

Volet IV Développer des recherches et une étude sociologique

Tâche T4.1 Changement des pratiques

Livrable L3

Médicaments à usage humain et risque environnemental :  
*synthèse d'options réglementaires pour faciliter la mise en place de nouvelles mesures d'atténuation*

---

Auteur : Anne-Claire MAURICE (EHESP-INSA Lyon)

Responsables : Elodie BRELOT (GRAIE), Cyrille HARPET (EHESP) et Jean-Yves TOUSSAINT (INSA Lyon)

Septembre 2018

Avec le soutien de :



Avec la contribution de Sophie Vareilles (INSA-Lyon).

**Remerciements :**

L'équipe SHS du projet RILACT remercie l'ensemble des personnes qui ont accepté de donner de leur temps pour répondre à l'enquête.

## Résumé

Le risque environnemental relatif aux résidus de médicaments dans l'environnement est régi par le droit de l'Union européenne. Depuis plusieurs années, des travaux de l'UE ont permis d'identifier des options d'amélioration de cette réglementation. Certaines d'entre elles faciliteraient la mise en place de mesures d'atténuation supplémentaires, telles que de nouvelles conditions d'utilisation associées à l'autorisation de mise sur marché des médicaments à usage humain. Ce rapport résume ces options à partir de la littérature, complétée par l'éclairage ciblé de professionnels.

Deux options majeures, quoique ambitieuses, aideraient à l'introduction de nouvelles mesures d'atténuation :

- (a) l'intégration de l'évaluation du risque environnemental dans la balance bénéfice-risque globale d'un médicament à usage humain, qui oppose souvent les opinions industriels et non-industriels ; elle permettrait de stimuler la proposition de mesures d'atténuation et renforcer leur caractère contraignant
- (b) la création d'un système centralisé au niveau européen, quant à elle, offrirait une meilleure visibilité à ces mesures d'atténuation et leur mise en cohérence entre produits.

En parallèle, d'autres partis ont développé des outils (guide de classification du *Stockholm County Council*, projet d'*Ecopharmacostewardship*) qui sont mobilisés pour argumenter en faveur ou non du renforcement des mesures d'atténuation dans les délivrances d'autorisations de mise sur marché. Le nœud des débats sur ces mesures d'atténuation se révèle être la question du type de connaissance qui devrait déclencher leur mise en place : pour certains, le résultat de l'évaluation de risque environnemental actuelle, pour d'autres l'observation réelle dans l'environnement.

Deux textes, dont la publication a été repoussée depuis plusieurs années, participeront ou non à ouvrir la voie vers ces options réglementaires :

- la Stratégie européenne sur les médicaments dans l'environnement
- une nouvelle version des lignes directrices relatives à l'évaluation du risque environnemental des médicaments à usage humain.

## Acronymes

AESGP : *Association of European Self-Medication Industry*

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AnM : Académie nationale de médecine

ANMV : Agence nationale du médicament vétérinaire

AnP : Académie nationale de pharmacie

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

AVF : Académie vétérinaire de France

CBER : *Center for Biologics Evaluation and Research*

CDER : *Center for Drug Evaluation and Research*

CE : Commission européenne

CGEDD : Conseil général de l'environnement et du développement durable

CHMP : *Committee for medicinal products for human use*

CIRC : Centre international de recherche sur le cancer ou *International Agency for Research on Cancer* (IARC)

CITES : Convention sur le commerce international des espèces de faune et de flore sauvages menacées d'extinction

CLP (règlement) : Classification Labelling Packaging

CMDh : *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human*

CTD : *Common technical document*

CVMP : *Committee for medicinal products for veterinary use*

DCD : Directive cadre sur les déchets

DCE : Directive cadre sur l'eau

DCSMM : Directive cadre stratégie pour le milieu marin (ou MSFD : *Marine Strategy Framework Directive*)

DGS : Direction générale de la santé

EA : *Environmental Assessment*

ECHA : *European Chemicals Agency*

EFPIA : *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*

EGA : *European Generic and Biosimilar Medicines Association*

EMA : *European Medicines Agency*

EMAS (CE) : *European eco-management and audit scheme*

EPAR/PAR : *(European) Public Assessment Report*

EPHA : *European Public Health Alliance*

E-PRTR : *European Pollutant Release and Transfer Register*

EPV : Eco-pharmacovigilance

ERE : Evaluation de risques environnementaux (*Environmental Risk Assessment, ERA*)

ERWP : *Environmental Risk Assessment Working Party* (rattaché à la CVMP)

ERMP : *Environmental Risk Management Plan* (plan proposé par Astrazeneca)

