadre sur l'eau, elle vise à réaliser un état des lieux des substances dangereuses rejetées par des installations classées et qui ne figurent pas sur la liste des substances dangereuses déjà établies.

⁸¹⁸ La directive IPPC a été transposée (intégrée) dans la réglementation française par le biais de modifications de la réglementation des installations classées pour la protection de l'environnement (ICPE) qui appliquait déjà les mêmes principes.

⁸¹⁹ COMMISSION EUROPEENNE, *Document de référence sur les meilleures techniques disponibles Produits de chimie organique fine*, Août 2006. (395 pages). Disponible sur le lien suivant : http://ied.ineris.fr/sites/default/files/files/ofc_bref_0806_VF_0.pdf

⁸²⁰ Le document BREF peut être consulté sur le site internet du bureau européen des IPPC sur le lien suivant : <http://eippcb.jrc.es>

⁸²¹ D DEHARBE, « Réflexions, sans fétichisme ni désenchantement sur la police des ICPE 40 ans après la loi du 19 juillet 1976 », *Revue juridique de l'environnement*, n° 4, volume 41, 2016. P. 683.

meilleurs niveaux de performance à l'échelle environnementale, en se basant sur les données disponibles et en tenant compte des conditions dans lesquelles ces niveaux de performances sont atteints (coûts et facteurs favorisant la mise en œuvre des techniques, sélection des MTD et des niveaux d'émission ou de consommation qui leur sont associés pour ce secteur)⁸²². Dans la mesure où l'élimination totale des rejets n'est pas envisageable, une réduction est *à minima* recherchée grâce aux meilleures technologies disponibles (MTD)⁸²³.

Précisons que la directive IPPC a été transposée en France en 2000 au titre de la législation des ICPE⁸²⁴. Par conséquent, toute installation classée pour la protection de l'environnement est tenue de justifier sur son bilan de fonctionnement l'intégration des meilleurs techniques disponibles. Ainsi, l'autorisation d'exploitation peut être remise en cause dans le cas d'une non application de la présente directive. La directive IPPC constitue à nos yeux une première démarche pour lutter contre la pollution générée par les industries pharmaceutiques. Néanmoins, certains chercheurs considèrent que les moyens techniques sont insuffisants pour garantir l'élimination totale des résidus de médicaments⁸²⁵. Cette réglementation est-elle *de facto* suffisante ?

2. L'adaptation à la directive IED

L'ordonnance n° 2012-7 du 5 janvier 2012⁸²⁶ introduit dans la partie législative du code une section spécifique aux installations relevant de l'annexe 1 de la directive IED 2010/75/UE⁸²⁷, substitut à la directive IPPC. Un décret de la nomenclature du 20 mars 2012 a en effet été établi dans la continuité de la transposition et a été inséré au sein de la nomenclature des ICPE (rubriques 3000 de la directive IED)⁸²⁸. Cette nomenclature inclut aujourd'hui une

⁸²² O BEINEIX., « Meilleurs techniques disponibles : quelles conséquences pour les installations classées », *Bulletin de droit de l'environnement industriel*, n°5, 2006. P 8.

⁸²³ S GALIPON., « La délicate appréhension juridique de la pollution des eaux de surface par les micropolluants », *BDEI*, n°31, janvier 2001.P. 30.

⁸²⁴ Art L.511 et suivant du code de l'environnement.

⁸²⁵ A DUMOULIN., *Aspect réglementaire de la gestion des résidus médicamenteux dans l'environnement*, *op. cit.*, P. 23. Il faut noter que cette directive présentait des limites tel que le manque de précision des dispositions des MTD, le manque de fermeté pour les références relatives aux MTD etc. Sur les limites de la directives IPPC voyez : S STRIEVI., V NOEL., « La genèse et les principes avancés de la directive relative aux émissions industrielles », *Bulletin du droit de l'environnement industriel*, n° 48, Décembre 2013. P. 5 et s.

⁸²⁶ Ordonnance n° 2012-7 du 5 janvier 2012 portant transposition du chapitre II de la directive 2010/75/UE du Parlement européen et du Conseil du 24 novembre 2010 relative aux émissions industrielles (prévention et réduction intégrée de la pollution). JORF n°0005 du 6 janvier 2012 page 237.

⁸²⁷ Directive n° 2010/75/UE du 24/11/10 relative aux émissions industrielles (prévention et réduction intégrée de la pollution), JOUE n° L 334 du 17 décembre 2010. Modifiée au JOUE n° L 158 du 19 juin 2012

⁸²⁸ M-P MAITRE., I EMPAIN., « De la délicate transposition de la directive IED », *Bulletin du droit de l'environnement industriel*, n° 48, Décembre 2013. P. 13.

quarantaine de nouvelles rubriques 3000 parmi lesquelles figurent les industries pharmaceutiques. Ce remaniement juridique représente une nouvelle fois un pas en avant pour la prise en considération de la pollution générée par ces activités.

On retient parmi les dispositions relatives à cette directive l'obligation des Etats membres de mettre en place un système d'inspection environnementale de ces industries⁸²⁹. Notons par ailleurs que l'identification d'un non-respect des conditions liées à l'autorisation de l'installation entrainera une seconde visite (seconde visite par rapport à quoi) dans les six mois qui suivent.

Les infractions portant un grave impact sur la santé et sur l'environnement peuvent entrainer la suspension de l'autorisation de l'installation⁸³⁰. Il est important de préciser que cette nouvelle directive incombe aux nouveaux exploitants des industries pharmaceutiques la réalisation d'un « rapport de base », auquel il serait exposé un état des lieux de la qualité environnementale des eaux souterraines et du sol avant le commencement de l'activité⁸³¹. Lors de la cessation d'activité, l'industriel pharmaceutique est tenu de remettre le site dans un état approximativement similaire à l'état constaté sur le rapport de base. Quant aux installations déjà existantes, la remise en état ne court que sur la pollution engendrée ultérieurement au 7 janvier 2013. Notons ici que seul la contamination engendrant un danger important pour la santé et pour l'environnement oblige l'exploitant à prendre les mesures nécessaires pour éliminer le risque⁸³². Les questions qui restent sans réponse sont relatives, d'une part, aux substances prises en compte lors de l'établissement d'un rapport environnemental de base et, d'autre part, aux mesures nécessaires que devrait prendre l'exploitant de l'industrie pharmaceutique pour remettre le site à son état initial.

Admettons que les substances médicamenteuses produites par l'industrie pharmaceutique contaminent le sol et les eaux souterraines du site, quelles seront alors les mesures nécessaires que l'exploitant prendra en compte pour l'élimination des risques médicamenteux ? De plus, nous attirons l'attention aux limites des connaissances sur les risques réels, et surtout les risques à long terme que pourrait provoquer les résidus médicamenteux sur

⁸²⁹ Directive n° 2010/75/UE IED., *op. cit.*, Art. 23.

⁸³⁰ *Ibid.*, Art. 8.

⁸³¹ S STRIEVI., V NOEL., « La genèse et les principes avancées de la directive relative aux émissions industrielles, *op. cit.*, P. 8.

⁸³² Sur le point relatif au critère de dangerosité de la substance voyez : A SOUCHON., « Le rapport de base issu de la directive IED : changement de paradigme ou simple révolution de papier ? », *Bulletin du droit de l'environnement industriel*, n° 48, Décembre 2013. P. 35 et 36.

l'environnement et sur la santé humaine. La communauté scientifique n'a toujours pas attesté le degré de dangerosité de ces risques. Est-ce que ce fait permettrait aux autorités d'exclure la pollution médicamenteuse du champ des contrôles ? Ensuite, ces contrôles se limitent aux eaux souterraines et au sol du site. Qu'en est-il donc des eaux superficielles qui recueillent les rejets liquides chargés de résidus médicamenteux des industries pharmaceutiques ?

Les analyses réalisées sur les effluents en sortie de STEP démontrent toutefois que les moyens techniques sont insuffisants pour assurer l'élimination totale des résidus médicamenteux. Aucun seuil limite n'est imposé en présence de principes actifs de médicaments dans les eaux de surface et dans l'eau souterraine. Plusieurs cas de pollution confirment d'ailleurs l'impact engendré par ces établissements pharmaceutiques. Citons à titre d'exemple le cas du lac Léman qui présentait des teneurs anormalement élevées de *carbamazépine* (antiépileptique) et de *Mépipvacaine* (anesthésique local). Des prélèvements réalisés sur un site de fabrication de médicaments implanté sur la Rhône, en amont du lac, confirment des flux annuels de rejets très importants en 2008 (1 382 Kg de *carbamazépine* et 645 Kg de *Mépipvacaine*)⁸³³. Une rivière du bassin de la Loire située aussi en aval d'un site industriel de fabrication du médicament fournit un autre exemple significatif. Le bassin présentait des phénomènes avérés de féminisation des différentes espèces de poissons⁸³⁴ malgré la mise en place d'un dispositif de réduction des rejets depuis 25 ans⁸³⁵.

Ces résultats prouvent les limites réglementaires engendrées principalement par les déficiences liées aux méthodes et outils analytiques disponibles pour mesurer les taux d'élimination de ces polluants. La réglementation des IED est loin encore pour maîtriser l'impact généré par ces résidus médicamenteux rejetés par les industries pharmaceutiques.

Paragraphe 2 - La sécurité environnementale négligée dans la fabrication des médicaments

Le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) est établi par l'autorité compétente pour la validation des autorisations de fabrication des médicaments. En France, il s'agit de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

⁸³³ Il était présenté par la commission internationale de protection du lac Léman (CIPEL)

⁸³⁴ CONSEIL GENERAL DE L'ENVIRONNEMENT ET DU DEVELOPPEMENT DURABLE, *Médicament et environnement, op. cit.*, P. 37.

⁸³⁵ Dans un but de réduction des rejets, le site de l'industrie pharmaceutique bénéficiait des aides de l'agence de l'eau et d'un contrat de rivière.

Notons que l'Union européenne élabore et met à jour continuellement ses directives de fabrication de médicaments à usage humain et vétérinaire (GMP) inspirées des lignes directrices de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)⁸³⁶.

Dans l'UE, ces principes et lignes directrices sont énoncés dans deux directives, la directive 2003/94/CE⁸³⁷ (qui a remplacé la directive 91/356/CE) sur les médicaments à usage humain et la directive 91/412/CE⁸³⁸ sur les médicaments vétérinaires⁸³⁹. Le volume 4 des « règles régissant les médicaments dans l'Union européenne » contient des lignes directrices pour l'interprétation des principes et d'autres pour les bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain et vétérinaire. Les directives 2001/83/CE (médicaments à usage humain) et 2001/82/CE (médicaments vétérinaires) font expressément référence aux BPF. Le fabricant de médicaments est soumis à la détention d'une autorisation de fabrication et tenu, à cet égard, de se conformer aux principes et aux directives des BPF pour les médicaments. Il doit aussi uniquement utiliser des substances actives fabriquées conformément aux directives détaillées sur les BPF. En résumé, ce document fournit donc les exigences minimales qu'un fabricant de produits pharmaceutiques doit satisfaire afin de garantir que ses médicaments ne présentent aucun risque. Plusieurs chapitres traitent des mesures relatives à la gestion de la qualité, au personnel, aux locaux et matériels, à la documentation, à la production, au contrôle de la qualité, à la fabrication et analyse en sous-traitance, aux réclamations et rappels de médicaments et à l'auto-inspection⁸⁴⁰.

L'examen du guide⁸⁴¹ révèle que les préoccupations environnementales ne sont donc pas prises en compte au stade de la fabrication. Le guide n'évoque à aucun moment la gestion des risques environnementaux générés par la production de médicaments et ne couvre pas les

⁸³⁶ L'organisation mondiale de santé fondée en 1948, définit les bonnes pratiques de fabrication (BPF) comme suit : « un des éléments de l'assurance de la qualité ; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptée à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché ». Voyez : OMS., *Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF)*, 1997. Disponible sur le lien suivant : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/68527/1/WHO_VSQ_97.01_fre.pdf

⁸³⁷ Directive 2003/94/CE DE LA COMMISSION du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain. JOUE L 262/22 du 14/10/2003.

⁸³⁸ Directive 1991/412/CEE de la Commission du 23 juillet 1991 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments vétérinaires. JO n° L 228 du 17/ 08/ 1991, p. 70.

⁸³⁹ La première édition des bonnes pratiques de fabrication des médicaments en Europe remonte à 1989. Une seconde édition a vu le jour en 1992.

⁸⁴⁰ Voyer par exemple : J-P BUISSON., D GIORGI., *La politique du médicament*, Montchrestien, 1997. P. 24. F DEHOUSSE., M LE BERRE., « L'Europe du médicament : un marché unique incomplet », *op. cit.*, P. 13 et 14. H DION., *Droit pharmaceutique, op. cit.*, P. 175.

⁸⁴¹ Le dernier guide consulté : ANSM., *Bonnes pratiques de fabrication*, Décision et annexe du 04/12/2013. Disponible sur le lien suivant : [file:///C:/Users/Chahnez/Downloads/BPF_v2013_09_2013_%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/Chahnez/Downloads/BPF_v2013_09_2013_%20(2).pdf)

aspects de protection environnementale. Le rapport rédigé par l'académie nationale de pharmacie « médicament et environnement »⁸⁴² souligne d'ailleurs qu'en dépit du respect des bonnes pratiques de fabrication, des normes ISO 14000⁸⁴³ et de la législation des installations classées pour la protection de l'environnement, des substances médicamenteuses pourront échapper au processus de fabrication du médicament et se retrouver dans l'environnement⁸⁴⁴.

Paragraphe 3 - La récente responsabilité élargie des industries pharmaceutiques au regard des médicaments non-utilisés

Les rejets de médicaments inutilisés constituent l'une des voix majeures d'introduction des résidus médicamenteux dans l'environnement⁸⁴⁵. C'est pour cette raison que le législateur européen a instauré au titre de la directive CE 2004/27⁸⁴⁶ l'obligation de récupération des médicaments inutilisés ou périmés⁸⁴⁷. Notons ici que cette obligation trouve son origine dans la notion de la responsabilité élargie du producteur (REP). Le principe est d'imposer au producteur la prise en charge la gestion des déchets issus des produits qu'il a commercialisés⁸⁴⁸. L'objectif de ce principe est de transférer la responsabilité des déchets antérieurement portée par les collectivités vers les producteurs des produits⁸⁴⁹. Cela a par ailleurs pour but d'inciter les producteurs à réduire l'impact environnemental des biens qu'ils produisent en favorisant la prévention et l'écoconception⁸⁵⁰.

⁸⁴² ACADEMIE NATIONALE DE PHARMACIE, *Médicaments et Environnement*, Rapport de l'Académie Nationale de Pharmacie, Septembre 2008. Le document est consultable sur le lien suivant : http://www.acadpharm.org/dos_public/1_Rapport_Med_Env_version_JMH_def_JPC.pdf

⁸⁴³ Ces normes sont des outils pratiques aux entreprises et aux organisations de tous types qui souhaitent maîtriser leurs responsabilités environnementales.

⁸⁴⁴ ACADEMIE NATIONALE DE PHARMACIE, *Médicaments et Environnement*, *op. cit.*, P. 42.

⁸⁴⁵ Selon le rapport de l'académie nationale de pharmacie, une partie des médicaments dispensés aux patients reste inutilisée pour diverses raisons comme la non-observance du traitement par les malades, la taille de conditionnement non adaptée au traitement prescrit, le décès d'un patient après renouvellement de son traitement, l'arrêt d'un traitement en raison d'effets indésirables. En ce sens Voyez : ACADEMIE NATIONALE DE PHARMACIE, *Médicaments et Environnement*, *op. cit.*, P 20.

⁸⁴⁶ Directive 2004/27/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL, du 31 mars 2004, modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Journal officiel de l'Union européenne, L 136/34, du 30/04/2004.

⁸⁴⁷ L'article 125 ter de la directive n° 2004/27 du 31 mars 2004 précise l'obligation de collecte des médicaments non utilisés (MNU) : « Les États membres veillent à la mise en place des systèmes de collecte appropriés pour les médicaments inutilisés ou périmés ».

⁸⁴⁸ P THIEFFRY, précise que cette politique de REP est « un instrument de politique de l'environnement qui étend les obligations du producteur à l'égard d'un produit jusqu'à stade de son cycle de vie situé en aval de la consommation ». P THIEFFRY (dir.), *Droit de l'environnement de l'Union européenne*, *op. cit.*, P. 100. P THIEFFRY., « La responsabilité élargie du producteur et la concurrence », *RTD européen*, 2014. P. 73. E TRUILHE-MARENGO., *Droit de l'environnement de l'Union européenne*, *op. cit.*, P. 319 et S.

⁸⁴⁹ P THIEFFRY (dir.), *Droit de l'environnement de l'Union européenne*, *op. cit.*, P. 100 et 101.

⁸⁵⁰ Pour plus de détails sur cette responsabilité voyez : P THIEFFRY (dir.), *La responsabilité du producteur du fait des déchets*, Bruylant, 2013.

Pour satisfaire cette obligation, le législateur français instaure de son côté en 2007⁸⁵¹ une obligation de collecte gratuite des MNU par les pharmaciens des officines⁸⁵². Deux ans plus tard, les contours de l'obligation de l'exploitant de médicaments sont précisés par le décret de 2009⁸⁵³. Ainsi, en application de cette réglementation, le producteur est contraint d'assurer à titre gratuit la mise à disposition, pour les officines, de réceptacles adaptés à la collecte ainsi qu'au transport des MNU. Il garantira également l'enlèvement, le regroupement, le transport et la destruction de ces médicaments par un système d'incinération⁸⁵⁴. Les pharmacies occupent un rôle important dans ce dispositif puisqu'elles font le lien entre l'industriel pharmaceutique et les consommateurs. L'exploitant de médicaments s'acquitte donc de son obligation en mettant en place soit des systèmes individuels de gestion des MNU, soit en adhérant à des éco-organismes⁸⁵⁵ agréés⁸⁵⁶. En l'espèce, l'exploitant souhaitant mettre en œuvre un système de collecte individuel doit détenir une approbation. C'est l'arrêté 28 octobre 2015⁸⁵⁷ qui fixe les conditions de délivrance de cette approbation et notamment les conditions relatives au cahier des charges qui lui sont applicables. L'exploitant devra ainsi déposer une demande d'approbation auprès du ministère chargé de l'environnement et de la santé⁸⁵⁸. Cette demande doit contenir une présentation de toutes les mesures mises en œuvre pour la gestion des MNU, avant de décrire les capacités techniques et financières lui assurant de satisfaire aux exigences du cahier des charges⁸⁵⁹. Les conditions relatives au cahier des charges sont impératives dans plusieurs cas de figure : l'approbation du système individuel, les objectifs généraux de la filière, les relations avec les différents acteurs concernés, les règles d'organisation et de gestion financière, les règles dans le cas d'arrêt de l'activité, les dispositions des contrôles périodiques, etc.

⁸⁵¹ La Loi n° 2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament, JORF n°49 du 27 février 2007 page 3503.

⁸⁵² C'est l'article 32 de la loi n°2007-248 (JORF n°49 du 27 février 2007 page 3503) qui impose aux officines de pharmacie et les pharmacies à usage intérieur de collecter gratuitement les médicaments à usage humain non utilisés apportés par les particuliers.

⁸⁵³ Décret n° 2009-718 du 17 juin 2009 relatif à la collecte et à la destruction des médicaments à usage humain non utilisés. JORF n°0140 du 19 juin 2009 page 10002.

⁸⁵⁴ L'article R.4211-24 code de la santé publique.

⁸⁵⁵ Sur les éco-organismes voyez l'article de : G J MARTIN., « L'éco-organisme : nature juridique et rapports avec les acteurs de la filière », dans P THIEFFRY (dir.), *La responsabilité du producteur du fait des déchets*, Bruylant, 2013. P. 115-130.

⁸⁵⁶ Article R.4211-28 code de la santé publique.

⁸⁵⁷ Arrêté du 28 octobre 2015 relatif à la procédure d'approbation et portant cahier des charges des systèmes individuels de la filière des médicaments à usage humain non utilisés apportés par les ménages aux officines de pharmacie en application de l'article R. 4211-28 du code de la santé publique. JORF n°0255 du 3 novembre 2015.

⁸⁵⁸ Selon l'article 2 de l'arrêté du 28 octobre 2015, la demande d'approbation se fait par voie postale (sous formats papier et électronique) avec accusé de réception.

⁸⁵⁹ Arrêté du 28 octobre 2015, *op. cit.*, Art. 3.

Les conditions d'obtention de l'agrément sont un peu différentes. L'éco-organisme sollicitant un agrément doit respecter les exigences établies au titre de l'arrêté du 5 août 2015⁸⁶⁰. Il doit en effet démontrer ses capacités techniques et financières pour la remise, l'enlèvement et le transport des réceptacles, ainsi que pour la destruction des MNU. Les exigences du cahier des charges de 2016⁸⁶¹ et le contenu des contrôles périodiques⁸⁶² sont également précisés au titre de ce même arrêté. Notons que le dossier de demande d'agrément déposé sur la base du cahier de charges est pleinement opposable au titulaire. L'agrément devra être obligatoirement délivré par un arrêté pour une durée qui ne dépasse pas les six années⁸⁶³.

L'association Cyclamed est actuellement le seul éco-organisme assurant la gestion des MNU en France⁸⁶⁴, son agrément a été renouvelé par arrêté du 17 décembre 2015⁸⁶⁵ pour la période 2016-2021. Mais il faut noter ici que la récupération des MNU au niveau des structures de soins n'est toujours pas mise en œuvre pour le moment. L'action 7 du plan micropolluants (2016-2021) est réservée à l'étude de la prise en charge des MNU de ces structures de soins. Généralement, les MNU de ces établissements suivent le circuit des déchets d'activités de soins à risques infectieux (DASRI). Le problème de l'efficacité de ce circuit se pose pour les médicaments cytotoxiques. Notons que L'ADEM réalise depuis février 2017 une enquête par le biais de questionnaires envoyés aux établissements de soins afin d'envisager des solutions⁸⁶⁶.

Le non-respect de cette obligation de récupération des médicaments non-utilisés entraîne des sanctions prévues à l'article L.541- 10 du Code de l'environnement. Il s'agit de sanctions pénales. Le ministre de l'environnement peut ordonner le paiement d'une amende d'environ de 1 500 € au maximum pour une personne physique et de 7 500 € pour une personne morale, par unité de produit ou par tonne. Pour les éco-organismes agréés lorsqu'ils pourvoient

⁸⁶⁰ Arrêté du 5 août 2015 relatif à la procédure d'agrément et portant cahier des charges des éco-organismes de la filière des médicaments à usage humain non utilisés apportés par les ménages aux officines de pharmacie en application de l'article R. 4211-28 du code de la santé publique. JORF n° 184 du 11 août 2015.

⁸⁶¹ Il s'agit des objectifs et orientations générales, des règles d'organisation de la structure agréée, la relation avec la filière à responsabilité élargie des producteurs des emballages ménagers, également la relation avec les exploitants des médicaments, la relation avec les acteurs de la collecte du transport et du traitement des MNU, les contextes de la relation avec les ministères signataires, et toutes les mesures du renforcement du dispositif tel que la recherche, le développement et l'information et la communication.

⁸⁶² Ce sont les contrôles périodiques qui s'imposent à tout éco-organisme conformément au décret n° 2014-759 du 2 juillet 2014 relatif aux contrôles périodiques et aux sanctions prévues à l'article L.541-10 du code de l'environnement.

⁸⁶³ L'article R.4211-28 du code de la santé publique.

⁸⁶⁴ Selon une étude réalisée par l'institut CSA, l'association Cyclamed a collecté en 2015 environ 19 000 tonnes, la performance a atteint 64 % du gisement disponible chez les ménages, selon cette étude ce chiffre est en hausse. Voyez : ADEM, *Médicaments données 2015*, décembre 2016. P. 3.

⁸⁶⁵ Arrêté du 17 décembre 2015, JORF du 23 décembre 2015.

⁸⁶⁶ Information renseignée auprès des établissements de soins de Nice.

à la gestion des déchets, ils sont soumis à des contrôles périodiques permettant de s'assurer qu'ils respectent les clauses de leur cahier des charges⁸⁶⁷.

Section 2 - Une gestion juridique imparfaite des rejets d'établissements de soins

Les structures de soins⁸⁶⁸ sont parmi les activités les plus contributrices à la pollution émergente, par la diversité des substances médicamenteuses utilisées, et par leur grande consommation au regard du nombre des patients traités. Les établissements de santé rejettent de grandes quantités d'eaux usées chargées de substances actives diverses : réactifs chimiques, résidus médicamenteux, détergents, fixateurs radiographiques, etc. Ces rejets sont directement déversés dans le réseau de collecte public avant d'être acheminés vers la station d'épuration de la commune pour traitement des eaux usées. Pour autant, certaines substances rejetées par les établissements de soins figurent toujours à la sortie des stations d'épuration⁸⁶⁹.

Des questionnements émergent quant à la fiabilité du système juridique de gestion applicable aux effluents rejetés par les établissements de soins. Pour tenter d'y répondre, nous analysons la réglementation applicable aux rejets des structures internes des établissements de soins (**paragraphe 1**). Puis nous examinons la réglementation relative au milieu récepteur de ces rejets (**paragraphe 2**) avant d'établir un état des lieux des critères de qualification des effluents de soins (**paragraphe 3**).

⁸⁶⁷ Art. L.541-10 du code de l'environnement.

⁸⁶⁸ Les structures de soins visés dans le cadre de notre étude sont :

- les hôpitaux ;
- les cliniques ;
- les maternités et centres d'avortement ;
- les établissements de long séjour : sanatoriums, hospices, maisons de retraite pour soins de longue durée ;
- les services auxiliaires : morgues, centres médicaux universitaires, centres de recherche, centres de transfusion ou de collecte des produits humains, banque de sperme, centre de dialyse ;
- les structures d'hospitalisation à domicile.

⁸⁶⁹ Voyez : N MATER., *Evaluation de l'impact (eco)toxicologique de résidus médicamenteux présents dans les effluents hospitaliers, urbains et dans l'environnement à l'aide d'une batterie de bioessais et de biomarqueurs*, op. cit., de P. 11 à P. 15.

Paragraphe 1 - Une gestion juridique lacunaire des rejets au niveau des structures interne des établissements de soins

La particularité des rejets des établissements de soins nécessite un encadrement juridique adapté (A). Une réadaptation des dispositions actuelles de gestion des rejets internes semble nécessaire (B).

A. La spécificité matérielle des rejets hospitaliers appelant une gestion juridique particulière

L'activité des structures de soins génère des déchets particuliers à l'activité elle-même, une gestion juridique spécifique à ce type de rejets est mise en place. Il s'agit, d'une part, de la gestion des déchets sous forme liquide, ce sont les effluents produits par différents services (service oncologique, pharmacie, blanchisserie, service de radiologie etc) (1) et, d'autre part, de la gestion spécifique aux déchets sous forme solide, ce sont des déchets d'activités de soins à risques infectieux (DASRI) (2)

1. L'analyse scientifique des rejets des structures de soins

Les effluents des structures de soins peuvent être à l'origine de deux sources d'activités différentes. La première est liée au fonctionnement de l'établissement (blanchisserie, cuisines, garage, pharmacie, etc.). Toutes ces activités génèrent en effet des effluents pouvant être « assimilables aux usages domestiques ». La seconde source est propre aux activités de soins qui génèrent des effluents usuellement contaminés par des substances radioactives, chimiques, mais aussi par des germes bactériologiques, des liquides biologiques ou des déjections contagieuses⁸⁷⁰. La médecine oncologique génère par exemple des substances anticancéreuses⁸⁷¹ présentant une activité tératogène, mutagène ou cancérigène⁸⁷² pour l'être

⁸⁷⁰ Voir : C DARSY., I LESCURE., V PAYOT., G ROULAND., *Effluents des établissements hospitaliers : teneur en microorganismes pathogènes, risques sanitaires, procédures particulières d'épuration et de gestion des boues*, Office International De L'eau Service National d'Information et de Documentation sur l'Eau (SNIDE), février 2002. Voir : F MERRANT LEBRUN., *Les rejets liquides des établissements de sante : Caractérisation à la source et impact sur l'environnement marin côtier*, Agence de l'eau Seine Normandie, janvier 2000. Voir également : C DREMONT., R HADJALI., *La gestion des effluents liquides en milieu hospitalier* (rapport de projet de DESS « Techniques biomédicales hospitalières », Université de Technologie de Compiègne). 1996-1997. Voir aussi : P JEHANNIN., *Caractérisation et gestion des rejets liquides hospitaliers : étude de la situation du C.H Hyères (Var)*, mémoire de l'école nationale de la santé publique, 1999.

⁸⁷¹ Le plan cancer 2014-2019 dénombreait en France 355 000 personnes atteintes annuellement de la pathologie cancéreuse. Voir : MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES, DE LA SANTE ET DES DROITS DES FEMMES, *Plan cancer 2014-2019*, février 2014. P 9.

⁸⁷² N LOPEZ., T DEBLONDE., Ph HARTEMANN., « les effluents liquides hospitaliers », *Hygiène*, n° 6. 2010. P. 383.

humain et l'environnement⁸⁷³. Une étude réalisée sur deux grands hôpitaux spécialisés dans les traitements anticancéreux montre que certaines molécules anticancéreuses sont présentes en quantité non négligeable dans les eaux usées, à la sortie des hôpitaux. Elles sont faiblement dégradées par la station d'épuration et rejetées, en aval, dans le milieu aquatique. Cette étude met en lumière la pollution diffuse que représentent les rejets de médicaments hospitaliers dans les eaux usées, et en particulier les molécules hautement toxiques que sont les anticancéreux⁸⁷⁴.

L'unité de médecine radiologique produit quant à elle de très grandes quantités d'effluents chargés de divers éléments contaminants, tels que les acides acétiques, les hydroquinones, qui se retrouvent en général dans le réseau d'assainissement. La réglementation impose depuis 1980⁸⁷⁵ la récupération de l'argent contenu dans les films utilisés en radiologie médicale d'une part et des prescriptions techniques avant le rejet dans le réseau d'assainissement, au titre de l'arrêté du 23 janvier 1997⁸⁷⁶, d'autre part. De même, les laboratoires d'analyses produisent d'importantes quantités de liquides biologiques (sang, urines) et de produits chimiques, radioactifs, etc.

Ces rejets constituent la particularité des effluents des établissements de soins et sont un angle d'étude très important en ce sens qu'ils contiennent des molécules médicamenteuses très variées, des désinfectants, des effluents des services de radiologie (eaux de rinçage des clichés chargées en résidus argentiques), des virus, des parasites, des bactéries, des médicaments, des éléments radioactifs, etc. Cette mixité de résidus pourrait engendrer des risques toxique, biologique, infectieux ou radioactif. L'urgence s'impose d'établir un cadre juridique spécifique assurant une gestion et une élimination de ces rejets très particuliers.

⁸⁷³ En ce sens voir : S HANSEL., M CASTEGNARO., M.H SPORTOUCH., M DE MÉO., J.C MILHAVET., M LAGET., G DUMÉNIL., « Chemical degradation of wastes of neoplastic agents: cyclophosphamide, ifosfamide and melphalan », *International Archives of Occupational and Environmental Health*, Vol. 69, n°2, 1997. (pp.109-114).

⁸⁷⁴ C CATASTINI. et al. « Devenir de molécules anticancéreuses provenant des rejets hospitaliers », *European Journal of Water Quality*, 2008., 39-171. Voir aussi C CATASTINI. et al. « Recherche de molécules anticancéreuses dans des effluents hospitaliers : étude pilote », *Techniques Hospitalières*, TH 714, dossier 56, mars-avril 2009.

⁸⁷⁵ Circulaire n° 02992 du 4 août 1980 relative à la récupération de l'argent contenu dans les films utilisés en radiologie médicale.

⁸⁷⁶ Arrêté du 23 janvier 1997 relatif aux prescriptions générales applicables aux installations classées pour la protection de l'environnement soumises à déclaration sous la rubrique n° 2950 (Traitement et développement de surfaces photosensibles à base argentique).

2. La gestion juridique des déchets d'activité de soins entre pertinence et insuffisances

Les déchets d'activités de soins sont soumis à une réglementation très stricte, la haute autorité de santé (HAS) assure le contrôle du respect de cette réglementation. Il nous paraît important de mettre en exergue le contexte de cette gestion des déchets (DASRI) afin de savoir si les médicaments non-utilisés sont juridiquement qualifiés de déchets d'activités de soins (a) et si les résidus médicamenteux sont pris en considération dans le cadre de cette gestion des déchets (b).

a. Les déchets médicamenteux sont des déchets d'activités de soins

Les déchets spécifiques aux établissements de soins ont été réglementés pour la première fois dans le droit français en 1997⁸⁷⁷. C'est en effet le décret 97-1048⁸⁷⁸ qui instaure un cadre juridique spécifique à ce genre de rejets et qui en détermine les modalités d'élimination. Il précise également les obligations des parties responsables de l'élimination de ces déchets.

Les dispositions du décret ont toutefois évolué suite à de nombreuses modifications des décrets 2003-462⁸⁷⁹, 2006-676⁸⁸⁰ et décret 2010-1263⁸⁸¹. Les dispositions relatives à ce genre de déchets sont plus spécifiquement citées de l'article R.1335-1 à R. 1335-8-8 du code de la santé publique : « *Les déchets d'activités de soins sont les déchets issus des activités de diagnostic, de suivi et de traitement préventif, curatif ou palliatif, dans les domaines de la médecine humaine et vétérinaire* ». L'alinéa 2 du même article introduit quelques précisions pour faciliter l'identification de ces déchets⁸⁸² et rajoute à la catégorie des déchets d'activités de soins, les déchets assimilables aux déchets d'activités de soins, qui seront soumis aux mêmes dispositions.

⁸⁷⁷ Avant 1997, la réglementation applicable aux déchets hospitaliers était celle de la réglementation générale des déchets. Pour des informations détaillées sur l'application des règles générales de déchets aux déchets hospitaliers voir : X MATHARAN., « Le droit des déchets hospitaliers », *Petites affiches*, 10 juin 1994 n° 69. Voir également : E CHAMY., « Le droit des déchets hospitaliers », *Petites affiches*, n° 12, 26 janvier 1996, n° 12, P. 10.

⁸⁷⁸ Le décret n° 97-1048 du 6 novembre 1997, JO 18 novembre, codifié à l'ancien article R. 44-1 du Code de la santé publique.

⁸⁷⁹ Le décret n° 2003-462 du 21 mai 2003, JORF n°122 du 27 mai 2003 page 37006.

⁸⁸⁰ Le décret n° 2006-676 du 8 juin 2006, JORF n°133 du 10 juin 2006 page 8828.

⁸⁸¹ Décret n° 2010-1263 du 22 octobre 2010 relatif à l'élimination des déchets d'activités de soins à risques infectieux produits par les patients en auto-traitement, JORF n°0248 du 24 octobre 2010, page 19127.

⁸⁸² On distingue deux catégories de déchets d'activités de soins, ceci est en fonction du risque engendré

Les déchets d'activités de soins sont tous les déchets qui présentent un risque infectieux⁸⁸³, et à titre dérogatoire, certains déchets qui ne présentent pas un risque infectieux :
« a) *Matériels et matériaux piquants ou coupants destinés à l'abandon, qu'ils aient été ou non en contact avec un produit biologique ;*

b) Produits sanguins à usage thérapeutique incomplètement utilisés ou arrivés à péremption ;

c) Déchets anatomiques humains, correspondant à des fragments humains non aisément identifiables... ».

Le dernier alinéa de l'article R. 1335-1 du code de la santé publique considère déchets d'activité de soins « *des déchets assimilés à des déchets d'activité de soin* ». Plus précisément il s'agit de déchets résultant « *des activités d'enseignement, de recherche et de production industrielle dans les domaines de la médecine humaine et vétérinaire, ainsi que ceux issus des activités de thanatopraxie, lorsqu'ils présentent les caractéristiques mentionnées aux 1° ou 2° ci-dessus* ». L'ajout de ce dernier alinéa permet d'élargir le champ d'application de la réglementation des déchets d'activités de soins. Le législateur prend ainsi en compte non seulement les déchets résultant de l'activité de soins thérapeutiques, mais également les déchets de soins non-thérapeutiques, tels que ceux issus de la recherche et l'enseignement.

Néanmoins, l'interprétation du « risque infectieux » reste très vague et pose problème car le législateur ne l'a pas défini. Cela peut engendrer des interprétations différentes d'un professionnel à un autre comme des protocoles d'application différents d'un établissement de soins à un autre⁸⁸⁴. Fort heureusement, la direction générale de santé a élaboré un guide technique pour orienter les professionnels de santé et harmoniser les protocoles en élaborant des listes et des exemples relatifs aux déchets d'activités de soins à risques infectieux⁸⁸⁵.

C'est dans ce contexte que se pose la question du statut juridique des déchets médicamenteux. Il convient alors d'examiner la définition des médicaments pour déterminer si la réglementation des déchets d'activités de soins s'applique aux déchets médicamenteux. En

⁸⁸³ Art 1335-1 code de la santé publique : « ...1° Soit présentent **un risque infectieux**, du fait qu'ils contiennent des micro-organismes viables ou leurs toxines, dont on sait ou dont on a de bonnes raisons de croire qu'en raison de leur nature, de leur quantité ou de leur métabolisme, ils causent la maladie chez l'homme ou chez d'autres organismes vivants ... ».

⁸⁸⁴ C CLEMENT., C HUGLO., *Le droit des déchets hospitaliers*, Les études hospitalières, 1999. P. 45.

⁸⁸⁵ Voici la référence du guide : DIRECTION GENERALE DE LA SANTE, *Guide technique des déchets d'activités de soins à risques*, 3^{ème} édition, décembre 2009.

vertu de l'article L. 5111-1 du code de la santé publique⁸⁸⁶, le médicament est défini comme « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique[...]* ». Les propriétés curatives, de diagnostic, préventives et palliatives constituent, d'une part, des caractéristiques permettant d'identifier le médicament parmi d'autres substances. L'usage de ces propriétés constitue d'autre part, au titre de l'article 1335-1 du code de la santé publique, un déchet d'activité de soins. Les déchets médicamenteux (médicaments non-utilisés) peuvent donc être qualifiés de déchets d'activité de soins et sont par conséquent soumis aux dispositions applicables aux DASRI⁸⁸⁷.

L'élimination des déchets médicamenteux est obligatoire. Le décret 2010-1263⁸⁸⁸ précise qu'elle pèse sur « *-les établissements de santé, d'enseignement, de recherche ou industriel, lorsque ces déchets y sont produits ;*

-Les personnes morales pour le compte desquelles les professionnels de santé exercent leur activité productrice de déchets ;

-Les personnes physiques qui exercent à titre professionnel une activité productrice de déchets (C. santé publ, art. R. 1335-2)⁸⁸⁹ »⁸⁹⁰

De prime abord, la gestion des déchets d'activités de soins et assimilés semble commencer dès leur production et se terminer par leur élimination. Le passage à la phase terminale d'élimination des déchets exige le suivi de plusieurs procédures (tri, conditionnement, entreposage et transport) soumises à une réglementation très stricte et précise.

En effet, les déchets d'activités de soins et assimilés doivent être, dès leur production, séparés des autres déchets (tri sélectif) ; ils doivent d'ailleurs être collectés dans des emballages à usage unique. L'article R.1335-6 du code de la santé publique précise que les emballages

⁸⁸⁶ C'est l'actuelle version instaurée par la loi n°2007-248 du 26 février 2007 - art. 3 JORF 27 février 2007.

⁸⁸⁷ DASRI : déchets d'activités de soins à risque infectieux.

⁸⁸⁸ Décret n° 2010-1263 du 22 octobre 2010 relatif à l'élimination des déchets d'activités de soins à risques infectieux produits par les patients en auto-traitement, JORF n°0248 du 24 octobre 2010 page 19127.

⁸⁸⁹ Article R1335-2 du code de la santé publique.

⁸⁹⁰ L'établissement producteur de tels déchets peut éventuellement confier l'élimination à des tiers prestataires de services. Article R1335-3

doivent être fermés temporairement avant de l'être définitivement lors de l'enlèvement et qu'ils doivent aussi être placés dans de grands récipients pour vrac. Le conditionnement de ces déchets est également spécifique : les déchets dits perforants doivent être placés, dès leur production, dans des fûts et jerricans à usage unique ou dans des boîtes et mini collecteurs⁸⁹¹. Les déchets solides peuvent quant à eux être placés soit dans des sacs en plastique ou en papier doublés intérieurement de matière plastique, soit dans des caisses en carton doublé d'un sac en plastique⁸⁹². Pour finir, les déchets liquides doivent être placés dans un emballage de recueil à usage unique dont l'étanchéité doit être garantie pendant au moins 72 heures⁸⁹³. L'ensemble de ces emballages répondent à certaines normes bien précises en ce sens qu'ils sont obligatoirement de couleur jaune et marqués de la mention DASRI⁸⁹⁴, d'une étiquette de danger biologique, du producteur et d'un repère horizontal indiquant la limite de remplissage⁸⁹⁵.

Après avoir été conditionnés dans les emballages, les déchets sont entreposés dans les locaux. Ces locaux sont soumis à des exigences citées au titre de l'arrêté du 7 septembre 1999⁸⁹⁶. La surface se veut tout d'abord adaptée à la quantité des déchets, correctement ventilée et éclairée ; elle doit être dotée d'une arrivée d'eau et d'une évacuation des eaux de lavage spécifique, leur usage doit être exclusif à l'entreposage des déchets, les sols et les parois doivent être facile à laver et munis de dispositifs appropriés pour prévenir la pénétration des animaux⁸⁹⁷. La durée d'entreposage présente elle aussi des caractéristiques définies par le même arrêté. Son calcul concerne la production effective des déchets, leur incinération ou leur prétraitement par désinfection. Les limites de durée de stockage imposées par l'arrêté⁸⁹⁸ sont fonction de la quantité de déchets⁸⁹⁹, le tableau ci-après résume ces obligations de délai d'entreposage :

⁸⁹¹ Article 5 de L'Arrêté du 24 novembre 2003 précité, modifié par l'Arrêté 2006-01-06 art. 2 JORF 20 janvier 2006 en vigueur le 20 janvier 2007.

⁸⁹² Article 3 de l'Arrêté du 24 novembre 2003 précité, modifié.

⁸⁹³ Article 7 du même arrêté.

⁸⁹⁴ La mention DASRI doit être mentionnée en toutes lettres, à l'exclusion des sacs en plastique, des sacs en papier doublés intérieurement de matière plastique ainsi que des boîtes et mini collecteurs.

⁸⁹⁵ Art 11 de L'Arrêté du 24 novembre 2003 relatif aux emballages des déchets d'activités de soins à risque infectieux et assimilés et des pièces anatomiques d'origine humaine, modifié par Arrêté du 6 janvier 2006.

⁸⁹⁶ Arrêté du 7 septembre 1999 relatif aux modalités d'entreposage des déchets d'activités de soins à risques infectieux et assimilés et des pièces anatomiques, NOR: MESP9922895A.

⁸⁹⁷ Art 8 de l'arrêté du 7 septembre 1999, modifié par l'Arrêté du 14 octobre 2011.

⁸⁹⁸ Arrêté du 7 septembre 1999 relatif aux modalités d'entreposage des déchets d'activités de soins à risques infectieux et assimilés et des pièces anatomiques, modifié par Arrêté du 20 mai 2014.

⁸⁹⁹ Voir par exemple : Modification des dispositions relatives à l'entreposage et à l'élimination, Bulletin du Droit de l'Environnement Industriel n° 36, actualité, Novembre 2011. P.17.

La durée limite de l'entreposage	La quantité des déchets
72 heures	Supérieure à 100 kilogrammes par semaine
7 jours	Inférieure ou égale à 100 kilogrammes par semaine et supérieure à 15 kilogrammes par mois
1 mois	Inférieure ou égale à 15 kilogrammes par mois, à l'exception des déchets d'activités de soins à risques infectieux et assimilés perforants exclusivement, pour lesquels cette durée ne doit pas excéder 3 mois.

Tableau 13- Les délais de stockage des déchets au niveau des structures de soins.

Les déchets seront ensuite transportés pour être éliminés. Il importe de préciser ici que tout établissement de soins⁹⁰⁰ doit établir une convention avec le transporteur portant sur les modalités de transport ; un bon de prise en charge doit être remis à l'établissement lors de la prise en charge des déchets, dans le cas d'une production mensuelle inférieure ou égale à 5 kg. Lorsque la production excède 5 kg, un bordereau de suivi Cerfa 11351*04 est alors requis. Ces documents ont pour objectif d'assurer la traçabilité des déchets et de constituer une preuve d'élimination pour le producteur responsable.

L'élimination des déchets d'activités de soins et assimilés (DASRI) incombe à chaque producteur de ce genre de déchets. Deux traitements sont prévus au titre de l'article R.1335-8 du code de la santé publique, l'incinération externe ou le prétraitement⁹⁰¹. A la fin du prétraitement, les déchets doivent être assimilables à des ordures ménagères pour pouvoir être traités comme telles. Il est néanmoins possible pour les producteurs de ces déchets de confier leur élimination à une structure spécialiste. Cette pratique se fait par le biais de la passation d'un marché public de service, ou par un bail emphytéotique administratif ayant pour objet la construction et la gestion d'un incinérateur⁹⁰². Aujourd'hui, la gestion des déchets d'activités de soins relève du critère numéro (7.E) du manuel de certification des établissements de soins (manuel V2010, version 2014). Les deux objectifs principaux poursuivis sont, d'une part, d'assurer le respect de la réglementation et, d'autre part, d'optimiser le dispositif de gestion des

⁹⁰⁰ Généralement, c'est le directeur de l'établissement de soins ou le directeur du service d'hygiène.

⁹⁰¹ Il est à noter que la procédure et les modalités de prétraitement par désinfection des DASRI ont été modifiées par le décret du 24 novembre 2016. JORF du 26 novembre 2016. Ces dispositions entrent en vigueur à partir du 1 janvier 2017.

⁹⁰² C CLEMENT., C HUGLO., *Le droit des déchets hospitaliers*, Les études hospitalières, 1999.P. 49.

déchets en intégrant l'enjeu environnemental⁹⁰³. La certification a en effet pour rôle d'évaluer, d'améliorer la gestion des déchets au niveau des structures de soins et d'identifier tout dysfonctionnement⁹⁰⁴.

Citons à ce titre le cas de l'inspection par la haute autorité de santé en 2010 d'un CHU dont nous ne divulguons pas le nom pour des raisons de confidentialité. Plusieurs dysfonctionnements ont été identifiés lors du contrôle, notamment la non-conformité des locaux aux dispositions de réglementation des déchets d'activités de soins (DASRI). Ci-dessous l'extrait du rapport de HAS concernant cet hôpital :

Les locaux d'entreposage centralisés ne sont pas conformes aux dispositions de l'arrêté du 07 septembre 1999, notamment celui de [REDACTÉ] qui est petit, d'accès non sécurisé et non équipé de dispositifs d'alimentation et d'évacuation des eaux de lavage. Dans l'attente de la réhabilitation ou la construction d'autres locaux, envisagée par l'établissement, les conteneurs propres sont stockés séparément dans les couloirs des sous sols de [REDACTÉ] et de [REDACTÉ] 2.

Le cas des locaux d'un autre hôpital constitue un autre exemple. Les locaux étaient ouverts, ce qui permettait la pénétration d'animaux et de personnes :

Concernant les locaux d'entreposage intermédiaires, leur accessibilité doit être limitée aux seules personnes autorisées ; celui concernant le service des urgences n'était pas fermé et le conteneur DASRI

En conclusion, si la gestion des déchets d'activités de soins à risque s'avère plutôt bien encadrée, les limites sont tangibles.

b. Les excréta médicamenteux ne relèvent pas de la gestion des déchets d'activités de soins

Force est de constater en effet que la définition (large) donnée aux déchets d'activités de soins inclut le cas particulier des résidus médicamenteux excrétés par les patients. Ces résidus répondent en effet aux critères édictés par la définition des DASRI puisque les résidus médicamenteux qui se retrouvent dans les excréta de patients sont des résidus issus d'usages

⁹⁰³ DIRECTION GENERALE DE LA SANTE, *Guide technique des déchets d'activités de soins à risques*, 3^{ème} édition, décembre 2009. P. 9.

⁹⁰⁴ HAUTE AUTORITE DE SANTE, *Manuel de certification des établissements de santé V 2010*, version 2014. P. 36. Consulté sur le lien suivant : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-03/manuel_v2010_janvier2014.pdf

curatif, palliatif, préventif et de diagnostic médical. Il s'agit donc bien de déchets d'activités de soins à risque. Il est toutefois particulièrement regrettable de constater que l'inclusion des excréta dans la définition donnée par le législateur est involontaire. En effet, le législateur n'avait manifestement pas prévu de disposition relative à la procédure applicable lors de l'élimination de ces déchets. Ce constat confirme que la réglementation des déchets d'activités de soins est efficiente mais reste malheureusement insuffisante.

B. L'urgente réadaptation de la gestion juridique des rejets liquides internes

Habituellement, les liquides biologiques des patients sont rejetés directement dans le réseau public lorsqu'ils ne sont pas contagieux. Dans le cas contraire ils rejoignent les déchets d'activités de soins à risque infectieux. Pour autant, il existe une gestion juridique spécifique aux rejets de certains services internes de l'établissement de soins qui reste contestable. Nous mettons en exergue la gestion applicable aux rejets issus de la médecine nucléaire (1) et de la médecine oncologique (2).