FDA : *Food and Drug Administration*

FFDU : fabrication, formulation, distribution et utilisation

GMP : *Good manufacturing practices*

HMA : *Heads of Medicines Agencies*

HMP et VMP : *human medicinal product* et *veterinary medicinal product*

INERIS : Institut national de l'environnement industriel et des risques

IPIE : *Intelligent Assessment of Pharmaceuticals in the Environment*

IVL : *Swedish Environmental Research Institute*

KNAPPE (projet) : *Knowledge and need assessment on pharmaceutical product in environmental waters*

LD : lignes directrices

LIF : *Läkemedelsindustriföreningen, Swedish Research-Based Pharmaceutical Industry Association*

LPP : liste des produits et des prestations remboursables

NHIM : Centre national hospitalier d'information sur le médicament

OCDE : Organisation de coopération et de développement économiques

ONG : Organisation non gouvernementale

OSPAR (convention) : Convention pour la protection du milieu marin de l'Atlantique du Nord-Est

PEC : *Predicted Environmental Concentration*

PIE : *Pharmaceuticals in the Environment*

PNEC : *Predicted No Effect Concentration*

PRAC : *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (EMA)

PSUR : *Periodic Safety Update Report*

RE : risque environnemental

REACH : *Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction*

RMM : risk mitigation measure ; RMM est utilisé au sens large dans ce rapport pour désigner les mesures de gestion, de compensation ou de précaution associées à l'usage d'un médicament.

RMS : *Reference Member State*

RQ : *risk quotient*

SCC : *Stockholm County Council*

SGH : Système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques

SmPC : *summary of product characteristics*

TFUE : Traité sur le fonctionnement de l'Union européenne

UBA : *German Environment Agency*

UE : Union européenne

WISE : *Water Information System for Europe*

*Les acronymes plus communément utilisés en anglais ont été conservés sous cette forme.*

# Table des matières

|                                                                                                                                                                          |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Résumé .....                                                                                                                                                             | 3         |
| Acronymes .....                                                                                                                                                          | 4         |
| Introduction .....                                                                                                                                                       | 8         |
| <b>1. Augmenter les opportunités de mise en place de RMM par la révision des conditions d'application et de prise en compte de l'ERE .....</b>                           | <b>10</b> |
| <b>1.1. Renforcer l'expertise environnementale des agences d'évaluation .....</b>                                                                                        | <b>10</b> |
| <b>1.2. Appliquer l'ERE à davantage de médicaments mis sur le marché avant 2006.....</b>                                                                                 | <b>12</b> |
| 1.2.1. Manque d'évaluation avant les lignes directrices de l'ERE pour les HMPs .....                                                                                     | 12        |
| 1.2.2. Autorisations de simples justifications à l'absence d'évaluation empêchant l'évaluation des médicaments « anciens » .....                                         | 14        |
| 1.2.3. Propositions pour évaluer les produits antérieurs à la mise en place de l'ERE.....                                                                                | 14        |
| 1.2.3.1. Un rattrapage par une démarche de screening .....                                                                                                               | 14        |
| 1.2.3.2. Une évaluation via les demandes de renouvellements, extensions et de génériques .....                                                                           | 15        |
| <b>1.3. Réflexions sur les modalités d'entrée de l'ERE .....</b>                                                                                                         | <b>15</b> |
| 1.3.1. Approche par risque vs. par danger.....                                                                                                                           | 15        |
| 1.3.2. D'une évaluation par produit à une évaluation par substance active ? .....                                                                                        | 18        |
| <b>1.4. Émissions durant la fabrication.....</b>                                                                                                                         | <b>19</b> |
| <b>1.5. Inclure l'ERE dans la balance bénéfice-risques ? .....</b>                                                                                                       | <b>20</b> |
| 1.5.1. ERE et analyses bénéfices-risques pour les médicaments .....                                                                                                      | 20        |
| 1.5.2. Fréquente négligence de l'ERE dans le cas des HMPs et pistes de remédiation.....                                                                                  | 21        |
| 1.5.3. Réticences .....                                                                                                                                                  | 23        |
| 1.5.4. Modalités de l'évaluation et possibilités de refus d'AMM .....                                                                                                    | 24        |
| <b>Partie 1 - Synthèse .....</b>                                                                                                                                         | <b>26</b> |
| <b>2. Données d'ERE : disponibilité et format de présentation.....</b>                                                                                                   | <b>28</b> |
| <b>2.1. Vers un meilleur accès aux données environnementales sur les médicaments .....</b>                                                                               | <b>28</b> |
| 2.1.1. Préciser la législation pour garantir la publication des résultats de chaque étape de l'ERE .....                                                                 | 28        |
| 2.1.2. Faciliter les modalités d'accès aux données .....                                                                                                                 | 29        |
| 2.1.2.1. Difficultés d'accès .....                                                                                                                                       | 29        |
| 2.1.2.2. Mettre en place un système centralisé d'information.....                                                                                                        | 30        |
| 2.1.2.3. Dépasser les difficultés d'ordres économique et commercial au partage de données .....                                                                          | 31        |
| <b>2.2. Classification environnementale de médicaments : besoin d'une plus grande « maturité » des connaissances sur les PiE avant obligation de mise en œuvre .....</b> | <b>32</b> |
| 2.2.1. L'attente d'orientations collectives à l'échelle européenne .....                                                                                                 | 32        |
| 2.2.2. Les données manquantes et leurs conséquences .....                                                                                                                | 32        |
| 2.2.2.1. Adoption du guide du SCC sur le terrain .....                                                                                                                   | 33        |
| 2.2.2.2. Fragilité méthodologique liée à l'hétérogénéité des données sources .....                                                                                       | 33        |
| 2.2.3. Souci d'une validation plus transparente et collective.....                                                                                                       | 34        |
| 2.2.4. Risques d'extrapolations non souhaitables .....                                                                                                                   | 34        |
| 2.2.5. Limitation réglementaire .....                                                                                                                                    | 35        |
| 2.2.6. Pistes d'alternatives .....                                                                                                                                       | 35        |
| <b>Partie 2 : synthèse.....</b>                                                                                                                                          | <b>36</b> |