1. Les limites de la gestion des résidus issus de la médecine nucléaire

Parmi les substances utilisées dans le milieu hospitalier figurent les médicaments radioactifs⁹⁰⁵. Ils font l'objet d'une définition dans le code de la santé publique, précisément au titre de l'article L.5121-1 point 7 qui les définit comme « *Médicament radiopharmaceutique, tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes⁹⁰⁶ radioactifs, dénommés radionucléides⁹⁰⁷, incorporés à des fins médicales* ». Ces médicaments peuvent plus généralement se présenter soit sous forme de sources scellées soit sous forme de

⁹⁰⁵ Ces médicaments sont également dénommés radios traceurs. Ils sont composés :

- D'une **molécule vectrice**, également appelée vecteur, ligand ou substrat, qui se concentre dans le tissu ou l'organe à étudier,
- D'un **radionucléide** ou isotope radioactif, appelé marqueur, qui permet de visualiser la localisation du vecteur.

Source : J POTDEVIN-VERDIER., *Évaluation des pratiques professionnelles en radio-pharmacie et amélioration de la sécurité du médicament radio-pharmaceutique au CHR de Metz-Thionville*, thèse de doctorat d'Etat en pharmacie, Université de Lorraine, 2013.P. 20.

⁹⁰⁶ Définition de l'isotope sur le lexique en ligne de l'ASN : « Eléments dont les atomes possèdent le même nombre d'électrons et de protons, mais un nombre différent de neutrons. Il existe par exemple trois isotopes d'uranium : l'uranium 234 (92 protons, 92 électrons et 142 neutrons), l'uranium 235 (92 protons, 92 électrons et 143 neutrons) et l'uranium 238 (92 protons, 92 électrons et 146 neutrons). On recense actuellement environ 325 isotopes naturels et 1200 isotopes créés artificiellement ».

⁹⁰⁷ Définition du radionucléide sur le lexique en ligne de l'ASN : « Espèce atomique radioactive, définie par son nombre de masse, son numéro atomique et son état énergétique nucléaire ».

sources non-scellées. En radiothérapie⁹⁰⁸, par exemple, les médicaments radioactifs utilisés sous forme de sources scellées ne produisent pas de déchets. Par contre, les sources non-scellées, utilisées habituellement dans le domaine de la recherche biologique et médicale, génèrent des déchets dont la nature est très différente⁹⁰⁹. Les rejets liquides générés par ces structures internes de radioactivité font l'objet d'une réglementation stricte. En effet, cette réglementation interdit, premièrement, le rejet direct de ces effluents dans le réseau public de collecte des eaux usées. C'est en effet, le règlement sanitaire départemental type qui instaure cette mesure au titre de l'article 29-2⁹¹⁰ et impose scrupuleusement, une gestion très pointue de ces effluents contaminés par les radioactifs.

La gestion juridique de ces effluents est en évolution constante et fait l'objet de nombreux textes réglementaires. Citons ici l'arrêté du 30 octobre 1981, l'arrêté interministériel du 23 juillet 2008, la circulaire DGS/SD 7 D/DHOS/E 4 2001-323 du 9 juillet 2001, ainsi que le décret 2015-231 du 27 févr. 2015. Différents guides détaillent de leur côté les techniques de gestion imposées par la réglementation afin d'orienter les professionnels pour une application correcte des dispositions⁹¹¹.

La gestion des radioéléments de source scellée se distingue de celle des radioéléments de source non scellée. Comme précisé précédemment, les médicaments de sources scellées ne produisent pas de déchets⁹¹². Pour autant, des rejets liquides issus de l'usage ou des stocks périmés perdurent⁹¹³. Dans les deux cas, l'établissement a l'obligation de les faire reprendre. Néanmoins, il peut déroger à cette obligation lorsque les caractéristiques des sources permettent

⁹⁰⁸ La radiothérapie : « est une méthode de traitement locorégional des cancers, utilisant des radiations pour détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier. L'irradiation a pour but de détruire toutes les cellules tumorales tout en épargnant les tissus sains périphériques ». Définition sur le lexique en ligne de l'ASN : <http://www.asn.fr/lexique>

⁹⁰⁹ C BOILLOT., *Évaluation des risques écotoxicologiques liés aux rejets d'effluents hospitaliers dans les milieux aquatiques*, thèse de doctorat à l'École Doctorale de Chimie de Lyon, 2008. P 45.

⁹¹⁰ Art 29-2 : « Il est interdit d'introduire dans les ouvrages publics, directement ou par l'intermédiaire de canalisations d'immeubles, toute matière solide, liquide ou gazeuse susceptible d'être la cause directe ou indirecte soit d'un danger pour le personnel d'exploitation des ouvrages d'évacuation et de traitement, soit d'une dégradation desdits ouvrages ou d'une gêne dans leur fonctionnement. L'interdiction porte notamment sur le déversement d'hydrocarbures, d'acides, de cyanures, de sulfures, **de produits radioactifs** et plus généralement de toute substance pouvant dégager soit par elle-même, soit après mélange avec d'autres effluents des gaz ou vapeurs dangereux, toxiques ou inflammables... »

⁹¹¹ Voici par exemple une référence d'un guide établi l'autorité de sureté nucléaire : ASN, *Élimination des effluents et des déchets contaminés par des radionucléides produits dans les installations autorisées au titre du Code de la santé publique*, guide technique, 2012.

⁹¹² C BOILLOT., *Évaluation des risques écotoxicologiques liés aux rejets d'effluents hospitaliers dans les milieux aquatiques*, op. cit., P. 47.

⁹¹³ Ils se périment au bout de 10 ans au plus tard après le jour du premier enregistrement apposé sur le formulaire de fourniture ou alors après la date de sa première mise sur le marché sauf prolongation accordée par l'administration (Art. R. 1333-52 du code de la santé publique).

une décroissance sur le lieu d'utilisation. Concernant la reprise des sources radioactives scellées usagées, l'établissement peut faire appel au fournisseur contraint à les récupérer sans condition et sur une simple demande⁹¹⁴. Depuis juillet 2015⁹¹⁵, l'établissement peut éventuellement faire appel à l'agence nationale pour la gestion des déchets radioactifs (Andra) plutôt qu'au seul fournisseur d'origine. Les sources non-scellées produisent des déchets à risque radioactifs dont le rejet direct dans le réseau d'assainissement est strictement interdit. La réglementation impose ainsi aux établissements de santé de déposer une demande d'autorisation ou bien une déclaration d'installation nucléaire⁹¹⁶ en fonction du risque d'exposition encouru. Cette demande se fait auprès de l'autorité compétente, l'autorité de sûreté nucléaire (ASN) qui accordera ou non les autorisations.

La circulaire du 9 juillet 2001⁹¹⁷ établit les différentes obligations imposées aux structures de soins. Parallèlement aux dispositions de cette circulaire, il est recommandé, pour chaque structure de soins, d'élaborer un plan de gestion interne⁹¹⁸ qui détermine les modalités de tri, de conditionnement, de stockage, de contrôle et d'élimination des effluents et des déchets produits par les unités de l'établissement⁹¹⁹. Ce plan de gestion interne servira également de base pour la mise à jour de l'autorisation de déversement établie en l'application de l'article L. 1331-10 du code de santé publique⁹²⁰. Il précisera les valeurs moyennes et maximales de l'activité volumique des effluents rejetés dans le réseau d'assainissement⁹²¹.

L'élimination des sources non-scellées est fonction des caractéristiques radioactive, radioéléments à vie longue ou courte, et se fait ainsi selon deux méthodes. La première méthode est relative aux radioéléments à vie longue. Ce sont ceux dont la décroissance est estimée à une période supérieure à 100 jours ; ils seront pris en charge⁹²² par l'Agence Nationale pour la

⁹¹⁴ Voir T TAURAN., « La protection de l'environnement et le code de la santé publique », *Revue Environnement et développement durable*, n°4, étude 7, Avril 2010.

⁹¹⁵ Décret. N° 2015-231 du 27 févr. 2015 relatif à la gestion des sources radioactives scellées usagées, art. 1er-I-1o et 2o, en vigueur le 1er juill. 2015.

⁹¹⁶ Art 1333-4 code de la santé publique.

⁹¹⁷ Circulaire DGS/SD 7 D/DHOS/E 4 n° 2001-323 du 9 juillet 2001 relative à la gestion des effluents et des déchets d'activités de soins contaminés par des radionucléides.

⁹¹⁸ Le plan de gestion interne doit être édité par tout titulaire de l'autorisation ou déclarant ou par le chef de l'établissement de soin, le cas échéant par celui qui produit les effluents contaminés par les radioactifs.

⁹¹⁹ Le point 1 Circulaire DGS/SD 7 D/DHOS/E 4 n° 2001-323 du 9 juillet 2001 relative à la gestion des effluents et des déchets d'activités de soins contaminés par des radionucléides.

⁹²⁰ Le point 3 de la Circulaire DGS/SD 7 D/DHOS/E 4 n° 2001-323 du 9 juillet 2001 relative à la gestion des effluents et des déchets d'activités de soins contaminés par des radionucléides.

⁹²¹ ASN, Élimination des effluents et des déchets contaminés par des radionucléides produits dans les installations autorisées au titre du code de la santé publique, Guide n° 18, janv. 2012). P. 14.

⁹²² Art.17 de l'arrêté du 23 juillet 2008.

gestion des Déchets Radioactifs⁹²³. Le guide de l'ASN⁹²⁴, élaboré pour l'application de l'arrêté du 23 juillet 2008⁹²⁵, autorise le traitement de ces effluents radioactifs dans le but d'en maintenir un niveau aussi faible que possible et pour qu'ils soient par la suite rejetés dans le réseau des eaux usées⁹²⁶. Cette pratique est réalisable après obtention d'une autorisation de l'ASN⁹²⁷.

La seconde méthode relative aux radioéléments à vie courte (inférieure à 100 jours), est gérée en interne. Ces radioéléments doivent être stockés pour décroissance, contrôlés⁹²⁸ puis rejetés dans le réseau d'assainissement⁹²⁹. Pour assurer cette décroissance, les rejets contaminés doivent être dirigés dans des conteneurs d'entreposage, dans des cuves⁹³⁰ ou encore vers des dispositifs évitant le rejet dans le réseau d'assainissement⁹³¹. Ils seront ensuite contrôlés avant évacuation dans le réseau d'assainissement⁹³². Les résultats seront communiqués sur un registre⁹³³ fourni par le service central de protection contre les rayonnements ionisants (SCPRI)⁹³⁴. Aujourd'hui, c'est l'institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN)⁹³⁵ qui est chargé de cette mission. En cas de dépassement des valeurs, une étude d'impact est attendue pour trouver des solutions techniques d'amélioration des conditions de rejets. Ces dépassements

⁹²³ ANDRA : Agence Nationale pour la gestion des Déchets Radioactifs.

⁹²⁴ Le guide ASN d'aide à l'application de la décision ASN n° 2008-DC-0095 du 29 janvier 2008, homologuée par arrêté du 23 juillet 2008. Voir : ASN, Élimination des effluents et des déchets contaminés par des radionucléides produits dans les installations autorisées au titre du code de la santé publique, Guide n° 18, janv. 2012). Disponible sur le site : <http://www.asn.fr/Informations/Actualites/Guide-de-l-ASN-n-18>

⁹²⁵ Arrêté du 23 juillet 2008 portant homologation de la décision n° 2008-DC-0095 de l'Autorité de sûreté nucléaire du 29 janvier 2008 fixant les règles techniques auxquelles doit satisfaire l'élimination des effluents et des déchets contaminés par les radionucléides, ou susceptibles de l'être du fait d'une activité nucléaire, prise en application des dispositions de l'article R. 1333-12 du code de la santé publique. JORF n°0179 du 2 août 2008 page 12407.

⁹²⁶ Ils doivent répondre aux conditions fixées par l'autorisation prévue par l'article L.1331-10 du code de la santé publique.

⁹²⁷ ASN, *Élimination des effluents et des déchets contaminés par des radionucléides produits dans les installations autorisées au titre du code de la santé publique*, op. cit., P. 17.

⁹²⁸ Le contrôle est effectué par l'établissement ou par un organisme spécialisé dans des conditions précisées sur le plan de gestion interne.

⁹²⁹ N LOPEZ., T DEBLONDE., Ph HARTEMANN., « les effluents liquides hospitaliers », op. cit., P. 383.

⁹³⁰ Art 20 et 21 de l'arrêté du 23 juillet 2008.

⁹³¹ Pour plus de détail sur, le conditionnement et entreposage de décroissance à consulter : ASN, *Élimination des effluents et des déchets contaminés par des radionucléides produits dans les installations autorisées au titre du code de la santé publique*, Guide n° 18, janv. 2012). P.13. Voir également : C CLEMENT., C HUGLO., *Le droit des déchets hospitaliers*, Les études hospitalières, 1999.P. 64.

⁹³² J POTDEVIN-VERDIER., *Évaluation des pratiques professionnelles en radio-pharmacie et amélioration de la sécurité du médicament radio-pharmaceutique au CHR de Metz-Thionville*, thèse de doctorat d'Etat en pharmacie, Université de Lorraine, 2013.P. 44.

⁹³³ C CLEMENT., C HUGLO., *Le droit des déchets hospitaliers*, op. cit., P. 63.

⁹³⁴ Créé en 1957 placé sous tutelle du ministère de la santé, il a été remplacé en 1994 par l'Office de protection contre les rayonnements ionisants (OPRI), ce dernier est intégré en 2002 à l'Institut de protection et de sûreté nucléaire l'IPSN pour former (IRSN).

⁹³⁵ Il est créé par la fusion de l'Office de protection contre les rayonnements ionisants (OPRI) et de l'Institut de protection et de sûreté nucléaire (IPSN), il est placé sous la tutelle des ministres respectivement chargés de l'environnement, de la santé, de la recherche, de l'industrie et de la défense. Institué par la loi 2001-398 du 9 mai 2001. Source : <http://www.asn.fr>

doivent être communiqués à l'ASN, à l'agence régionale de santé (ARS), la police de l'eau et au gestionnaire du réseau⁹³⁶. Cette réglementation reste néanmoins lacunaire dans la mesure où elle ne prévoit pas les excrétions des patients traités par les radioéléments. Selon le rapport de l'académie nationale de pharmacie, certains radioéléments comme l'iode 131 et le technétium 99m sont fréquemment détectés dans les stations d'épuration⁹³⁷.

C BOILLOT met en exergue dans sa thèse le devenir des radioéléments après traitement des patients. Elle explique que les radioactifs 131I administrés par voie orale sont rejetés en grandes quantités, entre 60 et 70% de la dose consommée se retrouve dans les urines⁹³⁸. Elle donne aussi l'exemple d'une étude américaine sur les poissons exposés au 32P qui démontre la contamination des saumons (environ 1,5 Bq.g-1). Cette étude conclut que les personnes ayant consommés 40 kg de ces saumons par an auraient développé une irradiation des os⁹³⁹. Ces résultats démontrent que les radioéléments présents dans notre environnement pourraient être dus aux excrétions. Il est donc urgent que le législateur prenne des mesures pour traiter ces rejets radioactifs avant rejet dans le réseau d'assainissement. En l'absence de réglementation appréhendant les excrétions radioactives, certaines structures de soins anticipent la réduction du risque par le stockage de l'urine des patients traités par le 131I avant de les rejeter dans le réseau de collecte des eaux usées⁹⁴⁰.

2. Les limites de la gestion des résidus issus de la médecine oncologique

Plusieurs études ont démontré les risques associés à la manipulation des produits anticancéreux. Des pratiques de manipulations strictes ont donc été définies dans des ouvrages spécifiques⁹⁴¹, de façon que le niveau d'exposition du personnel apparaisse actuellement assez bien maîtrisé.

Les risques liés à la manipulation et au devenir de ces déchets semblent cohérents avec les précautions particulières mises en œuvre. Néanmoins, nous relevons une ambiguïté notable

⁹³⁶ ASN, *Élimination des effluents et des déchets contaminés par des radionucléides produits dans les installations autorisées au titre du code de la santé publique*, op. cit., P.14.

⁹³⁷ ACADEMIE NATIONALE DE PHARMACIE, *Médicaments et Environnement*, op. cit., P. 33.

⁹³⁸ C BOILLOT., *Évaluation des risques écotoxicologiques liés aux rejets d'effluents hospitaliers dans les milieux aquatiques*, op. cit., P 47.

⁹³⁹ *Ibid.*, P. 47.

⁹⁴⁰ *Ibid.*, P. 47.

⁹⁴¹ Voir : DIRECTION GENERALE DE LA SANTE, *Guide technique des déchets d'activités de soins à risques*, 3^{ème} édition, décembre 2009. Voir notamment : G GANEM., L ASTIER. *Chimiothérapie anticancéreuse - modalités pratiques d'administration*, 3^{ème} édition, Elsevier, janvier 1994, Elsevier édition ; voir également : INRS ED 769 - Manipulation des substances génotoxiques utilisées au laboratoire ; voir aussi : INRS Fiche médico-technique 45 TC 36 - Les médicaments cytostatiques en milieu de soins.

concernant le choix de la filière d'élimination appropriée à ces effluents anticancéreux (les substances non-utilisées). En effet, ces effluents sont qualifiés de déchets d'activités de soins à risque infectieux (DASRI), alors que ces composés ne présentent pas de risque infectieux. De surcroît, un problème de fond se pose au niveau des excréta des patients⁹⁴² chargés de molécules anticancéreuses. Ils constituent une source d'introduction importante dans le milieu environnemental dès lors qu'ils rejoignent les eaux usées. Ces excréta sont pourtant ignorées par la législation en vigueur⁹⁴³. Il serait donc souhaitable de prendre en considération ces rejets, un simple dispositif de collecte des excréta des patients suffirait avant de leur faire suivre un traitement spécifique. Des efforts considérables seraient toutefois à fournir concernant les rejets des patients faisant l'objet de médicalisation à domicile⁹⁴⁴.

Paragraphe 2 - Une ambiguïté de l'encadrement juridique des effluents au niveau du milieu récepteur

La gestion des effluents hospitaliers est très ancienne, Néanmoins ces dispositions sont très limitées par rapport à l'état actuel des connaissances (A). La réglementation actuelle régissant la gestion des effluents rejetés par les établissements de soins est floue. Cette ambiguïté s'attache particulièrement à la qualification juridique instable de ces effluents (B).

A. Une gestion juridique ancestrale des rejets hospitaliers

Pendant longtemps, les rejets résiduels étaient rejetés sans traitement préalable, dans les fleuves et les cours d'eau ; les effluents de l'Hôtel dieu de Paris étaient par exemple directement déversés dans la Seine, elle-même utilisée au moyen âge pour l'alimentation des eaux⁹⁴⁵. Ce court cycle d'eau a fort heureusement quasiment disparu.

La préoccupation de la problématique relative à la pollution des eaux a vu le jour pour la première fois lors de l'instauration de la loi du 16 décembre 1964 relative au régime, à la répartition des eaux et à la lutte contre leur pollution⁹⁴⁶. Cette loi a été appliquée au début avec lenteur, puis avec plus d'énergie, notamment lorsque le législateur s'est doté d'un arsenal

⁹⁴² N LOPEZ., T DEBLONDE., Ph HARTEMANN., « les effluents liquides hospitaliers », *op. cit.*, P. 384.

⁹⁴³ P HAMON., *Traitement des effluents d'un service d'oncologie par bioréacteur à membranes*, thèse de doctorat Sciences de l'Environnement, Aix-Marseille, 2014. P. 32.

⁹⁴⁴ F MERRANT LEBRUN., *Les rejets liquides des établissements de santé : Caractérisation à la source et impact sur l'environnement marin côtier*, Agence de l'eau Seine Normandie, janvier 2000. P. 17.

⁹⁴⁵ PH HARTEMANN., A HAUTEMANIERE., M JOYEUX., « La problématique des effluents liquides hospitaliers », *op. cit.*, P 367.

⁹⁴⁶ Loi n° 64/1245, JO du 18 décembre 1964, P. 11258.

juridique plus important en matière de lutte contre les nuisances. La loi du 19 juillet 1976 encadre les installations classées pour la protection de l'environnement. L'évolution législative s'est poursuivie avec la mise en œuvre de lois cadres telles que la loi-cadre sur l'eau de 1992, la loi du 21 avril 2004⁹⁴⁷ et la loi du 30 décembre 2006 sur l'eau et les milieux aquatiques (LEMA)⁹⁴⁸.

Néanmoins, cette évolution n'a pas eu d'impact sur la gestion des effluents des structures de soins dont la dangerosité, par leur spécificité, est considérable. Le seul texte actuel qui organise la gestion de ces effluents est la circulaire du ministère de la santé 429 du 8 avril 1975⁹⁴⁹. Elle prévoit la mise en place d'un simple dégrillage à la sortie du réseau et une désinfection poussée dans les services contagieux. Les dégrilleurs sont des appareillages destinés à retenir les corps plus au moins volumineux transités par les eaux d'égout ; ils ne peuvent donc pas retenir les molécules de résidus médicamenteux. Ce dispositif se révèle *in fine* inadapté et jusqu'à présent, la mesure n'a pas été actualisée. Force est donc de constater que depuis l'adoption de ladite circulaire, aucune mise à jour ou modification de cette disposition n'est proposée. Sur le plan pratique, la plupart des établissements de soins sont raccordés au réseau public de rejets urbains.

B. Un régime juridique dépourvu de la qualification des rejets hospitaliers

Les rejets des établissements de soins peuvent être répartis en deux catégories, les rejets assimilés à des rejets domestiques ou bien des rejets industriels. La réglementation applicable est ainsi différente en fonction de chaque type. Nous esquissons tout d'abord les conditions générales de branchement au réseau d'assainissement collectif **(1)** pour identifier dans un second temps le statut juridique applicable aux effluents des établissements de soins **(2)**.

⁹⁴⁷ JO du 22 avril 2004, P. 7327.

⁹⁴⁸ JO du 31 décembre 2006, P. 20258.

⁹⁴⁹ Il existe un guide « Guide d'accès à la réglementation et aux recommandations relatives à la construction et au fonctionnement technique des établissements de santé, Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins (DHOS), 2009 ». Sur le point de la gestion des eaux usées et des effluents liquides, il évoque seulement la Circulaire n° 429 du 8 avril 1975 relative à la gestion des eaux usées des établissements de santé avant élimination dans les canalisations communales et le Décret n° 94-469 du 3 juin 1994 relatif à la collecte et au traitement des eaux usées.

1. La gestion juridique des branchements au réseau de traitement des eaux usées

La réglementation française de l'assainissement des eaux usées assure, à titre principal, l'évacuation et le traitement des eaux usées domestiques. C'est en effet l'article L 1331-1 du code de la santé publique⁹⁵⁰ qui impose à toute personne rejetant des eaux domestiques de se raccorder au réseau public de collecte des eaux usées. Ces rejets domestiques seront directement acheminés vers le réseau public d'assainissement dont la propriété revient à la collectivité publique. À ce titre, ce réseau est conçu pour assurer essentiellement l'évacuation des eaux usées domestiques et assimilées⁹⁵¹. Il est à noter que la station d'épuration peut recevoir les eaux usées industrielles sous certaines conditions⁹⁵²détaillées ci-après.

Sur le plan juridique, le déversement des eaux usées industrielles et celui des eaux usées domestiques dans le réseau public d'assainissement sont soumis à des régimes très différents. Les industriels sont tout d'abord tenus de traiter leurs effluents et seront, à cet effet, contrôlés par la commune qui pourra toutefois déroger aux dispositions de la loi dans le cas où l'industriel satisfait les conditions citées à l'article L 1331-10 du code de la santé publique⁹⁵³. L'industriel déposera alors une demande d'autorisation de déversement des eaux usées auprès de l'autorité compétente qui fixera la durée d'autorisation et les prescriptions à respecter (principalement des caractéristiques relatives aux eaux usées déversées). Notons que dans

⁹⁵⁰ Art L 1331-1 CSP : « **Le raccordement des immeubles aux réseaux publics de collecte** disposés pour recevoir les **eaux usées domestiques** et établis sous la voie publique à laquelle ces immeubles ont accès soit directement, soit par l'intermédiaire de voies privées ou de servitudes de passage, **est obligatoire** dans le délai de deux ans à compter de la mise en service du réseau public de collecte... »

⁹⁵¹ Code de la santé publique art L 1331-1 et L 1331-10

⁹⁵² J-L GAZZANIGA., J-P OURLIC., *Droit de l'eau*, 3^{ème} édition, LITEC, 2011.paris. P 285.

⁹⁵³ Art 1331-10 CSP : « **Tout déversement d'eaux usées autres que domestiques** dans le réseau public de collecte doit être préalablement **autorisé** par le maire ou, lorsque la compétence en matière de collecte à l'endroit du déversement a été transférée à un établissement public de coopération intercommunale ou à un syndicat mixte, par le président de l'établissement public ou du syndicat mixte, après avis délivré par la personne publique en charge du transport et de l'épuration des eaux usées ainsi que du traitement des boues en aval, si cette collectivité est différente. Pour formuler un avis, celle-ci dispose d'un délai de deux mois, prorogé d'un mois si elle sollicite des informations complémentaires. A défaut d'avis rendu dans le délai imparti, celui-ci est réputé favorable. L'absence de réponse à la demande d'autorisation plus de quatre mois après la date de réception de cette demande vaut rejet de celle-ci.

L'autorisation prévue au premier alinéa fixe notamment sa durée, les caractéristiques que doivent présenter les eaux usées pour être déversées et les conditions de surveillance du déversement.

Toute modification ultérieure dans la nature ou la quantité des eaux usées déversées dans le réseau est autorisée dans les mêmes conditions que celles prévues au premier alinéa.

L'autorisation peut être subordonnée à la participation de l'auteur du déversement aux dépenses d'investissement entraînées par la réception de ces eaux.

Cette participation s'ajoute, le cas échéant, aux redevances mentionnées à l'article L. 2224-12-2 du code général des collectivités territoriales et aux sommes pouvant être dues par les intéressés au titre des articles L. 1331-2, L. 1331-3, L. 1331-6, L. 1331-7 et L. 1331-8 du présent code ».

certain cas, l'autorisation de déversement pourrait être subordonnée à une tarification des dépenses d'investissement entraînées par le déversement de l'industriel.

Le raccordement des entreprises pour le déversement des eaux usées industrielles dans le réseau de collecte public présente un caractère facultatif et doit être soumis à un dépôt de demande d'autorisation⁹⁵⁴ à la collectivité propriétaire des ouvrages d'assainissement. L'autorité compétente ne peut délivrer l'autorisation que lorsque le réseau est en capacité d'acheminer les effluents et lorsqu'il apparaît que la station d'épuration est apte à les traiter⁹⁵⁵. Les caractéristiques doivent être présentées avec la demande de déversement. Ces rejets ne doivent pas contenir de substances dangereuses énumérées par le décret du 20 avril 2005⁹⁵⁶ (texte abrogé par l'article 10 du Décret n° 2007-1467 du 12 octobre 2007⁹⁵⁷) ; en cas de dépassement de ces concentrations, l'établissement devra proposer un ensemble de mesures visant à identifier l'origine des rejets et à cesser la pollution⁹⁵⁸.

L'autorisation détermine les conditions de rejets de ces eaux dans le réseau. Elle définit les paramètres à mesurer, la fréquence des mesures à réaliser, et dans certaines conditions, les flux et concentrations (maximales et moyennes) annuelles à respecter sur certains paramètres⁹⁵⁹, y compris le traitement préalable. Elle peut également contenir les tarifs de participation aux dépenses du réseau ainsi que les modalités de contrôle des déversements⁹⁶⁰. Dans certain cas, une convention spéciale peut annexer l'autorisation de déversement.

Cette convention est passée entre l'autorité détentrice du pouvoir de police spéciale de l'assainissement, le gestionnaire de l'infrastructure d'assainissement et l'établissement désireux de s'y raccorder⁹⁶¹. Elle définit les modalités complémentaires à caractère administratif, technique, financier et juridique⁹⁶² que les parties s'engagent à respecter pour la mise en œuvre de l'arrêté d'autorisation.

⁹⁵⁴ Article L. 1331-10 du Code de la santé publique

⁹⁵⁵ O SORIA., *Le droit de l'environnement industriel*, Presses universitaires de Grenoble, septembre 2013. P 314.

⁹⁵⁶ Décret n° 2005-378 du 20 avril 2005 relatif au programme national d'action contre la pollution des milieux aquatiques par certaines substances dangereuses. JORF n°95 du 23 avril 2005, texte 41, page 7115.

⁹⁵⁷ Décret n° 2007-1467 du 12 octobre 2007, JORF n°240 du 16 octobre 2007, texte 1, page 17002.

⁹⁵⁸ O SORIA., *Le droit de l'environnement industriel*, *op. cit.*, P.314.

⁹⁵⁹ Le bon fonctionnement d'une station d'épuration exige obligatoirement une bonne connaissance (débit, qualité) des caractéristiques de l'effluent qui doit être traité.

⁹⁶⁰ B DROBENKO., *Droit de l'eau*, Gualino, 2007. P 216.

⁹⁶¹ O SORIA., *Le droit de l'environnement industriel*, *op. cit.*, P. 315.

⁹⁶² O BEINEIX., « Le raccordement des effluents d'installations classées à une station d'épuration collective », *Bulletin du Droit de l'Environnement Industriel*, n° 10, éclairage, 2007. P. 27.

2. Le statut juridique flou des effluents des établissements de soins

La qualification juridique des effluents rejetés par les établissements de soins n'existe pas. Certains considèrent que l'activité des structures de soins est industrielle puisqu'elle est constituée d'un groupement d'activités relevant de la réglementation sur les installations classées pour la protection de l'environnement (ICPE) : la blanchisserie, la cuisine (plus de 500 Kg/ jour de préparation et de conservation de produits alimentaires), l'activité de radiothérapie (plus de 5000 M2 de films traité/ an), l'installation de combustion (chaudière et groupe électrogène totalisant plus de 2 MW), la pharmacie (production et division de médicaments), etc. Cela sous-entend que les rejets d'hôpitaux sont des effluents industriels qui ne doivent être raccordés au réseau public qu'après avoir obtenu une autorisation de déversement délivrée par l'autorité compétente en matière de collecte des effluents. Les effluents hospitaliers sont susceptibles d'entraîner une pollution du milieu naturel récepteur qui risque elle-même de perturber le fonctionnement des stations d'épuration et de créer *in fine* des dangers pour le réseau de collecte et pour le personnel d'exploitation.

Mais une autre partie de la doctrine scientifique relativise les risques en se basant sur des expériences d'analyses faites sur les effluents des établissements de soins⁹⁶³. En effet, ces résultats indiquent que la contamination microbienne des rejets d'hôpital est très inférieure à celle de l'eau urbaine. L'utilisation et les rejets de volumes importants d'eau dans les établissements hospitaliers diluent les résidus médicamenteux qui se retrouvent ainsi dans des concentrations souvent voisines de celles des effluents domestiques. Les rejets hospitaliers sont donc des rejets domestiques ne présentant aucun risque. Ces points de vue adoptent un angle strictement scientifique. Cependant, sur le plan juridique, l'analyse du statut des effluents peut être différente. Les établissements de soins peuvent en effet être classés en trois catégories (*cf.* plus haut)⁹⁶⁴. De ce fait, lorsque le rejet de l'établissement est considéré comme un rejet domestique, celui-ci n'est pas dans l'obligation de demander une autorisation de déversement. Il se raccorde directement au réseau public en respectant la réglementation générale et notamment le Règlement Sanitaire Départemental. En revanche, lorsque le rejet est qualifié de

⁹⁶³ Voir par exemple : F MERRANT LEBRUN., *Les rejets liquides des établissements de sante : Caractérisation à la source et impact sur l'environnement marin côtier*, Agence de l'eau Seine Normandie, janvier 2000, p. 39. P JEHANNIN., *Caractérisation et gestion des rejets liquides hospitaliers : étude de la situation du C.H Hyères (Var)*, mémoire de l'école nationale de la santé publique, 1999.

⁹⁶⁴ Des informations renseignées au niveau de la direction de l'assainissement de la métropole Nice côte d'azur (NCA). Entretien avec madame Christelle COLL (gestionnaire des rejets industriels, métropole Nice côte d'azur - direction de l'assainissement de l'hydraulique et du pluvial) et madame Charlotte CASTEJON (responsable cellule gestion des rejets industriels).

rejet non domestique, l'établissement a obligation de déposer une demande d'autorisation de déversement auprès de l'autorité compétente. Celle-ci fixe alors, par arrêté d'autorisation, les prescriptions à respecter. L'arrêté pourra davantage être subordonné à une convention de déversement.

Les rejets pouvant être considérés comme des rejets d'ICPE devront être soumis à la réglementation des ICPE selon laquelle tout rejet d'ICPE est, par définition, un rejet industriel et doit ainsi faire l'objet d'une demande d'autorisation de déversement dans le réseau public auprès de l'autorité compétente. L'établissement de soin doit à cet effet respecter ces contraintes mais il doit également respecter les prescriptions de son arrêté propre, l'autorisation d'exploiter l'ICPE. Dans la mesure où les prescriptions imposées par l'arrêté d'exploitation d'ICPE sont différentes de celle fixées par l'arrêté d'autorisation de déversement, l'établissement de soins prendra en compte la prescription la plus sévère.

La réglementation applicable aux établissements de soins s'assimile le plus souvent à du cas par cas. Pour autant, sur quel critère l'autorité compétente se base-t-elle pour qualifier la catégorie des rejets de l'établissement hospitalier ? Nous essayons de lever cette ambiguïté dans la section suivante.

Paragraphe 3 - Une complexité au niveau des critères de qualification des rejets d'établissements de soins

Il existe une difficulté au niveau de la qualification des effluents des établissements de soins. En effet, cela se fait au cas par cas. Il nous paraît important d'exposer deux critères importants qui définissent la qualification de ces rejets, il s'agit du critère de l'unicité à une installation classée (A) et le critère des caractéristiques des effluents de l'établissement (B).

A. Le critère de l'unicité à une ICPE

Chaque ICPE a le choix, dans le cadre de la gestion de ses rejets liquides, de les rejeter dans le milieu naturel, de réutiliser ses effluents dans le processus « solution rejets zéro », ou encore de les diriger dans le réseau de traitement public. Ce dernier choix ne peut être réalisé sans l'obtention d'une autorisation de raccordement⁹⁶⁵ délivrée par la collectivité en application

⁹⁶⁵ Art L. 1331-10 CSP : « Tout déversement d'eaux usées autres que domestiques dans le réseau public de collecte doit être préalablement autorisé par le maire ou, lorsque la compétence en matière de collecte à l'endroit du

des dispositions de l'article L. 1331-10⁹⁶⁶ du code de santé publique. Cette possibilité relève des dispositions de l'article 34 de l'arrêté du 2 février 1998 ⁹⁶⁷ selon lesquelles « *le raccordement à une station d'épuration collective, urbaine ou industriel n'est envisageable que dans le cas où l'infrastructure collective d'assainissement (réseau et station d'épuration) est apte à acheminer et traiter l'effluent industriel dans de bonnes conditions* ». Les rejets des ICPE doivent être acceptés avec grandes précautions dans le réseau car ils sont de nature à perturber le fonctionnement de la station d'épuration, voire même d'empêcher la valorisation agricole des boues.

Dans ce contexte, l'autorisation de raccordement n'est possible qu'après l'accord des autorités compétentes sur le contenu de la demande. L'autorisation en question concerne l'installation et pas le raccordement au réseau.

Le dossier de demande d'autorisation des ICPE doit comporter plusieurs études scientifiques imposées par la loi, l'étude d'impact et l'étude de danger. Ces deux études ont en commun de décrire toutes les incidences prévisibles de la mise en service. Toutefois, elles se distinguent par ce point : l'étude d'impact est une étude des effets prévisibles d'un fonctionnement normal de l'installation sur l'environnement. L'étude de danger appréhende quant à elle le cas des accidents sur site d'installation⁹⁶⁸. L'étude d'impact mobilise donc davantage notre attention en ce sens qu'elle intègre un volet spécifique aux incidences sur l'eau⁹⁶⁹ devant notamment prouver l'aptitude de la station d'épuration à traiter ces rejets industriels dans de bonnes conditions. L'industriel doit déterminer les caractéristiques des effluents qui peuvent être admis sur le réseau et préciser la nature ainsi que le dimensionnement des ouvrages de prétraitements prévus. Le cas échéant, il devra envisager des mesures de réduction de la pollution à la source, et minimiser les flux de pollution et de débits⁹⁷⁰. Une étude des incidences du raccordement sur le fonctionnement de la station et sur la qualité des boues est obligatoire.

déversement a été transférée à un établissement public de coopération intercommunale ou à un syndicat mixte, par le président de l'établissement public ... ».

⁹⁶⁶ Art L. 1331-10 modifié par Loi n°2010-1563 du 16 décembre 2010 - art. 64.

⁹⁶⁷ Modifié par l'arrêté du 17 juin 2014 relatif aux prélèvements et à la consommation d'eau ainsi qu'aux émissions de toute nature des ICPE soumises à autorisation - art. 10.

⁹⁶⁸ D DEHARBE., *Les installations classées pour la protection de l'environnement*, Paris, Litec, 2001.P. 204.

⁹⁶⁹ *Ibid.*, P. 203.

⁹⁷⁰ J-L GAZZANIGA., OURLIC J-P., *Droit de l'eau, op. cit.*, P. 290.

Les rejets d'eaux usées doivent respecter les valeurs limites de concentration concernant les matières en suspension totale, les demandes chimique et biochimique en oxygène, azote, phosphore et autres substances, comme imposé par l'arrêté du 2 février 1998⁹⁷¹. En effet, lorsque le flux maximal risque de dépasser 15Kg/j de MEST⁹⁷² (ou 215 Kg/j de DBO5⁹⁷³, ou encore 45 Kg/j de DCO⁹⁷⁴), les valeurs limites de concentration imposées à la sortie de l'installation avant raccordement ne dépasseront pas 600 mg/l de MEST, 800 mg/l de DBO5, 2000 mg/l de DCO, 150 mg/l d'Azote global et 50 mg/l de phosphore⁹⁷⁵. Soulignons ici que ces valeurs limites imposées aux installations classées peuvent être plus (mais pas moins) sévères par l'autorité compétente⁹⁷⁶. Néanmoins, lorsque l'effluent industriel représente la majorité de la pollution, il est rarement souhaitable qu'il soit admis à rejeter ses effluents dans la station communale. Le propriétaire de l'installation classée doit donc s'assurer pleinement que les flux relatifs aux effluents de l'installation sont conformes aux exigences réglementaires pour que la demande de raccordement soit acceptée par l'autorité compétente. L'exploitant de l'installation peut ainsi envisager de mettre en place un dispositif de prétraitement de ses effluents avant rejet dans le réseau collectif⁹⁷⁷.

Au cours de la phase de consultation du dossier de demande d'autorisation, la commune doit faire preuve d'une vigilance accrue, car une fois l'autorisation de raccordement au réseau public délivrée, la commune est présumée responsable des effluents dans le réseau⁹⁷⁸.

Dans la mesure d'acceptation du dossier relatif à la demande de raccordement, l'autorité compétente⁹⁷⁹ délivre une autorisation à durée déterminée qui fixe les caractéristiques

⁹⁷¹ Arrêté du 2 février 1998 relatif aux prélèvements et à la consommation d'eau ainsi qu'aux émissions de toute nature des installations classées pour la protection de l'environnement soumises à autorisation. Modifié par l'Arrêté du 17 juin 2014.

⁹⁷² Matières en suspension.

⁹⁷³ Demande biologique en oxygène mesurée au bout de 5 jours.

⁹⁷⁴ Demande chimique en oxygène.

⁹⁷⁵ O BEINEIX., « Le raccordement des effluents d'installations classées à une station d'épuration collective », *op. cit.*, P. 26.

⁹⁷⁶ Information renseignée auprès de la direction de l'assainissement de la métropole Nice côte d'azur. Entretien avec madame Christelle COLL (gestionnaire des rejets industriels, métropole Nice côte d'azur - direction de l'assainissement de l'hydraulique et du pluvial) et madame Charlotte CASTEJON (responsable cellule gestion des rejets industriels).

⁹⁷⁷ Information renseignée lors d'un entretien avec le représentant de la direction de l'assainissement NCA.

⁹⁷⁸ J-L GAZZANIGA., J-P OURLIC., *Droit de l'eau*, *op. cit.*, P. 290.

⁹⁷⁹ Le maire est l'autorité compétente pour la délivrance de l'autorisation de raccordement. Toutefois, le préfet peut imposer l'installation d'un dispositif de prétraitement des eaux usées de l'établissement avant tout rejet dans le réseau public.

que doivent présenter les rejets de l'installation⁹⁸⁰. Cette autorisation de déversement peut être subordonnée à une tarification des dépenses d'investissement entraînée par le déversement de l'industriel. Par ailleurs, une convention de déversement⁹⁸¹ peut également définir les modalités juridiques, financières et techniques du raccordement.

Les établissements de santé (les hôpitaux par exemple) sont souvent soumis à la réglementation relative au raccordement des ICPE. Pourquoi ces établissements sont-ils considérés comme des ICPE alors qu'ils ne sont pas cités au titre de la nomenclature des ICPE ?

Au regard des règles qui prévalent en matière d'installations classées pour la protection de l'environnement, un principe tenant à l'unicité du site pourra être invoqué pour justifier l'application de la législation des ICPE aux établissements de soins.

Le fondement serait l'article R.512-32 du code de l'environnement⁹⁸² qui admet que l'ensemble de l'établissement puisse être réglementé du seul fait qu'une des activités qui s'y trouve exercée figure dans la nomenclature⁹⁸³. Dit autrement, dans la mesure où une installation soumise à autorisation est exploitée, les prescriptions techniques seront imposées aux autres structures exploitées, même s'il ne s'agit pas d'une installation mentionnée dans la nomenclature des ICPE⁹⁸⁴.

Le préfet est habilité à statuer sur l'ensemble du fonctionnement de l'établissement par un seul arrêté. C'est la jurisprudence qui lui reconnaît cette faculté dans le cadre de l'autorisation qu'il délivre⁹⁸⁵. Le préfet est donc fondé, dans le cas d'une installation de classe (A), à réglementer dans l'arrêté d'autorisation l'ensemble des eaux usées du site industriel, y compris les eaux usées de la cantine⁹⁸⁶. Par ailleurs, le non-respect des prescriptions visant les installations connexes pourra valablement être soumis à l'application des sanctions administratives et pénales prévues par l'article L. 514-1 du code de l'environnement et l'article R. 514-4 du code de l'environnement. L'article R.512-32 élargit donc le champ

⁹⁸⁰ L'autorisation est réglementairement fixée par les articles 34 et 35 de l'arrêté du 2 février 1998 relatif aux prélèvements et à la consommation d'eau ainsi qu'aux émissions de toute nature des ICPE. Modifié par l'Arrêté du 17 juin 2014

⁹⁸¹ D DEHARBE., *Les installations classées pour la protection de l'environnement*, op. cit., P 212.

⁹⁸² Article R.512-32 du code de l'environnement dispose : « *Les prescriptions prévues aux articles R. 512-28 à R. 512-31 s'appliquent aux autres installations ou équipements exploités par le demandeur qui, mentionnés ou non à la nomenclature, sont de nature, par leur proximité ou leur connexité avec une installation soumise à autorisation, à modifier les dangers ou inconvénients de cette installation* ».

⁹⁸³ Olivier Soria, *Le droit de l'environnement industriel*, op. cit., P 119.

⁹⁸⁴ Lamy logistique : les installations non-classées.

⁹⁸⁵ Lamy environnement les installations classées : Installations connexes.

⁹⁸⁶ O SORIA., *Le droit de l'environnement industriel*, op. cit., P. 119.

d'application de la réglementation relative aux ICPE qui se trouve appliquée même aux activités qui ne sont pas citées au titre de la nomenclature des ICPE (à condition qu'elles soient de nature, par leur proximité ou leur connexité à l'installation soumise à autorisation, à modifier les dangers ou inconvénients de cette installation).

A contrario, ledit article ne s'applique pas lorsque l'activité principale de l'établissement n'a pas de lien direct avec les installations classées exploitées sur le site. Tel est notamment le cas des aérodrômes comprenant dans leur enceinte diverses installations qui entrent dans le champ d'application de la législation des ICPE mais qui ne présentent pas eux même le caractère d'installation classée au sens des dispositions de l'article L.511-1 du code de l'environnement⁹⁸⁷. Le préfet ne peut donc pas prendre un arrêté unique au titre des installations classées pour l'ensemble des installations d'un aéroport. De même, un centre commercial, même s'il comprend diverses installations qui entrent dans le champ d'application de la réglementation des ICPE, ne présente pas pour lui-même le caractère d'installation classée.

En somme, les effluents de l'activité des structures de soins sont des effluents soumis à la réglementation applicable aux ICPE dans le cas où l'établissement de soins est constitué d'un groupement d'activités industrielles qui font partie de la réglementation des installations classées pour la protection de l'environnement (ICPE). Les rejets d'hôpitaux sont par exemple des effluents industriels et ne doivent être raccordés au réseau public qu'après avoir obtenu une autorisation de déversement délivrée par l'autorité compétente en matière de collecte des effluents. Car les effluents hospitaliers sont susceptibles d'entraîner une pollution du milieu naturel récepteur qui risque elle-même de perturber le fonctionnement des stations d'épuration et de créer des dangers pour le réseau de collecte et pour le personnel d'exploitation.

B. Le critère des caractéristiques de l'effluent

Les eaux usées assimilées à des rejets domestiques sont définies par l'article R. 214-5 du code de l'environnement. Est assimilé à un usage domestique de l'eau tout prélèvement

⁹⁸⁷ Article L.511-1 du code de l'environnement : « *Sont soumis aux dispositions du présent titre les usines, ateliers, dépôts, chantiers et, d'une manière générale, les installations exploitées ou détenues par toute personne physique ou morale, publique ou privée, qui peuvent présenter des dangers ou des inconvénients soit pour la commodité du voisinage, soit pour la santé, la sécurité, la salubrité publiques, soit pour l'agriculture, soit pour la protection de la nature, de l'environnement et des paysages, soit pour l'utilisation rationnelle de l'énergie, soit pour la conservation des sites et des monuments ainsi que des éléments du patrimoine archéologique.* Les dispositions du présent titre sont également applicables aux exploitations de carrières au sens des articles [L. 100-2](#) et [L. 311-1](#) du code minier ».

inférieur ou égal à 1 000 m³ d'eau par an, qu'il soit effectué par une personne physique ou une personne morale et qu'il le soit au moyen d'une seule installation ou de plusieurs, ainsi que tout rejet d'eaux usées domestiques dont la charge brute de pollution organique est inférieure ou égale à 1,2 kg de DBO5 par jour.

Cette nouvelle catégorie de rejets (les eaux usées assimilées domestiques) a été introduite dans le cadre de la loi du 17 mai 2011⁹⁸⁸, dite Warsmann 2⁹⁸⁹, relative à la simplification et l'amélioration de la qualité du droit. Cette nouvelle catégorie vise en général les rejets issus des entreprises qui déversent des eaux assimilables à des effluents domestiques. C'est en effet, l'article R.213-48-1 du code de l'environnement, complété par l'arrêté du 21 décembre 2007⁹⁹⁰, qui précise l'activité des entreprises visées par cette réglementation : « [...] *les activités impliquant des utilisations de l'eau assimilables aux utilisations à des fins domestiques sont celles pour lesquelles les pollutions de l'eau résultent principalement de la satisfaction de besoins d'alimentation humaine, de lavage et de soins d'hygiène des personnes physiques utilisant les locaux desservis ainsi que de nettoyage et de confort de ces locaux* [...] ». Cette définition laisse à penser que certains établissements de soins pourraient rejeter des eaux usées assimilables à des rejets domestiques dès lors qu'ils se limitent aux utilisations précitées dans l'article. Tel est le cas des dispensaires municipaux de santé.

L'arrêté du 21 décembre 2007⁹⁹¹ du ministre chargé de l'environnement est venu préciser la liste de ces activités. Son annexe 1 liste les activités considérées comme rejetant des eaux assimilables à des usages domestiques. Deux activités attirent notre attention, les centres de soins médicaux et les activités pour la santé humaine, cités à l'alinéa 3 et 14, comme suit :

- Des activités d'hôtellerie, résidences de tourisme, camping et caravanage, parcs résidentiels de loisirs, **centres de soins médicaux ou sociaux pour de courts ou de longs séjours**, congrégations religieuses, hébergement de militaires, hébergement d'étudiants ou de travailleurs pour de longs séjours, centres pénitenciers ;

⁹⁸⁸ La loi n° 2011-525 du 17 mai 2011 de simplification et d'amélioration de la qualité du droit, JORF n°0115 du 18 mai 2011, texte n° 1, page 8537.

⁹⁸⁹ C'était un projet de loi proposé par M. Jean-Luc WARSMANN.

⁹⁹⁰ Arrêté du 21 décembre 2007 relatif aux modalités d'établissement des redevances pour pollution de l'eau et pour modernisation des réseaux de collecte. Modifié par l'arrêté du 20 mars 2015.

⁹⁹¹ Arrêté du 21/12/07 relatif aux modalités d'établissement des redevances pour pollution de l'eau et pour modernisation des réseaux de collecte. Modifié par l'arrêté du 20 mars 2015

- **Activités pour la santé humaine, à l'exclusion des hôpitaux généraux et spécialisées en médecine ou chirurgie.**

Le législateur considère le raccordement des établissements (centres de soins médicaux ou sociaux pour de courts ou longs séjours, activités de santé humaine à l'exclusion des hôpitaux généraux et spécialisées en médecine ou chirurgie) comme étant des rejets assimilables à des effluents domestiques. Ce constat, nous amène à conclure que ces structures ont l'obligation de se raccorder au réseau public et ne sont en aucun cas soumises aux procédures de demande d'autorisation de déversement. Cela constitue un droit au raccordement au réseau public et tient d'une participation à une redevance de pollution.