|                                                                                                                                |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>3. Opportunités de révision/instauration de RMM via un suivi post-autorisation.....</b>                                     | <b>37</b> |
| 3.1. Remédier à la non obligation de mise à jour des ERE.....                                                                  | 37        |
| 3.2. Introduire des mentions réciproques entre les textes réglementaires sur l'eau et ceux sur les médicaments .....           | 41        |
| 3.2.1. Mentions relatives à des API et l'ERE dans la DCE.....                                                                  | 41        |
| 3.2.2. Mention de la DCE dans les Directives sur les médicaments .....                                                         | 42        |
| 3.3. Introduire une surveillance de « points chauds » de rejet ? .....                                                         | 42        |
| Partie 3 : synthèse.....                                                                                                       | 43        |
| <b>4. Les RMM pour les médicaments à usage humain : situation actuelle et perspectives.....</b>                                | <b>44</b> |
| 4.1. Nature et portée des mesures actuelles de gestion ou de précaution .....                                                  | 44        |
| 4.1.1. Des mesures concrètes rares et limitées .....                                                                           | 44        |
| 4.1.2. Des options de mesures très limitées dans la réglementation.....                                                        | 44        |
| 4.2. Nouvelles modalités générales en faveur des RMM .....                                                                     | 45        |
| 4.2.1. Améliorer le positionnement au sein des résumés des caractéristiques techniques (RCP).....                              | 45        |
| 4.2.2. Rendre la mesure obligatoire pour tous les acteurs du médicament .....                                                  | 46        |
| 4.2.3. Enrichir la section de l'ERE par des données des autres parties du dossier d'AMM ? .....                                | 46        |
| 4.3. Nouvelles RMM envisageables .....                                                                                         | 47        |
| 4.3.1. En parallèle ou en amont de l'utilisation du médicament.....                                                            | 47        |
| 4.3.2. RMM au niveau des utilisateurs .....                                                                                    | 48        |
| 4.3.3. Inscription automatique de la substance dangereuse dans la liste des déchets dangereux .....                            | 51        |
| 4.4. Difficultés et alternatives aux RMM.....                                                                                  | 53        |
| Partie 4 : synthèse.....                                                                                                       | 55        |
| <b>Conclusion.....</b>                                                                                                         | <b>56</b> |
| <b>Bibliographie .....</b>                                                                                                     | <b>58</b> |
| <b>Pages Internet .....</b>                                                                                                    | <b>61</b> |
| <b>Annexe 1 - Résumé de la procédure d'ERE selon les lignes directrices de l'EMA pour les médicaments à usage humain. ....</b> | <b>63</b> |
| <b>Annexe 2 - Précisions sur les accès aux données environnementales sur les médicaments.....</b>                              | <b>64</b> |

## Introduction

En France, les risques environnementaux associés à la présence de certains résidus de médicaments dans l'environnement sont régis par le droit de l'Union européenne. De manière générale, pour la régulation médicament à usage humain (HMP), l'UE doit, comme les États-Unis et le Japon, adopter les lignes directrices de l'*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), chargé d'œuvrer à l'harmonisation des lois régissant ces produits. Cependant, aucune ligne commune au sujet des médicaments dans l'environnement n'a été définie à ce jour (Walter et Mitkidis, 2018) et leur évaluation de risque environnemental (ERE) demeure donc propre à la région considérée. Une homogénéisation des lignes directrices sur les évaluations de risque environnemental et à terme l'adoption d'une plus grande échelle d'application des normes (par exemple au niveau de l'Organisation mondiale de la santé) suscite un certain consensus entre industries, régulateurs et organisations non gouvernementales. A plus court terme, des pistes d'amélioration réglementaires émergent à l'échelle de l'UE.

Plusieurs travaux ont visé à améliorer la réglementation et la prévention en lien avec les risques relatifs aux médicaments dans l'environnement depuis leur introduction dans le droit de l'UE à partir des années 1990. Lors des réflexions sur les substances prioritaires dans sa réglementation sur l'eau, la Commission européenne a été sollicitée pour développer une Stratégie pour les médicaments dans l'environnement afin de mieux coordonner les efforts de gestion et de recherche<sup>1</sup>. Dans cette perspective elle<sup>2</sup> a commandité une étude auprès de la société *Bio Intelligence Service*<sup>3</sup> pour analyser les options qui permettraient de mieux prendre en compte ces contaminants (BIOIS, 2013), organisé un workshop entre experts en 2014 puis sollicité une seconde étude afin que ces options soient discutées, affinées, puis synthétisées avec leurs avantages et limites (Deloitte, 2017, en partenariat avec Milieu Ltd, l'INERIS et le Pr. Klaus Kümmerer). Enfin, la Commission européenne (CE) a lancé une consultation publique au sujet des trente options identifiées auprès des parties prenantes d'une part et du grand public<sup>4</sup> d'autre part, afin de mieux définir sa Stratégie<sup>5</sup>. La date de publication des résultats de la consultation grand public est estimée à la rentrée 2018<sup>6</sup>, tandis que celle de la Stratégie demeure incertaine<sup>7</sup>.

Certaines des pistes identifiées par ces travaux et/ou formulées par des experts consistent ou fourniraient des conditions propices à l'accroissement des possibilités de mise en place de mesures de gestion ou de précautions d'utilisation supplémentaires à destination d'utilisateurs de médicaments à usage humain (prescripteurs, patients), en cas d'ERE négatif.

Des mesures de précaution ou de sécurité relatifs aux PiE sont déjà inscrites dans le droit européen, en dépit de défis et incertitudes<sup>8</sup> persistants quant aux modalités d'évaluation des risques qu'ils peuvent poser. S'agissant des médicaments à usages humains (HMPs), les modalités de ces mesures ont été précisées au début des années 2000<sup>9</sup>, avec celles de l'ERE. Au sein de l'Agence européenne du médicament (EMA), des groupes de travail s'attellent à la révision des lignes directrices sur le sujet, une décennie après leur mise en place, en tenant compte de l'expérience et

---

<sup>1</sup> Art. 8c dir. 2008/105/CE, amendée par la dir. 2013/39/EU ; cette stratégie devrait par la même occasion répondre aux objectifs de développement durable définis par les Nations-Unis. CE, 2017. Feuille de route. *Strategic approach to pharmaceuticals in the environment*.

<sup>2</sup> Via son Agence exécutive pour les consommateurs, la santé, l'agriculture et l'alimentation.

<sup>3</sup> Aujourd'hui intégrée à l'agence Deloitte.

<sup>4</sup> Nov. 17 à fév. 18.

<sup>5</sup> Site de la Commission européenne. Consultation publique sur les produits pharmaceutiques dans l'environnement. [https://ec.europa.eu/info/consultations/public-consultation-pharmaceuticals-environment\\_fr#about-this-consultation](https://ec.europa.eu/info/consultations/public-consultation-pharmaceuticals-environment_fr#about-this-consultation)

<sup>6</sup> Helen Clayton, Commission européenne, Romain Journal, Sanofi ; consultations pour cette synthèse.

<sup>7</sup> Helen Clayton, Commission européenne, consultation pour cette synthèse.

<sup>8</sup> Parmi lesquels la prise en compte de l'exposition chronique à faible dose sur le long terme et à des mélanges de substances.