Pour autant, ce droit de raccordement doit s'exercer dans la limite de la capacité de la station d'épuration. Pour ce faire, l'établissement de soin doit adresser une demande à la collectivité organisatrice du service ; par exemple, la structure de soin située à Levens adresse la demande à la direction d'assainissement de la métropole de Nice côte d'azur⁹⁹² qui définit les prescriptions techniques applicables au raccordement en fonction des risques relatifs à l'activité exercée. Habituellement, la collectivité organisatrice du service d'assainissement conclut un contrat avec l'établissement demandeur, auquel des prescriptions spéciales⁹⁹³ peuvent être différentes d'un établissement à l'autre. Cela est différent en fonction de l'activité du demandeur⁹⁹⁴.

Le règlement de l'assainissement⁹⁹⁵ de la métropole de Nice côte d'Azur confirme ces dispositions. L'article 19 au troisième alinéa stipule que « *Le rejet des eaux usées non domestiques assimilables à des eaux usées domestiques n'est pas soumis à autorisation, mais constitue un droit dans la limite des capacités de transport et d'épuration des installations existantes ou en cours de réalisation. Par conséquent, les eaux usées assimilées à des eaux*

⁹⁹² La Métropole est un nouvel Établissement Public de Coopération Intercommunale (EPCI) créée le 1er janvier 2012 par la Loi n° 2010-1563, du 16 décembre 2010, sur la réforme des collectivités territoriales. Depuis 2014, la métropole de Nice côte d'azur rassemble 49 communes et plus de 540 000 d'habitants.

⁹⁹³ Art L. 1331-7-1 code de la santé publique.

⁹⁹⁴ Au sein de la métropole Nice côte d'Azur le règlement d'assainissement introduit ces dispositions au titre de l'article 19 qui dispose : « Sont classées dans les eaux usées assimilées à des eaux usées domestiques, tous les rejets liés à des activités impliquant des utilisations de l'eau assimilables à une utilisation à des fins domestiques, en application des articles L. 213-10-2 et L. 213-48-1 du code de l'environnement. Sont concernées principalement les activités de restauration, de métiers de bouche, certains établissements de santé (à l'exception des hôpitaux), activités de laverie/pressing et stations de lavage. Le rejet des eaux usées non domestiques assimilables à des eaux usées domestiques n'est pas soumis à autorisation, mais constitue un droit dans la limite des capacités de transport et d'épuration des installations existantes ou en cours de réalisation ».

⁹⁹⁵ Règlement du service public de l'assainissement, de l'hydraulique et du pluvial de la métropole Nice côte d'azur, AR 01 octobre 2013. Consultable sur le site :

http://www.nicecotedazur.org/uploads/media_items/reglement-assainissement-1.original.pdf

usées domestiques nécessitent des prescriptions particulières avant rejet, notamment l'installation de dispositifs de prétraitement ».

S'agissant du respect des prescriptions, la collectivité organisatrice du service d'assainissement procédera au contrôle du respect des prescriptions applicables aux eaux usées assimilables à un usage domestique, par le biais d'une fiche de renseignements à compléter par l'établissement et d'une visite sur le site⁹⁹⁶. Par ailleurs, l'arrêté du 21 décembre 2007, au titre de son annexe 1, établit une distinction entre deux catégories d'établissements de soins à l'alinéa 3 et 14, « *Les centres de soins médicaux ou sociaux pour de courts ou de longs séjours.*

Les activités pour la santé humaine, à l'exclusion des hôpitaux généraux et spécialisées en médecine ou chirurgie ».

Les rejets des centres de soins médicaux ou sociaux, et les rejets des activités pour la santé humaine sont qualifiés d'eaux usées assimilables à des rejets domestiques, tandis que les hôpitaux généraux et spécialisés en médecine ou chirurgie ne peuvent pas être qualifiés comme des rejets assimilables à des rejets domestiques. Nous observons également cette distinction au titre de l'article 19 du règlement de l'assainissement de la Métropole de Nice, « *Sont classées dans les eaux usées assimilées à des eaux usées domestiques, tous les rejets liés à des activités impliquant des utilisations de l'eau assimilables à une utilisation à des fins domestiques, en application des articles L. 213-10-2 et L. 213-48-1 du code de l'environnement. Sont concernées principalement les activités de restauration, de métiers de bouche, **certain** **établissements de santé (à l'exception des hôpitaux)**, activités de laverie/pressing et stations de lavage ».* Ces dispositions laissent à penser que les hôpitaux généraux et spécialisés en médecine ou chirurgie ne produisent pas de rejets assimilés à des rejets domestiques, mais des rejets relevant du autre régime juridique des rejets non domestiques que nous justifions ci-après.

Notre fondement se base sur la définition des eaux usées non domestiques citée au titre de l'arrêté du 21 juillet 2015⁹⁹⁷. Il précise que « les eaux usées non domestiques » sont des eaux usées qui ne sont pas qualifiées d'eaux usées domestiques, ni d'eaux usées assimilables à des rejets domestiques. Par conséquent, les rejets des hôpitaux généraux et spécialisés de médecine

⁹⁹⁶ C'est cité aussi au titre de l'article 19 du règlement de l'assainissement de la métropole NCA précité.

⁹⁹⁷ Arrêté du 21 juillet 2015 relatif aux systèmes d'assainissement collectif et aux installations d'assainissement non collectif, à l'exception des installations d'assainissement non collectif recevant une charge brute de pollution organique inférieure ou égale à 1,2 kg/j de DBO5. JORF n°0190 du 19 août 2015 page 14457.

ou chirurgie ne pourront être que considérés comme étant tout simplement des rejets non domestiques.

Conclusion du chapitre 1

Deux acteurs majeurs du secteur de santé sont à l'origine de la prolifération des résidus médicamenteux dans l'environnement, les industriels pharmaceutiques et les établissements de soins. L'industrie du médicament est génératrice de la contamination de l'environnement par les résidus médicamenteux. La réglementation encadrant les rejets de ces industries ne prévoit pas un traitement spécifique à ces établissements, les industries pharmaceutiques anticipent donc un prétraitement des effluents avant rejet. Parfois ces prétraitements ne sont pas aptes à traiter les effluents chargés de résidus médicamenteux. De surcroît, les bonnes pratiques de fabrication des médicaments n'évoquent à aucun moment la gestion des résidus médicamenteux issus de la fabrication. Quant aux produits déjà commercialisés, ce n'est qu'en 2009 qu'une obligation de récupération des médicaments non-utilisés a été établie officiellement. Cette dernière mesure constitue un pas en avant vers la réduction de la contamination par les résidus médicamenteux.

En ce qui concerne les établissements de soin, la réglementation actuelle semble inadaptée à la singularité des effluents chargés de résidus médicamenteux. Ces effluents sont traités au cas par cas, ce qui crée une ambiguïté quant à la réglementation applicable à ce genre de rejets. Dans la majorité des cas, les effluents sont rejetés directement dans le réseau public des eaux usées, sans traitement préalable et seront traités au même titre que les eaux usées urbaines. De plus, il n'existe pas une gestion juridique de ces résidus en interne exception faite de certains rejets (pôle de radiologie, le pôle d'oncologie, le pôle de médecine nucléaire, etc.) mais que nous qualifions de lacunaire.

Chapitre 2 - La gestion juridique des résidus médicamenteux par les activités relevant des polices administratives environnementales

Les activités de traitement des eaux génèrent elles aussi des résidus médicamenteux dans l'environnement, il paraît donc important de mettre en exergue le régime juridique applicable à ces activités pour comprendre pourquoi ces résidus échappent à ces traitements strictement encadrés. Nous proposons dans un premier temps une analyse de la réglementation de l'assainissement des eaux usées (**section 1**) avant d'analyser dans un second temps celle applicable au traitement des eaux destinées à la consommation (**section 2**).

Section 1 - Un assainissement des eaux usées inadapté aux résidus pharmaceutiques

Généralement, les eaux usées qui arrivent à l'entrée de la station d'épuration proviennent des structures de soins, d'habitants (WC, douche, lavabo, etc.), du réseau d'eau pluviale, des industries pharmaceutiques et chimiques, de l'élevage, etc. Ces eaux usées sont ainsi chargées de micro-organismes ou micropolluants d'origines humaines, industrielles ou animales (**paragraphe 1**). Certains de ces micro-organismes aident à la dégradation des polluants carbonés et azotés, ils sont donc exploités dans les stations d'épuration qui leurs fournissent des conditions favorables. A la fin du traitement, les boues sont séparées des eaux traitées qui seront soit rejetées dans un cours d'eau avoisinant ou en mer, soit réutilisées pour l'irrigation (**paragraphe 3**). Les boues seront traitées et pourront suivre différentes filières comme l'épandage en agriculture (**paragraphe 2**).

Paragraphe 1 - Assainissement entre normalisation et ignorance des substances médicamenteuses

L'encadrement européen de l'assainissement des eaux usées qui avait à l'origine pour but de prévenir les épidémies a été initié sur une visée de protection sanitaire. Depuis, l'objectif a évolué vers une meilleure prise en considération de la protection contre la pollution environnementale. En effet, ces dernières années, les techniques de recherche ont évolué et ont pu démontrer la présence de certaines substances émergentes dans les eaux usées telles que les substances médicamenteuses, les pesticides et autres substances qui, même diluées dans l'eau, peuvent engendrer des impacts environnementaux à long terme. Aujourd'hui, l'encadrement des eaux usées a une finalité aussi bien sanitaire qu'environnementale. En effet, avec la

directive de 91/271/CEE du conseil du 21 mai 1990, les aspects environnementaux ont été davantage pris en considération. Cette directive avait fixé un calendrier⁹⁹⁸ comportant quatre phases qui imposait la mise en œuvre, pour toute agglomération de plus de 2 000 habitants, d'un système de traitement des eaux usées primaires, secondaires et tertiaires. Concernant l'assainissement des eaux industrielles, l'Europe a imposé aux pays membres la mise en place d'un système de traitement spécifique de ces rejets.

Le cadre réglementaire européen a été réalisé avec une volonté de protection de l'environnement contre les différents types de pollutions. Dans ce contexte des lois propres à chaque Etat membre viennent s'insérer et contrôler plus strictement le traitement et les rejets des eaux usées (A). Pour autant, cet encadrement technique est loin de maîtriser tous les types de polluants que peuvent rejeter les stations d'épuration, et notamment les résidus médicamenteux qui sont rejetés directement dans l'environnement (B).

A. Le contexte réglementaire du traitement des eaux usées

Au niveau français, la réglementation nationale prévoit un encadrement juridique des activités susceptibles de nuire à l'environnement. Elles sont de deux genres : les installations, ouvrages, travaux ou activités (IOTA), et les installations classées pour la protection de l'environnement (ICPE). Elles sont tenues de respecter les normes générales d'émission édictées par la communauté européenne. Les stations d'épuration peuvent faire l'objet de l'un des deux régimes juridiques en fonction de leur capacité de traitement et de l'origine de l'effluent reçu⁹⁹⁹. Les stations d'épuration recevant uniquement des eaux usées d'origines industrielles seront soumises à la réglementation des installations classées pour la protection de l'environnement (2). Quant à celles recevant des eaux urbaines, elles seront soumises à la réglementation des IOTA (1).

1. Le traitement des eaux usées urbaines

L'article L.214-1 du code de l'environnement soumet les installations, ouvrages, travaux ou activités (IOTA) ayant une influence sur l'eau ou le fonctionnement des écosystèmes aquatiques à des règles spécifiques. Ces dernières sont énumérées dans une nomenclature

⁹⁹⁸ Voir P STEICHEN., « L'évolution du droit de l'assainissement en France : une mise aux normes sous contraintes », *Les cahiers de droit*, Vol, 51, n° 3-4, septembre-décembre 2010. (PP. 567-593). Il devait se concrétiser en quatre étapes.

⁹⁹⁹ Guide du responsable hygiène sécurité et environnement, étude 310-15 - Conditions de raccordement des effluents des ICPE à une station d'épuration collective. Consulté sur lamyline.fr le 12/05/2016.

« eau » qui détermine, par fixation de seuils, le régime auquel est soumise une opération en fonction des dangers qu'elle présente et de la gravité de ses effets sur l'eau et les écosystèmes aquatiques.

Les stations d'épuration qui relèvent de ce système traitent exclusivement les eaux usées urbaines au titre de la nomenclature « eau », rubrique 2.1.1.0. Cette nomenclature distingue deux régimes juridiques en fonction de la capacité de la station¹⁰⁰⁰. En effet, la station ayant la capacité de traiter une quantité supérieure à 600 kg de DBO5 sera soumise au régime d'autorisation. Quant à celle apte à traiter seulement une quantité inférieure ou égale à 600Kg de DBO5 (et supérieure à 12 kg), elle sera soumise au régime de déclaration¹⁰⁰¹. L'exploitant est donc tenu de respecter les valeurs limites de rejets¹⁰⁰².

L'exploitant de la station adresse au préfet un dossier de demande d'autorisation ou de déclaration. Ce dossier doit contenir, outre des renseignements généraux¹⁰⁰³, des renseignements complémentaires concernant la station. Il s'agit d'une description du système de collecte des eaux usées et des modalités d'assainissement de ces eaux collectées¹⁰⁰⁴ et des sous-produits résultant du fonctionnement du système d'assainissement.¹⁰⁰⁵ Après avoir examiné le dossier, le préfet met à la disposition de l'exploitant un projet d'arrêté qui déterminera les limites minimales atteintes par la station. Il s'agit de la concentration maximum que l'exploitant n'est pas autorisé à dépasser dans les eaux rejetées par la station (DBO5, DCO, MES, azote et phosphore) et du rendement minimum à atteindre¹⁰⁰⁶. Notons que l'arrêté du 22 juin 2007 qui fixait les prescriptions techniques a récemment été abrogé et remplacé par l'arrêté

¹⁰⁰⁰ Titre II de l'Article R214-1 du code de l'environnement : « 2.1.1.0. Stations d'épuration des agglomérations d'assainissement ou dispositifs d'assainissement non collectif devant traiter une charge brute de pollution organique au sens de l'article [R. 2224-6](#) du code général des collectivités territoriales :

1° Supérieure à 600 kg de DBO5 (A) ;

2° Supérieure à 12 kg de DBO5, mais inférieure ou égale à 600 kg de DBO5 (D)... »

¹⁰⁰¹ Les opérations qui relèvent du régime de déclaration sont organisées par les articles R. 214-32 à R. 214-40 du code de l'environnement.

¹⁰⁰² Art R.214-1 code de l'environnement, titre II rejets, Rubrique 2.1.1.0

¹⁰⁰³ Pour les stations soumises à déclaration les renseignements sont cités au titre de l'article R. 214-32 du code de l'environnement. Il s'agit des informations du demandeur, l'emplacement de la station, la nature et la consistance, le volume et l'objet, un document d'incidence, les moyens de surveillance ou d'évaluation des prélèvements et des déversements prévus, les éléments graphiques, plans ou cartes utiles à la compréhension des pièces du dossier. Pour les stations d'épurations soumises à autorisation l'article R. 214-6 du code de l'environnement.

¹⁰⁰⁴ Sur l'importance de la description voyez la Décision du 13 novembre 2015, la Cour administrative d'appel de Nantes 5^e chambre du 13 nov. 2015, n° 14NT00943 (considérant 5 et 6).

¹⁰⁰⁵ Il s'agit d'une évaluation des quantités de boues produites et évacuées, de sables, de graisses et de refus de dégrillage ainsi que les moyens envisagés ou dispositions retenues permettant le stockage des boues produites par l'installation.

¹⁰⁰⁶ Voir ANNEXE 3 de l'Arrêté du 21 juillet 2015, les performances minimales des stations de traitement des eaux usées des agglomérations devant traiter une charge brute de pollution organique supérieure ou égale à 1,2 kg/j de DBO5.

du 21 juillet 2015¹⁰⁰⁷ afin de fixer de nouvelles prescriptions techniques plus contraignantes. Ces nouvelles prescriptions sont applicables depuis le 1^{er} janvier 2016.

Ce nouvel arrêté accorde au préfet la liberté d'imposer des exigences plus sévères pour satisfaire aux objectifs environnementaux du schéma directeur d'aménagement et de gestion des eaux. Notons également que le nouvel arrêté introduit des prescriptions relatives au suivi des micropolluants. A ce titre, le préfet peut exiger des campagnes de mesures de la présence de micropolluants dans les effluents rejetés dans le milieu naturel, notamment pour le cas des micropolluants réglementés par des engagements communautaires, ou ceux qui ont été définis comme étant problématiques pour l'environnement. Les résultats de ces campagnes d'analyses doivent être transmis au service en charge du contrôle, à l'agence de l'eau ou l'office de l'eau concernée.

Retenons à ce titre que l'arrêté préfectoral¹⁰⁰⁸ d'autorisation précise non seulement les normes de rejets mais fixe également, au titre de la police de l'eau, certaines prescriptions techniques visant la conception des ouvrages, leur exploitation et les modalités de contrôle¹⁰⁰⁹. Et il peut également demander la réalisation de campagnes d'analyses pour évaluer la présence des micropolluants dans les rejets de ces systèmes d'assainissement.

Généralement, cette surveillance complémentaire est requise pour la présence de micropolluants sur les rejets des stations de traitement des eaux usées de capacité nominale supérieure à 600 kg/j de DBO₅, ayant pour exutoire la mer ou l'océan. Elle est également requise pour surveiller les rejets qui risquent de dégrader l'état ou de compromettre le respect des objectifs environnementaux du milieu récepteur, des masses d'eau aval et leur compatibilité avec les usages sensibles¹⁰¹⁰.

En termes de contrôle, la police de l'eau vérifie annuellement la conformité de la station d'épuration en s'appuyant sur les prescriptions fixées par le préfet, sur les résultats de l'auto-surveillance et sur l'ensemble des documents mis à disposition. Sont vérifiées le plan du

¹⁰⁰⁷ Arrêté du 21 juillet 2015 relatif aux systèmes d'assainissement collectif et aux installations d'assainissement non collectif, à l'exception des installations d'assainissement non collectif recevant une charge brute de pollution organique inférieure ou égale à 1,2 kg/j de DBO₅. JORF du 19 août 2015.

¹⁰⁰⁸ Pour information le préfet est l'autorité compétente pour délivrer ou refuser la demande d'autorisation ou la déclaration au titre de la loi sur l'eau.

¹⁰⁰⁹ J-L GAZZANIGA., J-P OURLIC., *Droit de l'eau*, *op. cit.*, P. 289.

¹⁰¹⁰ Arrêté du 21 juillet 2015, *op. cit.*, Art. 18.

réseau de branchements¹⁰¹¹, le diagnostic du système d'assainissement des eaux usées¹⁰¹², le programme annuel d'auto-surveillance¹⁰¹³, l'analyse des risques de défaillance de la station des eaux usées¹⁰¹⁴, les résultats des campagnes de mesures de la présence de micropolluants si elles sont exigées par le préfet¹⁰¹⁵. En cas de non-conformité, le maître d'ouvrage fait alors parvenir au service en charge du contrôle l'ensemble des éléments correctifs.

2. Le traitement des eaux usées industrielles

Les stations d'épuration soumises à la législation des installations classées pour la protection de l'environnement, dépendent du régime d'autorisation au titre de la réglementation applicable aux installations classées pour la protection de l'environnement¹⁰¹⁶. Il s'agit également des stations collectives recevant des eaux résiduaires industrielles en provenance d'au moins une installation soumise à autorisation, les stations d'épuration collectives de déjections animales et également certaines stations d'épuration mixtes¹⁰¹⁷ et de traitement d'eaux résiduaires dans les installations autonomes¹⁰¹⁸.

Les exploitants de ces stations d'épuration doivent démontrer, sur le dossier de demande d'autorisation, l'aptitude du système d'assainissement à traiter leurs rejets. Plus précisément, l'étude d'impact réalisée par l'exploitant doit attester la capacité de l'installation à traiter les effluents reçus dans de bonnes conditions. Ce volet précise la nature des effluents reçus et définit leurs caractéristiques, il détermine également les éventuels prétraitements. Les incidences des effluents sur le fonctionnement de la station doivent être définies, comme la qualité de boues générée par le traitement des eaux usées¹⁰¹⁹.

De surcroît, le dossier de demande d'autorisation d'un rejet industriel se doit de contenir des informations nécessaires relatives à la non-atteinte de l'environnement aquatique. Par exemple, pour éviter le transfert de pollution, il est important que la station soit apte à faire

¹⁰¹¹ Arrêté du 21 juillet 2015, *op. cit.*, Art. 12.

¹⁰¹² *Ibid.*

¹⁰¹³ *Ibid.*, Art., 17.

¹⁰¹⁴ *Ibid.* Art. 7.

¹⁰¹⁵ Arrêté du 21 juillet 2015, *op. cit.*, Art 18.

¹⁰¹⁶ O SORIA., *Le droit de l'environnement industriel*, *op. cit.*, P. 317.

¹⁰¹⁷ Définies aux rubriques 2750, 2751 et 2752 de la nomenclature des installations classées pour la protection de l'environnement (ICPE).

¹⁰¹⁸ Rubrique 3710 créée par le décret IED en 2013.

¹⁰¹⁹ Voir par exemple : Guide du responsable hygiène sécurité et environnement, étude 310-15 - Conditions de raccordement des effluents des ICPE à une station d'épuration collective. Consulté sur lamyline.fr le 12/05/2016.

face aux variations de débit, de température ou de composition des effluents à traiter¹⁰²⁰. L'arrêté d'autorisation fixera, par la suite, les valeurs limites des rejets permettant de garantir l'efficacité de l'épuration des eaux usées (paramètres MEST, DBO5, DCO, azote global et phosphore total)¹⁰²¹. Ces paramètres constituent des exigences imposées spécifiquement aux stations d'épuration avant le rejet dans le milieu naturel. Notons que ces valeurs sont fixées sur la base de l'emploi des meilleures technologies disponibles (MTD) et bien évidemment à un coup économiquement acceptable.

Lors de la fixation des valeurs maximales de rejet, l'arrêté d'autorisation doit prendre en compte les objectifs de qualité du milieu récepteur, les orientations du Schéma Directeur d'Aménagement et de Gestion des Eaux (SDAGE)¹⁰²² et du Schéma d'Aménagement et de Gestion des Eaux (SAGE)¹⁰²³. Cet arrêté précise également le lieu autorisé pour le rejet ainsi que ses conditions. En ce qui concerne la surveillance des rejets, l'exploitant de la station d'épuration est tenu de mettre en place un programme et d'en remettre les résultats à l'inspection des installations classées¹⁰²⁴.

B. L'inaptitude de stations d'épuration à traiter les résidus médicamenteux

Ledit encadrement juridique de l'assainissement des eaux usées démontre la volonté de préserver la santé humaine et environnementale. Des résidus de médicaments sont malgré tout retrouvés aujourd'hui en aval du traitement des eaux usées à différentes concentrations¹⁰²⁵,

¹⁰²⁰ O SORIA., *Le droit de l'environnement industriel, op. cit.*, P. 312.

¹⁰²¹ Arrêté du 2 février 1998 relatif aux prélèvements et à la consommation d'eau, ainsi qu'aux émissions de toute nature des installations classées pour la protection de l'environnement soumises à autorisation. JORF du 3 mars 1998, P 3247.

(DBO5) : C'est la demande biologique en oxygène sur cinq jours, représente la quantité d'oxygène nécessaire aux micro-organismes pour oxyder toute la matière organique d'un échantillon d'eau maintenu à 20°C, à l'obscurité, pendant cinq jours. Elle évalue indirectement la quantité de matières organiques biodégradables.

(DCO) : C'est la demande chimique en oxygène, elle permet d'évaluer la concentration en matières organiques ou minérales à travers la quantité d'oxygène nécessaire à leur oxydation chimique totale.

(MES) : les matières en suspension.

¹⁰²² Institué par la loi sur l'eau de 1992, le SDAGE est un instrument de planification qui fixe pour chaque bassin hydrographique les orientations fondamentales d'une gestion équilibrée de la ressource en eau dans l'intérêt général et dans le respect des principes de la directive cadre sur l'eau et de la loi sur l'eau, des objectifs environnementaux pour chaque masse d'eau (plans d'eau, tronçons de cours d'eau, estuaires, eaux côtières, eaux souterraines).

¹⁰²³ (SAGE) est un document de planification élaboré de manière collective, pour un périmètre hydrographique cohérent. Il fixe des objectifs généraux d'utilisation, de mise en valeur, de protection quantitative et qualitative de la ressource en eau.

¹⁰²⁴ O SORIA., *Le droit de l'environnement industriel, op. cit.*, P. 313.

¹⁰²⁵ C SOULIER et al, « Zoom sur les substances pharmaceutiques : présence, partition, devenir en station d'épuration », *op. cit.*, P. 67.

en quantité infime (ng/L). Des chercheurs scientifiques révèlent que la biodégradabilité après traitement des eaux usées conduit à des transformations variables d'un médicament à l'autre¹⁰²⁶. La littérature est très riche concernant la quantification des résidus de médicaments après traitement par les stations d'épuration. Nous citons à titre d'exemple, l'étude de l'élimination de l'*ibuprofène* qui varie entre 75 et 89%¹⁰²⁷. D'autres études estiment que l'élimination du *Diclofenac* est très variable¹⁰²⁸, allant de 20 à 75 %¹⁰²⁹ à une élimination presque nulle¹⁰³⁰. Une autre étude met en évidence la contamination de la Seine, la Marne et l'Oise par l'*estrone*¹⁰³¹.

En deçà des problèmes d'efficacité des STEP vis-à-vis des résidus de médicaments, certains auteurs estiment qu'en dehors des procédés de traitement des eaux usées, des facteurs peuvent contribuer à la contamination de l'environnement par les résidus médicamenteux. Tel est le cas des conditions météorologiques, la nature des effluents, la température de la saison, le temps de rétention hydraulique, etc.¹⁰³² Par exemple, Terne avait conclu dans son étude sur les conditions météorologiques¹⁰³³ qu'à la suite de fortes pluies, une quantité importante d'eaux pluviales pénétrait le réseau des eaux usées, conduisant à un rendement moins efficace du

¹⁰²⁶ Voir par exemple : J-M HAGUENOER., « Les résidus de médicaments présentent-ils un risque pour la santé publique ? », *op. cit.*, P. 332.

¹⁰²⁷ Voir par exemple l'étude de : S ZORITA, L MARTENSSON, L MATHIASSEN. «Occurrence and removal of pharmaceutical in a municipal sewage treatment system in the south of Sweden». *The science of the total environment*. Vol. 407, Issue 8, 1 April 2009. (PP. 2760-2270).

¹⁰²⁸ Voir des références bibliographiques très intéressantes sur l'étude réalisée par M-E JOOS., *Résidus de médicaments à usage humain dans l'environnement*, thèse pour l'obtention de diplôme de docteur en pharmacie, faculté de pharmacie de Montpellier, 2010.

¹⁰²⁹ M-J GOMEZ, M-J MARTINEZ BUENO, S LACORTE, A-R FERNANDEZ-ALBA, A AGUERA. PILO., «Survey monitoring pharmaceutical and related compounds in a sewage treatment plant located on the Mediterranean coast», *Chemosphere*. Volume 66, Issue 6, January 2007. (pp. 993-1002).

¹⁰³⁰ D KNOPP, A DENG, M LETZEL, M TAGGART, M HIMMELSBACH, Q-Z ZHU. «Immunological determination of the pharmaceutical diclofenac in the environment and biological samples. Rational environmental management of agrochemicals: risk assessment, monitoring and remedial action», *ACS symposium series book*, 966, 2007. PP. 203-226.

¹⁰³¹ M CARGOUËT., D PERDIZ, A MOUATASSIM-SOUALI., S TAMISIER-KAROLAK., Y LEVI. « Assessment of river contamination by estrogenic compounds in Paris area», *Science of the total environment*, Vol. 324, Issues 1-3, 25 May 2004. PP. 55-66

; C MINIER , E.M HILL , M PECK, *Contribution à l'évaluation du risque reprotoxique en estuaire de la Seine*. Rapport annuel 2003 programme Seine-Aval 2, Aout 2004. Ce rapport est disponible sur le lien suivant :

http://seine-aval.crihan.fr/web/attached_file/componentId/kmelia63/attachmentId/3112/lang/fr/name/2277381888-RF-th1-10_Minier.pdf

Sur la contamination des estrones voir une étude canadienne très intéressante : Mylène de Champlain, effets des hormones stéroïdes sexuelles non traitées dans les effluents municipaux, Essai présenté au Centre universitaire de formation en environnement en vue de l'obtention du grade de maître en environnement, centre universitaire de formation en environnement, université de Sherbrooke, Québec, Canada, mai 2011. (92 pages). L'étude est disponible sur le lien suivant :

https://www.usherbrooke.ca/environnement/fileadmin/sites/environnement/documents/Essais2011/de_Champlain_M_01-06-2011_.pdf

¹⁰³² M-E JOOS., *Résidus de médicaments à usage humain dans l'environnement*, *op. cit.*, P. 26.

¹⁰³³ T-A TERNES, H ANDERSEN, D GILBERG, M BONERZ. «Determination of estrogens in sludge and sediments by liquid extraction and GC/MS/MS », *Analytical Chemistry*, Vol. 74, 2002. (pp.3498-3504).

traitement. D'après son étude, le rendement passait de 60 % en moyenne en période normale à moins de 5%¹⁰³⁴.

Les limites du système de traitement des eaux usées relevées par cette littérature expliquent clairement l'émergence de la pollution générée par les résidus médicamenteux dans l'environnement et l'altération de l'écosystème aquatique, et ce malgré la conformité des stations d'assainissement des eaux usées aux normes imposées par l'actuelle réglementation. Force est donc de constater que le problème se situe au niveau des normes réglementaires. En effet, la présente réglementation vise à ce que les filières de traitement des eaux usées se concentrent uniquement sur les matières organiques biodégradables en suspension et ne prévoient pas l'élimination de certaines molécules chimiquement actives telles que les résidus médicamenteux. Ces paramètres sont insuffisants car ils ne permettent pas d'identifier ni de prendre en compte la présence de produits chimiques susceptibles de se trouver dans les rejets des stations d'épuration. La technique d'assainissement des eaux usées manque également de fiabilité car des phénomènes peuvent engendrer un « effet cocktail » des résidus rejetés. De surcroît, cette réglementation se limite à imposer le contrôle des concentrations des composés éliminés à des niveaux de mg/L alors que les médicaments ne sont présents dans les eaux usées qu'à l'état de traces, du ng/L au µg/L¹⁰³⁵.

Sur la base de ce constat, il semble évident que l'émergence des résidus médicamenteux dans l'environnement est la conséquence d'un vide juridique sur les normes de détection de contrôle et de traitement des rejets contenant des substances médicamenteuses. BESSE propose dans sa thèse de développer de nouvelles technologies de traitement plus efficaces et d'améliorer les procédés de traitement des eaux usées par le recours aux nouvelles techniques de traitement aptes à éliminer les résidus médicamenteux (traitement par charbon actif, ozonation, oxydation, etc.). Il souligne qu'il est primordial d'évaluer ces techniques avant leur mise en œuvre à grande échelle. En effet, un équilibre doit être recherché entre l'utilisation de tels procédés et différents facteurs tels que les coûts de consommation d'énergie ou l'importance de l'évaluation des sous-produits par rapport aux effets qu'ils peuvent générer

¹⁰³⁴ J-M HAGUENOER., « Les résidus de médicaments présentent-ils un risque pour la santé publique ? » *op. cit.*, P. 333.

¹⁰³⁵ A MONTIEL., « Les résidus de médicaments et le traitement des effluents d'hôpitaux », *Revue Environnement, Risque & Santé*, Vol.5, n°4, juillet-août, 2006., p. 297.

(des nitrosamines et des bromates cancérigènes, provenant de la dégradation respective des composés azotés et bromés)¹⁰³⁶.

Finalement, il nous paraît important de préciser, quand bien même la concentration des résidus médicamenteux est faible, cela ne doit pas être sous-estimé compte tenu de l'effet toxique qui peut résulter de la répétition de l'exposition à faible dose. A l'image de l'exposition à faible dose à des radiations ionisantes, l'effet peut aussi se manifester suite à l'accumulation de différentes doses engendrant une dose suffisamment forte pour devenir toxique¹⁰³⁷. La concentration des résidus d'antibiotiques dans les eaux usées formera probablement, par la suite, des résistances.

Paragraphe 2 - L'épandage agricole des boues source d'accumulation des résidus médicamenteux dans l'environnement

La contamination des boues de stations d'épuration par les molécules médicamenteuses est aujourd'hui un constat confirmé par la communauté des chercheurs scientifiques à l'échelle mondiale. Le rapport du projet de recherche AMPERES «Analyse de micropolluants prioritaires et émergents dans les rejets et les eaux superficielles» met notamment en exergue la présence de plusieurs molécules pharmaceutiques dans des boues telles que les bêtabloquants, les antibiotiques, antidépresseurs, anti-inflammatoires, etc.¹⁰³⁸ Sur le plan de la gestion juridique des épandages agricoles, nous mettons l'accent d'une part sur le besoin d'actualisation de la gestion juridique des risques de boues épandues (**A**) et d'autre part, sur l'analyse juridique des véritables risques pris en compte par le système de fond de garantie des risques relatives aux épandages agricoles (**B**).

¹⁰³⁶ J-P BESSE., *Impact environnemental des médicaments à usage humain sur le milieu récepteur : Évaluation de l'exposition et des effets biologiques pour les écosystèmes d'eau douce*, op. cit., P. 247.

¹⁰³⁷ M-P GREVECHE., « L'appréciation des incertitudes scientifiques : les faibles doses », dans *droit de l'environnement et protection de la santé*, Billet P., DUROUSSEAU M., MARTIN G., TRINQUELLE I. (dir.), Harmattan, 2009.p 221.

¹⁰³⁸ Cette étude avait réalisé des analyses sur 17 boues traitées, pour rechercher 38 substances faisant partie des familles de substances suivantes : les hormones œstrogéniques, les bêtabloquants, les antibiotiques, antidépresseurs, anti-inflammatoires. Les conclusions approuvent la présence des substances médicamenteuses choisies, dans les boues à des concentrations différentes d'un médicament à l'autre. Les résultats sont disponibles sur le document suivant : C SOULIER et al, « Zoom sur les substances pharmaceutiques : présence, partition, devenir en station d'épuration », op. cit., P 71 et 72.

A. Un besoin d'actualisation de la gestion juridique des risques de l'épandage agricole

Les boues issues des stations d'épuration sont « *des résidus du cycle de traitement des eaux usées* »¹⁰³⁹. Avant 1991, les boues des stations d'épuration étaient généralement rejetées dans le milieu aquatique et soumises à enregistrement ou autorisation. Après cette date, la directive 91/271/CEE du 21 mai 1991¹⁰⁴⁰ a imposé au terme de l'article 14 la suppression des rejets de boues en milieu aquatique au plus tard le 31 décembre 1998¹⁰⁴¹. A cet égard, les boues d'épuration devaient être soit éliminées par la mise en décharge pour incinération, soit réutilisées sur les terres agricoles comme matière fertilisante. L'échéance a bien été respectée par la France, les statistiques de l'institut français de l'environnement de 1999 le confirment puisque la proportion de boues épandues en agriculture était estimée à 65 % alors que 20-25 % était destinée à la décharge et 10-15 % était incinérée¹⁰⁴².

Il est clair ici que l'épandage agricole est devenu le cycle de boues le plus répandu. Notons que la gestion de cette pratique était anciennement assurée au niveau communautaire par la directive 86/278/CEE du conseil du 12 juin 1986¹⁰⁴³ avant qu'elle soit modifiée et transposée en droit français par le décret 97-1133 du 8 décembre 1997 actuellement abrogé¹⁰⁴⁴

¹⁰³⁹ B TEISSONNIERS-MUCCHIELLI., *L'impact du droit communautaire sur la distribution et l'assainissement de l'eau en France*, La documentation Française, 2003. P. 288.

¹⁰⁴⁰ Directive n° 91/271 du 21/05/91 relative au traitement des eaux urbaines résiduaires, (JOCE n° L 135 du 30 mai 1991).

¹⁰⁴¹ Article 14 de la directive du 21 mai 1991 : « *1. Les boues d'épuration sont réutilisées lorsque cela s'avère approprié. Les itinéraires d'évacuation doivent réduire au maximum les effets négatifs sur l'environnement.*

2. Les autorités compétentes ou les organes appropriés veillent à ce que, au plus tard le 31 décembre 1998, le rejet des boues provenant de stations d'épuration des eaux urbaines résiduaires fasse l'objet de règles générales ou soit soumis à enregistrement ou à autorisation.

3. Les Etats membres veillent à ce que, au plus tard le 31 décembre 1998, le rejet des boues d'épuration dans les eaux de surface par déversement à partir de bateaux, par rejet à partir de conduites ou par tout autre moyen soit supprimé.

4. Jusqu'à la suppression du type de rejet visé au paragraphe 3, les Etats membres veillent à ce que les quantités totales de substances toxiques, persistantes ou bioaccumulable contenues dans les boues déversées dans les eaux de surface soient soumises à autorisation et progressivement réduites ».

¹⁰⁴² Lamy environnement-eau, Partie 2 L'eau et ses utilisateurs, L'eau et l'agriculture, Etude 255 Epandage des boues issues du traitement des eaux usées urbaines Section I Problématique de l'épandage des boues Sous-section I Généralités. Mise à jour 05/2010. Consulté sur lamylne.fr

¹⁰⁴³ Directive n° 86/278/CEE, du 12 juin 1986, relative à la protection des sols, de l'environnement et notamment lors de l'utilisation des boues d'épuration en agriculture, JOCE L 181, du 4 juillet 1986, p.6.

¹⁰⁴⁴ Décret n°97-1133 du 8 décembre 1997 relatif à l'épandage des boues issues du traitement des eaux usées Abrogé et codifié dans le Code de l'environnement avec le décret n° 2007-397 en date du 23 mars 2007. Les articles R. 211-25 et suivants du Code de l'environnement fixent le régime de l'épandage des boues d'épuration

par l'arrêté du 8 janvier 1998¹⁰⁴⁵ qui précise les prescriptions techniques applicables à cette pratique.

Il est expressément prévu au titre de cette réglementation que seules les matières ayant un intérêt pour les sols ou la nutrition des cultures peuvent être épandues. Plus précisément, l'épandage ne doit pas porter atteinte à la santé de l'homme, des animaux, à la qualité phytosanitaire des cultures ou à la qualité des sols et des milieux aquatiques¹⁰⁴⁶.

Il est important de préciser qu'au titre de la loi sur l'eau, la filière de l'épandage agricole des boues est citée à la nomenclature des Installations Ouvrages, Travaux et Activités ayant un impact sur l'eau ou les milieux aquatiques (IOTA)¹⁰⁴⁷ sous la rubrique n° 2.1.3.0. La filière d'épandage agricole des boues de STEP est soumise au régime d'autorisation lorsque la quantité de matière sèche dépasse les 800t¹⁰⁴⁸, ou au régime de déclaration lorsque la quantité de matière sèche est comprise entre 3t et 800t¹⁰⁴⁹. Ces demandes d'autorisation ou déclarations préfectorales doivent contenir une étude préalable sur les boues et le sol en plus d'une étude d'impact strictement réservée pour celles soumises à autorisation.

L'étude préalable (boues-sol) doit démontrer l'innocuité et l'intérêt agronomique des déchets, l'aptitude du sol à les recevoir ainsi que le périmètre d'épandage¹⁰⁵⁰. Elle doit également justifier le respect des conditions générales¹⁰⁵¹ édictées par l'article 6 du décret du 8 décembre 1997 et les dispositions techniques telles que la prise en compte des périodes d'interdiction d'épandage (saison d'hiver, période de sécheresse). De plus, l'étude préalable doit prévoir la filière d'élimination possible en cas d'incident.

Dès lors que la filière d'épandage agricole est autorisée ou déclarée par la police de l'eau, elle doit se conformer aux exigences sanitaires et environnementales pour éviter les déperditions des matières fertilisantes sur le sol ou le milieu aquatique¹⁰⁵². Il s'agit de

¹⁰⁴⁵ L'Arrêté du 8 janvier 1998 fixant les prescriptions techniques applicables aux épandages de boues issues du traitement des eaux usées sur les sols agricoles, prit en application du décret n° 1997-1133 du 8 décembre 1997 relatif à l'épandage des boues issues du traitement des eaux usées.

¹⁰⁴⁶ Article 6 du décret n° 1997-1133 Abrogé par Décret n°2007-397 du 22 mars 2007.

¹⁰⁴⁷ Art. L. 214-1 et s. et R. 214-1 et s du code de l'environnement.

¹⁰⁴⁸ Plus de 2000 équivalents habitants.

¹⁰⁴⁹ Moins de 2000 équivalents habitants.

¹⁰⁵⁰ C HERMON., I DOUSSAN., *Production agricole et droit de l'environnement*, op. cit., P 151.

¹⁰⁵¹ Parmi ces conditions nous citons le fait que l'épandage des boues ne doit en aucun cas porter atteinte à la santé de l'homme et des animaux, à la qualité des sols et des milieux aquatiques, à l'état phytosanitaire des cultures. Egalement, le traitement préalable des boues brutes pour la réduction des risques, nous rajoutons le fait que l'épandage doit présenter un intérêt pour le sol ou pour la culture et qu'il est obligatoire qu'il soit adapté à l'ensemble des caractéristiques du sol et de sa flore.

¹⁰⁵² C HERMON., I DOUSSAN., *Production agricole et droit de l'environnement*, op. cit., P. 151.

prescriptions obligatoires qui s'appuient sur l'expertise scientifique du CSHPF (Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France). Le CSHPF a d'ailleurs formulé des recommandations relatives à l'épandage en fonction des connaissances scientifiques disponibles sur les composés potentiellement nocifs des boues. Les conclusions de ce travail valident le choix de cette filière sous réserve de mettre en place un certain nombre de mesures garantissant une meilleure sécurité des boues (traitement préalable des boues avant épandage, mise en place de seuils pour certains micropolluants organiques, teneurs plus strictes concernant les métaux lourds). Ces recommandations ont été en grande partie intégrées dans la réglementation au niveau de la qualité des boues, des doses épandues, et du contrôle de la filière. Les boues qui dépassent une seule des valeurs limites sont interdites à l'épandage¹⁰⁵³.

Dans la pratique, ces boues épandues doivent faire l'objet d'un traitement visant à réduire de manière significative leur fermentation et tous risques sanitaires qu'induit leur utilisation¹⁰⁵⁴. Les tableaux ci-dessous présentent les valeurs limites établies à l'annexe 1 de l'arrêté du 08/01/98.

Tableau 1 a : Teneurs limites en éléments-traces dans les boues

Éléments-traces	Valeur limite dans les boues (mg/kg MS)	Flux maximum cumulé, apporté par les boues en 10 ans (g/m ²)
Cadmium	20 (1)	0,03 (2)
Chrome	1 000	1,5
Cuivre	1 000	1,5
Mercurure	10	0,015
Nickel	200	0,3
Plomb	800	1,5
Zinc	3 000	4,5
Chrome + cuivre + nickel + zinc	4 000	6

(1) 15 mg/kg MS à compter du 1er janvier 2001 et 10 mg/kg MS à compter du 1er janvier 2004

(2) 0,015 g/m² à compter du 1er janvier 2001.

¹⁰⁵³ S LUPTON., *Incertitude sur la qualité et économie des biens controversés : le marché de l'épandage des boues de stations d'épuration urbaine*, thèse pour l'obtention du grade de docteur, école des hautes études en sciences sociales, Paris, 2002. P 141.

¹⁰⁵⁴ Décret du 8 décembre 1997 abrogé par le Décret n°2007-397 du 22 mars 2007, *op. cit.*, Art. 7.

Tableau 1 b Teneurs limites en composés-traces organiques dans les boues (Arrêté du 3 juin 1998)

Composés-traces	Valeur limite (mg/kg MS)	dans les boues	Flux maximum par les boues en	cumulé, apporté 10 ans (mg/m ²)
	Cas général	Epandage sur pâturages	Cas général	Epandage sur pâturages
Total des 7 principaux PCB (3)	0,8	0,8	1,2	1,2
Fluoranthène	5	4	7,5	6
Benzo(b)fluoranthène	2,5	2,5	4	4
Benzo(a)pyrène	2	1,5	3	2

(3) PCB 28, 52, 101, 118, 138, 153, 180.

Tableau 14- Les catégories de polluants, les composés-traces organiques et les éléments de traces métalliques (extrait de l'arrêt du 3 juin 1998).

L'arrêté fixe des critères d'innocuité du point de vue microbiologique tels que les salmonelles (< 8 NPP/10g MS), entérovirus (< 3/10 g MS), etc. et rend la traçabilité de ces boues obligatoire. En l'espèce, l'exploitant a pour obligation de tenir à jour un registre d'épandage qui sera conservé pour une durée de 10 ans¹⁰⁵⁵. Ce registre comprend toutes les informations utiles identifiant les quantités de boues utilisées, les dates, les parcelles concernées, la provenance et l'origine des boues, leurs caractéristiques et les principales teneurs en éléments fertilisants, en éléments traces et composés organiques traces¹⁰⁵⁶. Une synthèse de ce registre sera annuellement communiquée au préfet pour contrôle. Ce dernier pourra également procéder à des contrôles inopinés des boues ou des sols.¹⁰⁵⁷

Cette gestion paraît jusque-là très rigoureuse et bien encadrée. Nous relevons toutefois quelques imperfections relatives à l'application de cette réglementation et aux teneurs maximales imposées par l'arrêté de 1998. L'application de cette réglementation nous semble manquer de garanties d'application au vue de l'insuffisance des contrôles. Les contrôles de conformité aux exigences réglementaires sont en effet fondamentalement établis par un autocontrôle des organismes chargés de l'épandage, même si le préfet effectue à la marge quelques inspections. En ce qui concerne les teneurs imposées par l'arrêté du 8 janvier 1998¹⁰⁵⁸, les prescriptions techniques pour l'épandage agricole des boues ne visent que les teneurs de

¹⁰⁵⁵ Décret du 8 décembre 1997 abrogé par le Décret n°2007-397 du 22 mars 2007, *op. cit.*, Art. 9.

¹⁰⁵⁶ *Ibid.* Et également Arrêté du 8 janvier 1998, *op. cit.*, Art. 17.

¹⁰⁵⁷ Décret du 8 décembre 1997 abrogé par le Décret n°2007-397 du 22 mars 2007, *op. cit.*, Art. 10. Notons qu'au titre de l'article 19 de l'arrêté du 8 janvier 1998, les contrôles peuvent être menés sur les teneurs maximales fixées par le présent arrêté, et tout autre élément pouvant, du fait de la nature des effluents traités, être présent en quantité significative dans les boues. Les frais des analyses seront à la charge du producteur. Néanmoins, lorsque les analyses d'auto-surveillance respectent les valeurs limites fixées elles seront déduites des frais.

¹⁰⁵⁸ Arrêté du 8 janvier 1998, *op. cit.*

certaines résidus métalliques et contaminants organiques et ne spécifient pas de teneurs limites spécifiques aux substances qui composent les boues telles que les substances médicamenteuses. Les risques véhiculés par l'épandage sont donc des risques avérés et des incertitudes subsistent sur le devenir et l'effet des substances contenues dans les boues¹⁰⁵⁹.

Une récente étude sur l'évaluation des risques sanitaires de 6 substances pharmaceutiques dans les boues menée en 2014 par l'ADEME le confirme. Leur rapport conclut que le risque sanitaire pour l'homme, attribuable à l'épandage de boues et de substances pharmaceutiques, paraît faible. Par ailleurs, il rappelle que cette évaluation du risque sanitaire reste compliquée et que très peu de connaissances sont actuellement disponibles sur les effets à long terme de ces substances *via* une exposition environnementale. Il rajoute que cette évaluation n'est qu'un calcul théorique et prospectif réalisé sur la base d'hypothèses qui présentent plus ou moins d'incertitudes. Il rappelle également que les mesures expérimentales sont limitées en termes d'échantillon et de condition de cultures et ne sont pas forcément extrapolables alors que les incertitudes liées à la modélisation notamment en termes de transfert peuvent être très importantes¹⁰⁶⁰.

Aujourd'hui, nous sommes face à des risques sanitaires et environnementaux dont la connaissance scientifique s'avère assez lacunaire tant sur l'aspect de l'identification des dangers que sur celui de l'exposition des personnes aux risques¹⁰⁶¹. La contamination des sols par les médicaments n'est-elle pas pour autant suffisante pour mettre en œuvre des mesures de maîtrise de ce risque ?

B. Un fond de garanties générateur de l'amoncellement de pollution médicamenteuse

A la suite du renforcement du cadre juridique de l'épandage agricole par l'instauration du décret de 1997 et de l'arrêté de 1998 précités, une controverse est née autour de cette

¹⁰⁵⁹ RAPPORT DE L'ADEME, « Substances "émergentes" dans les boues et composts de boues de stations d'épurations d'eaux usées collectives -Caractérisation et évaluation des risques sanitaires », Novembre 2014 - 294 p. disponible sur le lien suivant : <http://www.ademe.fr/sites/default/files/assets/documents/ers-substances-emergentes-boues-step-201411.pdf>

¹⁰⁶⁰ RAPPORT DE L'ADEME, « Substances "émergentes" dans les boues et composts de boues de stations d'épurations d'eaux usées collectives -Caractérisation et évaluation des risques sanitaires », *op. cit.*, P. 120.

¹⁰⁶¹ R BARBIER., S LUPTON., *Jeux et enjeux autour de la réglementation des épandages, une analyse socio-économique*, Dossier de l'environnement de l'INRA n°25. (pas d'année de publication) disponible sur le lien suivant : https://www.researchgate.net/profile/Sylvie_Lupton/publication/229043714_Jeux_et_enjeux_autour_de_la_reglementation_des_epandages_une_analyse_socio-economique/links/0a85e5362831bb85f5000000.pdf

pratique. Le renforcement n'a pas été assez suffisant pour apaiser les critiques et les craintes autour de l'épandage des boues de STEP sur les terres agricoles¹⁰⁶². En effet, l'apparition de quelques phénomènes (vache folle en 1996 et organismes génétiquement modifiés en 1997¹⁰⁶³) a contribué à l'acharnement contre les effets de cette pratique. L'ensemble de ces phénomènes a créé une inquiétude et une sensibilité autour de la question de la sécurité alimentaire ; ils ont également éveillé des soupçons de la part des consommateurs à l'égard plus particulièrement de la filière agro-alimentaire. L'épandage était devenu un enjeu de négociation entre les agriculteurs et les acteurs de la filière avec pour conséquence des pertes économiques pour les agriculteurs.