<sup>9</sup> Directive CE/83/2001 et LD (EMA, 2006).



des données scientifiques acquises entretemps. L'EMA<sup>10</sup> a lancé une consultation<sup>11</sup> sur les aspects prévus à la discussion, dont le dernier aspect concerne les mesures d'atténuation (*Risk mitigation measures*) et de surveillance des éventuels impacts sur l'environnement envisageables. Une nouvelle version des lignes devrait être publiée pour consultation début 2019<sup>12</sup>.

Le présent document synthétise les options réglementaires offrant potentiellement des conditions propices à l'élargissement des possibilités d'adoption de mesures de gestion particulières ou conditions d'utilisation d'un HMP (rassemblées dans ce rapport sous l'expression *Risk mitigation measure*, RMM), principalement à partir des résultats des études commanditées par la CE et ses consultations<sup>13</sup> ainsi que de consultations ciblées d'experts d'organismes publiques ou privés<sup>14,15,16</sup>.

Dans un premier temps sont présentées les restrictions à l'application de l'ERE pour les médicaments à usage humain (HMPs) puis à sa portée et donc à l'imposition de mesures d'atténuation (RMM) conditionnant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un HMP, et les options pour réduire ces restrictions ; puis les contraintes et potentialités d'accès aux données sur les risques environnementaux des médicaments dans l'environnement ; dans un troisième temps, les opportunités de suivi post-autorisation qui pourraient augmenter les opportunités de décision de RMM ; et enfin, les RMM actuelles pour les HMPs, et des pistes de nouvelles RMM.

---

<sup>10</sup> Via le *Safety Working group* du CHMP, chargé de fournir des recommandations au CHMP sur les aspects non cliniques.

<sup>11</sup> Consultation de six mois autour de la publication d'un *Concept Paper* (EMA, 2016).

<sup>12</sup> R. Whomsley, *com. pers.* La Stratégie devrait avoir une influence sur ces LD, selon leur ordre de publication mais aussi parce que la rédaction de la Stratégie a contribué à attirer l'attention sur le thème des PiE (d'après les consultations pour cette synthèse).

<sup>13</sup> Rapport de BIOIS en 2013 et Deloitte (compagnie ayant intégré BIOIS) en 2017.

<sup>14</sup> Il n'est pas traité des cas spécifiques tels que les médicaments pédiatriques ou orphelins (BIOIS, 2013).

<sup>15</sup> Il n'est ici pas traité dans le détail des modalités scientifiques et techniques d'évaluation du risque environnemental (tests écotoxicologiques, choix des seuils, prise en compte des effets combinés, voies d'expositions, prise en compte précoce des principaux métabolites, critères pour une identification spécifique des perturbateurs endocriniens tel que pour les pesticides et biocides – voir à ce par sujet exemple Deloitte, 2017). Enfin, le médicament vétérinaire n'est ici abordé qu'à titre de comparaison avec les HMPs.

<sup>16</sup> BIOIS rappelle que ces solutions devront être soumises dans le futur à une évaluation détaillée (BIOIS, *op. cit.*).

# 1. Augmenter les opportunités de mise en place de RMM par la révision des conditions d'application et de prise en compte de l'ERE

Réfléchir à la mise en place de mesures d'atténuation nécessite de prendre en compte le format actuel de l'évaluation de risque environnemental (ERE) dans lesquelles elles sont proposées. En France, en 2010, une étude sur la régulation du médicament vis-à-vis du risque environnemental (RE), initiée par autosaisine du Conseil général de l'environnement et du développement durable<sup>17</sup> regrettait l'absence de connaissances disponibles sur les éventuels RE, tant auprès des agences publiques que des entreprises, pour les médicaments les plus consommés, ou encore ceux classés cancérogènes avérés par l'IARC, déplorant une réglementation « *exonèr[ant] la plupart des médicaments de l'obligation de connaître leur impact environnemental* » (Bouvier et al., 2010).<sup>18</sup> En 2018, l'indisponibilité de nombreuses données reste critiquée<sup>19</sup>.

Ces constats s'expliquent par l'existence de catégories d'exclusion et carences dans le droit de l'UE limitant à ce jour le champ d'application et la portée de l'évaluation de risque environnemental. Le constat est similaire voire plus fort encore pour les États-Unis également dotés de nombreuses catégories d'exclusion (Walter et Mitkidis, *op. cit.*).

Cette partie résume les conditions d'application de l'ERE : procédures dans lesquelles elle s'insère, puis modalités réglementaires à l'origine de son absence pour certains médicaments et donc la limitation des possibilités d'application de mesures d'atténuation, et enfin les perspectives pour les surmonter.