Les acteurs de l'agriculture étaient excédés par les accusations et les conséquences sociales et économiques dont ils ont été victimes, les consommateurs étant inquiets par la problématique de la sécurité alimentaire et les acteurs agroalimentaires préoccupés par les enjeux économiques. Tout cela a contribué à la création d'une pression qui engendra le lancement d'un appel à l'Etat pour prendre les mesures adéquates face à ce problème¹⁰⁶⁴.

Face à cette controverse, l'Etat ne pouvait pas mettre en place des mesures encore plus contraignantes car l'épandage serait devenu trop coûteux et impraticable. Par ailleurs, la variabilité des composés de boues créait une difficulté pour transcrire une adaptation des apports avec les risques de présence de substances indésirables, tout particulièrement lorsque les effluents industriels sont déversés dans la station d'épuration des boues épandues. L'Etat a alors créé un régime de garantie de la responsabilité d'un éventuel risque généré par l'épandage des boues¹⁰⁶⁵.

¹⁰⁶² Le Lamy environnement-eau, Partie 2 L'eau et ses utilisateurs, L'eau et l'agriculture, Etude 255 Epandage des boues issues du traitement des eaux usées urbaines Section I Problématique de l'épandage des boues Sous-section I Généralités. Mise à jour 05/2010.

¹⁰⁶³ Pour plus de détails sur l'évolution de la réglementation applicable aux OGM voyez : E BROSSET., « Le droit de l'Union européenne relatif aux organismes génétiquement modifiés : Observation sur la réforme et la résistance », S MATHIEU., K MERTEN-LENTZ (dir.), *Sécurité alimentaire nouveau enjeux et perspectives*, Bruylant, 2013. PP. 29-67.

¹⁰⁶⁴ O BORRAZ., *L'utilisation des boues d'épuration en agriculture : les ressorts d'une controverse*, courrier de l'environnement de l'INRA, n° 41, octobre 2000.P. 29.

¹⁰⁶⁵ La création d'un fond de garantie est l'une des voies auxquelles l'agriculteur peut recourir en cas d'un dommage causé par l'épandage des boues de station d'épuration. Notons qu'autrefois, la réparation des dommages causés par l'épandage agricole faisait recours au régime de la responsabilité classique du droit commun. Sur le fondement de l'article 1382 du Code civil en cas de faute, ou encore sur celui de l'article 1384 relatif au fait du gardien de la chose, ou sur le fondement de troubles anormaux de voisinage.

Egalement, la réglementation des déchets peut intervenir pour obtenir une indemnisation sur la base de l'article L. 541-2, alinéa 1er, du Code de l'environnement, qui implique la responsabilité du producteur qui aura l'obligation de les éliminer. La mise en jeu des textes pour évoquer la responsabilité due à un dommage causé par l'épandage agricole est nombreuse mais encore faut-il prouver la présence du risque !

Ce système de garantie est établi officiellement par le décret 2009-550 du 18 mai 2009¹⁰⁶⁶ qui fixe les contours du fonctionnement de ce système d'indemnisation. Ce texte complète la partie réglementaire du code des assurances¹⁰⁶⁷. Le financement du fond de garantie repose quant à lui sur une taxe assise sur la quantité de matière sèche de boues produites¹⁰⁶⁸.

Au regard de l'article L. 425-1 du code des assurances, les risques couverts par cette garantie concernent les risques liés à l'épandage agricole des boues d'épuration urbaines ou industrielles. Les boues industrielles ne doivent pas présenter de danger connu¹⁰⁶⁹, elles doivent également faire partie de la liste citée au titre de l'arrêté du 4 septembre 2009¹⁰⁷⁰.

Cette garantie intervient généralement dans le cas où les terres sont impropres à la culture (totalement ou partiellement) et où un risque sanitaire ou un dommage écologique lié à l'épandage ne puissent être connus au moment de l'épandage, en l'état des connaissances scientifiques et techniques¹⁰⁷¹. Il faut toutefois noter que cette indemnisation du fond de garantie ne sera mise en œuvre que si le risque n'est pas assurable par un contrat d'assurance de responsabilité civile du producteur de boues ou par les contrats d'assurance relatifs à la

¹⁰⁶⁶ Décret n° 2009-550 du 18 mai 2009 relatif à l'indemnisation des risques liés à l'épandage agricole des boues d'épuration urbaines ou industrielles, JORF n°0116 du 20 mai 2009 page 8392.

¹⁰⁶⁷ Nouveau chapitre relatif au « *Fonds de garantie des risques liés à l'épandage agricole des boues d'épuration urbaines ou industrielles* »

¹⁰⁶⁸ Le montant de la taxe a été fixé à 0,50 € par tonne de matière sèche produite (*Code des assurances. art. R. 424-4*), atteignant ainsi le maximum légal.

¹⁰⁶⁹ Voir : Y MARTINET., « Actualités des boues de stations d'épuration », *Droit rural*, n° 389, dossier 4, Janvier 2011.dossier 4.

Les boues des stations d'épuration soumises à la réglementation des installations classées pour la protection de l'environnement sont considérées comme étant des boues industrielles. Dans ce cas seuls les boues portant un intérêt pour les sols ou pour la nutrition des cultures peuvent être épandues dans la nature, les caractéristiques et les quantités de boues doivent être telles que leur manipulation et leur application ne portent pas atteinte, à la santé de l'homme et des animaux, à la qualité et à l'état phytosanitaire des cultures, à la qualité des sols et des milieux aquatiques et que les nuisances soient réduites au minimum.

Pour cela, une étude préalable comprise dans l'étude d'impact doit prouver l'innocuité et l'intérêt agronomique des boues et l'aptitude du sol à les recevoir est également obligatoire, de même qu'un programme prévisionnel annuel d'épandage incluant un « plan d'épandage » et la tenue d'un cahier d'épandage et d'un bilan annuel.

¹⁰⁷⁰ Arrêté du 4 septembre 2009 fixant la liste des rubriques de la nomenclature des installations classées pour la protection de l'environnement dont l'épandage agricole des boues d'épuration industrielles donne lieu à l'intervention du fonds de garantie des risques liés à l'épandage agricole des boues prévu à l'article L. 425-1 du code des assurances.

¹⁰⁷¹ l'article L. 425-1, I du Code des assurances : « *Un fonds de garantie des risques liés à l'épandage agricole des boues d'épuration urbaines ou industrielles est chargé d'indemniser les préjudices subis par les exploitants agricoles et les propriétaires des terres agricoles et forestières dans les cas où ces terres, ayant reçu des épandages de boues d'épuration urbaines ou industrielles, deviendraient totalement ou partiellement impropres à la culture en raison de la réalisation d'un risque sanitaire ou de la survenance d'un dommage écologique lié à l'épandage, dès lors que, du fait de l'état des connaissances scientifiques et techniques, ce risque ou ce dommage ne pouvait être connu au moment de l'épandage et dans la mesure où ce risque ou ce dommage n'est pas assurable par les contrats d'assurance de responsabilité civile du maître d'ouvrage des systèmes de traitement collectif des eaux usées domestiques ou, le cas échéant, de son ou ses délégataires, de l'entreprise de vidange, ou du maître d'ouvrage des systèmes de traitement des eaux usées industrielles, ci-après désignés par l'expression : "producteurs de boues", ou par les contrats d'assurance relatifs à la production et à l'élimination des boues... ».*

production et à l'élimination des boues. Le risque doit également être méconnu au moment de l'épandage qui lui doit être réalisé dans le respect de la réglementation relative à l'épandage agricole¹⁰⁷².

Pour bénéficier de cette indemnisation, l'ayant droit¹⁰⁷³ dépose un dossier auprès du préfet qui transmet le dossier au ministre chargé de l'environnement en vue d'une saisine d'une commission nationale d'expertise. Elle devra donner son avis sur l'éligibilité de la demande d'indemnisation par le fond de garantie.

Au titre des critères cités à l'article L. 425-1 du code des assurances, la commission évalue la demande¹⁰⁷⁴, elle vérifie tout d'abord la source du préjudice, étant donné que la réglementation détermine exclusivement les épandages de boues d'épuration urbaines ou industrielles. Elle examine également le respect de la réglementation pour les épandages en cause et vérifie si le dommage n'est pas assurable. Elle évalue ensuite l'état de la connaissance scientifique sur le risque ou le dommage au moment de l'épandage. Pour autant, une ambiguïté peut être relevée sur l'interprétation du présent critère d'évaluation (l'état de la connaissance scientifique) : quel type de connaissances visait le législateur ? Est-ce la connaissance scientifique que n'importe quelle personne est censée avoir ? Ou bien visait-il la connaissance que peut avoir le spécialiste après avoir réalisé des investigations très poussées sur son projet ? Prouver la première interprétation reste très facile, Billet estime ainsi que c'est celle visée par le législateur¹⁰⁷⁵.

La commission évalue l'état de la terre, autrement dit son aptitude à poursuivre l'activité agricole ou sylvicole ou, au contraire, son inaptitude temporaire ou définitive. Après la validation de cette phase d'évaluation par la commission, le préfet entreprend l'évaluation du préjudice subi pour indemniser l'ayant droit.

Notons que ce fond a la particularité de couvrir les incertitudes relatives à la nocivité de l'épandage des boues épandues. En effet, ce fond est censé couvrir tous les risques inhérents

¹⁰⁷² Y MARTINET., « Actualités des boues de stations d'épuration », *Droit rural*, n° 389, dossier 4, Janvier 2011, dossier 4.

¹⁰⁷³ Ça peut s'agir de l'exploitant agricole, les propriétaires de terres agricoles et forestières.

¹⁰⁷⁴ Pour plus de détails sur les conditions voyez par exemple : B PEIGNOT, « La création d'un fonds de garantie des risques liés à l'épandage agricole des boues urbaines et industrielles », *Gazette du Palais* - 18/08/2007 - n° 230 - page 4. Consulté sur la base de donné LEXTENSO.fr. Également : P BILLET., « Le régime de l'indemnisation des risques liés à l'épandage agricole des boues d'épuration urbaines ou industrielles », *Droit rural*, n° 375, étude 12, Août 2009.

¹⁰⁷⁵ P BILLET., « Le régime de l'indemnisation des risques liés à l'épandage agricole des boues d'épuration urbaines ou industrielles », *op. cit.*, étude 12.

aux boues, Il couvre le risque de développement et règle ainsi la question de la responsabilité à travers une mutualisation des risques qui est prise en charge par l'ensemble des producteurs de boues. Grace à ce fond, toute victime d'un dommage lié aux épandages des boues d'épuration peut bénéficier d'un droit de réparation auprès du fond. Néanmoins, plusieurs limites peuvent heurter cet encadrement. Elles peuvent être soulevées sur la question de la couverture du risque de développement par le fond. LUPTON estime à ce propos que le fond de garantie ne pourrait pas couvrir le risque d'une telle ampleur, le plafonnement d'indemnisation ne permettrait pas de couvrir des sinistres catastrophiques en cas de réalisation du risque de développement¹⁰⁷⁶. Elle rajoute que le fait d'incriminer les boues et de les considérer comme la cause des dommages n'est pas facile à déterminer compte tenu de l'étendue des apports de substances sur les cultures (engrais, autres déchets)¹⁰⁷⁷. Par ailleurs, une faille peut être soulevée sur la question de la diffusion de l'information des risques. Billet regrette qu'aucune information ne soit diffusée par la commission au public concernant l'existence de risques sanitaires ou la survenance d'un dommage écologique¹⁰⁷⁸.

Nous estimons que la mise en œuvre d'un fond garantissant les risques d'épandage est particulièrement limitée autour de trois types de risques, le risque économique, le risque social et le risque politique¹⁰⁷⁹. Le fond ne vise en aucun cas le risque de pollution environnementale. Cette garantie n'a ainsi aucune approche environnementale et renvoie à ce qui est central aux intérêts de l'activité même des groupes concernés (les agriculteurs, les filières agroalimentaires et les collectivités locales productrices de boues). Ce fond de garantie ne fait qu'encourager la

¹⁰⁷⁶ S LUPTON., « Sécurité environnementale et sanitaire : les biens controversés », *Économie rurale*. Vol. 1, n°262, 2001.P. 15.

¹⁰⁷⁷ S LUPTON., « Sécurité environnementale et sanitaire : les biens controversés », *op. cit.*, P. 16.

¹⁰⁷⁸ P BILLET., « Le régime de l'indemnisation des risques liés à l'épandage agricole des boues d'épuration urbaines ou industrielles », *op. cit.*, étude 12.

¹⁰⁷⁹ Selon le professeur Olivier BORRAZ : « le risque politique c'est le risque d'un élu local ou un service de l'État qui s'engage dans la voie de l'épandage agricole (soit en tant que producteur de boues, soit en tant que service instructeur d'un plan d'épandage) de voir sa responsabilité mise en cause. Il ne s'agit pas tant de sa responsabilité a posteriori suite à un éventuel accident, mais d'une responsabilité a priori pour avoir imprudemment encouragé une pratique considérée comme dangereuse. Autrement dit, il s'agit du risque de se voir reprocher de ne pas avoir tenu compte des expériences récentes (sang contaminé) et de reproduire un style de décision qui a déjà conduit à des catastrophes. Il existe ensuite un risque économique : c'est le risque pour tout acteur de la filière agro-alimentaire de subir les conséquences d'une crise [...] c'est le risque de ne pouvoir vendre ses produits à un acheteur qui interdit l'épandage, y compris de manière rétroactive (les sols ne doivent pas avoir reçu de boues depuis x années), parce qu'il anticipe une telle crise et ses conséquences. Enfin, il convient de ne pas négliger le risque social : c'est le risque qu'encourt tout agriculteur qui épand des boues sur ses champs de susciter une réaction au sein de son environnement qui contribuerait à le marginaliser, à le déstabiliser dans son rôle social, dans un contexte où les agriculteurs sont régulièrement mis en cause pour leurs pratiques et sont sous étroite surveillance dans la gestion des sols et de l'eau. Plus largement, c'est le risque pour l'agriculture de voir son image associée à l'utilisation d'un déchet, pour des motifs financiers ». Source : O BORRAZ., *L'utilisation des boues d'épuration en agriculture : les ressorts d'une controverse*, *op. cit.*, P. 31.

pratique de l'épandage agricole qui est à ce jour très en retard à l'égard de la gestion juridique des substances émergentes générées par cette pratique. Ce fond de garantie est une machine à contamination de l'environnement par les produits potentiellement nocifs susceptibles d'être présents dans les boues, dont font partie les substances pharmaceutiques. Certes, la science n'a toujours pas pu identifier les dangers réels que peuvent générer la présence de substances pharmaceutiques dans les boues sur l'environnement et la santé humaine mais il ne faut pas pour autant négliger ces risques et encourager le recours à cette pratique.

Paragraphe 3 - La réutilisation des eaux usées traitées pour l'irrigation et contamination médicamenteuse

La réutilisation des eaux usées traitées est l'une des pratiques les plus répandues dans le cadre de la gestion des crises relatives aux pénuries hydriques. Cette pratique consiste à recycler les eaux issues des stations d'épuration après traitement pour divers usages. Elle présente plusieurs avantages probants du point de vue environnemental, économique et social, les trois piliers du développement durable.

En France, cette pratique est peu exploitée car d'une part les dispositifs juridiques en freinent le développement et car d'autre part elle représente des coups financiers élevés¹⁰⁸⁰. Nous mettons en exergue le contexte juridique de la réutilisation des eaux usées **(A)** afin d'examiner si cette politique de vigilance prend en compte le cas des résidus médicamenteux **(B)**.

A. Un encadrement juridique peu incitatif

Au niveau européen, il n'existe pas encore d'encadrement juridique qui organise le recyclage des eaux usées traitées. Néanmoins, le législateur fait référence à cette pratique de manière très large. La directive 91/271¹⁰⁸¹, au titre de l'article 12.1, énonce que « *les eaux usées traitées sont réutilisées lorsque cela se révèle approprié* » mais reste ambiguë car elle n'apporte aucune précision sur le terme « approprié ».

¹⁰⁸⁰ CGDD, Le point sur la réutilisation des eaux usées pour l'irrigation, n° 191, juin 2014.P. 1. Document disponible sur le lien suivant : <http://www.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/LPS191.pdf>

¹⁰⁸¹ Directive 91/271/CEE du Conseil, du 21 mai 1991, relative au traitement des eaux urbaines résiduaires. JOCE n° L 135 du 30 mai 1991, page 40. Modifiée par la directive n° 2013/64/UE du Conseil du 17 décembre 2013 (JOUE n° L 353 du 28 décembre 2013).

De même, la directive 2000/60¹⁰⁸² du 23 octobre 2000 établit un cadre pour la politique communautaire dans le domaine de l'eau et encourage de manière générale la réutilisation des eaux usées. En effet, elle préconise dans son annexe 6 « *des mesures concernant l'efficacité et le recyclage, et notamment la promotion des technologies favorisant une utilisation efficace de l'eau dans l'industrie ainsi que des techniques d'irrigation économisant l'eau*¹⁰⁸³ ». Pour autant, il s'agit d'une déclaration générale ne définissant pas de règles directement applicables.

L'élaboration d'un règlement européen est prévue prochainement. Plusieurs études sont ainsi en cours de réalisation. Le projet AQUAREC¹⁰⁸⁴ étudie et développe les concepts et méthodologies soutenant les stratégies rationnelles basées sur les connaissances de réutilisation des eaux usées¹⁰⁸⁵. Le projet entre l'Office National de l'Eau et des Milieux Aquatiques (ONEMA) et le CEMAGREF¹⁰⁸⁶ identifie quant à lui les technologies de réutilisation des eaux usées les plus pertinentes.

En parallèle, la commission européenne a lancé, en 2014, une consultation publique afin de recueillir les avis des citoyens, entreprises, ONG et institutions publiques. Le but étant de trouver l'instrument juridique européen le plus convenable.

La commission européenne étudie cette pratique afin de proposer d'ici fin 2016 un outil commun à l'ensemble des États membres¹⁰⁸⁷. Il prendra en compte la protection de la santé publique et de l'environnement. La proposition présentera des normes communes qui permettront d'assurer la sécurité sanitaire et environnementale.

Cette absence de régulation européenne influe de manière notable sur le développement des techniques de recyclage hydrique. La France a tenté pour sa part, de façon très prudente, de légiférer dans ce domaine. Elle s'est en effet intéressée à la question de la réutilisation des eaux usées à des fins d'arrosage et d'irrigation à la fin des années 80. L'idée était d'encadrer cette pratique dans le but d'aider les collectivités territoriales à la développer

¹⁰⁸² Directive cadre sur l'eau (DCE) 2000/60/CE du parlement européen et du conseil du 23 octobre 2000 établissant un cadre pour une politique communautaire dans le domaine de l'eau, JOCE n°L.327 du 22 décembre 2000. Modifiée par la Directive n° 2014/101/UE du 30/10/14, JOUE n° 311 du 31 octobre 2014.

¹⁰⁸³ Annexe 6, partie B, 10 de la directive 2000/60/CE. Actuellement modifiée par la directive n° 2014/101/UE du 30/10/14.

¹⁰⁸⁴ Fondé en 2003 par le 5^{ème} programme-cadre de la commission européenne.

¹⁰⁸⁵ J KONING, V MISKA, A RAVAZINI. *Water treatment options in reuse systems - Integrated concepts for reuse of upgraded wastewater*. Aquarec, 2006.

¹⁰⁸⁶ C BOUTIN., A HEDUIT., J-M HELMER., *Rapport Technologies d'épuration en vue d'une réutilisation des eaux usées traitées*, Novembre 2009.

¹⁰⁸⁷ Les éditions législatives, Dictionnaire Permanent Environnement et Nuisances, étude 60 parcs et jardins. Consulté sur : www.elnet.fr

et à définir des conditions réglementaires pour maîtriser les risques pour la santé publique et l'environnement. L'élaboration d'une proposition fut confiée au Conseil Supérieur de l'Hygiène Publique de France (CSHPF).

En 1991, le CSHPF publiait les premières recommandations¹⁰⁸⁸ qui furent suivies en 1992 d'une deuxième circulaire¹⁰⁸⁹ clarifiant la notion des valeurs impératives selon les paramètres. Le tableau ci-après résume cette dernière circulaire.

	Niveau A	Niveau B		Niveau C
Irrigation	Irrigation avec technique limitant le mouillage des fruits et légumes	Irrigation par voie gravitaire ou à la raie	Irrigation par aspersion	Irrigation souterraine ou localisée
Cultures	Cultures consommées crues	Vergers, cultures céréalières et fourragères, pépinières, végétaux consommables après cuisson	Cultures, prairies de pâtures	Cultures de la catégorie B
Espaces verts	Oui, si irrigation hors période d'ouverture au public	Oui, si non ouverts au public		
Terrains de sport		Irrigation hors horaires ouverture au public + plusieurs semaines de latence après aspersion		
Contraintes	< 1 Œuf helminthe /L	< 1 Œuf helminthe /L		Pas de contrainte
	Coliformes fécaux < 1 000 / 100 mL	Pas de contrainte		Pas de contrainte
	100 m des habitations et zones recevant du public		100 m des habitations et zones recevant du public, écrans (arbres), protection du personnel	Epuración préalable pour considérations d'ordre technique (colmatage,..)

Tableau 15 : Recommandations françaises (d'après la circulaire DGS/SD1.1D/92/42)¹⁰⁹⁰

¹⁰⁸⁸ La circulaire DGS/SD1.D./91/51 du 22 juillet 1991 relative à « l'utilisation des eaux usées épurées pour l'irrigation des cultures et l'arrosage des espaces verts ».

¹⁰⁸⁹ Circulaire DGS/SD1.1D/92/42 du 3 août 1992.

¹⁰⁹⁰ C BOUTIN., A HEDUIT., J-M HELMER., *Rapport Technologies d'épuration en vue d'une réutilisation des eaux usées traitées, op. cit., P. 40.*

Ces circulaires ont été largement inspirées par les recommandations de l'organisation mondiale de la santé (OMS) de 1989 qui s'appuyaient sur d'importants travaux d'experts bénéficiant d'une large reconnaissance internationale¹⁰⁹¹. Pour autant, les recommandations du CSHPF marquent quelques différences. La CSHPF introduit des limites de distance dans le but de maîtriser le risque lié à la propagation des aérosols résultant de l'arrosage par aspersion¹⁰⁹². Elle met également en place d'autres exigences pour les risques liés à la présence de métaux lourds dans les effluents des stations d'épuration. Ces recommandations ont eu comme conséquences de limiter la réutilisation des eaux usées traitées.

En 2007, l'arrêté du 22 juin 2007¹⁰⁹³ prévoyait la possibilité de réutiliser des effluents traités pour l'arrosage des espaces verts ou l'irrigation des cultures dans la mesure où il existe une impossibilité de rejeter dans le milieu naturel¹⁰⁹⁴. Néanmoins, cet arrêté ne fixait aucune prescription sanitaire ou technique pour la réutilisation des eaux usées traitées. C'est ainsi qu'un

¹⁰⁹¹ Groupe scientifique de l'OMS, l'utilisation des eaux usées en agriculture et en aquaculture recommandations à visées sanitaires, rapport technique n° 778 OMS, Genève, 1989.

http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_778_fre.pdf

¹⁰⁹² Il fallait une distance de 100 m entre les arrosages, d'une part, et les habitations, les zones de sport et de loisirs d'autre part. Ces dernières sont assorties d'exigences complémentaires (rideaux d'arbres, asperseurs de courte portée, etc.).

¹⁰⁹³ Arrêté du 22 juin 2007 relatif à la collecte, au transport et au traitement des eaux usées des agglomérations d'assainissement ainsi qu'à la surveillance de leur fonctionnement et de leur efficacité, et aux dispositifs d'assainissement non collectif recevant une charge brute de pollution organique supérieure à 1,2 kg/j de DBO5. JORF n°162 du 14 juillet 2007 page 11937.

¹⁰⁹⁴ Article 10 de l'arrêté préconise : « *Rejet des effluents traités des stations d'épuration.*

Les dispositifs de rejets en rivière des effluents traités ne doivent pas faire obstacle à l'écoulement des eaux, ces rejets doivent être effectués dans le lit mineur du cours d'eau, à l'exception de ses bras morts. Les rejets effectués sur le domaine public maritime doivent l'être au-dessous de la laisse de basse mer.

Toutes les dispositions doivent être prises pour prévenir l'érosion du fond ou des berges, assurer le curage des dépôts et limiter leur formation.

Dans le cas où le rejet des effluents traités dans les eaux superficielles n'est pas possible, les effluents traités peuvent être soit éliminés par infiltration dans le sol, si le sol est apte à ce mode d'élimination, soit réutilisés pour l'arrosage des espaces verts ou l'irrigation des cultures, conformément aux dispositions définies par arrêté du ministre chargé de la santé et du ministre chargé de l'environnement.

Si les effluents traités sont infiltrés, l'aptitude des sols à l'infiltration est établie par une étude hydrogéologique jointe au dossier de déclaration ou de demande d'autorisation et qui détermine :

- *l'impact de l'infiltration sur les eaux souterraines (notamment par réalisation d'essais de traçage des écoulements) ;*
- *le dimensionnement et les caractéristiques du dispositif de traitement avant infiltration et du dispositif d'infiltration à mettre en place ;*
- *les mesures visant à limiter les risques pour la population et les dispositions à prévoir pour contrôler la qualité des effluents traités.*

Cette étude est soumise à l'avis de l'hydrogéologue agréé.

Le traitement doit tenir compte de l'aptitude des sols à l'infiltration des eaux traitées et les dispositifs mis en œuvre doivent assurer la permanence de l'infiltration des effluents et de leur évacuation par le sol.

Ces dispositifs d'infiltration doivent être clôturés ; toutefois, dans le cas des stations d'épuration d'une capacité de traitement inférieure à 30 kg/j de DBO5, une dérogation à cette obligation peut être approuvée lors de l'envoi du récépissé, si une justification technique est présentée dans le document d'incidence ».

arrêté interministériel du 2 août 2010¹⁰⁹⁵ - aujourd'hui modifié - est venu encadrer cette pratique en fixant les prescriptions sanitaires et techniques¹⁰⁹⁶.

L'arrêté initial de 2010 exigeait une autorisation préfectorale délivrée à la suite du dépôt d'un dossier de demande comprenant une analyse des risques ainsi qu'une analyse des impacts environnementaux et sanitaires. L'arrêté d'autorisation devait être constitué d'un programme d'irrigation, de surveillance des eaux usées traitées et de surveillance de la qualité des sols. Ce dispositif définissait¹⁰⁹⁷ quatre niveaux de qualité sanitaire¹⁰⁹⁸ (A, B, C et D) des eaux usées traitées auxquelles étaient associées des contraintes d'usage, de terrains et de distances¹⁰⁹⁹ mais également des exigences en termes de traçabilité. La catégorie dont les normes associées sont les plus exigeantes (catégorie A) vise l'irrigation de cultures maraîchères non transformées et l'arrosage d'espaces verts ouverts au grand public (tels que les golfs). La catégorie dont les normes associées sont les moins exigeantes (catégorie D) vise l'irrigation de forêts d'exploitation avec un accès contrôlé du public.

Les tableaux ci-dessous détaillent les prescriptions techniques auxquelles devait se conformer la réutilisation des eaux usées.

¹⁰⁹⁵ Arrêté du 2 août 2010 relatif à l'utilisation d'eaux issues du traitement d'épuration des eaux résiduaires urbaines pour l'irrigation de cultures ou d'espaces verts. JORF n°0201 du 31 août 2010 page 15828, texte n° 34.

¹⁰⁹⁶ Cet arrêté fait l'objet d'un recours pour excès de pouvoir sur la question de l'interdiction des utilisations des eaux traitées qui proviennent des STEP reliées à un établissement au contact de sous-produits animaux de catégorie 1 (en particulier cadavres d'animaux atteints ou suspectés d'être infectés par une encéphalopathie spongiforme transmissible) et, de catégorie 2 (autres cadavres d'animaux, lisiers...) ainsi, qu'aux établissements de collecte, de stockage, de manipulation ou de traitement des sous-produits d'origine animale de catégorie 1 et 2 en ne limitant pas le champ de l'interdiction d'utiliser ces eaux usées aux seuls terrains portant des cultures destinées à l'alimentation humaine. Cité sur Lamyline.fr

Le Conseil d'État avait refusé d'annuler cette disposition, en considérant que l'interdiction n'excède pas ce qu'implique normalement la prévention de ce risque sanitaire « compte tenu, d'une part, de l'impossibilité technique de distinguer en amont entre les eaux selon leur utilisation ultérieure et, d'autre part, du risque de contamination indirecte que l'irrigation des terrains pourrait entraîner ».

¹⁰⁹⁷ Art 3 de l'arrêté du 2 août 2010 avant modification préconisait : « *Sans préjudice de l'application des réglementations générales ou particulières concernant la protection des ressources en eau, l'irrigation de cultures ou d'espaces verts par des eaux usées traitées doit respecter, en fonction du niveau de qualité sanitaire des eaux usées traitées tel que défini en annexe I, les contraintes d'usage, de distance et de terrain définies en annexe II* ».

¹⁰⁹⁸ Arrêté du 2 août 2010, *op. cit.*, Annexe I avant modification.

¹⁰⁹⁹ *Ibid.*, Annexe II avant modification.

Tableau I : Niveaux de qualité sanitaire des eaux usées traitées.

Paramètres	Niveau de qualité sanitaire des eaux usées traitées			
	A	B	C	D
Matières en suspension (mg/L)	< 15	Conforme à la réglementation des rejets d'eaux usées traitées pour l'exutoire de la station hors période d'irrigation		
Demande chimique en oxygène (mg/L)	< 60			
Entérocoques fécaux (abattement en log)	≥ 4	≥ 3	≥ 2	≥ 2
Phages ARN F-spécifiques (abattement en log)	≥ 4	≥ 3	≥ 2	≥ 2
Spores de bactéries anaérobies sulfito-réductrices (abattement en log)	≥ 4	≥ 3	≥ 2	≥ 2
<i>Escherichia coli</i> (UFC/100mL)	≤ 250	≤ 10 000	≤ 100 000	-

- : pas de valeur

Tableau II : Fréquences de surveillance des eaux usées traitées.

Usage requérant a minima (1) une eau de qualité sanitaire	Fréquence d'analyses	Valeur limite à respecter en <i>Escherichia coli</i> (UFC/100ml)
A	1 par semaine	≤ 250
B	1 tous les 15 jours	≤ 10 000
C et D	1 par mois	≤ 100 000

(1) tableau III ci-dessous

Tableau III : Contraintes d'usage.

Type d'usage	Niveau de qualité sanitaire des eaux usées traitées			
	A	B	C	D
Cultures maraîchères, fruitières et légumières non transformées	+	-	-	-
Cultures maraîchères, fruitières, légumières transformées	+	+	-	-
Pâturage	+	+ ⁽¹⁾	-	-
Espaces verts et forêts ouverts au public (notamment golfs)	+ ⁽²⁾	-	-	-
Fleurs vendues coupées	+	+	-	-
Autres cultures florales	+	+	+ ⁽³⁾	-
Pépinières et arbustes	+	+	+ ⁽³⁾	-
Fourrage frais	+	+ ⁽¹⁾	-	-
Autres cultures céréalières et fourragères	+	+	+ ⁽³⁾	-
Arboriculture fruitière	+	+	+ ⁽³⁾	-
Forêt d'exploitation avec accès contrôlé du public	+	+	+ ⁽³⁾	+ ⁽³⁾

+ : autorisée, - : interdite

(1) Sous réserve du respect d'un délai après irrigation de 10 jours en l'absence d'abattoir relié à la STEP et de 30 jours dans le cas contraire.

(2) Irrigation en dehors des heures d'ouverture au public.

(3) Uniquement par irrigation localisée, telle que définie à l'article 2 du présent arrêté.⁵

Dans le cas d'une culture sous serre, seule l'irrigation localisée, telle que définie à l'article 2, est autorisée.

Tableau IV : Distances de sécurité.

Nature des activités à protéger	Niveau de qualité sanitaire des eaux usées traitées		
	A	B	C et D
Plan d'eau ⁽¹⁾	20 m	50 m	100 m
Bassin aquacole (à l'exception des coquillages filtreurs) Pisciculture y compris pêche de loisir	20 m	50 m	100 m
Conchyliculture Pêche à pied des coquillages filtreurs	50 m	200 m	300 m
Baignades et activités nautiques	50 m	100 m	200 m
Abreuvement du bétail	50 m	100 m	200 m

(1) A l'exception du plan d'eau servant d'exutoire au rejet de la station d'épuration et des plans d'eau privés où l'accès est réglementé et où aucune activité telle que baignade, sport nautique et aquatique, pêche ou abreuvement du bétail n'est pratiquée.

Concernant l'irrigation par aspersion, l'arrêté n'autorisait cette pratique qu'à titre expérimental, après un dépôt de dossier de demande d'expérimentation à faire valider par arrêté préfectoral après avis favorable de l'Anses.

En outre, l'arrêté de 2010 imposait de délivrer dans le dossier les résultats du suivi de la performance épuratoire de la station sur une période d'au moins six mois consécutifs, et le résultat du suivi de la qualité des boues produites lors du traitement des eaux usées, sur une période de six mois¹¹⁰⁰. Ces dispositions demeuraient difficiles à atteindre et posaient d'importants problèmes aux irrigants engagés dans cette voie. Elles étaient en effet fortement critiquées car elles constituaient un obstacle à la mise en œuvre de la réutilisation des eaux usées traitées.

Citons à ce propos une étude réalisée dans les Alpes-Maritimes sur « la réutilisation des eaux usées traitées pour l'arrosage des golfs »¹¹⁰¹. Cette étude traduit les avis des professionnels et les difficultés rencontrées sur le terrain. Elle conclut que l'arrêté de 2010 est un frein à la réalisation des projets de prétraitement car il impose des investissements énormes pour mettre en place l'expérimentation, le réseau de distribution, les analyses. Et tout cela sans garantie de réussite car le projet peut en effet être arrêté en cas de mauvaises analyses¹¹⁰².

Actuellement, afin de faciliter le développement de projets de réutilisation des eaux usées traitées, l'arrêté du 2 août 2010 a été modifié par l'arrêté du 25 juin 2014¹¹⁰³ fondé sur l'expertise de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES)¹¹⁰⁴. En effet, l'Anses avait rédigé un avis en 2012 sur la réutilisation des eaux usées¹¹⁰⁵. Il précisait l'impossibilité dans l'état actuel des connaissances de conclure à une absence totale des risques chimiques et microbiologiques pour les populations exposées par

¹¹⁰⁰ Annexe 3 de l'arrêté du 2 août 2010 avant modification

¹¹⁰¹ P-M DURUT., A LESAGE., *La réutilisation des eaux usées traitées pour l'arrosage des golfs*, Polytech Nice Sophia, février 2011.

¹¹⁰² *Ibid.*, P. 20.

¹¹⁰³ Arrêté du 25 juin 2014 modifiant l'arrêté du 2 août 2010 relatif à l'utilisation d'eaux issues du traitement d'épuration des eaux résiduaires urbaines pour l'irrigation de cultures ou d'espaces verts. JORF n°0153 du 4 juillet 2014 page 11059, texte n° 29.

¹¹⁰⁴ Avis de l'Agence nationale chargée de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) sur la réutilisation des eaux usées traitées pour l'irrigation des cultures, l'arrosage des espaces verts par aspersion et le lavage des voiries, édition scientifique, mars 2012.

¹¹⁰⁵ L'avis de l'Anses de 2012 complète les anciens travaux. Le premier avis publié en 2008, relatif aux risques sanitaires pour l'homme et les animaux, liés à une exposition par voie orale aux eaux usées traitées utilisées à des fins d'arrosage ou d'irrigation agricole et, celui de 2010 l'Afssa relatif aux risques liés à la réutilisation des effluents issus des établissements de transformation de sous-produits animaux, à des fins d'irrigation des cultures destinées à la consommation humaine ou animale.

aspersion par voies respiratoires et cutanéomuqueuses¹¹⁰⁶. À ce propos, l'Anses estime nécessaire de limiter au maximum l'exposition aux aérosols en adoptant des mesures préventives sur site et, plus généralement, en limitant les expositions aux eaux usées traitées lors des opérations d'aspersion.

A ce titre, l'ANSES édicte un ensemble de recommandations d'encadrement des pratiques de réutilisation d'eaux usées traitées afin de limiter l'exposition humaine, telle que la réutilisation des eaux usées par aspersion¹¹⁰⁷ en proposant la mise en œuvre des mesures pour éviter la prolifération d'espèces microbiennes. Elle recommande également l'interdiction d'accès au public lors de l'aspersion, l'information du public par des panneaux à l'entrée des espaces verts sur les règles d'hygiène, et notamment l'information des professionnels sur les éventuels risques sanitaires liés à la réutilisation des eaux usées traitées par aspersion et les mesures préventives à respecter.¹¹⁰⁸

Comme précisé précédemment, l'arrêté de 2014 tient compte des nouvelles connaissances en matière de risques associés à l'utilisation des eaux usées traitées réalisées par l'Anses. Aux termes des modifications, le nouvel arrêté apporte de nouvelles prescriptions techniques pour l'utilisation d'eaux issues du traitement d'épuration des eaux résiduaires urbaines à des fins d'irrigation ou d'arrosage, de cultures ou d'espaces verts. Par ailleurs, l'arrêté supprime le dossier de demande d'expérimentation pour les systèmes d'irrigation ou d'arrosage par aspersion¹¹⁰⁹ pour lesquels il fixe des prescriptions particulières. Ces dernières sont relatives aux contraintes de distance pour l'irrigation par aspersion¹¹¹⁰, au niveau de qualité sanitaire des eaux usées traitées¹¹¹¹, aux contraintes d'usage, de distance et de terrain¹¹¹², au dossier de demande d'autorisation¹¹¹³, aux fréquences de surveillance des eaux usées traitées¹¹¹⁴. L'irrigation par aspersion intègre désormais le facteur vent¹¹¹⁵.

¹¹⁰⁶ Avis de l'Agence nationale chargée de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) sur la réutilisation des eaux usées traitées pour l'irrigation des cultures, l'arrosage des espaces verts par aspersion et le lavage des voiries, édition scientifique, mars 2012. P 69.

¹¹⁰⁷ Ces recommandations sont actuellement prises en compte par le nouvel Arrêté du 25 juin 2014, *op. cit.*, article 4.

¹¹⁰⁸ J. SHETTLE., « La réutilisation des eaux usées, une alternative intéressante à mener avec prudence », *Dictionnaire Permanent Environnement et nuisances – Eau*. 12/07/2012.

¹¹⁰⁹ Arrêté du 25 juin 2014, *op. cit.*, Art. 6.

¹¹¹⁰ *Ibid.*, Annexe 1.

¹¹¹¹ *Ibid.*, Annexe 2.

¹¹¹² *Ibid.*, Annexe 3.

¹¹¹³ *Ibid.*, Annexe 4.

¹¹¹⁴ *Ibid.*, Annexe 5.

¹¹¹⁵ Article 4 : « [...] la vitesse moyenne du vent est inférieure à 15 km/h, ou 20 km/h en cas d'utilisation d'une aspersion à basse pression [...] ».

De surcroît, l'arrêté précise les prescriptions techniques relatives à la conception et à la gestion du réseau de distribution, au stockage des eaux traitées ainsi qu'à l'entretien du matériel d'irrigation ou d'arrosage¹¹¹⁶. Aussi, dans le cadre du programme de surveillance de la qualité des eaux usées traitées, il modifie la fréquence de suivi périodique de vérification du niveau de qualité sanitaire des eaux usées traitées¹¹¹⁷. Il apporte en outre des précisions relatives à la protection des réseaux d'eau potable et repère de façon explicite les canalisations de distribution d'eaux usées traitées.

B. Une pratique inquiétante pour l'agriculture

Cette réglementation nous semble très prudente en raison des incertitudes scientifiques. Ce constat peut être appuyé par un récent arrêt du conseil d'Etat du 09 mai 2012¹¹¹⁸. Dans les faits, la société AKIOLIS et la société SARIA, spécialisées dans la valorisation des sous-produits animaux et des déchets organiques, avaient demandé l'annulation de l'arrêté ministériel du 2 août 2010 relatif à l'utilisation d'eaux issues du traitement d'épuration des eaux résiduaires urbaines pour l'irrigation de cultures ou d'espaces verts ainsi que l'article 5¹¹¹⁹ de cet arrêté. Le conseil d'Etat avait considéré que l'arrêté, et plus particulièrement l'article 5, n'étaient pas discriminatoires, les prescriptions étant justifiées par des raisons de santé publique et proportionnelles au regard du risque encouru¹¹²⁰.

La réglementation française de réutilisation des eaux usées est en développement continu. Elle se révèle très contraignante en raison des incertitudes scientifiques. D'ailleurs, des réflexions sont en cours au niveau national et communautaire pour une évolution de cette réglementation¹¹²¹. Notons toutefois que les paramètres actuels ne prennent pas en

¹¹¹⁶ Arrêté du 25 juin 2014, *op. cit.*, Art. 3.

¹¹¹⁷ *Ibid.*, Art. 10.

¹¹¹⁸ Arrêt du Conseil d'Etat 6ème et 1ère sous-sections réunies, du 09-05-2012, n° 347116,

¹¹¹⁹ A cette époque l'article 5 de l'arrêté du 2 août 2010 avant modification interdisait l'irrigation des cultures et des espaces verts qui sont issues d'eaux usées brutes ; des STEP reliées à un établissement de collecte, de stockage, de manipulation ou de traitement des sous-produits d'origine animale de catégorie 1 ou 2 au sens du règlement européen 1774/2002 et soumis à la réglementation des installations classées au titre des rubriques 2730 ou 2731, à l'exception des cas où les eaux sont, préalablement à leur rejet dans le réseau de collecte, traitées thermiquement à 133 °C pendant 20 minutes sous une pression de 3 bars ; l'article interdisait également l'irrigation issue de stations d'épuration qui produisent des boues ne respectant pas l'ensemble des valeurs limites figurant aux tableaux I a et I b de l'annexe I de l'arrêté du 8 janvier 1998 ; il était interdit aussi l'irrigation issue des eaux usées traitées sur un sol ne respectant pas l'ensemble des valeurs limites figurant au tableau 2 de l'annexe I de l'arrêté du 8 janvier 1998 susvisé ; et enfin à partir d'eaux usées traitées à l'intérieur d'un périmètre de protection rapprochée de captage d'eau destinée à la consommation humaine. Cela étant avant la modification par l'arrêté du 25 juin 2014.

¹¹²⁰ Considérant 4 et 5 sur *la légalité interne de l'arrêté attaqué*. Arrêt du Conseil d'Etat 6ème et 1ère sous-sections réunies, du 09-05-2012, n° 347116.

¹¹²¹ Voir Circulaire interministérielle DGS/EA4/DEB/DGPE/2016/134 du 26 avril 2016 relative à la réutilisation des eaux usées traitées pour l'irrigation de cultures ou d'espaces verts. BO Santé n°2016/6. 15 juillet.

considération le cas des substances émergentes et que les stations d'épuration ne sont pas aptes à traiter certaines substances émergentes au rang desquelles figurent les substances pharmaceutiques. Elles seront donc dispersées sur les sols par l'irrigation des eaux usées traitées. Espérons que les prochaines évolutions réglementaires intégreront des techniques ou des paramètres permettant d'épargner l'environnement des substances émergentes qui contaminent les eaux usées traitées destinées à l'irrigation.

A ce stade de l'étude, des questionnements émergent autour du devenir de cette eau qui sort des STEP, eau contaminée par les résidus médicamenteux et qui n'est pas réutilisée en agriculture. Va-t-elle dans les nappes phréatiques ? Serait-elle celle qu'on boit aujourd'hui ?

Section 2 : La non-appréhension juridique des résidus médicamenteux au titre de la réglementation des eaux destinées à la consommation humaines

Les eaux destinées à la consommation humaine subissent, avant de parvenir dans nos habitats, des traitements qui tentent de leur rendre la meilleure qualité possible. Sur le plan juridique, la qualité de ces eaux est assurée par une réglementation stricte tant au niveau communautaire que français. Ces dispositions déterminent essentiellement des paramètres microbiologiques et chimiques à respecter impérativement par les Etats membres. Certaines molécules comme les molécules médicamenteuses sont pourtant capables d'échapper aux traitements prévus par cette réglementation qui ne prévoit aucun contrôle ou limite concernant les substances médicamenteuses (**paragraphe 1**). Ces cinq dernières années, les autorités sanitaires françaises ont pris conscience de l'occurrence des résidus médicamenteux dans les eaux destinées à la consommation humaine. C'est la raison pour laquelle des recherches scientifiques ont été lancées pour évaluer les risques que pourraient engendrer ces substances sur la santé (**paragraphe 2**). Cette évaluation des dangers sanitaires a joué un rôle primordial sur les avancées de la révision de la réglementation relative aux exigences de qualité de l'eau potable. Elle a également joué un rôle important dans la détermination des contours de l'obligation de résultat qui pèse sur les communes concernant leur obligation de garantir la distribution d'une eau ne contenant pas de substances présentant un danger potentiel pour la santé. A partir de cette évaluation, il devient possible de déterminer l'étendue de l'obligation de résultat vis-à-vis des substances médicamenteuses qui contaminent aujourd'hui l'eau que nous consommons (**paragraphe 3**).

Paragraphe 1 - Des résidus médicamenteux qui échappent aux prescriptions réglementaires

A. La potabilité, une qualité sanitaire définie par des valeurs maximales

Au niveau de la communauté européenne, les préoccupations relatives à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine ont débuté avec l'adoption de la directive 80/778¹¹²². Cette directive avait pour finalité d'assurer la bonne qualité des eaux destinées à la consommation humaine en imposant aux Etats membres de définir des normes de qualité pour plus de soixante paramètres impliquant notamment la surveillance de la qualité de ces eaux et l'obligation de prendre toutes les mesures afin d'assurer le respect des valeurs établies.

Cette directive a été abrogée et remplacée par la directive 98/83¹¹²³ relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine, avec effet au 26 décembre 2003. Cette directive a permis une adaptation du dispositif aux progrès scientifiques et techniques¹¹²⁴ consistant essentiellement à réduire le nombre de paramètres obligatoires et à laisser les Etats libres d'adjoindre d'autres paramètres pour garantir une bonne qualité des eaux de consommation¹¹²⁵. Roche estime que cette nouvelle directive « *permet la mise en place d'un cadre juridique souple et transparent, qui laisse une plus grande liberté d'actions aux Etats* »¹¹²⁶.

Cette directive demande aux Etats membres d'assurer une eau potable qui ne constitue pas un danger pour la santé humaine, c'est-à-dire qui ne comporte ni micro-organismes, ni parasites ou autres substances indésirables. Elle exige que les eaux des Etats membres soient conformes aux exigences minimales spécifiées dans son annexe¹¹²⁷.

Le champ d'application de cette directive concerne toute eau, qu'elle soit traitée ou non, qui serait destinée à la cuisson, à la boisson, ou à d'autres utilisations alimentaires telle que la fabrication, la conservation, la transformation, etc.¹¹²⁸ Par ailleurs, les dispositions de la

¹¹²² Directive n° 80-778 du 15/07/80 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine. (JOCE n° L. 229 du 30 août 1980). Texte abrogé le 26 décembre 2003 par la Directive du Conseil n° 98/83/CE du 3 novembre 1998 (JOCE n° L 330 du 5 décembre 1998 et rectific. JOCE n° L 111 du 20 avril 2001).

¹¹²³ Directive n° 98/83/CE du 03/11/98 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine. (JOCE n° L 330 du 5 décembre 1998 et rectific. JOCE n° L 111 du 20 avril 2001). (Texte modifié récemment par : Directive (UE) n° 2015/1787 de la Commission du 6 octobre 2015 (JOUE n° L 260 du 7 octobre 2015)

¹¹²⁴ C ROCHE., *Droit de l'environnement*, 2^{ème} édition, Gualino, 2006.P. 225.

¹¹²⁵ Pour plus de détails voir : P THIEFFRY., *JurisClasseur Environnement et Développement durable*, Fasc. 2910 : DROIT EUROPÉEN DE L'EAU du 21 Novembre 2013. Dernière mise à jour 1er Novembre 2015.

¹¹²⁶ C ROCHE., *Droit de l'environnement*, 2^{ème} édition, Gualino, 2006. P. 225.

¹¹²⁷ Directive n° 98/83/CE., *op. cit.*, Art. 4.

¹¹²⁸ *Ibid.*, Art 1.

directive ne s'appliquent pas aux eaux minérales naturelles ni aux eaux à destination médicale, notamment les eaux qui proviennent d'une source individuelle qui fournissent moins de 10 m³ par jour en moyenne ou approvisionnant moins de cinquante personnes¹¹²⁹.

En ce qui concerne les exigences minimales spécifiées dans son annexe, la directive détermine pour un certain nombre de paramètres microbiologiques, chimiques ou indicateurs, une valeur limite que les Etats membres sont tenus impérativement de respecter. Dans l'autre sens, l'application de valeurs moins strictes que celles figurant à son annexe 1 est strictement interdite¹¹³⁰.