## 1.1. Renforcer l'expertise environnementale des agences d'évaluation

Dans l'UE, une l'évaluation de risque environnemental (ERE) est aujourd'hui requise pour les nouveaux médicaments demandant une autorisation de mise sur le marché (AMM) quelle que soit la procédure choisie : communautaire – c'est-à-dire *centralisée*, de *reconnaissance mutuelle* ou *décentralisée* (majorité à elles deux) – ou *nationale*<sup>20</sup> (plus rare) ; voir fig. 1<sup>21</sup>.

Pour les médicaments à usage humain (HMPs), l'implication des experts en risque environnemental (RE) est cependant potentiellement limitée dans toutes les procédures, en particulier du fait de leur absence de statut, ce qui peut limiter l'évaluation des ERE et donc éventuelles mesures d'atténuation (RMM).

Dans l'agence européenne du médicament (EMA), le *Committee for medicinal products for human use* (CHMP), impliqué dans les délivrances d'AMM (voir Figure 1) est dépourvu à la fois en son sein de membre expert en risque environnemental<sup>22</sup>, mais aussi d'un groupe de travail spécialisé pour l'appuyer, à l'inverse de la situation pour les VMP

---

<sup>17</sup> donnant lieu à des recommandations pour le ministère en charge de l'environnement.

<sup>18</sup> Plus récemment, au sujet des VMP, Klasen (2017) suggérait une carence de données pour env. 50% des substances actives pertinentes.

<sup>19</sup> Voir par ex. Casellas et Lévi (2018).

<sup>20</sup> EMA, *Human Medicines Evaluation Division*, 4 mai 2018. *European Medicines Agency pre-authorisation procedural advice for users of the centralised procedure*.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2009/10/WC500004069.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004069.pdf), consulté le 15 mai 18.

<sup>21</sup> L'ANSM précise que dès lors que des critères de qualité de sécurité et d'efficacité sont harmonisés au niveau de l'UE, ils doivent être pris en compte dans toutes les procédures (ANSM, 2014).

<sup>22</sup> Outre les représentants des États (EM, Islande et Norvège), des experts cooptés, dans une limite de cinq peuvent être choisis parmi les experts nommés par les EM ou l'EMA, selon la directive 2001/83/CE (art. 16h (2)) et la réglementation CE 726/2004 (art. 61 (2)) (EMA, 2016b). Site de l'EMA, Liste d'experts européens :

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/landing/experts.jsp&mid=WC0b01ac058043244a](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/landing/experts.jsp&mid=WC0b01ac058043244a), consulté le 28 août 18.

qui disposent d'un *Environmental Risk Assessment Working Party* (ERAWP)<sup>23</sup>. Pour les HMPs l'engagement des experts en risque environnemental est donc *ad hoc* et semble-t-il, « *si le budget le permet* » (Clayton, 2014). S. Walter et K. Mitkidis (2018) soulignent en sus que le *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC, EMA), qui assure l'évaluation et la surveillance de « *tous les aspects de la gestion du risque* »<sup>24</sup> des HMPs, doit comprendre des membres avec un large spectre d'intérêts, mais qu'en dernière instance ces derniers sont sélectionnés sur la base de leur expertise en pharmacovigilance et dans l'évaluation des risques classiques sur les humains, et le CHMP ne demande pas d'expertise dans le domaine des risques environnementaux, ni dans les différentes étapes du cycle du médicament.

Pour les procédures autres que centralisée, l'ERE peut être évaluée par des organismes différents selon l'État membre (EM), en fonction de la présence ou non d'experts en risque environnemental dans son agence en charge du médicament. BIOIS (2013) souligne que cette hétérogénéité pose potentiellement plusieurs limites à la bonne évaluation des risques environnementaux, à laquelle on peut ajouter la prise de mesures d'atténuation appropriées :

- Elle impacte potentiellement **toutes les procédures y compris celle centralisée** car dans cette situation rapporteur et co-rapporteur peuvent s'appuyer sur des experts nationaux.
- Pour les **procédures décentralisées et de reconnaissance mutuelle** : cette hétérogénéité permettrait potentiellement une forme de « *shopping* » pour les demandeurs d'AMM, lesquels peuvent lancer plusieurs procédures parallèles pour un même produit, et choisir potentiellement pour l'autorisation un EM moins exigeant. Si la pratique est réelle, elle est particulièrement problématique car susceptible de conduire à une réduction de la fréquence des RMMs.
- En cas d'AMM déjà délivrée dans un EM sans expert écotoxicologue, ce même EM peut être conduit à agir en État membre référent (RMS) en **procédure de reconnaissance mutuelle** sans cette compétence.
- Il semble peu probable qu'un EM sans compétence en RE se voit confier un rôle de RMS sur une nouvelle molécule, mais dans le même temps la rémunération des États membres pour agir en RMS tant en **procédure de reconnaissance mutuelle** que **décentralisée** peut les pousser à accepter ce rôle malgré cette carence.