Au niveau interne, l'intégration de la directive 80/788 précitée en droit français a été réalisée par le décret 89/3 du 3 janvier 1989 relatif aux « *eaux destinées à la consommation humaine à l'exclusion des eaux minérales naturelles* ». Cependant, sa transposition a été considérée comme lacunaire par la communauté européenne, ce qui a conduit à sa modification par le décret du 10 avril 1990¹¹³¹. Cette modification n'a toutefois pas amélioré les choses et a même causé la condamnation de la France en 2001 pour violation des règles de l'UE relatives à la qualité des eaux de surface utilisées pour produire de l'eau potable¹¹³². Suite à cette pression communautaire, la France a transposé la directive 98 /83 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine avec le décret 2001/1220 du 20 décembre 2001¹¹³³, mais cette transposition n'est pas allée assez loin car l'Etat français a de nouveau été condamné en 2008¹¹³⁴ pour dépassement de la concentration maximale admissible pour les paramètres nitrates et pesticides dans trois départements (Vendée, Deux-Sèvres et Charente-Maritime)¹¹³⁵. Depuis

¹¹²⁹ Directive n° 98/83/CE., *op. cit.*, Art. 3. .

¹¹³⁰ *Ibid.*, Art. 5.

¹¹³¹ Décret 10 avril 1990 (JORF du 13 avril 1990, P. 4531).

¹¹³² CJCE, 8 mars 2001, aff. C-266/99 : *Revue Droit Sanitaire et Social* ; 2001 ; P. 470, obs, J-S. Cayla.

Florence NICOUD, Condamnation de l'État pour la mauvaise qualité des eaux bretonnes, *La Semaine Juridique Edition Générale* n° 15, 10 Avril 2002, II 10060 (pas de numéro de page car consulté sur la base de données www.lexisnexis.com); Voir également : *Revue Option Qualité*, N° 199, 1er novembre 2001, qualité des eaux en Bretagne condamnation de la France.

¹¹³³ Décret n°2001-1220 du 20 décembre 2001 relatif aux eaux destinées à la consommation humaine, à l'exclusion des eaux minérales naturelles. (Modifié par le décret 2003/461 et le décret 2003/462 et par le décret 2004/802 du 29 juillet 2004 (JORF du 8 août 2004).

Notons ici que la plupart des mesures étaient rendues applicables au 25 décembre 2003, sauf pour certains critères tels que le plomb, la turbidité etc. Voir en ce sens : Joël Graindorge, Éric Landot, la qualité de l'eau potable, Techniques et responsabilités, éditions territorial, Novembre 2007. P. 19.

¹¹³⁴ C.J.C.E, 31 janvier 2008, aff. C-147-07, commission des communautés européennes C/ république française.

¹¹³⁵ Voir par exemple : A SAOUT., *Théorie et pratique du droit de l'eau*, Johanet, 2011.

. P. 172 ; P THIEFFRY., *JurisClasseur Environnement et Développement durable*, Fasc. 2910 : DROIT EUROPÉEN DE L'EAU du 21 Novembre 2013. Dernière mise à jour 1er Novembre 2015.

; Voir également : J-L GAZZANIGA., OURLIC J-P., *Droit de l'eau*, *op. cit.*, P. 270. Voir : P TROUILLY., « Directive n° 98/83/CE du 3 novembre 1998 », *Revue Environnement et développement durable*, n° 3, comm. 46, Mars 2008, (article consulté sur la base de données www.lexisnexis.com

cette dernière condamnation, la France s'est abstenue de mettre en œuvre les exigences imposées par la communauté européenne. Dans ce contexte, les dispositions de la directive 98/83/CE ont été transposées en droit français et intégrées dans le code de santé publique¹¹³⁶ (complété par trois arrêtés du 11 janvier 2007 qui détaillent les critères et les programmes de surveillance¹¹³⁷).

Ce dispositif définit environ une cinquantaine de paramètres de qualité. Ces normes concernent tout un ensemble de paramètres chimiques, physiques et microbiologiques. Le système distingue deux exigences de qualité, les limites de qualité et les références de qualité¹¹³⁸. Les limites de qualité sont des paramètres impératifs visant à assurer la qualité sanitaire de l'eau. Il s'agit généralement de paramètres microbiologiques (*Escherichia coli*, Entérocoques, etc.) et de substances chimiques indésirables telles que les nitrates, les pesticides, l'arsenic, etc.¹¹³⁹ Quant aux références de qualité, elles sont uniquement indicatives et ont pour rôle d'évaluer le bon fonctionnement de la station de potabilisation¹¹⁴⁰. Il s'agit généralement de substances microbiologiques et chimiques qui n'ont pas d'impact sur la santé du consommateur mais qui peuvent engendrer un dysfonctionnement de la station de production ou de distribution : fer, chlorure, sulfate, etc.¹¹⁴¹ Les limites maximales déterminent le critère d'une eau de qualité potable. Le respect de ces exigences de qualité est assuré par un double système de contrôle.

B. Une qualité sanitaire assurée par des contrôles rigoureux

Au niveau communautaire, le respect de ces exigences est assuré par des contrôles périodiques sur la qualité des eaux distribuées. C'est en effet l'annexe II et l'annexe III de la

¹¹³⁶ Pour la partie législative aux articles L. 1321-1 et suivants et pour la partie réglementaire aux articles R. 1321-1 à R. 1321-63.

¹¹³⁷ Il s'agit ici de :

- L'arrêté du 11 janvier 2007 relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine. Mentionnées aux articles R. 1321-2, R. 1321-3, R. 1321-7 et R. 1321-38 du code de la santé publique.
- L'arrêté du 11 janvier 2007 relatif au programme de prélèvement et d'analyses du contrôle sanitaire pour les eaux fournies par un réseau de distribution.
- L'arrêté du 11 janvier 2007 relatif au programme de prélèvement et d'analyses du contrôle sanitaire pour les eaux utilisées dans une entreprise alimentaire ne provenant pas d'une distribution publique.

¹¹³⁸ Elles sont citées au titre de l'Arrêté du 11/01/07 relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine mentionnées aux articles R. 1321-2, R. 1321-3, R. 1321-7 et R. 1321-38 du code de la santé publique. (JO n° 31 du 6 février 2007).

¹¹³⁹ La liste est consultable sur l'annexe I - I de l'Arrêté du 11/01/07.

¹¹⁴⁰ Voir par exemple : P BEAULIEU., FISSET B., « Eau du robinet : une exigence de qualité... », *Cahier de nutrition et de diététique*, n°44, 2009.P. 296.

¹¹⁴¹ La liste est consultable sur l'annexe I - II de l'Arrêté du 11/01/07.

directive qui déterminent les modalités des programmes de contrôle ainsi que les spécifications pour la méthode d'analyse de différents paramètres. Le non-respect des valeurs induit l'ouverture immédiate d'une enquête pour identifier les raisons de la non-conformité. Des mesures correctives doivent à cet effet être prises le plus rapidement possible. Les citoyens doivent finalement être informés de la qualité de cette eau (non-conformité)¹¹⁴².

En France, les contrôles sont réalisés par deux organismes, l'Agence Régionale de Santé¹¹⁴³ et l'auto-surveillance exercée par le personnel responsable de la distribution¹¹⁴⁴ de l'eau¹¹⁴⁵. L'auto-surveillance de la qualité de l'eau concerne des surveillances permanentes de la qualité de l'eau produite et distribuée¹¹⁴⁶. Il est également prévu au titre de l'article R. 1321-23 du code de santé publique que cette auto-surveillance propose la tenue d'un programme de tests et d'analyses, la tenue d'un fichier sanitaire relatif aux informations recueillis et la vérification périodique des mesures prises pour la protection de la ressource et du fonctionnement des installations. Les résultats d'analyses doivent par la suite être transmis au préfet¹¹⁴⁷.

Les contrôles effectués par l'Agence Régionale de Santé sont suivis par le préfet du département de la direction des affaires sanitaires et sociales. Il désigne les laboratoires agréés par le ministère de la santé pouvant contrôler la qualité des eaux destinées à la consommation humaine¹¹⁴⁸. Ces analyses portent sur la qualité physique, chimique et bactériologique de l'eau. Les échantillonnages s'effectuent au niveau de la source elle-même (eau souterraine, eau superficielle), au niveau des eaux traitées ainsi qu'au niveau du réseau de distribution. A la suite de ces analyses, la direction départementale des affaires sanitaires et sociales publie une synthèse dans laquelle elle indique le nombre des prélèvements effectués, l'origine de l'eau, son système de distribution et les résultats obtenus pour les paramètres les plus recherchés de certaines substances indésirables (nitrates, plomb et pesticides)¹¹⁴⁹. Les substances médicamenteuses n'y figurent malheureusement pas dans la mesure où les autorités sanitaires

¹¹⁴² Directive n° 98/83/CE, *op. cit.*, Art. 8.

¹¹⁴³ Art. L. 1432-1 du code de la santé publique.

¹¹⁴⁴ Art. R. 1321-23 du code de la santé publique.

¹¹⁴⁵ Les éditions législatives, dictionnaire environnement et nuisances, eau potable. Section 2: suivi sanitaire des eaux.

¹¹⁴⁶ Art. L. 1321-4 du code de la santé publique.

¹¹⁴⁷ Art. R. 1321-25 du code de la santé publique.

¹¹⁴⁸ Voir JurisClasseur administratif, Pascale Martin-Bidou, Fasc. 363 : PROTECTION DES EAUX. Date du fascicule : 11 Juin 2013 (Date de la dernière mise à jour : 26 Juin 2016).

¹¹⁴⁹ Pour plus de détails sur les contrôles consultez : M-A BORDENNEAU., *Regard juridique sur la double nature de l'eau*, Johanet, 2009. De la P. 157 à 168.

ont récemment pris conscience de leur présence dans les eaux destinées à la consommation humaine.

Paragraphe 2 - Les résidus médicamenteux, une préoccupation récente par les autorités sanitaires

Plusieurs études font état de la présence de résidus médicamenteux dans l'eau destinée à la consommation humaine. C'est la raison pour laquelle la communauté scientifique ainsi que les autorités sanitaires se sont mobilisées ces dix dernières années.

En France, les autorités se sont mobilisées à partir de 2006. Cette année-là, le ministre de la santé mandate l'AFSSA pour des recherches sur la présence de résidus médicamenteux dans l'eau destinée à l'alimentation. Plus concrètement, l'AFSSA a élaboré un protocole d'évaluation des risques pour la santé dus à l'exposition à des faibles doses aux résidus de médicaments. Elle a également effectué un état des lieux et une hiérarchisation des molécules présentes dans l'eau avant de développer des méthodes d'analyse de faibles doses pour ces molécules.

En 2008, l'AFSSA rend un premier rapport sur la hiérarchisation des résidus de médicaments pour l'analyse des ressources et des eaux traitées¹¹⁵⁰. En 2009, un second rapport est rédigé et concerne la méthodologie générale d'évaluation de l'exposition de l'Homme aux résidus médicamenteux dans l'eau¹¹⁵¹. Au cours de cette même année, le laboratoire de l'ANSES de Nancy réalise une campagne nationale d'occurrence des résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine et publie ses résultats en 2011¹¹⁵². Sur les 45 molécules recherchées, 19 sont détectées au moins une fois et 14 à des teneurs supérieures à la limite de quantification. C'est le cas de l'*époxy carbamazépine*, la *carbamazépine*, l'*oxazepam* et l'*hydroxibuprofène*. L'acide salicylique présente la plus haute concentration retrouvée dans l'EDCH¹¹⁵³.

¹¹⁵⁰ AFSSA, *Hiérarchisation des résidus de médicaments d'intérêt pour l'analyse des ressources et des eaux traitées*, Rapport, décembre 2008.

¹¹⁵¹ AFSSA, *Résidus des médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine : Volet « Méthodologie générale d'évaluation de l'exposition de l'Homme aux résidus de médicaments via l'eau destinée à la consommation humaine*. Rapport, 2010.

¹¹⁵² ANSES, *Compagne nationale d'occurrence des résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine*, op. cit.

¹¹⁵³ Ces résultats ont été repris sur le rapport de l'office international de l'eau : K PETIT., R TEYSSEIRE., *Synthèse des connaissances sur la présence de substances médicamenteuses dans les milieux aquatiques*, Rapport de l'office international de l'eau, mai 2013.P. 19. Ce document est consultable sur le lien suivant : <http://www.documentation.oieau.fr/system/files/33473.pdf>

Le 13 mai 2013, une proposition de méthode générale d'évaluation de risque sanitaire de médicaments dans l'eau potable est publiée. Elle se répartie en huit parties portant respectivement sur « *les caractéristiques de la molécule, l'identification des métabolites et produits de transformation des médicaments pertinents pour l'évaluation des risques, l'évaluation de l'exposition de l'Homme via l'eau destinée à la consommation humaine, la détermination des effets biologiques des substances évaluées, la détermination des valeurs toxicologiques de référence, l'élaboration d'une valeur guide et, enfin, l'évaluation des risques* »¹¹⁵⁴.

Depuis, cette méthode a été appliquée à deux types de médicaments, la *Carbamazépine* (et son métabolite la 10,11-époxy-carbamazépine) et la *Danofloxacine* (et son métabolite, la déméthyl-danofloxacine)¹¹⁵⁵. Un risque négligeable est mesuré avec une large marge de sécurité sanitaire pour les consommateurs. Néanmoins, le rapport mentionne que la méthode utilisée dans le cadre de cette évaluation présente des limites au regard du manque de données tout particulièrement pour les médicaments à usage humain qui sont soit inaccessibles soit inexistantes. De plus, la question de l'effet cocktail des résidus médicamenteux avec les autres substances présentes dans l'eau rend l'évaluation des risques très aléatoire.

L'ANSES a poursuivi ses évaluations sur d'autres types de résidus médicamenteux. En 2015, elle rédige un avis relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de *Kétoprofène* ou d'*Ibuprofène* dans l'eau potable¹¹⁵⁶. La plupart des résultats de recherches susmentionnées concluent à une présence de résidus de médicaments très faible en termes de concentrations, et est largement inférieures aux doses thérapeutiques¹¹⁵⁷.

¹¹⁵⁴ C YEDIKARDACHIAN, *Résidus de médicaments : comment évaluer les risques ?* Communiqué ANSES, 13 mai 2013, publié sur la revue Option Qualité, N° 327, 1er juin 2013. (Pas de numéro de page car consulté sur la base de données : lamyline.lamy.fr). Le communiqué est également disponible sur le lien suivant :

<https://www.anses.fr/fr/content/r%C3%A9sidus-de-m%C3%A9dicaments-dans-l%E2%80%99eau-l%E2%80%99anses-publie-aujourd%E2%80%99hui-une-m%C3%A9thode-g%C3%A9n%C3%A9rale-d>

¹¹⁵⁵ Avis l'Anses rapport d'expertise collective, évaluation des risques sanitaires liées à la présence des résidus médicamenteux dans l'eau destinée à la consommation humaine : méthode générale et application à la carbamazépine et à la danofloxacine. Edition scientifique, février 2013. (82 pages).

Consultable sur le lien : <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX2009sa0210Ra.pdf>

¹¹⁵⁶ Avis de l'Anses, Extrait de l'AVIS du 17 mars 2015 de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à « Évaluation des risques sanitaires liés à la présence de kétoprofène ou d'ibuprofène dans les eaux destinées à la consommation humaine ». Saisine n° 2013-SA-0081. (34 pages). Disponible sur le lien suivant : <http://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX2013sa0081.pdf>

¹¹⁵⁷ Voir par exemple le résultat du rapport de l'évaluation des risques sanitaires de la présence des deux substances médicamenteuses (la Carbamazépine et à la Danofloxacine) dans les eaux destinées à la consommation humaine il est conclu que : « *Malgré les limites identifiées, il a été possible de mener les ERS pour la carbamazépine et un **risque négligeable** son métabolite la 10,11-époxy-carbamazépine et pour la danofloxacine. Elles indiquent suite à l'ingestion de ces molécules via les EDCH avec des marges de sécurité suffisantes quelles que soient les méthodes d'évaluation utilisées et au regard des données analytiques et toxicologiques disponibles* ». Source : Avis l'Anses

Par ailleurs, certains scientifiques désapprouvent les conclusions de l'ANSES et trouvent que cette présence est inquiétante sur le long terme. Selon Deblonde, la constance de la présence des résidus médicamenteux même à de très faibles concentrations peut lui conférer une pseudo-persistance dans le milieu aquatique. Elle rajoute également qu'il ne faudrait pas négliger d'éventuels effets à faible dose chronique de type effet cocktail avec des synergies entre molécules¹¹⁵⁸.

Nous estimons que la mobilisation des autorités sanitaires constitue un outil d'amélioration de la qualité des eaux destinées à la potabilisation. Toutefois, nous regrettons le fait que les présents résultats des recherches réalisés par les autorités sanitaires puissent avoir un impact sur les travaux de révision en cours de la directive européenne 98/83/CE. En effet, les résultats actuels sont incomplets. Ils ne prennent pas en considération l'effet des mélanges et les résultats obtenus sont aléatoires pour l'instant. Nous pensons donc que les recherches doivent être poussées davantage pour une évaluation des risques plus sûre.

Paragraphe 3 - Des résidus médicamenteux non-pris en compte par l'obligation de résultat

Il nous paraît primordial de préciser que la qualité de l'eau potable constitue une obligation de résultat pour les communes¹¹⁵⁹. En effet, cela implique le respect de paramètres

rapport d'expertise collective, évaluation des risques sanitaires liés à la présence des résidus médicamenteux dans les eaux destinées à la consommation humaine : méthode générale et application à la carbamazépine et à la danofloxacin. Edition scientifique, février 2013. P. 43. Voir également le résultat de l'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de kétoprofène ou d'ibuprofène dans les eaux destinées à la consommation humaine, celle-ci a conclu que : « *Les évaluations menées à partir des études disponibles, **souvent anciennes, indiquent une absence de risque sanitaire lié à la présence de kétoprofène ou d'ibuprofène aux doses d'exposition connues dans les eaux destinées à la consommation humaine en France.** En l'absence de donnée toxicologique recensée pour le 2-hydroxyibuprofène, il n'est pas possible de construire de valeur guide spécifique pour cette molécule. La concentration maximale en 2-hydroxyibuprofène, mesurée dans les EDCH est supérieure à la valeur guide provisoire, non spécifique, établie à partir du seuil le plus conservateur de l'approche TTC. Des résultats d'études de toxicité chronique par ingestion sont donc nécessaires pour conclure sur le risque sanitaire lié à la présence de ce métabolite dans des EDCH. L'exposition au carboxyibuprofène n'a pas pu être caractérisée. En l'absence de donnée toxicologique recensée pour cette molécule, il n'est pas possible de construire de valeur guide spécifique. Le risque sanitaire associé à cette molécule n'a donc pas été évalué* ». Source : Avis de l'Anses, Extrait de l'AVIS du 17 mars 2015 de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à « Évaluation des risques sanitaires liés à la présence de kétoprofène ou d'ibuprofène dans les eaux destinées à la consommation humaine ». Saisine n° 2013-SA-0081. P. 24.

¹¹⁵⁸ T DEBLONDE., M DREYER., PH HARTEMANN, « Résidus médicamenteux et eau destinée à la consommation humaine », *op. cit.*, P. 19.

¹¹⁵⁹ Cass. Civ, 28 nov. 2012, n° 11-26.814, Mataillet : AJDA 2012, p. 2295. La Cour de cassation a estimé que pour s'exonérer de la responsabilité contractuelle qui constitue une obligation de résultat il faut apporter la preuve d'un événement constitutif d'un cas de force majeure, ou, par la preuve de la faute de la victime. Voyez également : C.A Rennes, 9 mai 2003, M. Baulier c/ Synd. D'adduction d'eau du Trégor, arrêt n° 365, Commentaires par Pascal TROUILLY, Qualité de l'eau potable distribuée - Responsabilité du gestionnaire du service public d'eau potable à

réglementés et correspond à une obligation générale de salubrité¹¹⁶⁰. Cette dernière a été instaurée par ladite directive 98/83/CE stipulant qu'il est obligatoire de garantir que l'eau destinée à la consommation humaine ne contient pas de substances engendrant un danger potentiel pour la santé humaine. Cette obligation apparaît en droit français au titre de l'article R. 1321-2 selon lequel « *les eaux destinées à la consommation humaine doivent (...) ne pas contenir un nombre ou une concentration de micro-organismes, de parasites ou de toutes autres substances constituant un danger potentiel pour la santé des personnes ; être conformes aux limites de qualité, portant sur des paramètres microbiologiques et chimiques, définis par arrêté du ministre chargé de la santé* ».

Le législateur stipule donc que les eaux potables ne doivent pas contenir « *autres substances constituant un danger potentiel pour la santé des personnes* ». Ainsi le distributeur pourrait être mis en cause s'il était démontré la réalité d'un danger pour la santé des personnes¹¹⁶¹. Sur ce point, la présence - par exemple - de pesticides dans l'eau potable a été considérée comme constituant un danger pour la santé. En l'espèce, la cour d'appel considère que les pesticides doivent être qualifiés de substances dangereuses pour la santé des consommateurs. Dans les faits, à l'issue d'une distribution d'eau chargée de pesticides et de nitrates, le distributeur évoquait la force majeure résultant d'une agriculture intensive. La cour d'appel rappelle que le syndicat d'adduction d'eau (établissement public) était tenu à une obligation de résultat, l'établissement devant garantir une eau potable conforme aux exigences de qualité requit par la réglementation. Ainsi, il ressort de cette obligation que l'établissement devait prendre les mesures nécessaires pour ne pas distribuer une eau polluée par des pesticides et des nitrates. De surcroît, la cour a estimé que la contamination de l'eau par des pesticides et des nitrates (causée par l'agriculture intensive) ne constitue pas un cas de force majeure pour s'exonérer de cette responsabilité, l'agriculture intensive n'étant pas un événement imprévisible et irrésistible¹¹⁶². Cette décision laisse à penser que la présence des substances médicamenteuses, comme celles des pesticides, serait interdite dans l'eau destinée à la consommation humaine. Elle implique de surcroît une obligation de résultat pour la commune de fournir une eau ne contenant pas de substances dangereuses pour la santé. Toutefois, il faut

l'égard des usagers, revue Environnement et Développement Durable n° 8, Août 2003, comm. 77 (Pas de numéro de page car consultée sur la base de données www.lexisnexis.com).

¹¹⁶⁰ M-A BORDENNEAU., *Regard juridique sur la double nature de l'eau*, Johanet, 2009. P. 150.

¹¹⁶¹ *Ibid.*, P. 152.

¹¹⁶² Cass. Civ. 30 mai 2006 – Dalloz. 2006. P.1705.

noter ici qu'à la différence des substances médicamenteuses, les pesticides sont définis dans les exigences de qualité réglementaire¹¹⁶³.

Cette obligation de résultat (obligation générale de salubrité) nous paraît cependant floue face à une contamination des eaux potables par des substances qui ne sont pas prévues au titre des exigences de qualité définies par la réglementation telles que les substances médicamenteuses. Cette obligation peut-elle s'étendre au cas de la contamination de l'EDCH par les substances médicamenteuses ?

La question de l'application de cette réglementation à des substances non réglementées a déjà été posée en Allemagne¹¹⁶⁴ et également en Suisse¹¹⁶⁵. A ce titre, une démarche a été anticipée pour les substances dites émergentes. Cette démarche est connue par la valeur indicative de protection de la santé (HRIV)¹¹⁶⁶. Les HRIV sont des valeurs provisoires définies à défaut de données toxicologiques complètes que prennent la forme d'un tableau de tri préalable pour les molécules mal-connues sur le plan toxicologique. Le tableau définit des valeurs pour un risque tolérable sur une vie entière. Le tableau ci-dessous¹¹⁶⁷ représente la démarche des valeurs indicatives de protection de la santé pour les polluants émergents de l'eau potable.

Désignation	La concentration ($\mu\text{g. L}^{-1}$)	Les critères
HRIV1	0,1	Absence de potentiel génotoxique
HRIV2	De 0,01 à < 0,1	Présence de potentiel génotoxique (faible à fort)

¹¹⁶³ Pour les pesticides, comme le précise M. Dominique GATEL, en 1980, le législateur Européen avait défini une limite réglementaire de détection des pesticides à 0,1 $\mu\text{g/l}$, cela étant uniquement sous le principe de précaution. C'est à cette époque que les laboratoires de recherches ont signalé la forte contamination de l'environnement par les pesticides et ont relevé certaines données relatives aux risques de toxicité engendrés par les pesticides tel est le cas des maladies professionnelles des utilisateurs des pesticides. Cela a conduit la commission et le Parlement européen, en 1991, à la mise en œuvre d'un dispositif de commercialisation des pesticides.

¹¹⁶⁴ Voir par exemple : D GATEL., « Eau potable : jusqu'à quel point ? La transition vers une culture de la gestion des risques », *Annales des Mines - Responsabilité et environnement*, n° 63, 2011/3. (N° 63), p. 65 et 66.

¹¹⁶⁵ Voir par exemple : Pierre Studer, Substances chimiques dans l'eau potable Etablissement des concentrations maximales, *Revue gwa – Gaz, eaux, eaux usées*, n°4, Suisse, 2008. PP. 287-295. Voir également : M BUCHELI, *Gestion de substances étrangères non réglementées présentes dans l'eau potable*, Guide de l'OFSP rédigé en collaboration avec l'OFEV, Berne, le 16 janvier 2012. Le document est consultable en ligne sur le lien suivant :

<https://www.blv.admin.ch/blv/fr/home/lebensmittel-und-ernaehrung/lebensmittelsicherheit/verantwortlichkeiten/sicheres-trinkwasser.html>

¹¹⁶⁶ En anglais : Health Related Indicative Value.

¹¹⁶⁷ D GATEL., « Eau potable : jusqu'à quel point ? La transition vers une culture de la gestion des risques », *op. cit.*, P. 66.

HRIV 3	0,3	Dépourvus de potentiel génotoxique
HRIV4	1	Dépourvu de potentiel génotoxique. Par contre au moins une étude sub-chronique prouve qu'une valeur inférieure n'est pas obligatoire
HRIV5	3	Pareil comme HRIV 4 par contre il faut au moins une étude de toxicité chronique prouve qu'une valeur inférieure n'est pas obligatoire
HRIVQSAR	De 0,1 à 3	Valeurs établies selon la toxicité potentielle de structures similaires dans l'approche QSAR ¹¹⁶⁸
HRIV6	Inférieure à 3	Idem HRIV5 mais des données supplémentaires montrent qu'un seuil de moins de 3 n'est pas justifié

Tableau 16- Les valeurs indicatives de protection de la santé pour les polluants émergents de l'eau potable¹¹⁶⁹.

Ce tableau a pour finalité de définir des seuils limites provisoires pour la protection contre les expositions prolongées aux micropolluants xénobiotiques¹¹⁷⁰. Notons que cette démarche s'inscrit exclusivement dans le cadre du principe de précaution. Dans la pratique, il

¹¹⁶⁸ C'est une méthode qui permet de prédire la bioaccumulation ou la toxicité d'une substance à partir de sa structure moléculaire.

¹¹⁶⁹ D GATEL., « Eau potable : jusqu'à quel point ? La transition vers une culture de la gestion des risques », *op. cit.*, P. 66.

¹¹⁷⁰ Les Xénobiotiques : « désigne une substance fabriquée par l'homme qui n'existe pas naturellement dans l'environnement. Xénobiotique désigne une substance qui possède des propriétés toxiques, même à très faible concentration. C'est par exemple le cas des pesticides ». Dictionnaire de l'environnement consulté sur le site : <http://www.dictionnaire-environnement.com/>

apparaît que ces valeurs indicatives varient entre 0,1 µg/l pour les molécules démontrant *in vitro* un potentiel génotoxique élevé et 3 µg/l ou plus quand les données montrent qu'un seuil inférieur n'est pas justifié¹¹⁷¹.

Concrètement, cette approche de valeurs provisoires (HRIV), mise en place lors d'un défaut de données toxicologiques complètes relatif aux polluants émergents, nous paraît très intéressante. Elle permet de prendre des mesures et de maîtriser les risques en présence de polluants émergents dans l'eau potable.

Depuis 2006 des programmes de recherches sont lancés en France pour évaluer la présence des résidus médicamenteux dans l'eau destinée à la consommation humaine. A ce stade de la recherche, les résultats n'attestent pas que la présence des substances médicamenteuses dans l'eau constitue un danger potentiel pour la santé des personnes, dans la limite de l'état des connaissances actuelles. Le distributeur est soumis à l'obligation d'assurer une eau ne contenant pas « *une concentration de [...] toutes autres substances constituant un danger potentiel pour la santé des personnes* » mais n'est pas tenu de garantir une eau non contaminée par des résidus de médicaments, dans la mesure où les résultats actuels attestent qu'une quantité infime des résidus médicamenteux dans l'eau ne constituent pas un danger pour la santé.

Actuellement, ni les exigences réglementaires de qualité, ni l'obligation d'assurer une eau ne contenant pas des substances dangereuses pour la santé, sont capables d'offrir au consommateur une eau sans molécules médicamenteuses.

¹¹⁷¹ D GATEL., « Eau potable : jusqu'à quel point ? La transition vers une culture de la gestion des risques », *op. cit.*, P. 66.

Conclusion du second chapitre

L'étude de la gestion juridique des activités de traitement des eaux usées témoigne de l'inefficacité de la chaîne de traitement actuelle en ce qui concerne l'élimination des résidus médicamenteux. Ces stations d'épuration, même conformes aux exigences réglementaires imposées par l'Europe, ne sont pas capables d'éliminer les résidus médicamenteux car elles ne sont pas conçues pour traiter ce genre de micropolluants. La réglementation actuelle se limite à imposer le contrôle des matières organiques et des matières en suspension et ne prévoit pas le cas particulier des molécules médicamenteuses.

Les boues résultant du traitement des stations d'épuration sont dirigées vers différentes filières telles que l'épandage en agriculture mais, là aussi, une partie des micropolluants non traités par la station d'épuration va se retrouver dans les boues. L'état des lieux de la réglementation applicable à cette filière en matière d'exigences sanitaires et environnementales n'appréhende pas le cas des résidus médicamenteux. Un besoin d'actualisation de cette réglementation a été ressenti. De plus, le système de fond de garantie des risques instauré par les autorités publique depuis 2009 ne fait « qu'empirer » les choses. Ce système est selon nous fragmentaire et ne vise que la diminution des risques économique, social et politique. Cette garantie n'a aucune approche environnementale. Ces fragmentations de la réglementation engendrent la contamination de l'environnement par les produits potentiellement nocifs, susceptibles d'être présents dans les boues dont font partie les substances médicamenteuses.

Une autre partie des micropolluants non-traités par les STEP sera rejetée en milieu naturel ou réutilisée. La réglementation de la réutilisation des eaux traitées pour l'irrigation est en évolution mais le cas des résidus médicamenteux et de l'antibiorésistance n'a pas été intégré au titre de cette réglementation. Notons que les résidus qui se retrouvent dans les boues épandues, dans l'eau réutilisée pour l'irrigation ou dans les eaux traitées rejetées contamineront le milieu terrestre et aquatique et se retrouveront dans l'eau destinée à la consommation humaine. La présence des résidus médicamenteux dans les eaux d'alimentation a pour origine des lacunes de la réglementation qui n'appréhende pas l'élimination de ces résidus avant la distribution.

A ce jour, il n'existe aucune limite réglementaire pour les résidus de médicaments dans les eaux, qu'il s'agisse des eaux rejetées par les stations d'épuration, des épandages agricoles issues des stations d'épurations ou encore de l'eau destinée à la consommation. Cette absence

d'introduction de contrôles relatifs aux résidus médicamenteux relève essentiellement des incertitudes scientifiques sur les risques de médicaments dans l'environnement et également de la complexité de déterminer l'effet des mélanges des résidus médicamenteux avec les autres micropolluants et enfin à la difficile détermination pour chaque molécule des valeurs toxiques aiguës ou chroniques¹¹⁷².

¹¹⁷² T DEBLONDE., *Évaluation des risques sanitaires de la consommation d'eaux potentiellement chargées en résidus de médicaments anticancéreux*, op. cit., P 58.

Conclusion du second titre

Les activités du secteur de la santé sont parmi les activités à l'origine de la contamination environnementale par les résidus médicamenteux. Notre choix s'est porté sur le cas des industries pharmaceutiques et celui des structures de soins.

L'industrie du médicament émet des rejets de production provenant par exemple du mélange des ingrédients, de l'étape de compression ou d'encapsulation des comprimés et de la mise en récipient. Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments n'évoquent à aucun moment la gestion des résidus médicamenteux issus de la fabrication. De plus, en ce qui concerne les effluents rejetés par les industries du médicament, la réglementation n'est pas adaptée à ce type de rejets chargés de molécules médicamenteuses. Quant aux produits déjà finis et vendus, ce n'est que récemment (2009) que le législateur a prévu une obligation incombant aux industries pharmaceutiques de récupérer les médicaments non-utilisés. Toutefois, ce dispositif qui élargit la responsabilité du producteur des médicaments ne vise que les médicaments inutilisés par les patients, il ne s'étend pas aux produits rejetés pour diverses raisons par l'industrie pharmaceutique après leur fabrication.

En ce qui concerne les établissements de soin, nous avons conclu que la réglementation actuelle est inadaptée à la singularité des rejets d'établissements de soins chargés de résidus médicamenteux. Comme nous l'avons déjà expliqué, les établissements de soins soumis à la législation des installations classées pour la protection de l'environnement ont l'obligation d'être conformes aux normes imposées par cette dernière. Toutefois, ces normes ne sont guère des paramètres spécifiques aux résidus médicamenteux¹¹⁷³. Ce sont seulement des paramètres physico chimiques de pollution (DCO, DBO, MES, N, métaux lourds, etc.).

Certains auteurs scientifiques estiment que les paramètres imposés sont adaptés. Dans leurs rapports, ils déclarent que les effluents des établissements de soins présentent des caractéristiques physico-chimiques globales semblables à la moyenne de celles d'eaux résiduaires urbaines. Mais, ces résultats sont expliqués par le volume important des rejets d'eaux par les établissements de soins qui diluent les concentrations des polluants chimiques et prennent par la suite des concentrations semblables à celle des concentrations des effluents

¹¹⁷³ Sur ce point voir par exemple : P HAMON., *Traitement des effluents d'un service d'oncologie par bioréacteur à membranes*, op. cit., P. 31

domestiques¹¹⁷⁴. Donc, ces résultats sont trompeurs et ne prennent pas en compte le volume des eaux rejetées par les établissements de soins, ni la composante toxique de ces rejets.

L'arrêté du 17 juin 2014¹¹⁷⁵ stipule que l'autorisation de déversement d'effluents non domestiques dans le réseau d'assainissement public ne peut être délivrée que lorsque la station d'épuration est apte à les traiter¹¹⁷⁶. Or présentement, les études sur l'incapacité des stations d'épuration à éliminer ce genre de rejet ont été approuvées. Nous retenons ainsi que la réglementation relative au branchement au réseau d'eaux usées urbain n'appréhende pas la spécificité des effluents des établissements de soins. C'est une réglementation qui classe les effluents des établissements de soins comme n'importe quel effluent industriel. Elle ne prend pas en considération les caractéristiques écotoxicologiques de résidus médicamenteux à l'exception de certains rejets des structures internes cités précédemment (pôle de radiologie, pôle d'oncologie, pôle de médecine nucléaire, etc.) qui restent elles aussi lacunaires comme nous l'avons relevé précédemment.

D'autres activités en dehors du secteur de santé génèrent la pollution médicamenteuse, notre choix s'est porté sur les stations d'épuration des eaux usées et les stations traitant les eaux destinées à la consommation humaine.

S'agissant des stations de traitement des eaux usées, la réglementation européenne impose aux Etats membre des normes juridiques techniques¹¹⁷⁷ strictes pour le traitement des eaux usées. Néanmoins, ces normes ne sont pas prévues pour éliminer tous type de micropolluants, ces normes visent le traitement des matières organiques biodégradables en suspension et ne prévoient pas l'élimination de certaines molécules chimiquement actives telles que les résidus médicamenteux. De plus, cette réglementation se limite à imposer le contrôle des concentrations des composés éliminés à des niveaux de mg/L alors que les résidus de médicaments ne sont présents dans les eaux usées qu'à l'état de traces, du ng/L au µg/L. Les

¹¹⁷⁴ N MATER., *Évaluation de l'impact (éco)toxicologique de résidus médicamenteux présents dans les effluents hospitaliers, urbains et dans l'environnement à l'aide d'une batterie de bioessais et de biomarqueurs*, op. cit., P. 11. C BOILLOT, *Évaluation des risques écotoxicologiques liés aux rejets d'effluents hospitaliers dans les milieux aquatiques*, op. cit., P. 19.

¹¹⁷⁵ Arrêté du 17 juin 2014 modifiant l'arrêté du 2 février 1998 relatif aux prélèvements et à la consommation d'eau ainsi qu'aux émissions de toute nature des ICPE soumises à autorisation.

¹¹⁷⁶ Art 10 : « *Le raccordement à une station d'épuration collective, urbaine ou industrielle, n'est envisageable que dans le cas où l'infrastructure collective d'assainissement (réseau et station d'épuration) est apte à acheminer et traiter l'effluent industriel dans de bonnes conditions...* »

¹¹⁷⁷ Sur l'ambivalence du terme « norme technique » voyez : E BROSSET., E TRUILHE-MARENGO., Normes techniques en droit international les mots et les choses, dans E BROSSET., E TRUILHE-MARENGO (dir.), *Les enjeux de la normalisation technique internationale entre environnement santé et commerce international*, la documentation Française, 2006. P. 23 et s.

stations d'épuration des eaux usées sont donc loin de traiter les résidus médicamenteux. Ces résidus peuvent se propager dans l'environnement par différentes voies, par le biais de l'épandage des boues de station d'épuration sur les terres agricoles, par le rejet des eaux traitées dans le milieu naturel ou par la réutilisation des eaux usées traitées.

S'agissant de la réglementation applicable à l'épandage, il a été retenu que la gestion des boues d'épandage à proprement parlé paraissait rigoureuse. Il faut toutefois noter que cette gestion manque de garantie d'application. De plus, les exigences relatives aux prescriptions techniques ne concernent que les teneurs de certains résidus métalliques et contaminants organiques elles ne définissent pas de teneurs limites spécifiques aux substances qui sont susceptibles de se trouver dans les boues comme les substances médicamenteuses. De surcroît, le fond de garantie mis en place en 2009 à la suite des contestations et des pressions d'ordre politique et économique n'a eu pour conséquence que de favoriser le recours à l'épandage dont les contours juridiques n'appréhendent pas le cas particulier de certains micropolluants et du coup de la n'entraîne aujourd'hui que l'amoncellement des résidus médicamenteux.

Quant à la réutilisation des eaux usées traitées, le constat qui est fait est que la gestion juridique est strictement encadrée. Notons toutefois que les paramètres imposés par la réglementation ne prévoient pas le contrôle des substances émergentes au rang desquelles figurent les résidus de médicaments.

L'eau destinée à la consommation humaine est aussi concernée par la contamination médicamenteuse. L'encadrement juridique du traitement des eaux destinées à la consommation humaine détermine essentiellement des paramètres microbiologiques et chimiques à respecter impérativement par les Etats membres. Pour autant cette réglementation n'exige pas des paramètres spécifiques aux résidus médicaments. Notons que ces cinq dernières années, depuis la prise de conscience de l'Etat français de l'occurrence des résidus médicamenteux dans l'eau du robinet, des recherches scientifiques ont été entreprises afin d'identifier les risques de la présence de ces molécules sur la santé. Cette évaluation scientifique des risques a eu un impact sur la révision de la réglementation relative aux exigences de qualité de l'eau potable. Elle a également eu pour conséquence la précision des contours de l'obligation de résultat qui pèse sur les communes, plus précisément sur la détermination des obligations qui pèsent sur les distributeurs pour garantir la distribution d'une eau ne contenant pas de substances présentant un danger potentiel pour la santé. Il n'en demeure pas moins que la distribution de l'eau destinée

à la consommation humaine ne prévoit toujours pas le contrôle de l'absence des résidus de médicament dans l'eau distribuée.

Au regard de l'analyse juridique que nous avons réalisée, nous retenons que l'encadrement juridique des activités génératrices de la pollution médicamenteuse se révèle limité vis-à-vis de ce nouveau type de polluant.

Conclusion de la seconde partie

Pour parvenir à réduire les rejets des substances émergentes dans l'environnement, deux types d'encadrement juridique peuvent intervenir, la réglementation applicable à cette substance dangereuse et la réglementation applicable aux activités génératrices de ce type de polluant. Notre démarche scientifique les a évaluées.

Nous avons tout d'abord identifié la réglementation applicable à la substance médicamenteuse et son impact environnemental. Il s'agit ici de la régulation européenne applicable aux AMM des médicaments et à la réglementation des substances dangereuses dans l'environnement et dans les produits alimentaires.

Pour ce qui concerne la régulation de commercialisation des médicaments, une évaluation de l'impact environnemental est prévue dans toute demande d'autorisation. Néanmoins, il faut distinguer ici la réglementation applicable aux médicaments à usage humain de celles des médicaments à usage vétérinaire. Pour les médicaments à usage humain, la réglementation est moins rigoureuse, le législateur impose l'étude des effets du médicament sur l'environnement sans pour autant prévoir un refus de la demande en cas d'un impact environnemental, il est uniquement prévu de prendre les mesures nécessaires pour réduire l'impact. Quant à la réglementation des médicaments à usage vétérinaire, l'autorisation peut être suspendue ou refusée pour présence d'un impact environnemental. Notons également que des lacunes sont notamment retenues sur les méthodes d'évaluation.

La réglementation des substances dangereuses intervient également sur la problématique des résidus médicamenteux. Nous avons distingué ici la réglementation des substances dangereuses dans le milieu aquatique de la réglementation des substances dangereuses applicables pour les denrées alimentaires. En ce qui concerne le milieu aquatique, la préoccupation sur la présence des résidus médicamenteux n'a été introduite que depuis 2013, par l'introduction des substances pharmaceutiques au titre de la liste de vigilance à surveiller. Il s'agit de cinq substances pouvant engendrer des risques environnementaux significatifs dont les données de surveillance étaient toujours insuffisantes. Pour l'instant, ces résidus médicamenteux sont seulement en phase de surveillance. D'autres travaux ont été réalisés suite à la convention OSPAR sur le milieu marin, cette commission avait établi une liste de 300 substances potentiellement préoccupantes parmi lesquelles figure une vingtaine de résidus médicamenteux et une liste de substances prioritaires parmi lesquelles le *Clotrimazole*. Les

travaux de recherches sur l'effet des substances potentiellement préoccupantes sont toujours en cours.

Quant à la réglementation régissant les substances dangereuses dans les denrées alimentaires, il a été constaté que les mesures prises pour garantir l'absence de résidus médicamenteux dans l'alimentation visent exclusivement le cas des résidus de médicaments vétérinaires destinés aux animaux d'alimentation. Cette réglementation de la sécurité alimentaire ne prévoit donc pas un dispositif de contrôle de tous types d'aliments contaminés par les résidus médicamenteux qui se trouvent dans les différents milieux environnementaux.

S'agissant de la réglementation applicable aux activités impliquées dans la contamination environnementale par les médicaments, nous avons limité l'étude à trois types d'activités que nous considérons comme des « maillons noirs » de cette pollution : l'industrie du médicament, les établissements de soins, les stations d'épuration pour les eaux usées et l'eau destinée à la consommation.

En ce qui concerne l'industrie pharmaceutique, nous avons relevé les limites de la réglementation des déversements qui ne prévoit pas de dispositions pour ces résidus médicamenteux. Les bonnes pratiques de fabrication censées garantir la sécurité des médicaments ne prévoient pas de pratiques pour ces résidus. Les seules dispositions applicables à ces industriels en matière de médicament-environnement est l'obligation de récupération des médicaments non-utilisés. Cette obligation n'est instaurée que depuis peu. Nous avons également relevé des ambiguïtés quant à la qualification juridique des effluents des établissements de soins. Ils sont directement rejetés dans le réseau public et traités au même titre que les rejets urbains.

La réglementation régissant les exigences applicables au traitement des eaux usées n'appréhende pas le cas particulier des résidus médicamenteux, elles ne sont pas aptes à traiter ce genre de rejets qui contamine l'environnement et notre alimentation à cause des rejets direct dans le milieu naturel ou par l'épandage des boues de la station d'épuration dans les terres agricoles ou encore par la réutilisation des eaux usées traitées pour l'irrigation. Aujourd'hui, les exigences réglementaires du traitement et contrôle de l'eau et des épandages agricoles n'appréhendent pas la pollution médicamenteuse et prévoit le même sort pour les eaux destinées à la consommation humaine; aucun contrôle n'est prévu pour ces substances médicamenteuses avant distribution aux consommateurs.

L'évaluation de la réglementation témoigne des limites de la réglementation de l'environnement vis-à-vis de la pollution médicamenteuse.

Conclusion générale

Les médicaments sont un besoin indispensable pour le traitement et la prévention des maladies chez les humains et les animaux. Toutefois, leur utilisation et leur consommation peuvent se révéler risquées, au niveau individuel et collectif. Plus précisément, ce sont des risques engendrés par l'impact environnemental, causé par ces résidus, qui dégradent l'environnement et de surcroît la santé de l'humain et des espèces. En effet, les médicaments se retrouvent dans l'environnement en raison de plusieurs dysfonctionnements réglementaires pendant leur fabrication, leur utilisation et leur pseudo-élimination. Ce n'est que récemment que les effets environnementaux potentiels de cette exposition aux produits pharmaceutiques sont pris en considération.

Ce travail de thèse a permis d'assister aujourd'hui à une évolution du droit des médicaments. Ce produit qui s'arroge depuis son existence le monopole du bien-être de la santé se retrouve aujourd'hui pointé du doigt pour ces effets néfastes sur notre environnement. Qui dit détérioration de notre environnement dit détérioration de la santé, un véritable jeu de miroir.

Conscientes de l'émergence de la pollution médicamenteuse qui s'ajoute bien évidemment aux autres types polluants émergents, les autorités sanitaires se retrouvent aujourd'hui à prendre des mesures préventives pour maîtriser l'impact des médicaments dans l'environnement. Ces mesures sont d'ordre scientifique, juridique et technique. Il a été conclu dans la présente thèse qu'il existe un lien complémentaire entre ces disciplines. En effet, la multidisciplinarité est la clef essentielle pour prendre les mesures adéquates afin de maîtriser l'impact sur le plan sanitaire et environnemental. Nous avons également conclu que ces mesures sont en pleine évolution tout en étant parfois confrontées à des difficultés de mise en œuvre pour diverses raisons mises en exergue.

Sur le plan juridique nous avons relevé plusieurs facteurs participant à la propagation des molécules médicamenteuses dans notre environnement. Il a été démontré la possibilité d'agir à travers, d'une part, la réglementation qui régit le produit en lui-même et, d'autre part, celle qui régit le fonctionnement des activités principalement génératrices de ce type de pollution médicamenteuses.

Pour ce qui concerne la réglementation qui gère le produit, nous avons évoqué la régulation des autorisations de mise sur le marché des médicaments. Il a été démontré que le risque environnemental a récemment été pris en considération au titre de l'étude d'AMM. En

effet, le risque environnemental fait partie du critère de sécurité qui est incontournable dans l'examen de la demande de mise sur le marché. Toutefois nous avons souligné diverses limites de cette réglementation. Parmi celles-ci figure celle qui est relative à l'impact de risque environnemental sur le devenir de l'autorisation de mise sur le marché du médicament. Il a été également précisé qu'à la différence des médicaments à usage vétérinaire, l'AMM pour le médicament à usage humain ne peut être refusé pour la raison de présence d'impact environnemental. Sur ce point, il est uniquement recommandé au demandeur de l'autorisation de prendre des mesures pour maîtriser l'impact sans aucune contrainte. D'autres limites ont été mises en exergue dans la présente étude.

Nous avons également pointé du doigt la réglementation des substances dangereuses dans l'eau et dans l'alimentation. S'agissant de la première, il a été démontré une récente prise en compte de l'émergence des résidus médicamenteux dans le milieu aquatique. Pour l'instant seulement trois substances médicamenteuses ont été classées sur la liste de vigilance. Une vingtaine a été considéré comme étant potentiellement dangereuses. Sur cet aspect les résidus médicamenteuses semblent seulement en phase de surveillance et à ce stade il est bien entendu qu'aucune conclusion ni mesure pour maîtriser l'impact ne peut être engagée.

S'agissant du dispositif régissant la pollution des aliments par les substances dangereuses, il existe uniquement une réglementation qui régit la présence des résidus médicamenteux vétérinaires dans les aliments. Cette réglementation a fait l'objet de nombreuses évolutions néanmoins des failles existent.

Pour ce qui concerne les réglementations régissant les activités génératrices de la pollution médicamenteuses, nous avons retenu le cas des industries fabricantes des médicaments, le cas des structures de soins et enfin des stations de traitement des eaux.

Il a été relevé une insuffisance de la réglementation des rejets ainsi que des bonnes pratiques de fabrication des médicaments au regard de l'impact environnemental engendré. Un flou de la qualification des rejets des structures de soins, cela dit la non-prise en compte de la particularité des rejets d'établissements de soins chargés de résidus médicamenteux.

Au niveau des stations d'épuration des eaux usées, la réglementation actuelle n'impose pas le traitement des résidus médicamenteux, d'ailleurs les stations d'épuration actuelles ne sont nul aptes à traiter les résidus médicamenteux. D'ailleurs, les eaux chargées de résidus médicamenteux sont rejetées, soit comme des boues pour les terres agricoles, soit rejetées dans

le milieu aquatique. Pour le traitement des eaux destinées à la consommation, les résidus médicamenteux ne sont pas non plus pris en compte, des lacunes ont été présentées.

Toutes ces carences juridiques mises en exergue au titre de la présente thèse contribuent à la pollution médicamenteuse qui contamine malencontreusement notre environnement et nos assiettes.

À l'aune de ces constats, il paraît loisible de remédier à cette non-appréhension des risques de la pollution médicamenteuse par des mesures de prévention et de gestion adéquates à ce type de polluant. Le but étant d'anticiper d'éventuels crises sanitaires et environnementales à venir. Parmi les axes permettant la gestion de ce risque, nous proposons d'intervenir sur : l'aspect de la connaissance, l'aspect technique et enfin l'aspect juridique. Ces trois volets sont complémentaires.