Enfin, s'agissant de la **procédure décentralisée**, certains états tendraient à se fier au rapport du RMS sans réserve, ce qui diminue les chances que le dossier passe entre les mains d'un expert écotoxicologue, et là encore que d'éventuelles mesures d'atténuation soient considérées.

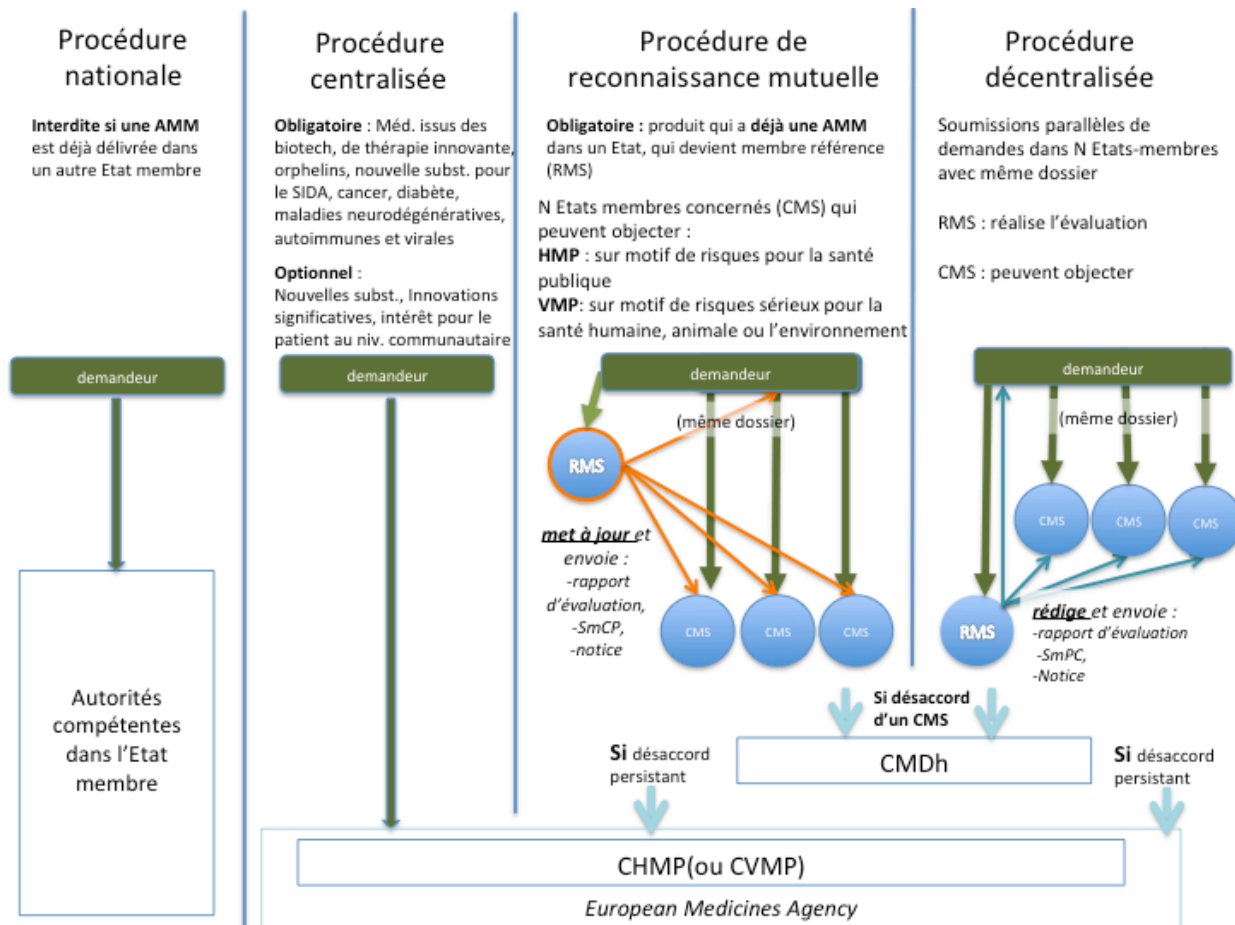
Le rapport Deloitte (2017) propose des pistes<sup>25</sup> afin de renforcer cette expertise environnementale, notamment par la nomination d'experts dans les agences européennes et nationales, et la prise d'exemple sur le fonctionnement de l'expertise dans le cadre de la réglementation REACH.