Pour ce qui concerne le volet de la connaissance, il est nécessaire de faciliter l'accès aux données sur les rejets des industries pharmaceutiques, et également sur les données relatives à l'évaluation éco-toxicologique des médicaments. La confidentialité de ces industries constitue une entrave pour l'évolution des connaissances sur les risques environnementaux et sanitaires. Il serait donc recommandé de créer par exemple une base de données accessible aux chercheurs chargés de la gestion des risques environnementaux (les associations de protection de l'environnement, des experts etc), ou alors de leur permettre un meilleur accès aux résultats d'analyses effectués sur les effluents rejetés par ces industries.

Nous suggérons pour les firmes pharmaceutiques de travailler sur le développement des molécules médicamenteuses qui sont biodégradables et moins polluants.

Sur l'aspect technique, des nouvelles méthodes sont en cours de développement pour le traitement des eaux chargées de résidus médicamenteux. Il paraît raisonnable pour les structures de soins et les industries pharmaceutiques d'introduire ce type de prétraitement avant le rejet dans le réseau public ou dans le milieu hydrique. Ces établissements, acteurs de la santé, devront anticiper la gestion de leurs rejets chargés de micropolluants pour une activité plus respectueuse de la santé environnementale. Pour le cas de ces établissements de soins se situant dans des zones rurales, nous proposons le prétraitement de leurs effluents par la mise en place d'un système de traitement par les filtres plantés de roseaux (macrophytes). Ce système est avantageux sur le plan économique et respectueux de l'environnement, l'efficacité de ce

traitement a été prouvée par l'expérimentation effectuée au niveau de l'établissement de santé, et de réadaptation des lauriers roses qui se situe à Levens.

Sur l'aspect juridique, il est indispensable de préciser que l'évolution de la gestion juridique de ce risque dépend de l'évolution de l'aspect de la connaissance et l'aspect technique. Néanmoins, à notre sens, il serait envisageable de prendre des mesures préventives pour maîtriser ce type de polluants émergent en comblant les lacunes et limites réglementaires identifiées au titre de la présente thèse, ces mesures visent les éléments suivants :

Sur les demandes d'autorisation de mise sur le marché des médicaments, nous conseillons de prendre en compte de manière plus pertinente l'impact environnemental. A titre d'exemple, pour les médicaments à usage humain, nous recommandons au législateur, par le biais des lignes directrices, de préciser les « mesures nécessaires » que l'industriel doit prendre pour la maîtrise du risque car le terme est très ambigu. De plus, cette obligation « prendre des mesures nécessaires » manque de fermeté et de caractère contraignant, cela étant dit que la non-prise de mesures nécessaires n'entraîne pas le refus ou la suspension de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments. Nous suggérons d'infliger une sanction de la non-prise en compte de l'impact environnemental dans l'étude de l'évaluation environnementale.

L'étude de l'impact environnemental se limite au nouveau médicament (depuis 2006) et ne s'applique qu'aux certains types de médicaments. Cette limitation rend l'étude lacunaire ce qui nous paraît insensé, nous proposons de généraliser l'obligation de l'étude d'impact sur tous les médicaments sans exception. Pour les médicaments autorisés avant 2006, nous pouvons exiger d'inclure l'étude environnementale dans la demande de renouvellement d'autorisation.

Par ailleurs, l'étude écotoxicologiques se limite uniquement à l'étude de l'impact sur l'environnement, l'impact sur la santé dû à la contamination environnementale n'est pas pris en compte. Nous proposons d'envisager l'étude d'impact sur la santé dans cette évaluation.

Sur le système juridique de la pharmacovigilance ; il serait opportun de prendre en considération les risques environnementaux dans la surveillance post-autorisation de mise sur le marché des médicaments, et également les risques sanitaires qui surgissent suite à la contamination environnementale causée par les médicaments.

Sur l'usage des médicaments vétérinaires, nous pensons qu'il serait important que le législateur interdise l'usage des médicaments à titre préventif¹¹⁷⁸. Rappelons que cette pratique envisage des intérêts purement économiques pour les éleveurs.

Sur la prescription des médicaments ; une expérimentation a été lancée pour la vente des médicaments, il serait ingénieux que cette pratique se généralise et soit imposée par la réglementation. Sur ce point nous proposons aussi de mettre en place un système de classification environnementale des médicaments pour que les médecins se base sur la prescription des médicaments les plus respectueux de l'environnement.

Le rôle de l'information est très important, à la base, le pharmacien est tenu aux obligations de conseil et de renseignement, nous recommandons d'inciter ces acteurs à informer et sensibiliser les utilisateurs des médicaments sur les bons comportements à suivre.

Sur la réglementation des déversements des effluents, nous proposons d'imposer une obligation de prétraitement adapté aux effluents rejetés par les activités génératrices de la pollution médicamenteuse (industries pharmaceutiques, établissements de soin, élevage aquacole etc). Dans ce contexte, les résidus médicamenteux devront être qualifiés juridiquement comme étant des déchets dangereux. Cette obligation sera fondée par exemple sur la responsabilité élargie du producteur (résidus de médicaments comme étant des déchets).

Pour le cas des structures de soins, nous recommandons fortement le prétraitement ciblé sur les unités à risque tel que l'unité de la chimiothérapie. La récupération et gélification des urines des patients soumis au traitement cytotoxique serait une solution intéressante pour la mise en filière des déchets d'activités de soins à risques infectieux (DASRI).

Sur la réglementation encadrant le contrôle des rejets, il serait convenable de prévoir des inspections pour contrôler les rejets des établissements générateurs de la pollution médicamenteuse sur la base de paramètres adaptés à ce type de résidus.

Sur ce point, nous proposons un rajustement de la qualification juridique des effluents des établissements de soin. Le cadre juridique encadrant ces effluents devrait être unifié, ces structures doivent être soumises au même contrôle et obligation de traitement des effluents

¹¹⁷⁸ Depuis le mois d'avril 2016, dans le cadre de la lutte contre l'antibiorésistance, une cinquantaine d'antibiotiques à usage vétérinaire ont été interdits pour un usage préventif. (Décret n° 2016-317 du 16 mars 2016 relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments utilisés en médecine vétérinaire contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique, JORF n°0066 du 18 mars 2016 texte n° 40)

chargés de résidus médicamenteux. Rappelons qu'aujourd'hui les effluents des structures de soins sont qualifiés au cas par cas.

Pour le système de traitement des eaux destinées à a consommation humaine, il serait primordial de mettre en place un système de contrôle de résidus médicamenteux avant la distribution. Cela sera fondé sur l'obligation du distributeur de garantir la distribution d'une eau ne contenant pas de substances présentant un danger potentiel pour la santé. Mais il faudrait avant cela prouver que ça constitue un danger.

Enfin, il nous paraît primordial que l'ensemble des acteurs générant ce type de polluants, les chercheurs scientifiques et les juristes, agissent de concert afin de construire un système de gestion des risques approprié à ce type de polluant et pour maîtriser les enjeux sanitaires et environnementaux liés aux états écologiques et chimiques des milieux aquatiques.

Le tableau ci-dessous résume nos recommandations.

La réglementation	Les recommandations
Les autorisations de mise sur le marché des médicaments	<p>Pour les médicaments à usage humain :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Imposer des mesures contraignantes pour la non prise de mesures nécessaires pour maîtriser l'impact environnemental. – Généraliser l'évaluation du risque environnemental pour tous types de médicaments. – Imposer l'évaluation du risque environnemental pour les médicaments créés avant 2006 lors de la demande de renouvellement. – Définir ce que signifie « prendre les mesures nécessaires » dans le cas d'un impact environnemental. – Prévoir dans le dossier de l'AMM l'étude des risques sur la santé humaine suite à la contamination environnementale.

<p>La réglementation de la pharmacovigilance</p>	<p>Imposer la prise en compte des risques environnementaux dans la surveillance post-autorisation de mise sur le marché.</p> <p>La notification des risques sanitaires qui surgissent suite à la contamination environnementale par les médicaments.</p>
<p>La réglementation de l'information environnementale</p>	<p>Imposer aux industries l'obligation de l'information et de la transparence des risques environnementaux.</p> <p>Envisager la mise en place d'affiches publicitaires pour la sensibilisation du grand public. (réduire la consommation, ramener les médicaments non-utilisés à la pharmacie etc.)</p> <p>L'information et la sensibilisation des acteurs du corps médical.</p> <p>Inciter les pharmaciens à sensibiliser et informer les consommateurs sur les bons comportements à suivre.</p>
<p>La réglementation de la prescription et l'usage des médicaments</p>	<p>Créer un système de classification environnementale des médicaments pour servir de guide pour les médecins afin de prescrire les médicaments les plus respectueux de l'environnement.</p> <p>Interdire l'usage des médicaments à titre préventif pour les médicaments à usage vétérinaire sauf pour le cas des infections épidémiques.</p> <p>Mettre en place un système de vente des médicaments à l'unité.</p> <p>Au niveau de la rémunération des pharmaciens, mettre en place un système de paiement à l'ordonnance et non pas à la boîte délivrée.</p>
<p>La réglementation des déversements des effluents</p>	<p>La mise en place d'une obligation de prétraitement des effluents médicamenteux pour les acteurs générant la</p>

	<p>pollution médicamenteuse (industries pharmaceutiques, élevage aquacole etc).</p> <p>Cela peut être fondé sur la responsabilité élargie du producteur.</p> <p>Pout les structures de soins, le prétraitement ciblé sur les unités à risque tel que l'unité de la chimiothérapie, la récupération et transformation en gel des urines des patients soumis au traitement cytotoxique pour la mise en filières de traitement DASRI.</p>
La réglementation des contrôles des rejets	Favoriser les traitements complémentaires adaptés aux résidus médicamenteux.
La réglementation du traitement des eaux usées et des boues	Imposer le contrôle de l'absence des résidus médicamenteux dans les boues avant l'épandage.
La réglementation de l'eau destinée à la consommation humaine	La mise en place d'une obligation qui pèse sur le distributeur afin de contrôler l'absence des résidus médicamenteux dans l'eau distribuée pour la consommation humaine.

Dans ce contexte, le rôle de la communauté scientifique est, d'une part, de concourir à faire évoluer les connaissances sur les risques de la contamination médicamenteuse sur la santé et l'environnement. Et d'autre part, de continuer à développer des outils techniques sur la fabrication de médicaments plus respectueux de l'environnement, des outils sur le traitement des rejets. Cela permet de prendre les mesures adéquates à ce type de polluant afin de mettre en place un cadre juridique spécifique ou alors d'améliorer la réglementation existante pour maîtriser les risques.

REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE

I. LES OUVRAGES

BERAUD C., *Petite encyclopédie critique du médicament*, édition de l'Atelier, collection Horizon, 2002.

BERTHIAU D., *Droit de la santé*, Gualino, 2007.

BILLET P., DUROUSSEAU M., MARTIN G., TRINQUELLE I. (dir.), *Droit de l'environnement et protection de la santé*, Harmattan, 2009

BORDONNEAU M-A., *Regard juridique sur la double nature de l'eau*, Johanet, 2009

BROSSET E (dir.), *Droit européen et protection de la santé : bilan et perspectives*, Bruylant, 2015.

BROSSET E., TRUILHE-MARENGO E (dir.), *Les enjeux de la normalisation technique internationale entre environnement santé et commerce international*, la documentation Française, 2006.

BUISSON J-P., GIORGI D., *La politique du médicament*, Montchrestien, 1997.

CADEAU E., *Le médicament en droit public*, Harmattan, 2000.

CLEMENT C., HUGLO C., *Le droit des déchets hospitaliers*, Les études hospitalières, 1999.

DE GROVE-VALDEYRON N., *Droit européen de la santé*, LGDJ, 2013.

DEBARGE O (Dir.), *La constitution économique de l'Union européenne*, Bruylant, 2008.

DEHARBE D., *Les installations classées pour la protection de l'environnement*, Paris, Litec, 2001.

DEVRED T., *Autorisation de mise sur le marché des médicaments*, Lamy, 2011.

DION H., *Droit pharmaceutique*, Lextenso, 2008.

DROBENKO B., *Droit de l'eau*, Gualino, 2007

ELSHOUD S., *L'essentiel du droit de la santé et du droit médical*, Ellipses, 2010.

FRACHON I., *Médiator 150 mg, combien de morts ?* Éditions dialogues, 2010.

GANEM G., ASTIER L. *Chimiothérapie anticancéreuse - modalités pratiques d'administration*, 3^{ème} édition, Elsevier, janvier 1994.

GAUMONT-PRAT H., *Le droit du médicament*, Les études hospitalières, 2013

GAZZANIGA J-L., OURLIC J-P., *Droit de l'eau*, 3^{ème} édition, LITEC, 2011.

GODFRYD M., *Les expertises médicales*, PUF, coll. Que sais-je ? 1991.

- HAOULIA N., *L'influence du droit de la santé sur le marché de la consommation*, Presses Universitaires d'Aix Marseille, 2013.
- HAURAY B., *L'Europe du médicament*, Presses de la fondation nationale des sciences politiques, 2006.
- HERMON C., DOUSSAN I., *Production agricole et droit de l'environnement*, LexisNexis, 2012.
- INSTITUT FEDERATIF ENVIRONNEMENT ET EAU (dir.), *Incertitude juridique incertitude juridique*, Les cahier du CRIDEAU, Presses Universitaires de Limoges, 2001.
- KUMMERER K., HEMPEL M., *Green and sustainable pharmacy*, Springer, 2010.
- LANDRY Y., *Initialisation à la connaissance du médicament*, Paris, Ediscience Dunod, 2010.
- LAUDE A., Mathieu M., TABUTEAU D., *Droit de la santé*, 3^{ème} édition, Presses Universitaires de France, 2012.
- LAUDE A., PAUBEL P, PEIGNE J., *Le droit des produits de santé après la loi du 29 décembre 2011*, édition de la santé, 2012.
- LECA A., *Droit pharmaceutique*, 7^{ème} édition, Les études hospitalières, 2013.
- LECA A (dir), *Les catastrophes sanitaires*, les études hospitalières, 2013.
- MARGOSSIAN N, *Le règlement REACH : la réglementation européenne sur les produits chimiques*, Dunod, Paris, 2007.
- MASCLET J-C., BARNIER M (dir.), *La communauté européenne et l'environnement*, Colloque d'Angers, la documentation française, 1997.
- MATHIEU S., MERTEN-LENTZ K (dir.), *Sécurité alimentaire nouveau enjeux et perspectives*, Bruylant, 2013.
- P BECHMANN., V MANSUY., *Le principe de précaution*, Litec, 2002.
- PAULUS A., *Le filtre planté de roseaux : le versant vert de l'épuration des eaux usées*, LAVOISIER, 2011.
- PAULUS André, *Le filtre planté de roseaux : le versant vert de l'épuration des eaux usées*, LAVOISIER, 2011.
- PETIT J (dir.), *Environnement et aquaculture*, tome II aspect juridique et réglementaire, INRA Paris, 2000.
- POULIQUEN H., VANDAELE É., *Vade-Mecum de législation en pharmacie vétérinaire*, Les éditions du point vétérinaire, 2012.
- PRIEUR M., *Droit de l'environnement*, 7^{ème} édition, Dalloz, 2016.
- ROCHE C., *Droit de l'environnement*, 2^{ème} édition, Gualino, 2006.
- SAOUT A., *Théorie et pratique du droit de l'eau*, Johanet, 2011.

SCHOLZ N., *Produits pharmaceutiques dans l'Union européenne - Le cadre légal des médicaments à usage humain*, Service de recherche du Parlement européen, avril 2015. (29 pages).

SEVE R., LAVILLE B et al (dir)., *L'ordre public*, archives de philosophie du droit, tome 58, Dalloz, 2015.

SORIA O., *Le droit de l'environnement industriel*, Presses universitaires de Grenoble, septembre 2013.

SYNDICAT NATIONAL DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE DE FRANCE., *Droit communautaire et médicaments*, John Libbey Eurotext, 1996.

TEISSONNIERS-MUCCHIELLI B., *L'impact du droit communautaire sur la distribution et l'assainissement de l'eau en France*, La documentation Française, 2003.

THIEFFRY P (dir)., *Droit de l'environnement de l'Union européenne*, 2^{ème} édition, Bruylant, 2011.

THIEFFRY P (dir)., *La responsabilité du producteur du fait des déchets*, Bruylant, 2013.

TORRE- SCHAUB M (dir)., *Le bien-être et le droit*, Publication de la Sorbonne, 2016.

TRUCHET D., *Droit de la santé publique*, 8^{ème} édition, Dalloz, 2013.

TRUCHET D., MAURAIN C (dir)., *Droit et économie pharmaceutiques*, Mélanges offerts à Monique TISSEYRE-BERRY, George VIALA et Michel DUNEAU, Edition de la santé, 2005.

TRUILHE-MARENGO E (dir)., *Preuve scientifique, preuve juridique*, Larcier, 2012.

TRUILHE-MARENGO E., *Droit de l'environnement de l'Union européenne*, Larcier, 2015.

II. LES TRAVAUX UNIVERSITAIRES

ANGOTTI C., *Gestion des effluents liquides et des déchets d'un laboratoire pharmaceutique*, thèse pour le diplôme de docteur en pharmacie à l'université de Rennes 1. 1997.

ARDOIN SAINT AMAND T., *La réglementation européenne face à l'évolution de la société : les exemples des antibiotiques facteurs de croissance et du bien-être animal en production porcine*. Thèse pour obtenir le grade de docteur vétérinaire, Université Paul-Sabatier de Toulouse, 2004.

BACHELOT M., *Contamination de moules (mytilus sp.) en milieu marin par des substances pharmaceutiques et produits de soin*, thèse pour l'obtention du grade de docteur en sciences pharmaceutiques, Université Montpellier 1, 2010.

BESSE J-P., *Impact environnemental des médicaments à usage humain sur le milieu récepteur : Évaluation de l'exposition et des effets biologiques pour les écosystèmes d'eau douce*, thèse pour l'obtention de grade de docteur en Spécialité Toxicologie de l'Environnement, Université de METZ – UFR SCI.F.A. 2010.

BOILLOT C., *Évaluation des risques écotoxicologiques liés aux rejets d'effluents hospitaliers dans les milieux aquatiques*, thèse de doctorat à l'École Doctorale de Chimie de Lyon, 2008.

BUI V H., *Contribution à l'étude de la présence et du devenir des résidus de médicaments dans les compartiments aquatiques*, thèse pour l'obtention du grade de docteur en sciences chimiques, université bordeaux 1, 2013.

CAPDEVILLE M-J., *Études des cycles biogéochimiques des contaminants organiques dits « émergents » dans les systèmes aquatiques*, thèse pour l'obtention de grade de docteur en Chimie analytique et environnement, université de Bordeaux 1, 2011.

CHEVIGNARD E., *Les médicaments dans les eaux : origines, influence et gestion des rejets*, thèse présentée à la faculté de pharmacie de Dijon, 2012.

DE CHAMPLAIN M., *Effets des hormones stéroïdes sexuelles non traitées dans les effluents municipaux*, Essai présenté au Centre universitaire de formation en environnement en vue de l'obtention du grade de maître en environnement, centre universitaire de formation en environnement, université de Sherbrooke, Québec, Canada, mai 2011. (92 pages). L'étude est disponible sur le lien suivant : [https://www.usherbrooke.ca/environnement/fileadmin/sites/environnement/document/s/Essais2011/de Champlain M_01-06-2011 .pdf](https://www.usherbrooke.ca/environnement/fileadmin/sites/environnement/document/s/Essais2011/de_Champlain_M_01-06-2011.pdf)

DEBLONDE T., *Évaluation des risques sanitaires de la consommation d'eaux potentiellement chargées en résidus de médicaments anticancéreux*, thèse pour l'obtention de grade de docteur en Éco-toxicologie, Biodiversité, Ecosystèmes, Université de Lorraine, décembre 2013.

DREMONT C., HADJALI R., *La gestion des effluents liquides en milieu hospitalier* (rapport de projet de DESS « Techniques biomédicales hospitalières », Université de Technologie de Compiègne). 1996-1997

DUMOULIN A., *Aspect réglementaire de la gestion des résidus médicamenteux dans l'environnement*, thèse pour l'obtention de diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie, faculté des sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, soutenu le 30 Novembre 2011.

ESNAULT F., *Évaluation de la toxicité d'une formulation de Dichlorvos et de son efficacité dans le traitement des copépodes des salmonidés élevés en mer*, thèse vétérinaire, ENV Nantes, 1992.

GHADIR S., *La sécurité alimentaire des résidus de médicaments vétérinaires en France et en Europe*, thèse pour l'obtention de grade de docteur en pharmacie, Université Paris Sud 11, faculté de pharmacie de Chatenay Malabry, 2010.

HAMON P., *Traitement des effluents d'un service d'oncologie par bioréacteur à membranes*, thèse de doctorat en Sciences de l'Environnement, Aix-Marseille, Soutenue le 07-07-2014

JEHANNIN P., *Caractérisation et gestion des rejets liquides hospitaliers : étude de la situation du C.H Hyères (Var)*, mémoire de l'école nationale de la santé publique, 1999.

JOOS M-E., *Résidus de médicaments à usage humain dans l'environnement*, thèse pour l'obtention de diplôme de docteur en pharmacie, faculté de pharmacie de Montpellier, 2010.

LABOUX N., *La notion du médicament*, thèse de docteur en droit, Université Paris 8 Vincennes Saint Denis. 2000.

LALLEMENT J., *L'industrie pharmaceutique devant la loi*, thèse pour l'obtention de grade de docteur en droit, faculté de droit de Paris, soutenue le 20 mai 1944.

LAMBERT P., *Le médicament vétérinaire en France : une analyse du décret n°2007/596 du 24 avril 2007 relatif à la prescription et à la délivrance du médicament vétérinaire*, thèse pour l'obtention de diplôme de Docteur d'Etat en pharmacie, université de Lille 2, 2010.

LUPTON S., *Incertitude sur la qualité et économie des biens controversés : le marché de l'épandage des boues de stations d'épuration urbaine*, thèse pour l'obtention du grade de docteur, école des hautes études en sciences sociales, paris, 2002

MAILLOT G., *État des lieux et impacts de la contamination des milieux hydriques par les rejets hospitaliers de médicaments anticancéreux*, thèse pour l'obtention de diplôme d'État de docteur en pharmacie, UFR de médecine et de pharmacie de Rouen, 2011.

MATER N., *Évaluation de l'impact (eco)toxicologique de résidus médicamenteux présents dans les effluents hospitaliers, urbains et dans l'environnement à l'aide d'une batterie de bioessais et de biomarqueurs*, thèse pour l'obtention du grade de docteur en génie chimique, université Toulouse, 2014.

NGUYEN NGOC J., *Enjeux réglementaires du médicament dans l'union européenne élargie*, thèse d'études spécialistes de pharmacie industrielle et biomédicale, faculté de pharmacie de Chatenay-Malabry, 2004.

POTDEVIN-VERDIER J., *Évaluation des pratiques professionnelles en radio-pharmacie et amélioration de la sécurité du médicament radio-pharmaceutique au CHR de Metz-Thionville*, thèse de doctorat d'Etat en pharmacie, Université de Lorraine, 2013

QUILLET A., *Le médicament vétérinaire : aspect réglementaire et utilisation des antibiotiques chez l'animal*, thèse pour l'obtention de grade de docteur en pharmacie, université Paris Descartes, faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, 2015.

SCHAFF S., *Résidus médicamenteux : Prise en compte dans la prescription du devenir environnemental des résidus médicamenteux*, thèse pour l'obtention de grade de docteur en médecine, faculté de médecine de Nancy, Université de Lorraine, 25 mai 2012.

STOLTZ R., *Les résidus d'antibiotiques dans les denrées d'origine animale : évaluation et maîtrise de ce danger*, thèse pour l'obtention de grade de docteur vétérinaire, école nationale vétérinaire de Lyon, 2008.

THACH T-B., *L'incidence du droit de la propriété industrielle sur la commercialisation des médicaments à usage humain entre les Etats membres*, mémoire d'étude approfondies de droit international public et privé, Université de Nice. 1996.

III. ARTICLES, CHRONIQUES, COMMUNIQUES DE PRESSE

1. ARTICLES JURIDIQUES ET SCIENTIFIQUES

ALZIEU C, ROMANA L-A., « Les médicaments : nouveaux contaminants de l'environnement marin ? » *Revue Environnement, Risques & Santé*, Volume 5, numéro 4, Juillet-Août 2006.

ANANDI V., SAKHARKAR P., ZARGARZADEH A *and al*, « Taking stock of medication wastage: Unused Medications in US Households », *Research in Social and Administrative Pharmacy*, article validé le 16 October 2014. Publication en ligne sur le site : <http://www.sciencedirect.com>

ARQUEMBOURG J, « L'antibiorésistance en France, du risque à la menace pour la santé publique », *Questions de communication*, n° 29, 2016. PP. 29-48.

AUBY J-M., « La légitimité de l'intervention publique dans le domaine de la santé », *AJDA*, 20 septembre, 1995.

AUFFRET Y., « La directive stratégie pour le milieu marin : contenu et portée dans le contexte de la mise en œuvre de la politique maritime de l'Union Européenne », *Revue Européenne de Droit de l'Environnement*, Volume 13, n° 2, 2009. (PP. 171-184).

AULOIS-GRIOT M., MAURAIN C., « Du droit des médicaments au droit des produits de santé », *Petites affiches*, 01 septembre 2006 n° 175, P. 4.

BEAULIEU P., FISSET B., « Eau du robinet : une exigence de qualité... », *Cahier de nutrition et de diététique*, n°44, 2009.

BEINEIX O., « Le raccordement des effluents d'installations classées à une station d'épuration collective », *Bulletin du Droit de l'Environnement Industriel*, n° 10, éclairage, 2007.

BEINEIX O., « Meilleurs techniques disponibles : quelles conséquences pour les installations classées », *Bulletin de droit de l'environnement industriel*, n°5, 2006.

BELANGER M., « La protection de la santé publique : aspects européens et internationaux », *Revue générale de droit médical*, numéro spécial, 2005. PP 21-30.

BENDZ D., PAXÉUS N. et al, « Occurrence and fate of pharmaceutically active compounds in the environment, a case study: Höje River in Sweden, J. Hazard. Mater., Journal of Hazardous Materials, Volume 122, Issue 3, 15 July 2005. (pp. 195-204).

BILLET P., « Le régime de l'indemnisation des risques liés à l'épandage agricole des boues d'épuration urbaines ou industrielles », *Droit rural*, n° 375, étude 12, Août 2009.

BOCQUET F., « Evaluation médicale et économique des médicaments », dans A LAUDE., P PAUBEL, J PEIGNE., *Le droit des produits de santé après la loi du 29 décembre 2011*, édition de la santé, 2012. (PP. 217-246).

BOUND J., VOULVOULIS N., « Household Disposal of Pharmaceuticals as a Pathway for Aquatic Contamination in the United Kingdom », *Environmental Health Perspectives*, Vol. 113, N° 12, 2005. (pp. 301-307).

BROSSET E., « Articulation entre norme technique européenne et internationale une relation donneur-receveur », dans E BROSSET., E TRUILHE-MARENGO (dir)., *Les enjeux de la*

normalisation technique internationale entre environnement santé et commerce international, la documentation Française, 2006. PP.283-

BROSSET E., « Le droit de l'Union européenne relatif aux organismes génétiquement modifiés : Observation sur la réforme et la résistance », MATHIEU S., MERTEN-LENTZ K (dir.), *Sécurité alimentaire nouveau enjeux et perspectives*, Bruylant, 2013. PP. 29-67.

BROSSET E., « Le juge de l'Union et le principe de précaution : état des lieux », RTD Eur. 2015. P.737. (Document électronique consulté sur Dalloz.fr)

BROSSET E., E TRUILHE-MARENGO., « Normes techniques en droit international les mots et les choses », dans E BROSSET., E TRUILHE-MARENGO (dir.), *Les enjeux de la normalisation technique internationale entre environnement santé et commerce international*, la documentation Française, 2006. PP. 13-42 ;

BUSCHEL I., « La constitution économique de l'Union européenne et l'environnement, dans O DEBARGE (Dir.), *La constitution économique de l'Union européen*, Bruylant, 2008. (PP. 279-294).

CADEAU E., « L'application du droit des médicaments vétérinaires au secteur aquacole : une logique sanitaire à l'épreuve d'un micro-marché », dans PETIT J (dir.), *Environnement et aquaculture, tome II aspect juridique et réglementaire*, INRA Paris, 2000.

CAMPION M-D., « Les résonances actuelles de la loi de Germinal. Monopole pharmaceutique et exercice illégal de la pharmacie » *Revue d'histoire de la pharmacie*, 91^e année, n°339, 2003. (pp. 395-406).

CAMPION M-D., ALEXANDRE E., « Quelle politique européenne du médicament ? » , dans D TRUCHET., C MAURAIN (dir.), *Droit et économie pharmaceutiques*, Mélanges offert à Monique TISSEYRE-BERRY, George VIALA et Michel DUNEAU, Edition de la santé, 2005. PP. 51-73.

CAMPION M-D., CAMPION G., « Les nouveaux enjeux de la libre circulation des médicaments », dans SYNDICAT NATIONAL DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE DE FRANCE., *Droit communautaire et médicaments*, John Libbey Eurotext, 1996. PP.11-22

CARGOUËT, M., PERDIZ, D., MOUATASSIM-SOUALI, A., TAMISIER-KAROLAK, S., LEVI, Y. « Assessment of river contamination by estrogenic compounds in Paris area », *Science of the total environment*, Vol. 324, Issues 1–3, 25 May 2004. PP. 55-66

CATASTINI C. et al. « Devenir de molécules anticancéreuses provenant des rejets hospitaliers », *European Journal of Water Quality*, 39, 2008.

CATASTINI C. et al. « Recherche de molécules anticancéreuses dans des effluents hospitaliers : étude pilote », *Techniques Hospitalières*, TH 714, dossier 56, mars-avril 2009.

CELLE-JEANTON H., SCHEMBERG D., MOHAMMED N., HUNEAU F., BERTRAND P. et al, «Evaluation of pharmaceuticals in surface water: Reliability of PECs compared to MECs», *Environment International*, Volume 73, December 2014, (pp. 10-21).

CHAMY E., « Le droit des déchets hospitaliers », *Petites affiches*, n° 12, 26 janvier 1996.

CLEMENT C., « La notion de médicament en droit communautaire de la santé », *Petites affiches*, n° 12, du 27 janvier 1995.

CRAWFORD L.M., « L'impact des résidus sur les denrées alimentaires d'origine animale et sur la santé humaine », *Revue scientifique et technique*, n°4, volume 4, 1985. PP. 687-704.

CUNNINGHAM VL, « Environmental Exposure Modeling: Application of PhATE™ and Great-ER to Human Pharmaceuticals in the Environment », in Klaus Kummerer (dir.), *pharmaceuticals in the environment, sources, fate, effects and risks*, springer, 2008.

DE SADELEER N., « Sécurité alimentaire et précaution », dans MATHIEU S., MERTEN-LENTZ K (dir.), *Sécurité alimentaire nouveau enjeux et perspectives*, Bruylant, 2013. PP. 307-345.

DEBARGE O., « Les effets des résidus de médicaments dans les milieux aquatiques et les ressources en eau : des contraintes normatives insuffisantes », dans *Panorama de droit pharmaceutique-2015*, n°3, LEH édition, janvier 2016.

DEBLONDE T., DREYER M., HARTEMANN PH, « Résidus médicamenteux et eau destinée à la consommation humaine », *Hegel*, vol 2, n°3. 2012.

DEGRASSAT-THEAS A., « Les autorisations temporaires d'utilisation », dans A LAUDE., P PAUBEL, J PEIGNE., *Le droit des produits de santé après la loi du 29 décembre 2011*, édition de la santé, 2012. (PP. 205-216).

DEHARBE D, « Réflexions, sans fétichisme ni désenchantement sur la police des ICPE 40 ans après la loi du 19 juillet 1976 », *Revue juridique de l'environnement*, n° 4, volume 41, 2016. PP.665-690.

DEHOUSSE F., Le Berre M., « L'Europe du médicament : un marché unique incomplet », *Courrier hebdomadaire du CRISP*, n° 1583-1584, Volume 38, 1997. (47 pages).

DELHOSTE M-F., « Le langage scientifique dans la norme juridique », dans INSTITUT FEDERATIF ENVIRONNEMENT ET EAU, *Incertitude juridique incertitude juridique*, Les cahiers du CRIDEAU, Presses Universitaires de Limoges, 2001.

DESMOULIN-CANSELIER S., « Le bien-être animal : Apparences trompeuses et opportunités, dans TORRE- SCHAUB M (dir.), *Le bien-être et le droit*, Publication de la Sorbonne, 2016.

DILLEMANN G, MICHEL M-E., « La réception des pharmaciens en France de la Révolution à l'application de la loi du 21 germinal an XI (1791-1813) ». *Revue d'histoire de la pharmacie*, 72^e année, n°260, 1984. (pp. 42-61).

DUPRAZ P, « Interdiction des promoteurs de croissance antibiotiques et commerce international », *Journées de la Recherche Porcine*, 36, INRA, 2004. PP. 151-158.

ETCHELAR E., « Expertise scientifique et normalisation le cas du codex alimentarius », dans E BROSSET., E TRUILHE-MARENGO (dir.), *Les enjeux de la normalisation technique internationale entre environnement santé et commerce international*, la documentation Française, 2006. PP. 159-174

FAURAN B, « précaution prévention et gestion des risques dans le domaine des médicaments : la nécessité d'une application rationalisée », *Revue droit social et sanitaire*, n°6, 2010.

FENET H., GOMEZ E. et al, « Devenir des médicaments dans l'environnement », *Environnement, Risques & Santé*, Vol. 5, n° 4, Communication, Juillet-Août 2006. P 246 et s.

FILBY A., NEUPARTH T. al. « Health Impacts of Estrogens in the Environment, Considering Complex Mixture Effects », *Environ Health Perspectives*. Vol.115, n°12, December 2007. (pp.1704–1710).

FORTANE N., « Le problème public de l'antibiorésistance en élevage : essai de généalogie et caractérisation », *Questions de communication*, n° 29, 2016. PP. 49-66.

FORTINEAU O., CARNAT GAUTIER P., « Disponibilité du médicament vétérinaire : réalité, enjeux et perspectives », *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*, Tome 167, n°3, 2014.

FOUASSIER É., « La vitamine C et les plaideurs : Un feuilleton à épisodes », *Les Petites Affiches*, doctrine, 143, (pp 3-16), 18/07/2002.

FOUASSIER É., « L'influence du droit communautaire sur le droit pharmaceutique : opportunité de progrès ou facteur de déstabilisation », dans D TRUCHET., C MAURAIN (dir.), *Droit et économie pharmaceutiques*, Mélanges offerts à Monique TISSEYRE-BERRY, George VIALA et Michel DUNEAU, Edition de la santé, 2005. PP. 97-116.

GALIPON S., « La délicate appréhension juridique de la pollution des eaux de surface par les micropolluants », *BDEI*, n°31, janvier 2001.

GARRIC J., FERRARI B., « Les substances pharmaceutiques dans les milieux aquatiques. Niveaux d'exposition et effet biologique : que savons-nous ? » *Revue des sciences de l'eau / Journal of Water Science*, vol. 18, n° 3, 2005, (pp. 307-330).

GASTINEL E., « La procédure centralisée du droit communautaire d'autorisation de mise sur le marché des médicaments », *RTD eur*, Vol. 33, n° 3, 1997. (pp. 429-448).

GATEL D., « Eau potable : jusqu'à quel point ? La transition vers une culture de la gestion des risques », *Annales des Mines - Responsabilité et environnement*, n° 63, 2011/3.

GOMEZ MJ, MARTINEZ BUENO MJ, LACORTE S, FERNANDEZ-ALBA AR, AGUERA A. PILO., «Survey monitoring pharmaceutical and related compounds in a sewage treatment plant located on the Mediterranean coast», *Chemosphere*. Volume 66, Issue 6, January 2007. (pp. 993-1002).

GREEN, R.E., NEWTON, I., SHULTZ, S., CUNNIGHAM, A.A., GILBERT, M. et al. « Diclofenac poisoning as a cause of vulture population declines across the Indian subcontinent ». *Journal of Applied Ecology*, Vol. 41, Issue 5, October 2004. (pp. 793–800).

GREVECHE M-P., « L'appréciation des incertitudes scientifiques : les faibles doses », dans Billet P., DUROUSSEAU M., MARTIN G., TRINQUELLE I. (dir.), *droit de l'environnement et protection de la santé*, Harmattan, 2009.

GUILLEMER M-F., « Douleur chez l'animal, point de vue de l'agence nationale du médicament vétérinaire », *Bulletin de l'Académie vétérinaire France*, Tome 164 - N°2, 2011.

GUIRAL-TREUIL V., « Contexte réglementaire et réponse de l'industrie aux demandes du marché : l'exemple des médicaments destinés à des espèces mineures/indications mineures MUMS », *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*, tome 161, n°1, 2008. (PP. 41-48).
Article consultable sur le lien suivant : http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/47923/AVF_2008_1_41.pdf?sequence=1&isAllowed=y

HAGUENOER J-M., « Les résidus de médicaments présentent-ils un risque pour la santé publique ? », *Santé Publique*, Vol. 22, n° 3. 2010.

HANSEL S., CASTEGNARO M., SPORTOUCH M.H., DE MÉO M., MILHAVET J.C., LAGET M., DUMÉNIL G., «Chemical degradation of wastes of neoplastic agents: cyclophosphamide, ifosfamide and melphalan », *International Archives of Occupational and Environmental Health*, Vol. 69, n° 2,1997. (pp.109-114).

HARTEMANN PH., HAUTEMANIERE A., JOYEUX M., « La problématique des effluents liquides hospitaliers », *Hygiènes*, n°5, 2005.

HAURAY B., URFALINO P., « Expertise scientifique et intérêts nationaux. L'évaluation européenne des médicaments 1965-2000 », *Annales. Histoire, Sciences Sociale*, 62^e année, 2, 2007. pp. 273-298).

HERAIL E., « De l'organisation de l'expertise relative aux médicaments, retour d'expérience », *RDSS*, 2013. P. 788.

HILI P., « Substances prioritaires : la liste modifiée », *Bulletin du Droit de l'Environnement Industriel*, n°60, Actualités, gestion et police de l'eau, 2015.

HUBERT P., « Le volet recherche du 3^{ème} Plan national Santé Environnement (PNSE 3) », *Annales des Mines Responsabilité et environnement*, n° 83, 2016. PP. 29-33.

IMBS-VIALLET A-M, « Médicaments vétérinaires et sécurité de l'environnement », *bull Acad, Vét.* Tome 161, n° 1, France, 2008.

JAMES H, CLARK, SIMON W. BREEDEN AND LOUISE SUMMERTON, «Green(er) pharmacy», in KUMMERER K., Hempel M., *Green and sustainable pharmacy*, Springer, 2010.

JONES O., LESTER JN., VOULVOULIS N., «Pharmaceuticals: a threat to drinking water? », *Trends in Biotechnology*, 23, 2005.

JOSSA A., KELLER E. al., « Removal of pharmaceuticals and fragrances in biological wastewater treatment», *Water Res.*, Vol. 39, 2005. pp. 3139-3152.

KAMPA E., DWORAK T., LAASER C., AND VIDAURRE R., «European Regulation», in K. KUMMERER, M. HEMPEL (dir.), *green and sustainable pharmacy*, Springer, Verlag Berlin Heidelberg, 2010.

KEMPER N., «Veterinary antibiotics in the aquatic and terrestrial environment», *ecological indicators*, n° 8, 2008. (PP. 1-13).

KNOPP D, DENG A, LETZEL M, TAGGART M, HIMMELSBACH M, ZHU QZ. «Immunological determination of the pharmaceutical diclofenac in the environment and biological samples. Rational environmental management of agrochemicals: risk assessment, monitoring and remedial action», *ACS symposium series book*, 966, 2007. PP. 203-226.

KOSCHORRECK J., HICHMANN S., « European developments in the environmental risk assessment of pharmaceuticals », in KUMMERER K. (dir.), *Pharmaceuticals in the environment, sources, fate, effects and risks*, springer, 2008.

KÜMMERER K., «The presence of pharmaceuticals in the environment due to human use present knowledge and future challenges», *Journal of environmental management*, volume 90, June 2009. PP 2354-2366.

KUMMERER K., «Why green and sustainable pharmacy», in KUMMERER K., HEMPEL M., *Green and sustainable pharmacy*, Springer, 2010. (PP. 3-10).

LAFONT O., « L'évolution de la législation pharmaceutique des origines à la loi de Germinal an XI », dans *Revue d'histoire de la pharmacie*, 91^e année, n°339, 2003. (pp. 361-376).

LALUMERA M., CALAMARI D. et al, « Preliminary investigation on the environmental occurrence and effects of antibiotics used in aquaculture in Italy», *Chemosphere*, Volume 54, Issue 5, February 2004. pp 661–668.

LAMBERT M, VIALA G, « La vitamine C sera-t-elle -enfin- un médicament ? (Versailles, 22 janvier 1996) », *Les petites affiches*, n° 34, 18 mars 1996.

LANTRÈS O., « Les acteurs pharmaceutiques face au principe de précaution », *Les Petites affiches*, n ° 211, 21 octobre 2004.

LATTES A, « Les risques chimiques et leur gestion », *Annales des Mines - Responsabilité et environnement*, n° 57, 2010. PP. 52-58.

LAUDE A., « L'encadrement et le contrôle de la prescription hors AMM », dans A LAUDE., P PAUBEL, J PEIGNE., *Le droit des produits de santé après la loi du 29 décembre 2011*, édition de la santé, 2012. (PP. 163-180).

LAUDE A., « Le bien-être et le malade », dans TORRE- SCHAUB M (dir.), *Le bien-être et le droit*, Publication de la Sorbonne, 2016.

LEDER C., RASTOGI T., KÜMMER K., «Putting benign by design into practice-novel concepts for green and sustainable pharmacy: Designing green drug derivatives by non-targeted synthesis and screening for biodegradability», *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 2, 2015. (PP. 31-36).

LEMOYENE DE FORGES J-M., « Le droit des politiques de protection sanitaire », *Revue générale de droit médical*, numéro spécial, 2005. PP. 127-134.

LHERMIE G., RABOISSON D., KREBS S et DUPRAZ P., « Facteurs déterminants et leviers de réduction de l'usage des antibiotiques en productions animales », *Économie rurale*, n° 348, juillet-août, 2015. PP. 03-22.

LOPEZ N., DEBLONDE T., HARTEMANN Ph., « les effluents liquides hospitaliers », *Hygiène*, n° 6. 2010.

LORVELLEC S., « Qu'est-ce qu'un médicament ? » *Revue juridique de l'Ouest*, n°4, 1989. pp. 541-549.

LUPTON S., « Sécurité environnementale et sanitaire : les biens controversés », *Économie rurale*. Vol. 1, n°262, 2001. (pp. 3-18).

MAITRE M-P., EMPAIN I., « De la délicate transposition de la directive IED », *Bulletin du droit de l'environnement industriel*, n° 48, Décembre 2013.

MARTIN G J., « L'éco-organisme : nature juridique et rapports avec les acteurs de la filière », dans P THIEFFRY (dir.), *La responsabilité du producteur du fait des déchets*, Bruylant, 2013. P. 115-130.

MARTINET Y., « Actualités des boues de stations d'épuration », *Droit rural*, n° 389, dossier 4, Janvier 2011.

MASCRET C., « Le principe de libre circulation des biens appliqué au médicament à usage humain dans le cadre de la procédure d'autorisation de mise sur le marché fondée sur la reconnaissance mutuelle entre États membres », *Original Article Médecine & Droit*, Volume 2009, Issue 95, Mars–Avril 2009.

MATHARAN X., « Le droit des déchets hospitaliers », *Petites affiches*, n° 69, 10 juin 1994.

MEGERLIN F., FOUASSIER E., « Le juge européen et la notion de médicament : la subsidiarité et la civilisation en question », *études et commentaires / Chronique, Recueil Dalloz* n° 1, 8 janvier 2015.

MOLIERES V., « Vers une pharmacopée verte ! Micropolluants : la lutte s'intensifie ». *Revue Environnement & Technique*, HS, Novembre 2016. L'article a également été publié sur le site internet Actu-environnement, Publié le 28/11/2016, consultable sur le lien suivant : <http://www.actu-environnement.com/ae/dossiers/micropolluants-ue/veronique-molieres-c2ds-pharmacopee-verte.php>

MONOD A., « Marché unique et égalité d'accès au marché des médicaments », dans SYNDICAT NATIONAL DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE DE FRANCE., *Droit communautaire et médicaments*, John Libbey Eurotext, 1996. PP. 33-57.

MONTASTRUC A J-L et al., « La pharmacovigilance et l'évaluation du risque médicamenteux : intérêt, fonctionnement et méthodes », *Revue du Rhumatisme*, n° 73, 2006. P 1022.

MONTIEL A., « Les résidus de médicaments et le traitement des effluents d'hôpitaux », *Revue Environnement, Risque & Santé*, Vol.5, n°4, juillet-aout, 2006.

MORELLE A., PADIS M-O., « Médiateur : l'histoire d'une seconde défaite de la santé publique. À propos du rapport de l'Igas », *Esprit*, n° 5, mai 2011. pp. 71-79.

MOUBARECK C., BOURGEOIS N., DOUCET-POPULAIRE F., « L'utilisation des antibiotiques en pratique vétérinaire et ses risques pour la santé humaine », *Environnement, Risques & Santé*, Volume 2, numéro 2, Mars 2003. (pp. 97-104). Consulté sur le site : <http://www.jle.com>

MULLER S., « L'industrie pharmaceutique et l'État Comment garantir la santé sans nuire au commerce ? » dans *Le médicament : les dessous d'une marchandise*, LOMBA C., MICHEL H (dir.), *Savoir/Agir*, n° 16, 2011. (pp.37-42). L'article est disponible sur le lien suivant : <https://www.cairn.info/revue-savoir-agir-2011-2-page-37.htm>

NICOUD F., « Condamnation de l'État pour la mauvaise qualité des eaux bretonnes », *La Semaine Juridique Edition Générale*, II 10060, n° 15, 10 Avril 2002, (pas de numéro de page car consulté sur la base de données www.lexisnexis.com)

NORMAN, network newsletter, Issue 1, June 2006. P. 14. Le bulletin est consultable sur le lien suivant : http://www.norman-network.net/sites/default/files/files/bulletins/newsletter_norman_1.pdf

PAUBEL P., « La pharmacovigilance », dans A LAUDE., P PAUBEL, J PEIGNE., *Le droit des produits de santé après la loi du 29 décembre 2011*, édition de la santé, 2012. (PP. 181-203).

PAUBEL P., « La pharmacovigilance », dans *le droit des produits de santé après la loi du 29 décembre 2011*, Edition de santé, 2012. P. 184.

PAUBEL P., « Vigilance des produits de santé », dans A LECA, *Les catastrophes sanitaires, les études hospitalières*, 2013.

PEIGNE J., « De la loi du 4 janvier 1993 à la loi du 29 décembre 2011 : de l’affaire du sang à l’affaire Mediator », dans A LAUDE., P PAUBEL, J PEIGNE., *Le droit des produits de santé après la loi du 29 décembre 2011*, édition de la santé, 2012. (PP. 5- 30).

PEIGNE J., « La notion juridique du médicament est-elle la même en 2005 qu’en 1965 ? » dans *Droit et économie pharmaceutiques : prospective 2005 mélanges offerts à Monique Tisseyre-Berry, Georges Viala et Michel Duneau*. Edition de santé, Paris, 2005.

PEIGNOT B, « La création d'un fonds de garantie des risques liés à l'épandage agricole des boues urbaines et industrielles », *Gazette du Palais* - 18/08/2007 - n° 230 - page 4. Consulté sur la base de données LEXTENSO.FR.

PICOD F., « Protection de l’environnement et libre circulation des marchandises », Colloque D’Angers la CEDECE, la communauté européenne et l’environnement, la documentation française, Paris, 1997.

PRIEUR M., « Incertitude juridique, incertitude scientifique et protection de l’environnement », dans INSTITUT FEDERATIF ENVIRONNEMENT ET EAU, *Incertitude juridique incertitude juridique*, Les cahiers du CRIDEAU, Presses Universitaires de Limoges, 2001.

RICO A. G., BURGAT- SACAZE A. V., « Médicaments vétérinaires et sécurité alimentaire Approche toxicologique », *Revue scientifique et technique*, n° 3(4), 1984. P. 858. Document consultable sur le lien suivant : <http://www.oie.int/doc/ged/D7452.PDF>

ROIG B., « KNAPPE: Knowledge and Need Assessment on Pharmaceutical Products in Environmental Waters», *Norman Newsletter*, Issue 2, March 2007. P. 12. L’article est consultable sur le lien suivant : http://www.norman-network.net/sites/default/files/files/bulletins/newsletter_norman_2.pdf

ROIG B., GREENWOOD R., BARCELO D., « An international conference on “Pharmaceuticals in the Environment” in a frame of EU Knappe project », *Environment International*, Volume 35, Issue 5, July 2009, (PP. 763–765).

SACHER F, et al., «Pharmaceuticals in ground waters: Analytical methods and results of monitoring program in Baden-Wurttemberg, Germany», *Journal of Chromatography*, A, 2001.

SANGION A., GRAMATICA P., « PBT assessment and prioritization of contaminants of emerging concern: Pharmaceutical», *Environmental Research*, 147, 2016. pp 297-306.

SAULNIER J-P, « L’Expertise face au principe de précaution Entre incertitudes scientifiques et applications gestionnaires », *Prospective et stratégie*, n° 2-3, Vol. 1, 2012. PP. 235-242.

SCHROEDER C., WHITE D et al, « Isolation of antimicrobial-resistant Escherichia coli from retail meats purchased in Greater Washington, DC, USA », *International Journal of Food Microbiology*, Vol. 85, Issues 1–2, 15 August 2003. (pp197 – 202).

SCOTT D. HOLMBERG, «Drug-resistant Salmonella species from animals fed antimicrobics», *Infectious Diseases Newsletter*, Volume 5, Issue 4, April 1986, (pp.25–28).

SHETTLE J., « La réutilisation des eaux usées, une alternative intéressante à mener avec prudence », *Dictionnaire Permanent Environnement et nuisances – Eau*. 12/07/2012.

SIMONETTI F., « Le droit européen de l'environnement », *Pouvoirs*, n°127, 2008/4 (n° 127), (pp. 67-85).

SOROSTE A., « Actualités 2009 du droit de l'alimentation », *Revue Option Qualité*, n° 289, janvier 2010.

SOUCHON A., « Le rapport de base issu de la directive IED : changement de paradigme ou simple révolution de papier ? », *Bulletin du droit de l'environnement industriel*, n° 48, Décembre 2013.

SOULIER C et al, « Zoom sur les substances pharmaceutiques : présence, partition, devenir en station d'épuration », *Extrait numérique de Techniques Sciences Méthodes*, 106 année, n° 1/2 de 2011. (pp. 69-77).

STEICHEN P., « L'évolution du droit de l'assainissement en France : une mise aux normes sous contraintes », *Les cahiers de droit*, Vol, 51, n° 3-4, septembre-décembre 2010. (PP. 567-593).

STEICHEN P., « Le bien-être au cœur du droit à un environnement sain », dans TORRE-SCHAUB M (dir.), *Le bien-être et le droit*, Publication de la Sorbonne, 2016. PP. 41-54.

STRAUB J., «Reduction in the environmental exposure of pharmaceuticals through diagnostics, Personalised Healthcare and other approaches. A mini review and discussion paper», *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, n° 3, 2016.

STRIEVI S., NOEL V., « La genèse et les principes avancées de la directive relative aux émissions industrielles », *Bulletin du droit de l'environnement industriel*, n° 48, Décembre 2013.

STUDER P., « Substances chimiques dans l'eau potable Etablissement des concentrations maximales », *Revue gwa – Gaz, eaux, eaux usées*, n°4, Suisse, 2008. (PP. 287-295).

TABUTEAU D., « L'expert et la décision en santé publique », *Les Tribunes de la santé*, n° 27, 2/2010. (pp. 33-48).

TAILLEFER C., « Rejets médicamenteux à l'hôpital et mise en place de l'indice PBT », Actes de la journée « Responsabilité sociétale des établissements de santé et médico-sociaux », ANAP, 22/01/2015. P. 29. Consultable sur le lien suivant :http://www.anap.fr/fileadmin/user_upload/outils_et_publications/Publications/RSE/actes_RSE.pdf

TAURAN T., « La protection de l'environnement et le code de la santé publique », *Revue Environnement et développement durable*, n°4, étude 7, Avril 2010.

TERNES TA, ANDERSEN H, GILBERG D, BONERZ M. «Determination of estrogens in sludge and sediments by liquid extraction and GC/MS/MS », *Analytical Chemistry*, Vol. 74, 2002. (pp.3498-3504).

TERNES TA, BONERZ M, SCHMIDT T, «Determination of neutral pharmaceuticals in wastewaters and rivers by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry», *Journal of Chromatography A*, vol. 938, 2001. (pp.175- 185).

THIEFFRY P., « La responsabilité élargie du producteur et la concurrence », *RTD européen*, 2014.

TOGOLA A., BUDZINSKI H.,« Multi-residue analysis of pharmaceutical compounds in aqueous samples». *Journal of Chromatography A*, Vol.1177, 2008, (pp150-158).

TORRE-SCHAUB M., « Bien-être de l'homme et bien-être de l'environnement : un jeu de miroirs ? dans TORRE- SCHAUB M (dir)., *Le bien-être et le droit*, Publication de la Sorbonne, 2016. PP. 55-74.

TROUILLY P., « Directive n° 98/83/CE du 3 novembre 1998 », *Revue Environnement et développement durable*, n° 3, comm. 46 , Mars 2008, (article consulté sur la base de données www.lexisnexis.com)

TROUVIN J-H., « L'évolution de l'expertise sur le médicament », *Les Tribunes de la santé*, n° 27, 2010/2. (pp. 61-78).

URFALINO P., « L'autorisation de mise sur le marché du médicament : une décision administrative à la fois sanitaire et économique », *Revue française des affaires sociales*, n° 4, 2001.

VAN DEN BRINK H., FOUASSIER E., « Un anachronisme juridique : la notion de poids médicinal dans la définition du médicament », *Revue d'histoire de la pharmacie*, XLIX, N° 330, 2e TRIM. 2001. PP. 215-221.

VIANDIER A., VIALA G., « La vitamine C, Médicament ou aliment ? », *Gazette du Palais*, 25 aout 1987.

VILLENEUVE P., « Les institutions de santé : les perspectives d'un renouveau de l'action publique dans le secteur sanitaire », *Revue générale de droit médical*, numéro spécial, 2005. PP. 31-42.

VIRLOUVET G, « Réglementation des médicaments vétérinaires au regard de leur impact sur l'environnement », *Revue Environnement, Risques & Santé*, Vol. 5, n° 4, juillet-août 2006.

VROMMAN V., RETTIGNER C., HUYGHEBAERT A., MAGHUIN-ROGISTER G., BOSSIER P., DELBARE D., PARMENTIER K., VAN CAMP J., VERBEKE W., VINKX C., PUSSEMIER L., « L'aquaculture : production, alimentation et présence de contaminants environnementaux et de résidus de médicaments vétérinaires », *Annales de médecine vétérinaire*, n° 152, 2008. PP. 227-239.

WENNMALM, A., & GUNNARSSON, B. «Pharmaceutical management through environmental product labeling in Sweden». *Environment International*, 35, 2009. (pp 775-777).

WOLFGANG W. BUCHBERGER. «Current approaches to trace analysis of pharmaceuticals and personal care products in the environment», *Journal of Chromatography A*, Vol. 1218, 2011. pp. 603–618.

ZORITA S, MARTENSSON L, MATHIASSEN L. «Occurrence and removal of pharmaceutical in a municipal sewage treatment system in the south of Sweden». *The science of the total environment*. Vol. 407, Issue 8, 1 April 2009. (PP. 2760-2270).

2. JURISCLASSEUR, DICTIONNAIRE JURIDIQUE

Lamy de la santé, étude 438 Autorisation de Mise sur le Marché, point 438–5. (Mise à jour 04/2009).

Lamy Dehove, doctrine 276-23 Compléments alimentaires, aliments et médicaments : jurisprudence européenne. (Mise à jour 10/2014)

Lamy Droit de la santé, 438-97 Approche générale, mise à jour 04/2009.

Lamy Droit de la santé, 438-98 Procédure de reconnaissance mutuelle : existence d'une AMM nationale, mise à jour 04/2009

Lamy Droit de la santé, 438-99 Procédure décentralisée : absence d'AMM nationale préexistante, mise à jour 04/2009.

Lamy droit de la santé, Lutte contre l'iattrogénie médicamenteuse, étude 447-21.(Mise à jour 05/2013)

Lamy environnement- eaux 516-31. Stratégie relative aux substances dangereuses. (Mise à jour 12/2016).

Lamy environnement les installations classées : Installations connexes, étude 203-16. (Mise à jour 09/2009).

Lamy environnement-eau, Partie 2 L'eau et ses utilisateurs, L'eau et l'agriculture, Etude 255 Epanchage des boues issues du traitement des eaux usées urbaines Section I Problématique de l'épandage des boues Sous-section I Généralités. Mise à jour 05/2010. Consulté sur lamylne.fr

Lamy guide du responsable hygiène sécurité et environnement, étude 310-15 - Conditions de raccordement des effluents des ICPE à une station d'épuration collective. Consulté sur lamylne.fr le 12/05/2016.

Lamy logistique : les installations non-classées, étude 304-38. (Mise à jour 04/2008).

Les éditions législatives, dictionnaire environnement et nuisances, eau potable. Section 2: suivi sanitaire des eaux. (Mise à jour de juillet 2017).

THIEFFRY P., JurisClasseur Environnement et Développement durable, Fasc. 2910 : DROIT EUROPÉEN DE L'EAU du 21 Novembre 2013. Dernière mise à jour 1er Novembre 2015.

MARTIN-BIDOU P., JurisClasseur administratif, Fasc. 363 : PROTECTION DES EAUX. Date du fascicule : 11 Juin 2013 (Date de la dernière mise à jour : 26 Juin 2016).

3. COMMUNQUES DE PRESSE

ANSES, La nouvelle version de l'index des médicaments vétérinaires autorisés en France est en ligne, communiqué de presse, Maisons-Alfort, du 5 février 2015. Le communiqué de presse est disponible sur le lien suivant : <https://www.anses.fr/fr/system/files/PRES2015CPA02.pdf>

BOUGHRIET R., « Qualité des eaux : les eurodéputés ajoutent trois produits chimiques à la liste des substances prioritaires », publié sur le site : <http://www.actu-environnement.com> , publié le 29 novembre 2012.

ASEF, *Les dialogues de l'ASEF spécial « médicaments dans l'eau »*, consulté en juin 2017 sur la page officielle de l'ASEF sur le lien suivant : <http://www.asef-asso.fr/?s=r%C3%A9sidus+de+m%C3%A9dicaments>

COMMISSION EUROPEENNE, « Interdiction des antibiotiques comme facteurs de croissance dans les aliments pour animaux », communiqué de presse du 22 décembre 2005. Ce document a été consulté sur le lien suivant : http://europa.eu/rapid/press-release_IP-05-1687_fr.htm?locale=fr (consulté décembre 2013).

CASALONGA S., « Résidus de médicaments dans l'eau : vers un plan national », *Journal de l'environnement*, Politique-Société Pollution des eaux, publié le 24 novembre 2009. En savoir plus sur : <http://www.journaldelenvironnement.net/article/residus-de-medicaments-dans-l-eau-vers-un-plan-national,14155>

COMMISSION EUROPEENNE - Fiche d'information Eau Procédures d'infraction du mois d'avril: principales décisions: la Commission demande à la FRANCE d'appliquer les règles de l'Union européenne en matière de pollution chimique des eaux. Bruxelles, le 28 avril 2016. Disponible sur le lien suivant : http://europa.eu/rapid/press-release_MEMO-16-1452_fr.htm?locale=FR

COMMISSION EUROPEENNE, « Environnement et eau : proposition en vue de réduire les risques de pollution de l'eau », communiqué de presse sur le site : http://europa.eu/rapid/press-release_IP-12-88_fr.htm?locale=en , du 31 janvier 2012 .
<http://www.janusinfo.se/environnement/> consulté le 25/02/2014.

http://www.lemonde.fr/planete/article/2013/03/25/des-traces-de-pesticides-et-de-medicaments-retrouvees-dans-des-eaux-en-bouteille_1853519_3244.html

<http://www.novethic.fr/empreinte-terre/eau/isr-rse/la-pollution-de-l-eau-par-les-medicaments-n-est-pas-analysee-142002.html>

INSERM, l'expérimentation de la vente de médicaments à l'unité ne convainc pas les pharmaciens publié le 23 septembre 2015 sur ce lien: <http://presse.inserm.fr/mercredi-23-septembre-2015/20735/> consulté le 05/03/2016.

LE MONDE, Mise en place du suivi des résidus de médicaments dans l'eau, publié le 24/11/2009. En savoir plus sur http://www.lemonde.fr/planete/article/2009/11/24/mise-en-place-du-suivi-des-residus-de-medicaments-dans-l-eau_1271280_3244.html#Jd137Gc7l4bezQh0.99

MASSON V., « La vente de médicaments à l'unité : une fausse bonne idée ? », Le figaro, publié le 25/09/2015 à 06:00; disponible sur le lien suivant:<http://www.lefigaro.fr/conjoncture/2015/09/25/20002-20150925ARTFIG00011-la-vente-de-medicaments-a-l-unite-une-fausse-bonne-idee.php>

MOLIERES V., « Vers une pharmacopée verte ! Micropolluants : la lutte s'intensifie ». *Revue Environnement & Technique*, HS, Novembre 2016. P. 16. L'article a également été publié sur le site internet Actu-environnement, Publié le 28/11/2016, consultable sur le lien suivant : <http://www.actu-environnement.com/ae/dossiers/micropolluants-ue/veronique-molieres-c2ds-pharmacopee-verte.php>

PARLEMENT EUROPEEN, communiqué de presse- Environnement / Santé publique « Eaux de surface: de nouveaux produits chimiques contrôlés, trois substances pharmaceutiques sous surveillance », Séance plénière du 02-07-2013. Disponible sur le lien suivant : http://www.europarl.europa.eu/pdfs/news/expert/infopress/20130701IPR14760/20130701IPR14760_fr.pdf

REINERT M., *La pollution de l'eau par les médicaments n'est pas analysée*, Publié le 16 janvier 2014 Article disponible sur le lien suivant (consulté de 24/04/2016): <http://www.novethic.fr/empreinte-terre/eau/isr-rse/la-pollution-de-l-eau-par-les-medicaments-n-est-pas-analysee-142002.html>

SEGHIER C., « La contamination des poissons du Rhône aux PCB s'étend désormais jusqu'au delta du fleuve », publié le 27 août 2007. Consultable sur le lien suivant: http://www.actu-environnement.com/ae/news/pcb_rhone_contamination_3262.php4

YEDIKARDACHIAN C., « Résidus de médicaments : comment évaluer les risques ? », Communiqué ANSES, 13 mai 2013, publié sur la revue Option Qualité, N° 327, 1er juin 2013. (Pas de numéro de page car consulté sur la base de données : lamylane.lamy.fr). Le communiqué est également disponible sur le lien suivant : <https://www.anses.fr/fr/content/r%C3%A9sidus-de-m%C3%A9dicaments-dans-l%E2%80%99eau-1%E2%80%99anses-publie-aujourd%E2%80%99hui-une-m%C3%A9thode-g%C3%A9n%C3%A9rale-d>

IV. RAPPORTS, AVIS, ETUDES, GUIDES, PROPOSITIONS

ACADEMIE NATIONALE DE PHARMACIE, *Médicaments et Environnement*, Rapport de l'Académie Nationale de Pharmacie, Septembre 2008.

ADEM, *Médicaments données 2015*, décembre 2016.

ADEM, *Médicaments. Données 2014.Novembre, 2015* - (synthèse de 12 p) document consultable sur le lien suivant : <http://www.ademe.fr/medicaments-donnees-2014>

ADEM, *Substances "émergentes" dans les boues et composts de boues de stations d'épurations d'eaux usées collectives -Caractérisation et évaluation des risques sanitaires*, Novembre 2014. disponible sur le lien suivant : <http://www.ademe.fr/sites/default/files/assets/documents/ers-substances-emergentes-boues-step-201411.pdf>

AFSSA, *Hiérarchisation des résidus de médicaments d'intérêt pour l'analyse des ressources et des eaux traitées*, Rapport, décembre 2008.

AFSSA, *Résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine : Volet « Méthodologie générale d'évaluation de l'exposition de l'Homme aux résidus de médicaments via l'eau destinée à la consommation humaine »*, Rapport Saisine 2009-SA-0210, juin 2010. Le document est consultable sur le lien suivant : <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX-Ra-MedicamentsEauxMethodo.pdf>

AFSSA, *Résidus des médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine : Volet « Méthodologie générale d'évaluation de l'exposition de l'Homme aux résidus de médicaments via l'eau destinée à la consommation humaine »*. Rapport, 2010.

AFSSA. *Synthèse des résultats de campagnes d'analyses de résidus de médicaments dans les eaux effectués par les DRASS dans trois bassins pilotes*. 2009. Disponible sur le site de Anses: <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX-Ra-MedicamentsEauxAnalyses.pdf>

AGENCE DE L'EAU LOIRE-BRETAGNE, *Directive cadre sur l'eau Evaluation de l'état des masses d'eau*, Note pour une approche de l'état chimique des eaux de surface continentale pour le bassin Loire-Bretagne, 18/11/2016. P. 6. Le document est consultable sur le site suivant : www.eau-loire-bretagne.fr

ANSES – LABORATOIRE D'HYDROLOGIE DE NANCY, *Campagne nationale d'occurrence des résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine. -ressources en eaux brutes et eaux traitées*, édition scientifique, mars 2011. (36 pages). Disponible sur le lien suivant : <https://www.anses.fr/fr/system/files/LABO-Ra-EtudeMedicamentsEaux.pdf>

ANSES, AGENCE NATIONALE DU MEDICAMENT VETERINAIRE, ORAND J-P., LAMBERT C., LAURENTIE S., PICHARD F., CHARLES L., GUET S., LEGRAND N., BARBOT D., *Surveillance des médicaments vétérinaires en post-AMM Système français de surveillance et de pharmacovigilance des médicaments vétérinaires*, Rapport annuel 2015, Édition scientifique, Octobre 2016. Le document est consultable sur le lien suivant : <https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV-Ra-Pharmacovigilance2015.pdf> (consulté le 31 décembre 2016)

ANSES, *Compagne nationale d'occurrence des résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine*, Rapport, édition Scientifique, mars 2011.

ANSES, *Evaluation des risques sanitaires liées à la présence des résidus médicamenteux dans l'eau destinée à la consommation humaine : méthode générale et application à la carbamazépine et à la danofloxacin*. Rapport d'expertise collective, Edition scientifique, février 2013. (82 pages). p. 43. Disponible sur le lien suivant : <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX2009sa0210Ra.pdf>

ANSES, *Évaluation des risques sanitaires liés à la présence de kétoprofène ou d'ibuprofène dans les eaux destinées à la consommation humaine*, Extrait de l'avis du 17 mars 2015 de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail Saisine n° 2013-SA-0081. (34 pages). Disponible sur le lien suivant : <http://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX2013sa0081.pdf>

ANSES, *Index des Médicaments vétérinaires autorisés en France*, Dernière mise à jour le 23/02/2017. L'index RCP est disponible sur le site de l'ANSES sur le lien suivant : <http://www.ircp.anmv.anses.fr/>

ANSES, *L'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de tylosine ou de florfenicol dans les eaux destinées à la consommation humaine*. Saisine n°2013-SA-0078. (27 pages). Consultable sur le lien suivant : <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX2013sa0078.pdf>

ANSES, *La réutilisation des eaux usées traitées pour l'irrigation des cultures, l'arrosage des espaces verts par aspersion et le lavage des voiries*, édition scientifique, mars 2012.

ANSM., *Bonnes pratiques de fabrication*, Décision et annexe du 04/12/2013.

ARS PACA., DRE PACA, *Bilan du plan régional santé environnement Provence-Alpes-Côte d'Azur (PRSE PACA) 2009-2014*. Décembre 2014. (63 pages). Le document est disponible sur le lien suivant : http://www.prse-paca.fr/IMG/pdf/bilan_prse_paca_2009-2014_vdef.pdf

ASN, *Élimination des effluents et des déchets contaminés par des radionucléides produits dans les installations autorisées au titre du Code de la santé publique*, guide technique, 2012.

ASN, *Élimination des effluents et des déchets contaminés par des radionucléides produits dans les installations autorisées au titre du code de la santé publique*, Guide n° 18, janv. 2012). Disponible sur le site : <http://www.asn.fr/Informer/Actualites/Guide-de-l-ASN-n-18>

ASSEMBLE NATIONALE, *Rapport d'information sur la gestion des déchets dans le cadre des filières à responsabilité élargie des producteurs (dites « filières REP »)*, N° 1347, présenté par les députés COTTEL J-J., CHEVROLLIER G., enregistré le 10 septembre 2013. P. 46. Consultable sur le lien suivant : <http://www.assemblee-nationale.fr/14/pdf/rap-info/i1347.pdf>

ASSEMBLE NATIONALE, *Rapport d'information sur le Rhône et les PCB : une pollution au long cours*, présenté par MEUNIER PH., N°998, 25 juin 2008. Disponible sur le lien suivant : <http://www.assemblee-nationale.fr/13/rap-info/i0998.asp>

ASSEMBLE NATIONALE, *Réponse à la question N° : 84412, rubrique pharmacie et médicaments (antibiotiques- bilan- réglementation)*, Réponse publiée au JO le : 26/01/2016 page : 773. Disponible sur le lien suivant : <http://www2.assemblee-nationale.fr/questions/detail/14/QE/84412>

ASSEMBLÉE NATIONALE, *Proposition de loi N° 1306 instituant un indice mesurant la persistance, la bioaccumulation et la toxicité des résidus médicamenteux dans les eaux de surface*, Enregistré à la Présidence de l'Assemblée nationale le 24 juillet 2013 présenté par le député ABOUD E. Disponible sur le lien suivant : <http://www.assemblee-nationale.fr/14/propositions/pion1306.asp>

ASSOCIATION SANTE ENVIRONNEMENT FRANCE, *Les dialogues de l'ASEF : quand le médicament pollue notre eau*, mars 2013. (23 pages). Document disponible sur le lien suivant : <http://www.asef-asso.fr/attachments/article/1715/Les%20dialogues%20de%20l'ASEF%20BD.pdf>

BARBIER R., LUPTON S., *Jeux et enjeux autour de la réglementation des épandages, une analyse socio-économique*, Dossier de l'environnement de l'INRA n°25. (pas d'année de publication) disponible sur le lien suivant : https://www.researchgate.net/profile/Sylvie_Lupton/publication/229043714_Jeux_et_enjeux_autour_de_la_reglementation_des_epandages_une_analyse_socio-economique/links/0a85e5362831bb85f5000000.pdf

BLANCHET P., DURAND F., SIGNOLES F., *Le suivi post-autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire*, Rapport Conseil général de l'alimentation, de l'agriculture et des espaces ruraux n° 11041, Juin 2011. Le document a été consulté sur le site agriculture.gouv.fr (le 26/01/2014).

BLUM A., ALLIER D., GHESTEM J.P., LOPEZ B, MOLY F., *Compagne exceptionnelle d'analyse de substances présentes dans les eaux souterraines en 2011*. Contribution à la sélection des substances à analyser et au choix des points. BRGM/RP-59135-FR. (204 pages). Le document est consultable sur le lien suivant : http://www.onema.fr/IMG/pdf/2011_029.pdf

BORRAZ O., *L'utilisation des boues d'épuration en agriculture : les ressorts d'une controverse*, courrier de l'environnement de l'INRA, n° 41, octobre 2000

BOTTA F., DULIO V., *Résultats de l'étude prospective 2012 sur les contaminants émergents dans les eaux de surface continentales de la métropole et des DOM*. Rapport Final, DRC- 13-136939-12927A, 2014. (139 pages). Le document est disponible sur le lien suivant : <http://www.ineris.fr/centredoc/onema-2012-drc-13-136939-12927a-rapport-%C3%A9tude-prospective-esc-vf-avec-signatures-1435305513.pdf>

BOUTIN C., Héduit A., Helmer J-M., *Rapport Technologies d'épuration en vue d'une réutilisation des eaux usées traitées*, Novembre 2009.

BUCHELI M., *Gestion de substances étrangères non réglementées présentes dans l'eau potable*, Guide de l'OFSP rédigé en collaboration avec l'OFEV, Berne, le 16 janvier 2012. Le document est consultable en ligne sur le lien suivant : <https://www.blv.admin.ch/blv/fr/home/lebensmittel-und-ernaehrung/lebensmittelsicherheit/verantwortlichkeiten/sicheres-trinkwasser.html>

BUSSY A., *Pratiques de consommation et de gestion des médicaments*, projet SIPIBEL, Groupe de Recherche Rhône Alpes sur les Infrastructures et l'Eau (Graie), 2014. P.14. Consultable sur le lien suivant : <http://www.graie.org/Sipibel/publications/sipibel-rapport-etude-ISA-sociologiemedicaments-avr14.pdf>

Catherine Taillefer, utilisation de l'indice PBT dans la procédure d'AMM des médicaments. L'exemple suédois est-il transposable en France ? 2ème rencontres de la grande Motte pour une santé durable – 18 mai 2013 le diapositif est consultable sur le lien suivant : <http://www.urpsml-lr.org/wp-content/uploads/2013/05/Session-2-Mme-TAILLEFER-UTILISATION-DE-L%E2%80%99INDICE-PBT-DANS-LA-PROCEDURE-D%E2%80%99AMM.pdf>

CGDD, *Le point sur la réutilisation des eaux usées pour l'irrigation*, n° 191, juin 2014.P. 1. Document disponible sur le lien suivant : <http://www.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/LPS191.pdf>

CHIÈZE F., DAVID D., DURAND F., PIPIEN G., RENUCCI A., *Contribution à l'évaluation du 2ème Plan National Santé Environnement 2009-2013*, Rapport, juillet 2013. (340 pages). Le bilan est disponible sur le lien suivant : <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/144000002.pdf>

COMMISSION EUROPEENNE, *Document de référence sur les meilleures techniques disponibles Produits de chimie organique fine*, Août 2006. (395 pages). Disponible sur le lien suivant : http://ied.ineris.fr/sites/default/files/files/ofc_bref_0806_VF_0.pdf

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE (CVMP), *Opinion following an Article 33(4)1 referral for Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules and associated names*, EMA/214243/2009, 8 January 2010. P.1. Le rapport est disponible sur le lien suivant :http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Pharmasin_33/WC500090086.pdf

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE, *Guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products phase II*, 10 November 2004. Disponible sur le lien suivant :http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004393.pdf

CONSEIL GENERAL DE L'ENVIRONNEMENT ET DU DEVELOPPEMENT DURABLE, *Médicament et environnement*, Rapport, Novembre 2010. (118 pages).

COQUERY M., CHOUBERT J.-M., MIEGE C., *Synthèse des travaux du projet AMPERES*. 2009. (24 pages). Synthèse disponible sur le lien suivant :http://www.onema.fr/IMG/pdf/2009_B011.pdf

DARSY C., LESCURE I., PAYOT V., ROULAND G., *Effluents des établissements hospitaliers : teneur en microorganismes pathogènes, risques sanitaires, procédures particulières d'épuration et de gestion des boues*, Office International De L'eau Service National d'Information et de Documentation sur l'Eau (SNIDE), février 2002.

DIRECTION GENERALE DE LA SANTE (DGS), *Pour une bonne gestion des déchets produits par les établissements de santé et médico-sociaux Déchets issus de médicaments Déchets liquides*, guide pratique, environnement santé, mars 2016. (137 pages). Le document est disponible sur le lien suivant :[http://socialsante.gouv.fr/IMG/pdf/pour_une_bonne_gestion_des_dechets_produits_p ar les etablissements de sante et medico-sociaux.pdf](http://socialsante.gouv.fr/IMG/pdf/pour_une_bonne_gestion_des_dechets_produits_par_les_etablissements_de_sante_et_medico-sociaux.pdf)

DIRECTION GENERALE DE LA SANTE, *Guide technique des déchets d'activités de soins à risques*, 3^{ème} édition, décembre 2009.

DURUT P.-M., LESAGE A., *La réutilisation des eaux usées traitées pour l'arrosage des golfs*, Polytech Nice Sophia, février 2011.

EXECUTIVE AGENCY FOR HEALTH AND CONSUMERS, *Study on the environmental risks of medicinal products*, final report, 12 December 2013.

FEDERATION EUROPEENNE DE LA SANTE ANIMALE, *L'enregistrement des produits vétérinaires*, Dossier 12, Bruxelles, janvier 1996.

GASPAR C., VIALA G., *Résidus et temps d'attente*. L'information pharmaceutique, reliure, 1990.

GROUPE SCIENTIFIQUE DE L'OMS, *L'utilisation des eaux usées en agriculture et en aquiculture recommandations à visées sanitaires*, rapport technique n° 778 OMS, Genève, 1989. Disponible sur le lien suivant :http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_778_fre.pdf

HAUTE AUTORITE DE SANTE, *Manuel de certification des établissements de santé V 2010*, version 2014. P. 36. Consulté sur le lien suivant : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-03/manuel_v2010_janvier2014.pdf

KEIL, F. *Médicaments : Les moyens d'intervention pour réduire la pollution de l'eau : principes actifs de médicaments*, Guide pratique, Institut de recherche sociale écologique (ISOE), 2008. Consultable sur le lien suivant : http://www.start-project.de/downloads/start_Guide_Pratique.pdf

KNAPPE, *Knowledge and Need Assessment on Pharmaceutical Products in Environmental Waters*, ref. D6.6 Knappe Final Report, Contract n° 036864, 20/10/2008. (41 pages). Le projet est consultable sur le lien suivant : http://environmentalhealthcollaborative.org/images/KNAPPE_REPORT_FINAL.pdf

KONING, J., MISKA, V., RAVAZINI, A. *Water treatment options in reuse systems - Integrated concepts for reuse of upgraded wastewater*. Aquarec, 2006.

LES MINISTÈRES EN CHARGE DE L'ÉCOLOGIE, DE LA SANTÉ ET DE L'AGRICULTURE, *plan micropolluants 2016-2021 pour préserver la qualité des eaux et de la biodiversité*. (pas de date de publication). Disponible sur le lien suivant : <http://www.onema.fr/sites/default/files/pdf/plan-micropolluants-2016-2021.pdf>

LES MINISTÈRES EN CHARGE DE L'ÉCOLOGIE, DE LA SANTÉ ET DE L'AGRICULTURE, *Plan micropolluants 2016-2021 pour préserver la qualité des eaux et de la biodiversité*. (pas de date de publication). Disponible sur le lien suivant : <http://www.onema.fr/sites/default/files/pdf/plan-micropolluants-2016-2021.pdf>

MARCHAND M., TISSIER C., TIXIER C., TRONCZYNSKI J., *Les contaminants chimiques dans la Directive Cadre sur l'Eau*, Département "Polluants Chimiques" Centre Ifremer de Nantes, Septembre 2004.

MERRANT LEBRUN F., *Les rejets liquides des établissements de santé : Caractérisation à la source et impact sur l'environnement marin côtier*, Agence de l'eau Seine Normandie, janvier 2000.

MINIER C, HILL E.M, PECK M, *Contribution à l'évaluation du risque reprotoxique en estuaire de la Seine*. Rapport annuel 2003 programme Seine-Aval 2, Aout 2004. Ce rapport est disponible sur le lien suivant : http://seine-aval.crihan.fr/web/attached_file/componentId/kmelia63/attachmentId/3112/lang/fr/name/2277381888-RF-th1-10_Minier.pdf

MINISTÈRE DE L'ÉCOLOGIE, DE L'ÉNERGIE, DU DÉVELOPPEMENT DURABLE ET DE LA MER. *Plan National Santé Environnement 1*.

MINISTÈRE DE L'ÉCOLOGIE, DE L'ÉNERGIE, DU DÉVELOPPEMENT DURABLE ET DE LA MER. *Plan National Santé Environnement 2*. (2009-2013).

MINISTÈRE DE L'ÉCOLOGIE, DE L'ÉNERGIE, DU DÉVELOPPEMENT DURABLE ET DE LA MER. *Plan national des résidus médicamenteux dans l'eau (2010-2015)*. Publié le 30 mai 2011. (14 pages). Consultable sur le lien suivant : <http://social-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/les-plans-d-action-nationaux/article/plan-national-sur-les-residus-de-medicaments-dans-les-eaux-pnrm-2010-2015>

MINISTERE DE L'ÉCOLOGIE, DE L'ÉNERGIE, DU DÉVELOPPEMENT DURABLE ET DE LA MER, *Plan National Santé Environnement 3 (2015-2019)*. Le document est disponible sur le lien suivant : http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnse3_v_finale.pdf

MINISTERE DE L'ÉCOLOGIE, DU DÉVELOPPEMENT DURABLE, *Note technique du 20 janvier 2016 relative à la mise en œuvre de la liste de vigilance introduite dans la directive 2013/39/UE du Parlement européen et du Conseil du 12 août 2013 modifiant les directives 2000/60/CE et 2008/105/CE en ce qui concerne les substances prioritaires pour la politique dans le domaine de l'eau*. BO min. Écologie n° 2016/2, 10 février 2016. (10 pages). Document consultable sur le lien suivant http://www.bulletin-officiel.developpement-durable.gouv.fr/fiches/BO20162/met_20160002_0000_0014.pdf

MINISTERE DE L'ÉCOLOGIE, *Feuille de route 2015*, 04 février 2015. (35 pages). Consulté sur : http://www.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/FRTE_2015.pdf le 05/03/2016

MINISTERE DE L'ENVIRONNEMENT, DE L'ÉNERGIE ET DE LA MER, MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE SANTÉ, *Rapport de suivi pour l'année 2015 du PNSE 3*, juillet 2016. (92 pages). Le rapport est disponible sur le lien suivant : http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnse3_rapport_suivi_2015.pdf

MINISTERE DE LA SANTÉ, *Plan national de mobilisation contre le cancer 2003-2007*, publié le 24 mars 2003. (44 pages). Le plan est consultable sur le lien suivant : <http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Les-Plans-cancer-de-2003-a-2013/Le-Plan-cancer-2003-2007>

MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES, DE LA SANTÉ ET DES DROITS DES FEMMES, *Plan cancer 2014-2019*, février 2014.

MOULIN G., DEHAUMONT P., GUILLEMER M-F., MOUROT D., *Rapport sur la disponibilité du médicament vétérinaire en France*, Agence nationale du médicament vétérinaire, janvier 2004.

NORMAN, *Network newsletter*, Issue 1, June 2006. P. 14. Le bulletin est consultable sur le lien suivant : http://www.norman-network.net/sites/default/files/files/bulletins/newsletter_norman_1.pdf

OFEV SUISSE, *Micropolluants : le Conseil fédéral adopte le message sur le financement des mesures*, Communiqué, 2013. (Dernière modification 05.01.2016). Disponible sur le lien suivant : <https://www.admin.ch/gov/fr/accueil/documentation/communiques.msg-id-49455.html>

OFEV SUISSE, *Micropolluants dans les eaux usées urbaines*, Berne, 2012. P. 46. Le document est consultable sur le lien suivant : https://www.micropoll.ch/fileadmin/user_upload/Redaktion/Dokumente/01_Berichte/03_Projektierungshilfen/2012_BAFU_Micropolluants_dans_les_eaux_usees_urbaines03.pdf

OFFICE INTERNATIONALE DE L'EAU (OIEAU), *Synthèse des connaissances sur la présence de substances médicamenteuses dans les milieux aquatiques en France et dans quelques pays*. Mai 2013. (144 pages). Disponible sur le lien suivant : <http://www.documentation.oieau.fr/system/files/33473.pdf>

OMS., *Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF)*, 1997. Disponible sur le lien suivant : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/68527/1/WHO_VSQ_97.01_fre.pdf

ONEMA., INERIS, *Les substances émergentes dans l'environnement*, note de synthèse sur l'état de l'art concernant les produits pharmaceutiques, les cosmétiques et les produits d'hygiène corporelle, version C octobre 2009. (66 pages). Disponible sur le lien suivant : http://www.onema.fr/IMG/pdf/2009_019.pdf

OSPAR ACCORD, *Cut-Off Values for the Selection Criteria of the OSPAR Dynamic Selection and Prioritization Mechanism for Hazardous Substances*, Malahide (Ireland), Reference Number: 2005-9, 27 June – 1 July 2005. (Document de 3 pages)

OSPAR COMMISSION , DALLET M., *Background Document on Clotrimazole*, France, 2013. Disponible sur le lien suivant : <http://www.ospar.org/documents?v=7317>

OSPAR COMMISSION , *Deselection of Substances from the OSPAR List of Substances of Possible Concern and the OSPAR List of Chemicals for Priority Action*, (Reference number: 2004-13). C'est un document de 7pages).

OSPAR COMMISSION , *Indications relatives au rôle des évaluations des risques pour le milieu marin dans le cadre de la Stratégie OSPAR visant les substances dangereuses*, AMSTERDAM : 24-28 JUIN 2002. (Numéro de référence : 2002-19). (Document de 3 pages).

OSPAR COMMISSION , *Liste OSPAR de produits chimiques devant faire l'objet de mesures prioritaires* (mise à jour 2013). (Numéro de référence : 2004-12).

OSPAR COMMISSION , *Stratégie pour le milieu marin de l'Atlantique du Nord-est « Stratégie de la Commission OSPAR pour la protection du milieu marin de l'Atlantique du Nord-est 2010–2020 »* . (Accord OSPAR 2010-3) (31 pages).

OSPAR COMMISSION, *Bilan de santé 2010*. Consulté sur le lien suivant en date 31/12/2016 : http://qsr2010.ospar.org/fr/ch05_02.html

OSPAR COMMISSION, *Synergies in Assessment and Monitoring between OSPAR and the European Union- Analysis of synergies in assessment and monitoring of hazardous substances, eutrophication, radioactive substances and offshore industry in the North-East Atlantic*. 2005.

PETIT K., TEYSSEIRE R., *Synthèse des connaissances sur la présence de substances médicamenteuses dans les milieux aquatiques*, Rapport de l'office international de l'eau, mai 2013. Ce document est consultable sur le lien suivant : <http://www.documentation.oieau.fr/system/files/33473.pdf>

RAPPORT DE LA COMMISSION AU PARLEMENT EUROPEEN ET AU CONSEIL, *Le fonctionnement du règlement (CE) n° 470/2009 du Parlement européen et du Conseil du 6 mai 2009 établissant des procédures communautaires pour la fixation des limites de résidus des substances pharmacologiquement actives dans les aliments d'origine animale, abrogeant le règlement (CEE) n° 2377/90 et modifiant la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil et le règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil*. Bruxelles le 16.2.2015, COM (2015) 56 final. Le rapport est disponible sur le lien suivant : http://ec.europa.eu/health/files/mrl/pdf/com_2015_56_fr.pdf

REGION PACA, *Bilan Plan Régional Santé Environnement PACA, (2009-2014)*, document de 72 pages. consultable sur le lien suivant :http://www.prse-paca.fr/IMG/pdf/bilan_prse_paca_2009-2014_vdef.pdf

REGION PACA, *Plan Régional Santé Environnement 2 (2009-2013)*.

Ségoène ROYAL Ministre de l'Écologie, du Développement durable et de l'Énergie, discours d'ouverture de la 1ère conférence internationale sur les risques liés aux résidus de médicaments dans l'environnement, Cloître des Cordeliers, le jeudi 8 septembre 2016. Le discours est consultable sur le lien suivant :http://www2.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/2016-09-08_Discours_ouverture_1e_Conf-Inter-risques_residus_medicaments_ds_1_Envvt-2.pdf

SENAT, *Projet de loi de financement de 2016 (N° 150 rect. Ter)*, proposé le 9 novembre 2015. Consultable sur le lien suivant:http://www.senat.fr/amendements/2015-2016/128/Amdt_150.html

SENAT, *Proposition de directive du Parlement européen et du Conseil modifiant les directives 2000/60/CE et 2008/105/CE en ce qui concerne les substances prioritaires pour la politique dans le domaine de l'eau*, COM (2011) 876 final du 31/01/2012. Disponible sur le lien suivant :<http://www.senat.fr/ue/pac/E7069.html>

SENAT, *Risques sanitaires liés à la présence de résidus médicamenteux dans les eaux*, Réponse du Ministère du travail, de l'emploi et de la santé publiée dans le JO Sénat du 04/08/2011 - page 2063.

V. LES COLLOQUES, SEMINAIRES ET DIVERS

BACHELOT M., *Spécificité de l'évaluation des risques sanitaires liés aux résidus de médicaments dans l'eau destinée à la consommation humaine*, communication colloque Environnement et résidus de médicaments Enjeux présents et futurs : quelles réponses ? Montpellier 2014. La communication est disponible sur le lien suivant : <http://www.pole-eau.com/Communication/Actualites/Evenement/Colloque-Effervescence-sur-les-residus-de-medicaments-dans-l-environnement-telechargez-les-syntheses>

BONNOTTE D., *Prétraitement écologique Projet de l'établissement hospitalier Les lauriers Roses*, Colloque RAMAQS « La gouvernance hospitalière axée sur la performance et les acteurs » Maroc, 16 avril 2014.

DEBARGE O., *Considérations juridiques sur les procédures d'autorisation de mise sur le marché*, séminaire Eau-santé-environnement, GREDEG, Valbonne, 21 juin 2013.

STAUB P-F., *Actions du plan national des résidus médicamenteux*, communication colloque Montpellier 2014. La communication est disponible sur le lien suivant : <http://www.pole-eau.com/Communication/Actualites/Evenement/Colloque-Effervescence-sur-les-residus-de-medicaments-dans-l-environnement-telechargez-les-syntheses>

TAILLEFER C., *Rejets médicamenteux à l'hôpital et mise en place de l'indice PBT*, Actes de la journée Responsabilité sociétale des établissements de santé et médico-sociaux, ANAP, 22/01/2015. Consultable sur le lien suivant :http://www.anap.fr/fileadmin/user_upload/outils_et_publications/Publications/RSE/actes_RSE.pdf

TAILLERFER C, l'indice PCB, colloque de l'union régionale des professionnels de santé du Languedoc Roussillon, mai 2013. La présentation consultable sur vidéo sur le lien suivant : <http://www.urpsml-lr.org/2emes-rencontres-de-la-grande-motte>

VI. CONVENTIONS ET LIGNES DIRECTRICES

Convention d'Aarhus du 25 juin 1998 sur l'accès à l'information, la participation du public au processus décisionnel et l'accès à la justice en matière d'environnement, entrée en vigueur en droit Français le 6 octobre 2002 (D. n° 2002-1187, 12 sept. 2002).

CVMP- Committee for Medicinal Products for Veterinary use., *Revised guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products in support of the VICH guidelines GL6 and GL 38*, Doc. Ref. EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev. London, 23 June 2008. Le document est consultable sur le lien suivant : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004389.pdf

EMA., *European Medicines Agency policy on access to documents*, réf. Policy/0043 (EMA/110196/2006), 30 novembre 2010. (7 pages). Consultable sur le lien suivant : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/11/WC500099473.pdf

EMA/CVMP., *Guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products in support of the VICH guidelines GL6 and GL38*, EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1- Corr.1, 24 June 2016. Le guide est consultable sur le lien suivant : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004386.pdf

EMA, CHMP - Committee for Medicinal Products for Human use., *guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use*, Doc. Ref. EMEA/CHMP/SWP/4447/00 corr 2, London, 01 June 2006. (Document de 12 pages). Le guide est consultable sur le lien suivant : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500003978.pdf

EMA, CHMP - Committee for Medicinal Products for Human use., *Questions and answers on 'Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use'*, Doc. Ref. EMA/CHMP/SWP/44609/2010, 17 March 2011. (Document de 12 pages). Ce document est consultable sur le lien suivant : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/04/WC500105107.pdf

EMA, CHMP., Committee for Medicinal Products for Human use., *Concept paper on the revision of the « Guideline on the 5 environmental risk assessment of medicinal products for 6 human use »*, (EMA/CHMP/SWP/4447/00 corr 2), 28 April 2016. (Document de 4 pages). Le document est consultable sur le lien suivant : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/05/WC500205987.pdf

EMEA, VICH., *Guideline on environmental impact assessment (EIAS) for veterinary medicinal products-phase I, GL6 Ecotoxicity phase I*, VICH6-CVMP/VICH/592/98, 30 june 2000. Disponible sur le lien suivant : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004394.pdf

EMEA/CVMP., *L'approche de l'analyse des risques pour les résidus des médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale* (EMEA/CVMP/187/00Final), 2000.

EMEA/CVMP., *Note for guidance approach towards harmonization of withdrawals periods*, (EMEA/CVMP/036/95-FINAL), 1995.

EMEA/CVMP., *note for guidance for the determination of withdrawal periods for milk*, (EMEA/CVMP/473/98-FINAL) mise en application en septembre 2000.

EMEA/CVMP., *Note for guidance on the establishment of maximum residue limits for minor animal species*, ref. EMEA/CVMP/153a/97-Final est disponible sur le lien suivant : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004583.pdf

VICH, *Guideline on environmental impact assessment (EIAS) for veterinary medicinal products phase 1*. London, 30june 2000. Disponible sur le lien suivant : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004394.pdf

VICH, *Guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products phase II*, 10 November 2004. Disponible sur le lien suivant : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004393.pdf

VII. RESSOURCES INTERNET

Académie nationale de médecine : www.academie-medecine.fr

Actu-environnement : www.actu-environnement.com

ASN : www.asn.fr

Assemblée nationale : www.assemblee-nationale.fr

Commission européenne : <http://ec.europa.eu>

Environmental classified Pharmaceuticals 2014-2015, accessible en ligne : <https://noharmeurope.org/sites/default/files/documentsfiles/2633/Environmental%20classified%20pharmaceuticals%202014-2015%20booklet.pdf>

L'Express : www.lexpress.fr

L'Harmattan : www.editions-harmattan.fr

La Documentation française : www.ladocumentationfrancaise.fr

Le Figaro : www.lefigaro.fr

Légifrance : www.legifrance.gouv.fr

Législations et publications de l'UE : <http://eur-lex.europa.eu>

Ministère de l'Ecologie, du Développement durable et de l'Energie :
www.developpementdurable.gouv.fr

Ministère de la Santé : www.sante.gouv.fr

NORMAN : www.norman-network.net

ONEMA : <http://www.onema.fr>

OSPAR : <http://www.ospar.org/work-areas/hasec/chemicals/possible-concern>

Plan régional santé environnement de la région paca : <http://www.prse-paca.fr>

VIII. LES DICTIONNAIRES

Dictionnaire illustré des termes de médecine, GARNIER DELAMARE, édition Maloine, 30 édition, paris, 2009.

Dictionnaire Larousse poche, 2010.

Futura science : <http://www.futura-sciences.com>

Le lexique en ligne de l'ASN : <http://www.asn.fr/lexique>

IX. JUGEMENTS, ARRÊTS, DÉCISIONS, AVIS

❖ Arrêts de la Cour de justice des communautés européennes

C.J.C.E, 30 novembre 1983, *Van Bennekom*, affaire n° 227/ 82, Rec. 1983, P. 3883.

C.J.C.E, 21 mars 1991, *Delattre*, affaire C 369/88, Rec, 1991.p.1487 et s.

C.J.C.E, 16 avril 1991, *Upjohn C. contre Farzoo Inc. Et Jawmj Kortmann*, affaire C 112/89. P.1703. Lien vers l'arrêt : <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:61989CJ0112&from=FR#CO>

C.J.C.E, 28oct 1992, *Ter Voort*, Affaire C-219/91, Rec. 1992 page I-05485.

C.J.C.E, 9juin 2005, affaire C-211/03, C-299/03 et C-316-03 à C-318-03. (Consulté sur Dalloz.fr)

C.J.C.E, 15 novembre 2007, *Commission des Communautés européennes contre République fédérale d'Allemagne*, affaire C-319/05. Consulté sur lamylne.fr

C.J.C.E, 31 janvier 2008, *Commission des communautés européennes C/ république française*, aff. C-147-07.

C.J.C.E, 15 janv. 2009, *Hecht-Pharma GmbH c/ Staatliches Gewerbeaufsichtsamt Lüneburg*, affaire C-140/07. JO n° C 55, 7 mars, p. 2 ; RDSS 2009. 370, obs. J. Peigné; RTD eur. 2010. 129, chron. A.-L. Sibony et A. Defossez.

C.J.C.E, 06 septembre 2012, *Chemische Fabrik Kreussler & Co. GmbH / Sunstar Deutschland GmbH*. Affaire n° C-308/11. Consulté sur : Médicament par fonction, notion « d'action pharmacologique » recueil Dalloz. 2012. P.2179.

C.J.C.E, 10 juillet 2014, *Markus D. et G*, affaire C-358/13, D. 2014. 1550.

❖ Décisions et arrêts rendus par les juridictions françaises

1. Jurisprudence administrative & avis des autorités administratives indépendantes

CE, 3 mars 2004, assemblée 241151 et 241152, Lebon. La décision est consultable sur le lien suivant : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichJuriAdmin.do?oldAction=rechJuriAdmin&idTexte=CETATEXT000008176294&fastReqId=484622050&fastPos=1>

2. Jurisprudence judiciaire

A.P, 6 mars 1992, Bulletin criminel n° 102 P. 257 (société Bachelot-Tessier et autre C / SA Sogromo Carrefour et autres.

C. A Douai, 24 octobre 1989, bull crim 1989, n° 377. P. 908.

C.A d'Angers, 1^{ere} chambre civile, 30 janvier 1989, informations pharmaceutiques, 1989, P. 328.

C.A Douai 19 mars 1987, le pharmacien de France n°8, 1987, P 457.

C.A Montpellier, 8 avr. 1954, D. 1954, p. 440.

C.A Paris, 7 juillet 1982, inf. pharm. 1983. 757.

C.A Rennes, 9 mai 2003, M. Baulier c/ Synd. d'adduction d'eau du Trégor, arrêt n° 365, Commentaires par Pascal TROUILLY, Qualité de l'eau potable distribuée - Responsabilité du gestionnaire du service public d'eau potable à l'égard des usagers, revue Environnement et Développement Durable n° 8, Août 2003, comm. 77 (Pas de numéro de page car consultée sur la base de données www.lexisnexis.com).

Cass, crim, 28 mai 1968, N° 67-92. 508, D 1968.

Cass. Civ, 28 nov. 2012, n° 11-26.814, Mataillet : AJDA 2012, p. 2295

Cass. Civ. 30 mai 2006 – Dalloz. 2006. P.1705.

Cass. Crim. 31 mai 1988, good mark, n° 87-90.409 (consulté sur Dalloz.fr).

Cass. Crim., 11 janvier 2005, n° 04/82. 729.

TGI Créteil, 11° ch, correct., 30 octobre 2002, Nouv, pharm., n° 379 (juillet 2003), p. 217

TGI de Paris, 21 février 1970, documentation pharmaceutique n° 1639

TGI, Angers, 17 octobre 1986, informations pharmaceutiques, n° 302, mars 1987, p 500.

Tri. Corr. Epinal, 4 novembre 1987.

Tri. corr. Paris, 5 octobre 1985, Nouv. Pharm., mars 1986, p. 110.

Tri. Corr. Seine, le 2 janvier 1957. Dalloz. 1957, 242, note Gollety.

X. Textes & documents institutionnels

1. Publications de l'Union européenne (*eur-lex.europa.eu*)

Traité instituant la C.E.E. signé le 25 mars 1957 et entré en vigueur le 1 janvier 1958 (loi n°57/880, JORF du 04/08/1957, P 7716 ; décret n° 58/84 du 28/01/1958, JORF du 02/02/1958).

Traité de l'union européenne (traité de Maastricht) signé le 7 février 1992 modifié le 06/12/1996.

Traité d'Amsterdam signé le 2 octobre 1997 et entré en vigueur le 01 mai 1999, modifiant le traité sur l'union européenne (loi n° 99/229, JORF 25/03/1999, p 4463 ; décret n° 99/438 du 28/05/1999, JORF du 30/05/1999.

Règlement UE n° 1235/2010 du parlement européen et du conseil du 15 décembre 2010 modifiant en ce qui concerne la pharmacovigilance des médicaments à usage humain le règlement CE n° 726/2004 établissant les procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments le règlement CE n° 1394/2007 concernant les médicaments à usage thérapeutique innovante, JOUE L 348 du 31/12/2010.

Règlement (CE) n° 1907/2006 du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), instituant une agence européenne des produits chimiques, modifiant la directive 1999/45/CE et abrogeant le règlement (CEE) no 793/93 du Conseil et le règlement (CE) no 1488/94 de la Commission ainsi que la directive 76/769/CEE du Conseil et les directives 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE et 2000/21/CE de la Commission. (JO L 396 du 30.12.2006, p. 1

Règlement CE n° 540/1995 CE du 10 mars 1995 établissant les modalités de communication des présomptions d'effets indésirables inattendus sans gravité qu'ils surviennent dans la Communauté ou dans un pays tiers, concernant les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire autorisés conformément aux dispositions du règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil. JO n° L 55 du 11/ 03/ 1995.

Règlement CEE n° 2377/90 du conseil du 26 juin 1990 établissant une procédure communautaire pour la fixation des limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale. JO L 224 du 18.8.1990, p. 1. Actuellement modifié.

Règlement CE n° 726/2004 du parlement européen et du conseil du 31 mars 2004 établissant les procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments qui s'applique aux médicaments autorisés par la commission conformément à la procédure prévue par ce règlement appelée « procédures centralisée » JO L136 du 30 avril 2004.

Règlement 2309/1993/CEE du conseil du 22 juillet 1993 établissant les procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et vétérinaire et instituant une agence européenne pour l'évaluation des médicaments, JOCE L214 du 24/08/1993. Actuellement abrogé par le règlement 726/2004, JOCE L 136 du 30/04/2004.

Règlement (UE) n°37/2010 de la commission du 22 décembre 2009 relatif aux substances pharmacologiquement actives et à leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus dans les aliments d'origine animale, JOUE du 20 janvier 2010.

Règlement (UE) n° 1235/2010 du parlement européen et du conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance des médicaments à usage humain, le règlement (CE) no 726/2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, et le règlement (CE) no 1394/2007 concernant les médicaments de thérapie innovante. JOUE L 348/1 du 31.12.2010.

Règlement (UE) n° 1027/2012 du parlement européen et du conseil du 25 octobre 2012 modifiant le règlement (CE) no 726/2004 en ce qui concerne la pharmacovigilance, JOUE L 316/38 du 14.11.2012.

Règlement (CE) n°1394/2007 du parlement européen et du conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) no 726/2004. JOUE L 324/121 du 10.12.2007.

Règlement (CE) n° 726/2004 du parlement européen et du conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une agence européenne des médicaments (JOUE n° L 136, 30 avril 2004).

Règlement (CE) n° 470/2009 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 6 mai 2009 établissant des procédures communautaires pour la fixation des limites de résidus des substances pharmacologiquement actives dans les aliments d'origine animale, abrogeant le règlement (CEE) no 2377/90 du Conseil et modifiant la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil et le règlement (CE) no 726/2004 du Parlement européen et du Conseil. JOUE L 152/11 du 16/06/2009.

Règlement (CE) n° 2004/726 du parlement européen et du conseil, du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments. JOUE du 30/04/2004. L 136/1.

Règlement (CE) n° 1049/2001 du parlement européen et du conseil du 30 mai 2001 relatif à l'accès du public aux documents du Parlement européen, du Conseil et de la Commission, JOCE L 145/43 du 31/05/2001.

Directive 2001/83/CE du Parlement européen et conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, 6 novembre 2001, *JOCE* L 311 du 28/11/2001, pp. 67-128. Se référer à l'article 8 § 3, g).

Directive 1981/852/CEE du 28 septembre 1981 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments vétérinaires. *JOCE* L 317/ 16 du 06/11/1981.

Directive 2000/60/CE du parlement européen et du conseil du 23 octobre 2000 établissant un cadre pour une politique communautaire dans le domaine de l'eau, *JOCE* n°L.327 du 22 décembre 2000. Modifiée par la Directive n° 2014/101/UE du 30/10/14, *JOUE* n° 311 du 31 octobre 2014.

Directive 2010/84/UE du parlement européen et du conseil du 15 novembre 2010 modifiant en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, *JOUE* L 348 du 31/12/2010.

Directive 2010/84/UE du parlement européen et du conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. *JOUE* L 348/74 du 31.12.2010.

Directive 2004/28/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/82/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires. *JOUE* du 30/04/2004.

Directive 2004/27/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL, du 31 mars 2004, modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. *Journal officiel de l'Union européenne*, L 136/34, du 30/04/2004.

Directive 2012/26/UE du parlement européen et du conseil du 25 octobre 2012 modifiant la directive 2001/83/CE en ce qui concerne la pharmacovigilance, *JOUE* L 299/1 du 27.10.2012.

Directive 1965/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques. *JOCE* 9 févr. 1965, n° L 22, p. 369-373.

Directive 1975/319/CEE du Conseil, du 20 mai 1975, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques, *Journal officiel* n° L 147 du 09/06/1975 p. 0013 – 0022.

Directive 1975/318/CEE du Conseil, du 20 mai 1975, relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de spécialités pharmaceutiques. *Journal officiel* n° L 147 du 09/06/1975 p. 0001 – 0012

Directive n° 1976/464/CEE du 04/05/76 concernant la pollution causée par certaines substances dangereuses déversées dans le milieu aquatique de la Communauté. (*JOCE* n° L 129 du 18 mai 1976). Texte abrogé depuis le 22 décembre 2013 par [l'article 22 de la Directive n° 2000/60/CE du 23 octobre 2000](#) (*JOCE* n° L 327 du 22 décembre 2000).

Directive n° 1980/778 du 15/07/80 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine. (JOCE n° L 229 du 30 août 1980). Texte abrogé le 26 décembre 2003 par la Directive du Conseil n° 98/83/CE du 3 novembre 1998 (JOCE n° L 330 du 5 décembre 1998 et rectific. JOCE n° L 111 du 20 avril 2001).

Directive 1981/852/CEE du Conseil, du 28 septembre 1981, relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxicopharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments vétérinaires. JOCE L317 du 6 novembre 1981 page 16.

Directive 1981/851/CEE du Conseil, du 28 septembre 1981, concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux médicaments vétérinaires. JOCE L317 du 6 novembre 1981 page 1.

Directive n° 1986/278/CEE, du 12 juin 1986, relative à la protection des sols, de l'environnement et notamment lors de l'utilisation des boues d'épuration en agriculture, JOCE L 181, du 4 juillet 1986, p.6.

Directive n° 1990/313/CEE du 7 juin 1990 concernant la liberté d'accès à l'information en matière d'environnement, JOCE n° L 158 du 23 juin 1990. Actuellement abrogée par la directive de 2003 /4/CE du 28/01/2003.

Directive 1991/271/CEE du Conseil, du 21 mai 1991, relative au traitement des eaux urbaines résiduaires. JOCE n° L 135 du 30 mai 1991, page 40. Modifiée par la directive n° 2013/64/UE du Conseil du 17 décembre 2013 (JOUE n° L 353 du 28 décembre 2013).

Directive 1991/412/CEE de la Commission du 23 juillet 1991 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments vétérinaires. JO n° L 228 du 17/08/1991, p. 70.

Directive 1992/18/CEE de la Commission, du 20 mars 1992, modifiant l'annexe de la directive 81/852/CEE du Conseil relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxicopharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments vétérinaires. Journal officiel n° L 097 du 10/04/1992 p. 0001 – 0023.

Directive n° 1998/83/CE du 03/11/98 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine. (JOCE n° L 330 du 5 décembre 1998 et rectific. JOCE n° L 111 du 20 avril 2001). (Texte modifié récemment par : Directive (UE) n° 2015/1787 de la Commission du 6 octobre 2015 (JOUE n° L 260 du 7 octobre 2015))

Directive n° 2003/4/CE du 28/01/03 concernant l'accès du public à l'information en matière d'environnement et abrogeant la directive 90/313/CEE du Conseil, JOCE n° L 41 du 14 février 2003.

Directive 2003/94/CE de la commission du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain. JOUE L 262/22 du 14/10/2003.

Directive 2004/27/CE du 31 mars 2004, modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. JOUE L 136/34, du 30/04/2004.

Directive n° 2006/11/CE du 15/02/06 concernant la pollution causée par certaines substances dangereuses déversées dans le milieu aquatique de la Communauté.

Directive n° 2008/1/CE du Parlement européen et du Conseil du 15 janvier 2008 relative à la prévention et à la réduction intégrée de la pollution. JOUE n° L 24 du 29 janvier 2008.

Directive n° 2008/56/CE du 17/06/08 établissant un cadre d'action communautaire dans le domaine de la politique pour le milieu marin (directive-cadre « stratégie pour le milieu marin »). JOUE n° L 164 du 25 juin 2008.

Directive n° 2008/105/CE du 16/12/08 établissant des normes de qualité environnementale dans le domaine de l'eau, modifiant et abrogeant les directives du Conseil 82/176/CEE, 83/513/CEE, 84/156/CEE, 84/491/CEE, 86/280/CEE et modifiant la directive 2000/60/CE. JOUE n° L 348 du 24 décembre 2008.

Directive n° 2010/75/UE du 24/11/10 relative aux émissions industrielles (prévention et réduction intégrée de la pollution), JOUE n° L 334 du 17 décembre 2010. Modifiée au JOUE n° L 158 du 19 juin 2012

Directive n° 2013/39/UE du 12/08/13 modifiant les directives 2000/60/CE et 2008/105/CE en ce qui concerne les substances prioritaires pour la politique dans le domaine de l'eau. JOUE n° L 226 du 24 août 2013.

Directive 2001/83/CE du parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, JO L311 du 28 novembre 2001.

Directive 2001/82/CE du parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires (JO L 311 du 28.11.2001).

Décision n° 2455/2001/CE du parlement européen et du conseil du 20 novembre 2001 établissant la liste des substances prioritaires dans le domaine de l'eau et modifiant la directive 2000/60/CE. Journal officiel des Communautés européennes du 15.12.2001. L 331.

Décision du Conseil n° 2005/370/CE du 17 février 2005 relative à la conclusion, au nom de la Communauté européenne, de la convention sur l'accès à l'information, la participation du public au processus décisionnel et l'accès à la justice en matière d'environnement (JOUE n° L 124, 17 mai 2005).

Acte unique européen signé le 17 février 1986 et entré en vigueur le 01 juillet 1987 (loi n° 86/1275, JORF du 17/12/1986, p 15107 ; décret n° 87/990 du 04/12/1987, JORF du 10/12/1987).

Convention d'Aarhus du 25 juin 1998 sur l'accès à l'information, la participation du public au processus décisionnel et l'accès à la justice en matière d'environnement, entrée en vigueur en droit Français le 6 octobre 2002 (D. n° 2002-1187, 12 sept. 2002).

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

2. Textes & documents institutionnels nationaux

Textes & documents législatifs

Loi n° 71-1111 du 31 décembre 1971 modifiant l'article L. 511 du code de la santé publique. JO 1 Janvier 1972.

Loi du 11 septembre 1941 relative à l'exercice de la médecine. JORF du 20 septembre 1941 page 4023.

Loi n° 64-1245 du 16/12/64 relative au régime et à la répartition des eaux et à la lutte contre leur pollution. JO du 18 décembre 1964, P. 11258.

Loi n° 75-604 du 10/07/1975. JORF du 11 juillet 1975.

Loi n° 92-3 du 03/01/92 sur l'eau JO du 4 janvier 1992.

Loi n° 2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament, JORF n°49 du 27 février 2007 page 3503.

Loi n° 2009-967 du 3 août 2009 de programmation relative à la mise en œuvre du Grenelle de l'environnement (1).

Loi n° 2011-525 du 17 mai 2011 de simplification et d'amélioration de la qualité du droit, JORF n°0115 du 18 mai 2011, texte n° 1, page 8537.

Loi n° 2011/2012 du 29 décembre 2011) qui encadre l'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain.

Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. JORF n°0302 du 30 décembre 2011 page 22667.

Loi n° 2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014.

Textes & documents réglementaires :

Arrêté du 23 janvier 1997 relatif aux prescriptions générales applicables aux installations classées pour la protection de l'environnement soumises à déclaration sous la rubrique n° 2950 (Traitement et développement de surfaces photosensibles à base argentique).

Arrêté du 8 janvier 1998 fixant les prescriptions techniques applicables aux épandages de boues issues du traitement des eaux usées sur les sols agricoles, prit en application du décret n° 1997-1133 du 8 décembre 1997 relatif à l'épandage des boues issues du traitement des eaux usées.

Arrêté du 15 décembre 2009 modifiant l'arrêté du 2 février 1998 relatif aux prélèvements et à la consommation d'eau ainsi qu'aux émissions de toute nature des installations classées pour la protection de l'environnement soumises à autorisation, ainsi que les arrêtés de prescriptions générales applicables aux installations classées pour la protection de l'environnement soumises à déclaration sous les rubriques n° 1433, 2330, 2345, 2351, 2360, 2415, 2450, 2564, 2661, 2685, 2930 et 2940. JO n° 295 du 20 décembre 2009. (il a été modifié par Arrêté du 01/06/10 . JO n° 152 du 3 juillet 2010).

Arrêté du 2 février 1998 relatif aux prélèvements et à la consommation d'eau ainsi qu'aux émissions de toute nature des installations classées pour la protection de l'environnement soumises à autorisation. (JO 3 mars 1998). Modifié par l'Arrêté du 17 juin 2014.

Arrêté du 13/10/04 relatif aux prescriptions générales applicables aux installations classées soumises à déclaration sous la rubrique n° 2685 « Médicaments (fabrication et division en vue de la préparation de) à usage humain ou vétérinaire ». JO n° 262 du 10 novembre 2004 et BOMEDD n° 23 du 15 décembre 2004

Arrêté du 11 janvier 2007 relatif au programme de prélèvement et d'analyses du contrôle sanitaire pour les eaux fournies par un réseau de distribution.

Arrêté du 11 janvier 2007 relatif au programme de prélèvement et d'analyses du contrôle sanitaire pour les eaux utilisées dans une entreprise alimentaire ne provenant pas d'une distribution publique.

Arrêté du 11 janvier 2007 relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine. Mentionnées aux articles R. 1321-2, R. 1321-3, R. 1321-7 et R. 1321-38 du code de la santé publique.

Arrêté du 11 janvier 2007 relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine mentionnées aux articles R. 1321-2, R. 1321-3, R. 1321-7 et R. 1321-38 du code de la santé publique. (JO n° 31 du 6 février 2007).

Arrêté du 22 juin 2007 relatif à la collecte, au transport et au traitement des eaux usées des agglomérations d'assainissement ainsi qu'à la surveillance de leur fonctionnement et de leur efficacité, et aux dispositifs d'assainissement non collectif recevant une charge brute de pollution organique supérieure à 1,2 kg/j de DBO5. JORF n°162 du 14 juillet 2007 page 11937.

Arrêté du 21 décembre 2007 relatif aux modalités d'établissement des redevances pour pollution de l'eau et pour modernisation des réseaux de collecte. Modifié par l'arrêté du 20 mars 2015.

Arrêté du 6 mai 2008 pris pour l'application de l'article R. 5121-21 du code de la santé publique, JO 7 mai, dont les dispositions reprennent celles de l'article 11 de la directive 2001/83/ CE du 6 novembre 2001.

Arrêté du 23 juillet 2008 portant homologation de la décision n° 2008-DC-0095 de l'Autorité de sûreté nucléaire du 29 janvier 2008 fixant les règles techniques auxquelles doit satisfaire l'élimination des effluents et des déchets contaminés par les radionucléides, ou susceptibles de l'être du fait d'une activité nucléaire, prise en application des dispositions de l'article R. 1333-12 du code de la santé publique. JORF n°0179 du 2 août 2008 page 12407.

Arrêté du 4 septembre 2009 fixant la liste des rubriques de la nomenclature des installations classées pour la protection de l'environnement dont l'épandage agricole des boues d'épuration industrielles donne lieu à l'intervention du fonds de garantie des risques liés à l'épandage agricole des boues prévu à l'article L. 425-1 du code des assurances.

Arrêté du 27 juillet 2015 modifiant l'arrêté du 25 janvier 2010 relatif aux méthodes et critères d'évaluation de l'état écologique, de l'état chimique et du potentiel écologique des eaux de surface pris en application des articles R. 212-10, R. 212-11 et R. 212-18 du code de l'environnement. JORF n°0198 du 28 août 2015 page 15032

Arrêté du 7 août 2015 modifiant l'arrêté du 25 janvier 2010 établissant le programme de surveillance de l'état des eaux en application de l'article R. 212-22 du code de l'environnement. JORF n°0198 du 28 août 2015 page 15119.

Arrêté du 7 septembre 2015 modifiant l'arrêté du 8 juillet 2010 établissant la liste des substances prioritaires et fixant les modalités et délais de réduction progressive et d'élimination des déversements, écoulements, rejets directs ou indirects respectivement des substances prioritaires et des substances dangereuses visées à l'article R. 212-9 du code de l'environnement. JORF n°0225 du 29 septembre 2015 page 17346.

Arrêté du 2 août 2010 relatif à l'utilisation d'eaux issues du traitement d'épuration des eaux résiduaires urbaines pour l'irrigation de cultures ou d'espaces verts. JORF n°0201 du 31 août 2010 page 15828, texte n° 34.

Arrêté du 25 juin 2014 modifiant l'arrêté du 2 août 2010 relatif à l'utilisation d'eaux issues du traitement d'épuration des eaux résiduaires urbaines pour l'irrigation de cultures ou d'espaces verts. JORF n°0153 du 4 juillet 2014 page 11059, texte n° 29.

Arrêté du 15 septembre 2014 fixant la liste des médicaments appartenant à la classe des antibiotiques et faisant l'objet de l'expérimentation de la délivrance à l'unité par les officines de pharmacie en application de l'article 46 de la loi n° 2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014. JORF n°0214 du 16 septembre 2014 page 15164.

Arrêté du 3 octobre 2014 fixant la liste des régions participant à l'expérimentation de la délivrance à l'unité des médicaments à usage humain appartenant à la classe des antibiotiques dans des officines de pharmacie en application du décret n° 2014-1047 du 15 septembre 2014 relatif à l'expérimentation de la délivrance à l'unité de médicaments appartenant à la classe des antibiotiques et portant publication du protocole de recherche non interventionnelle de l'expérimentation. JORF n°0234 du 9 octobre 2014 page 16397.

Arrêté du 21 juillet 2015 relatif aux systèmes d'assainissement collectif et aux installations d'assainissement non collectif, à l'exception des installations d'assainissement non collectif recevant une charge brute de pollution organique inférieure ou égale à 1,2 kg/j de DBO5. JORF n°0190 du 19 août 2015 page 14457.

Arrêté du 21 juillet 2015, les performances minimales des stations de traitement des eaux usées des agglomérations devant traiter une charge brute de pollution organique supérieure ou égale à 1,2 kg/j de DBO5.

Arrêté du 5 août 2015 relatif à la procédure d'agrément et portant cahier des charges des éco-organismes de la filière des médicaments à usage humain non utilisés apportés par les ménages aux officines de pharmacie en application de l'article R. 4211-28 du code de la santé publique. JORF n° 184 du 11 août 2015.

Arrêté du 28 octobre 2015 relatif à la procédure d'approbation et portant cahier des charges des systèmes individuels de la filière des médicaments à usage humain non utilisés apportés par les ménages aux officines de pharmacie en application de l'article R. 4211-28 du code de la santé publique. JORF n°0255 du 3 novembre 2015.

Arrêté du 17 décembre 2015, JORF du 23 décembre 2015.

Décret n° 2009-841 Modifiant la nomenclature des installations classées, JO n° 158, du 10 juillet 2009, P. 11624.

Décret n° 1986-188 du 6 février 1986 modifiant la nomenclature des installations classées. JORF du 8 février 1986 page 2278.

Décret n° 1986-188 du 6 février 1986 modifiant la nomenclature des installations classées, JORF du 8 février 1986 page 2278 .

Décret n° 1997-1048 du 6 novembre 1997, JO 18 novembre, codifié à l'ancien article R. 44-1 du Code de la santé publique.

Décret n° 1997-1133 du 8 décembre 1997 relatif à l'épandage des boues issues du traitement des eaux usées Abrogé et codifié dans le Code de l'environnement avec le décret n° 2007-397 en date du 23 mars 2007.

Décret n° 1999-1220 du 28 décembre 1999 modifiant la nomenclature des installations classées pour la protection de l'environnement. JORF du 31 décembre 1999, page 20146.

Décret n°2001-1220 du 20 décembre 2001 relatif aux eaux destinées à la consommation humaine, à l'exclusion des eaux minérales naturelles. (Modifié par le décret 2003/461 et le décret 2003/462 et par le décret 2004/802 du 29 juillet 2004 (JORF du 8 août 2004).

Décret n° 2003-462 du 21 mai 2003, JORF n°122 du 27 mai 2003 page 37006.

Décret n° 2005-378 du 20 avril 2005 relatif au programme national d'action contre la pollution des milieux aquatiques par certaines substances dangereuses. JORF n°95 du 23 avril 2005, texte 41, page 7115.

Décret n° 2006-676 du 8 juin 2006, JORF n°133 du 10 juin 2006 page 8828.

Décret n° 2007-1467 du 12 octobre 2007, JORF n°240 du 16 octobre 2007, texte 1, page 17002.

Décret n° 2009-550 du 18 mai 2009 relatif à l'indemnisation des risques liés à l'épandage agricole des boues d'épuration urbaines ou industrielles, JORF n°0116 du 20 mai 2009 page 8392.

Décret n° 2009-718 du 17 juin 2009 relatif à la collecte et à la destruction des médicaments à usage humain non utilisés. JORF n°0140 du 19 juin 2009 page 10002.

Décret n° 2009-841 du 8 juillet 2009 modifiant la nomenclature des installations classées, JORF n°0158 du 10 juillet 2009 page 11624.

Décret n° 2010-1263 du 22 octobre 2010 relatif à l'élimination des déchets d'activités de soins à risques infectieux produits par les patients en auto-traitement, JORF n°0248 du 24 octobre 2010, page 19127.

Décret n° 2012-597 du 27 avril 2012 relatif à l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. JORF n°0102 du 29 avril 2012 page 7653.

Décret n° 2013-375 du 2 mai 2013 modifiant la nomenclature des installations classées pour la protection de l'environnement. JORF du 4 mai 2013.

Décret n° 2013-375 du 2 mai 2013 modifiant la nomenclature des installations classées, JORF n°0104 du 4 mai 2013 page 7667.

Décret n° 2014-1047 du 15 septembre 2014 relatif à l'expérimentation de la délivrance à l'unité de médicaments appartenant à la classe des antibiotiques.

Décret n° 2015-231 du 27 févr. 2015 relatif à la gestion des sources radioactives scellées usagées, art. 1er-I-1o et 2o, en vigueur le 1er juill. 2015.

Décret n° 2016-317 du 16 mars 2016 relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments utilisés en médecine vétérinaire contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique, JORF n°0066 du 18 mars 2016 texte n° 40

Ordonnance du 4 février 1959, JO 8 février.

Ordonnance n° 2012-7 du 5 janvier 2012 portant transposition du chapitre II de la directive 2010/75/UE du Parlement européen et du Conseil du 24 novembre 2010 relative aux émissions industrielles (prévention et réduction intégrées de la pollution). JORF n°0005 du 6 janvier 2012 page 237.

Ordonnance n°67-827 du 23 septembre 1967 portant sur l'adaptation de certaines dispositions du code de la sante publique. JORF du 28 septembre 1967 page 9553.

Circulaires

Circulaire DGS/SD 7 D/DHOS/E 4 n° 2001-323 du 9 juillet 2001 relative à la gestion des effluents et des déchets d'activités de soins contaminés par des radionucléides.

Circulaire DGS/SD1.1D/92/42 du 3 août 1992.

Circulaire DGS/SD1.D./91/51 du 22 juillet 1991 relative à « l'utilisation des eaux usées épurées pour l'irrigation des cultures et l'arrosage des espaces verts ».

Circulaire interministérielle DGS/EA4/DEB/DGPE/2016/134 du 26 avril 2016 relative à la réutilisation des eaux usées traitées pour l'irrigation de cultures ou d'espaces verts. BO Santé n°2016/6. 15 juillet.

Circulaire n° 02992 du 4 août 1980 relative à la récupération de l'argent contenu dans les films utilisés en radiologie médicale.

INDEX ALPHABETIQUE

A

Agence Nationale de Sécurité du Médicament, 50, 52, 138

AMM, 3, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 22, 48, 50, 51, 53, 54, 111, 112, 114, 116, 117, 137, 138, 139, 140, 142, 143, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 157, 158, 159, 178, 179, 185, 190, 194, 288, 291, 296, 309, 314, 317, 319

Antibiorésistance, 20, 57, 71, 78, 81, 95, 108, 134, 193, 282, 295, 304, 307

Antibiotiques, 21, 55, 62, 63, 69, 70, 71, 72, 76, 79, 92, 93, 94, 95, 96, 104, 106, 119, 120, 164, 166, 179, 182, 188, 195, 250, 301, 303, 306, 309, 310, 315, 318, 336, 338

B

Bien-être, 24, 36, 55, 59, 115, 178, 183, 291, 301

Boues, 20, 21, 63, 72, 73, 76, 100, 124, 125, 129, 215, 230, 234, 242, 244, 246, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 267, 269, 282, 286, 289, 292, 298, 303, 304, 310, 311, 314, 316, 319, 320, 332, 334, 335, 337, 349

BPF, 3, 12, 209, 210

BREF, 206

C

Connaissances scientifiques, 14, 44, 56, 107, 108, 133, 151, 159, 195, 253, 257

Convention, 53, 115, 116, 160, 167, 168, 170, 221, 231, 233, 236, 288, 333

Convention d'Arhus, 115

Cyclamed, 93, 123, 213

D

DCE, 100, 161, 162, 164, 166, 167, 261

Déchets d'activités de soins, 217, 218, 219, 221, 222, 223, 227, 228, 295, 320

Directive IED, 204, 207

Directive IPPC, 204, 205, 206, 207

Directive-cadre, 160, 161, 163, 166, 167, 168, 195, 206, 333

Dose Journalière Acceptable, 186

E

Eaux destinées à la consommation humaine, 59, 65, 66, 75, 83, 87, 90, 101, 103, 104, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 278, 285, 286, 289, 317, 318, 332, 335, 337

Effets indésirables, 17, 46, 47, 48, 52, 53, 54, 58, 60, 77, 79, 121, 134, 141, 148, 149, 151, 211, 329

Elevage, 20, 55, 56, 57, 61, 66, 70, 71, 72, 76, 80, 81, 176, 178, 179, 242, 307

EMA, 4, 12, 18, 22, 50, 97, 116, 117, 118,
144, 146, 147, 148, 150, 154, 157, 188,
189, 320, 325

EPAR, 4, 117, 118

Etablissements de soins, 68, 69, 80, 84, 89,
90, 128, 131, 197, 204, 214, 215, 216,
217, 221, 229, 232, 233, 236, 238, 240,
241, 284, 285, 289, 292

Evaluation des risques, 100, 101, 104, 108,
131, 133, 168, 171, 180, 194, 255, 276

F

Fabrication des médicaments, 8, 11, 209,
210, 241, 284, 292

I

ICPE, 4, 198, 199, 202, 204, 206, 207, 232,
233, 234, 236, 237, 243, 246, 285, 306,
314

Impact environnemental, 6, 23, 54, 93, 98,
100, 109, 110, 113, 114, 115, 118, 131,
132, 134, 136, 137, 143, 144, 145, 147,
148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 157,
158, 159, 194, 211, 288, 291, 292, 294,
296, 345, 346, 351

Incertitudes scientifique, 96

Industrie pharmaceutique, 12, 13, 52, 67,
108, 109, 113, 131, 133, 180, 197, 198,
204, 205, 208, 209, 284, 289

Information environnementale, 115, 116,
118, 131

Intérêts économiques, 7, 70, 180

L

Libre circulation des médicaments, 8, 10,
17, 305

Limites maximales de résidus, 56, 80, 176,
178, 179, 184, 187, 191, 193, 329, 330

M

Médicaments à usage humain, 11, 12, 13,
14, 16, 17, 18, 19, 21, 28, 29, 34, 47, 48,
51, 54, 55, 58, 63, 68, 70, 71, 75, 78, 79,
80, 83, 93, 98, 111, 118, 119, 121, 122,
134, 138, 139, 140, 143, 152, 153, 154,
155, 156, 157, 158, 159, 184, 192, 194,
210, 211, 212, 213, 248, 250, 276, 288,
301, 302, 303, 329, 330, 331, 332, 333,
334, 336, 337

Médicaments à usage vétérinaire, 16, 54,
56, 57, 58, 70, 78, 80, 114, 118, 134, 138,
143, 144, 152, 153, 154, 157, 181, 182,
194, 288, 292

MNU, 4, 95, 121, 122, 123, 211, 212, 213

MTD, 4, 207, 247

N

Normes, 11, 12, 16, 18, 56, 160, 162, 163,
166, 177, 200, 204, 210, 211, 220, 243,
245, 249, 261, 264, 271, 273, 284, 285,
312, 331, 332, 333

O

OSPAR, 5, 160, 167, 168, 169, 170, 171,
172, 193, 195, 288, 323, 327

P

PBT, 5, 110, 111, 112, 162, 168, 311, 312, 319, 324
PEC, 5, 110, 118, 145, 146, 147, 154, 155, 156, 168, 170
Pharmaciens, 7, 8, 25, 31, 35, 39, 52, 108, 113, 119, 120, 121, 131, 133, 212, 306, 315
Pharmacovigilance, 14, 18, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 58, 79, 117, 151, 191, 194, 310, 311, 317, 329, 330, 331
Plan micropolluants, 94, 95, 321
PNRM, 5, 24, 82, 84, 85, 86, 87, 94, 100, 106, 108, 112, 126, 132
PNSE, 5, 75, 84, 91, 92, 107, 111, 112, 308, 322
Précaution, 19, 21, 46, 47, 53, 81, 114, 144, 148, 152, 161, 279, 280, 306, 309, 311
Prétraitement, 88, 89, 128, 220, 221, 235, 240, 241, 267, 293, 295, 297, 298
Prévention, 19, 22, 46, 47, 49, 52, 59, 82, 87, 95, 134, 148, 168, 206, 207, 211, 264, 291, 306, 333, 338
PRSE, 5, 87, 89, 90, 91, 128, 135, 318

R

Rapport bénéfices/risques, 18, 19, 50
RCP, 5, 117, 141, 150, 317
Région PACA, 87, 90, 107, 128, 132, 135
Responsabilité élargie du producteur, 211
Risque collectif, 24, 46, 54, 57, 58, 79, 80, 134, 135

Risque environnemental, 4, 15, 16, 19, 22, 86, 92, 104, 110, 114, 117, 118, 143, 144, 149, 150, 153, 154, 155, 157, 158, 159, 164, 194, 291

Risques individuels, 24, 54, 58, 80, 134

S

Santé publique, 3, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 35, 36, 39, 47, 48, 50, 51, 52, 53, 55, 56, 57, 62, 69, 71, 79, 82, 87, 120, 122, 123, 132, 137, 139, 140, 141, 153, 158, 183, 185, 187, 189, 190, 192, 202, 203, 212, 213, 215, 217, 218, 219, 221, 223, 224, 225, 226, 227, 230, 231, 232, 234, 248, 249, 261, 262, 269, 273, 274, 301, 302, 304, 308, 310, 312, 318, 334, 335, 336, 337
Sécurité sanitaire, 3, 7, 8, 17, 19, 22, 51, 52, 58, 79, 101, 103, 134, 159, 179, 181, 184, 185, 189, 191, 261, 267, 268, 276, 277, 317, 334
Stations d'épuration, 20, 21, 22, 63, 64, 66, 72, 88, 96, 101, 113, 124, 125, 126, 214, 227, 232, 237, 242, 243, 244, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 253, 257, 258, 260, 263, 270, 282, 285, 286, 289, 292, 303, 310
Structures de soins, 95, 214, 215, 222, 225, 227, 229, 232, 237, 242, 284, 292
Substances dangereuses, 6, 137, 160, 161, 162, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 175, 176, 177, 193, 194, 195, 196,

206, 231, 278, 281, 288, 289, 292, 314,
323, 331, 333, 336, 337

Substances potentiellement préoccupantes,
169, 171, 175, 195, 288

T

Traité d'Amsterdam, 15

Traité de Maastricht, 15, 329

Traité de Rome, 10, 14, 15

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES.....	3
SOMMAIRE.....	6
INTRODUCTION.....	7
Première partie - La récente prise de conscience de la pollution médicamenteuse par la politique environnementale	24
Titre 1 - Le médicament, une dualité conceptuelle	24
Chapitre 1 - Le médicament, substance thérapeutique	25
Section 1 - L'ambivalence juridique de la notion du médicament.....	25
Paragraphe 1 - Un contexte juridique en évolution constante	25
Paragraphe 2 - Une notion protéiforme	34
A. Le médicament par présentation	34
1. Le médicament comme substance ou composition.....	34
2. L'exigence de la maladie humaine ou animale.....	35
3. L'exigence de la présentation	36
B. Le médicament par fonction	39
1. De l'ambiguïté de la définition par fonction.....	40
2. Le renoncement au critère scientifique	41
3. Le rebondissement de la jurisprudence vers le critère de la preuve scientifique.....	43
4. L'exigence de l'effet bénéfique comme nouveau critère.....	44
Section 2 - L'ambivalence scientifique de la notion du médicament.....	46
Paragraphe1- Le risque individuel à la consommation du médicament.....	46
A. Une gestion du risque individuel renforcée au niveau européen	47
1. Un élargissement du contexte des effets indésirables.....	48
2. Le renforcement des rôles relatifs aux autorités compétentes	48
3. Consolidation des procédures de notifications et le signalement	49
B. Le renouveau de la pharmacovigilance en France	51

1. Un contexte étendu de pharmacovigilance	52
2. La simplification des procédures de signalement	52
3. Le renforcement des pouvoirs de sanction.....	53
Paragraphe 2 - Le risque collectif lié à la dissémination du médicament	54
Conclusion du chapitre 1	58
Chapitre 2 - Le médicament, substance polluante	59
Section 1 – L'émergence de la pollution médicamenteuse	59
Paragraphe1 - La dissémination des molécules médicamenteuses dans l'environnement...	59
A. Définition et typologie des résidus médicamenteux	60
1. Les médicaments inutilisés	60
2. Les résidus de médicaments dans les excréta.....	61
B. Les milieux impactés	62
1. Présence dans les eaux de surface.....	62
2. Présence dans les eaux souterraines.....	63
3. Présence dans le milieu terrestre	63
4. Les concentrations dans l'environnement en France	64
Paragraphe 2 - Les sources potentielles de contamination par les résidus médicamenteux .	66
A. Contamination lors du processus de fabrication (industrie pharmaceutique).....	67
B. Contamination lors du processus de consommation	68
1. Les médicaments à usage humain	68
2. Les médicaments à usage vétérinaire.....	70
A. Contamination lors du processus de traitement	72
Section 2 - Les effets de la pollution médicamenteuse	74
Paragraphe1 - Impact sur l'environnement	74
Paragraphe 2 - Impact sur la santé humaine	74
A. Les risques liés à la consommation de l'eau potable	75
B. Les risques liés à la consommation des produits alimentaires.....	76

Conclusion du chapitre 2	78
Conclusion du titre 1.....	79
Titre 2 – La difficile mise en œuvre d’une gestion des risques de la pollution médicamenteuse	81
Chapitre 1 – Les pouvoirs publics face aux incertitudes scientifiques sur les résidus médicamenteux	81
Section 1 - La genèse de la récente prise de conscience.....	81
Paragraphe1 - Les prémisses inhérentes à la prise de conscience de l’existence de la pollution médicamenteuse.....	82
A. Le plan national santé environnement 1	82
B. Le plan national santé environnement 2	84
Paragraphe2 - Une prise de conscience officielle.....	84
A. L’élaboration d’un Plan National des Résidus Médicamenteux (PNRM 2011-2015)	85
B. L’intégration des préoccupations de la pollution médicamenteuse dans les plans régionaux	86
C. L’insertion des objectifs de gestion de la pollution médicamenteuse dans le PNSE 3 (2015-2019).....	91
D. La prise en compte au titre de la feuille de route sur la transition écologique (2015).....	92
E. Le plan micropolluants, une continuité des actions visant à réduire les résidus médicamenteux.....	94
Section 2 - L’incertitude des preuves scientifiques	95
Paragraphe 1 - État des lieux de l’expertise scientifique.....	96
A. Au niveau européen	96
B. Au niveau français	99
1. Les programmes de recherche visant à l’évaluation des risques environnementaux et sanitaires.....	100
2. Les programmes visant à renforcer et structurer les actions de recherche.....	103
Paragraphe 2 - L’expertise scientifique face aux incertitudes	104
Conclusion du chapitre 1	107

Chapitre 2 - Une gestion juridique des risques en gestation.....	108
Section 1- Une difficile gestion des risques avant l'utilisation du médicament.....	108
Paragraphe 1- Des mesures au niveau de l'industrie pharmaceutique	109
A. La classification environnementale des médicaments freinée par le secret industriel....	109
B. La démarche du développement des médicaments à faible impact environnemental en pleine croissance	113
C. L'absence de transparence sur les données pharmaceutiques environnementales	115
Paragraphe 2 - Des mesures au niveau des pharmaciens d'officines	119
Section2 - Une gestion des risques en amont du rejet des médicaments en développement	121
Paragraphe1 - L'encadrement prometteur de l'obligation de récupération des médicaments non utilisés.....	121
Paragraphe2 - La modernisation des stations d'épurations	124
A. Le recours aux procédés de traitements complémentaires.....	124
B. Le recours aux procédés de prétraitement extensifs (exemple du projet pilote Chaîne de vies 06 par les filtres plantés de roseaux).....	128
Conclusion du second chapitre	131
Conclusion du second titre	132
Conclusion de la première partie	134
Seconde partie- L'insuffisante appréhension juridique de l'impact environnemental généré par les résidus médicamenteux	137
Titre 1 - L'encadrement limité des produits générateurs de la pollution médicamenteuse	137
Chapitre 1- L'évaluation environnementale des médicaments par la régulation de la mise sur le marché.....	137
Section 1- Sécurité sanitaire et harmonisation des AMM	138
Paragraphe1- Une harmonisation de la procédure d'AMM	138
Paragraphe 2 - Une harmonisation du contenu de la demande AMM.....	140
A. Les renseignements administratifs	140

B.	Les informations scientifiques	142
	Section 2 - AMM, un système intégrant l'évaluation du risque environnemental	143
	Paragraphe 1 – Les médicaments à usage vétérinaire	143
A.	L'évaluation du risque environnemental pour les médicaments vétérinaires	144
1.	L'évaluation de l'exposition	145
2.	L'évaluation des effets environnementaux	147
B.	Les mesures de gestion des risques	148
1.	Le refus de l'autorisation	149
2.	Une AMM assortie de conditions et de mesures	150
3.	La suspension de l'autorisation et retrait du marché.....	151
	Paragraphe 2 – Les médicaments à usage humain	152
A.	L'évaluation environnementale, une obligation peu contraignante	152
B.	L'étude de l'impact environnemental des médicaments à usage humain.....	154
1.	L'évaluation de l'exposition environnementale des médicaments à usage humain	154
2.	L'évaluation des effets des médicaments humains sur l'environnement.....	156
C.	L'absence de garanties dans l'évaluation du risque environnemental	157
1.	Des lacunes réglementaires	157
	a. Des guidelines directives très restrictives pour l'étude de l'impact	157
	b. Absence de refus d'AMM pour impact environnemental	157
	c. Une appréciation limitée du rapport bénéfice/ risque.....	158
	d. L'absence d'incidence de l'évaluation du risque environnemental sur l'après AMM	158
2.	Des limites scientifiques	159
	Conclusion du chapitre 1	159
	Chapitre 2 - L'appréhension limitée des résidus médicamenteux par la réglementation des substances dangereuses.....	160
	Section 1 - L'appréhension limitée des résidus médicamenteux par la réglementation des substances dangereuses dans le milieu aquatique.....	160
	Paragraphe 1 - La gestion juridique des substances dangereuses dans le milieu aquatique	160

Paragraphe 2 - L'introduction de cinq substances pharmaceutiques sur la liste de vigilance au titre de la politique de surveillance de l'eau	163
Paragraphe 3 - Des médicaments sur la liste de la stratégie des substances dangereuses en milieu marin.....	167
Section 2 - La difficile gestion des résidus médicamenteux par la réglementation des substances dangereuses dans l'alimentation.....	176
Paragraphe 1 - L'évolution juridique de la gestion des résidus médicamenteux issus de l'élevage.....	176
A. L'affirmation des risques sanitaires des aliments d'origine animale.....	177
B. Une mobilisation officielle au niveau européen	178
C. Une évolution freinée par des enjeux économiques.....	180
1. Une réglementation entravant l'activité économique de l'industrie	180
2. Une réglementation créant un appauvrissement thérapeutique.....	180
D. L'assouplissement des exigences relatives aux LMR.....	181
1. Le principe d'extrapolation des LMR.....	181
2. L'accommodation réglementaire	183
Paragraphe 2 - L'impact du règlement LMR sur la santé publique et environnementale : une difficile conciliation entre l'enjeu économique et l'enjeu écologique	185
A. Une rénovation des dispositions LMR.....	185
1. Etude relative à l'évaluation de la sécurité de l'aliment	185
2. Etude de l'évaluation des résidus.....	186
B. La remise en cause sanitaire de la logique économique	189
1. La persistance de la non-disponibilité des médicaments vétérinaires.....	189
2. L'incitation à l'utilisation incontrôlée des substances actives	190
a. Le recours à la prescription des médicaments hors AMM	190
b. Le recours à la prescription en cascade	190
Conclusion du second chapitre	193
Conclusion du premier titre	194
Titre 2 - L'encadrement limité des activités génératrices de résidus médicamenteux	197

Chapitre 1 - La gestion des résidus médicamenteux par les activités relevant du secteur de la santé.....	197
Section 1 - L'insuffisance de la réglementation encadrant l'impact de l'industrie pharmaceutique.....	197
Paragraphe 1 - L'encadrement juridique insuffisant des effluents médicamenteux par l'industrie pharmaceutique	198
A. L'évolution juridique des régimes juridiques administratifs applicables à l'industrie du médicament	198
B. L'encadrement juridique des effluents de l'industrie pharmaceutique.....	204
C. L'impact du contrôle des émissions industrielles sur les rejets des industries pharmaceutiques.....	205
1. Adaptation à la directive IPPC.....	205
2. L'adaptation à la directive IED.....	207
Paragraphe 2 - La sécurité environnementale négligée dans la fabrication des médicaments	209
Paragraphe 3 - La récente responsabilité élargie des industries pharmaceutiques au regard des médicaments non-utilisés	211
Section 2 - Une gestion juridique imparfaite des rejets d'établissements de soins	214
Paragraphe 1 - Une gestion juridique lacunaire des rejets au niveau des structures interne des établissements de soins.....	215
A. La spécificité matérielle des rejets hospitaliers appelant une gestion juridique particulière	215
1. L'analyse scientifique des rejets des structures de soins	215
2. La gestion juridique des déchets d'activité de soins entre pertinence et insuffisances...	217
a. Les déchets médicamenteux sont des déchets d'activités de soins.....	217
b. Les excréta médicamenteux ne relèvent pas de la gestion des déchets d'activités de soins	222
B. L'urgente réadaptation de la gestion juridique des rejets liquides internes	223
1. Les limites de la gestion des résidus issus de la médecine nucléaire.....	223
2. Les limites de la gestion des résidus issus de la médecine oncologique	227

Paragraphe 2 - Une ambiguïté de l'encadrement juridique des effluents au niveau du milieu récepteur	228
A. Une gestion juridique ancestrale des rejets hospitaliers.....	228
B. Un régime juridique dépourvu de la qualification des rejets hospitaliers.....	229
1. La gestion juridique des branchements au réseau de traitement des eaux usées	230
2. Le statut juridique flou des effluents des établissements de soins.....	232
Paragraphe 3 - Une complexité au niveau des critères de qualification des rejets d'établissements de soins.....	233
A. Le critère de l'unicité à une ICPE	233
B. Le critère des caractéristiques de l'effluent	237
Conclusion du chapitre 1	241
Chapitre 2 - La gestion juridique des résidus médicamenteux par les activités relevant des polices administratives environnementales	242
Section 1 - Un assainissement des eaux usées inadapté aux résidus pharmaceutiques	242
Paragraphe 1 - Assainissement entre normalisation et ignorance des substances médicamenteuses	242
A. Le contexte réglementaire du traitement des eaux usées	243
1. Le traitement des eaux usées urbaines	243
2. Le traitement des eaux usées industrielles	246
B. L'inaptitude de stations d'épuration à traiter les résidus médicamenteux	247
Paragraphe 2 - L'épandage agricole des boues source d'accumulation des résidus médicamenteux dans l'environnement	250
A. Un besoin d'actualisation de la gestion juridique des risques de l'épandage agricole ...	251
B. Un fond de garanties générateur de l'amoncellement de pollution médicamenteuse.....	255
Paragraphe 3 - La réutilisation des eaux usées traitées pour l'irrigation et contamination médicamenteuse.....	260
A. Un encadrement juridique peu incitatif.....	260
B. Une pratique inquiétante pour l'agriculture	269

Section 2 : La non-appréhension juridique des résidus médicamenteux au titre de la réglementation des eaux destinées à la consommation humaines	270
Paragraphe 1 - Des résidus médicamenteux qui échappent aux prescriptions réglementaires	271
A. La potabilité, une qualité sanitaire définie par des valeurs maximales.....	271
B. Une qualité sanitaire assurée par des contrôles rigoureux	273
Paragraphe 2 - Les résidus médicamenteux, une préoccupation récente par les autorités sanitaires	275
Paragraphe 3 - Des résidus médicamenteux non-pris en compte par l'obligation de résultat	277
Conclusion du second chapitre	282
Conclusion du second titre	284
Conclusion de la seconde partie	288
Conclusion générale	291
REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE.....	299
INDEX ALPHABETIQUE	339
TABLE DES MATIERES	343

Résumé. - Cette thèse traite la gestion juridique des risques liés à la pollution médicamenteuse. Aujourd'hui les études scientifiques signalent l'émergence des résidus médicamenteux dans notre environnement. Néanmoins, des incertitudes subsistent quant aux risques réels de ces résidus sur la santé humaine et sur l'environnement. Dans ce contexte, la politique actuelle fait recours au principe de précaution pour une maîtrise de ce polluant émergent, mais ces mesures sont en pleine gestation. Fort de ce constat, ce travail se soldera par un état des lieux des outils juridiques pouvant servir la gestion des risques sur l'ensemble du cycle de vie du médicament, depuis la création de la molécule médicamenteuse jusqu'à sa pseudo-élimination par les stations d'épuration. La démonstration s'attache en particulier à retracer la récente prise de conscience de la pollution médicamenteuse par la politique environnementale. Dans un premier temps, il s'agira de mettre en exergue l'émergence d'un nouveau risque généré par le médicament et son impact sur la politique de la santé publique. Dans un second temps, il sera question d'analyser les moyens préventifs entrepris récemment par le gouvernement. Par ailleurs, l'insuffisante appréhension juridique de l'impact environnemental généré par les résidus médicamenteux sera évoquée. Il s'agira de mettre l'accès, dans un premier temps, sur les lacunes relatives à la réglementation régissant le médicament en tant que polluant. Dans un second temps, les insuffisances réglementaires pour les activités génératrices de pollution médicamenteuse seront abordées.

Abstract. - This thesis deals with the legal management of risks related to drug pollution. Nowadays, scientific studies indicate the emergence of drug residues in our environment. Nevertheless, uncertainties remain regarding the actual risks of these residues on the human health and on the environment. Given this observation, current policy makes use of the precautionary principle in order to control this emerging pollutant, but these measures are in the making. In light of the above, this work leads to a review of the legal tools that can be used to manage risks throughout the life cycle of the drug, from the its creation's molecule to its pseudo-elimination by treatment plants. More precisely, the demonstration attempts to retrace the recent awareness of drug pollution by environmental policy. In a first step, we highlight the emergence of a new risk generated by the drug and its impact on public health policy. In a second phase, we analyze the preventive measures that have been recently undertaken by the government. the lack of a legal understanding concerning the environmental impact generated by drug residues will be mentioned. First, gaps in the regulations governing the medicinal product as a pollutant are identified. Then, regulatory deficiencies for drug-generating activities are be addressed.