---

<sup>23</sup> Les groupes de travail du CHMP sont établis au début de chaque mandat ; Régulation (CE) 726/2004, [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg\\_2004\\_726/reg\\_2004\\_726\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_en.pdf), consulté le 28 août 18 et Site de l'EMA, *CHMP: Working parties and other groups*, [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/general/general\\_content\\_000102.jsp&mid=WC0b01ac058002d0ec#n](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000102.jsp&mid=WC0b01ac058002d0ec#n), consulté le 28 août 18.

<sup>24</sup> Site de l'EMA, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC), [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/general/general\\_content\\_000537.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000537.jsp), consulté le 28 août 18.

<sup>25</sup> Voir option N°4, Deloitte (2017).



**Figure 1. Les procédures de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament dans l'Union européenne.** Les échanges détaillés (ex. commentaires des CMS, etc.) entre entités ne sont pas représentées. CMDh : *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human* ; CHMP : *Committee for medicinal products for human use* ; CVMP : *Committee for medicinal products for veterinary use*. AC. Maurice.

## 1.2. Appliquer l'ERE à davantage de médicaments mis sur le marché avant 2006

L'application de l'évaluation de risque environnemental (ERE) pour les médicaments à usage humain (HMPs) est limitée par l'exemption de cette évaluation pour certains types de demande (renouvellement, certains types de modifications d'AMM) ainsi que pour certaines catégories de médicaments.

### 1.2.1. Manque d'évaluation avant les lignes directrices de l'ERE pour les HMPs

L'une des limites de l'ERE des médicaments est le critère par défaut d'exclusion des « anciens » médicaments, décrit comme d'autant plus regrettable que les estimations prédisent que peu de nouvelles substances pharmaceutiques seront à l'avenir mises sur le marché, en regard du nombre de celles déjà autorisées, et qui constituent donc la principale préoccupation actuelle et à venir (Bouvier *et al.*, 2010 ; Walter et Mitkidis, 2018).

Le risque pour l'environnement représenté par les médicaments n'est apparu que récemment et progressivement dans le droit de l'UE (voir figure 2). Pour le médicament à usage humain (HMP)<sup>26</sup>, comme pour les VMPs, un flottement avant la publication de lignes directrices n'a rendu l'ERE effective qu'au bout de plusieurs années après la Directive la rendant obligatoire, c'est-à-dire pour les HMPs fin 2006 (Laenge *et al.*, 2006). Cette date apparaît charnière car les textes

<sup>26</sup> La réglementation distingue en outre sur la nature de leurs risques pour l'environnement les médicaments chimiques et organismes génétiquement modifiés, ces derniers disposant de règles et lignes directrices spécifiques (EMA/CHMP/BWP/135148/2004). Les radiopharmaceutiques sont en sus régulés par des critères propres (Directive 96/29/Euratom et 97/43/Euratom).

réglementaires n'ont pas prévu de « rattrapage » d'ERE pour les produits pharmaceutiques mis sur le marché dans l'UE avant publication des lignes directrices.

Elle ne concernerait cependant pas tous les médicaments, car une évaluation environnementale était alors déjà imposée depuis quelques années pour les médicaments mis sur le marché à la fois aux États-Unis et en Europe, la réglementation américaine l'imposant (FDA et al., 1998), tandis que pour les demandes dans l'UE uniquement, des ERE ont été réalisées entre 2001 et 2006 en amont des LIGNES DIRECTRICES finales<sup>27</sup>. Néanmoins, les médicaments commercialisés avant 2006 demeurent rarement évalués.

Ågerstrand et al. (2015) soulignent une incohérence "en creux" du fait de l'existence d'un double régime anciens/nouveaux médicaments : l'absence d'obligation de tests pour les produits déjà mis sur le marché fait que l'absence de données écotoxicologiques sur ces derniers est à ce jour traduite dans les faits comme une *absence de toxicité* et donc de risque. Cette sous-estimation du risque est à l'inverse de la démarche de classification du *Stockholm County Council* en Suède, où les produits sans données sont assignées dans la catégorie de danger (*hazard*) la plus haute (voir partie 2.3) ou encore que la réglementation REACH, résumée par « *pas de données, pas de marché* »<sup>28</sup>. Dispositif européen d'enregistrement, Évaluation et Autorisation des produits Chimiques, REACH impose à tous les industriels l'enregistrement pour l'évaluation des substances qu'ils fabriquent, mettent sur le marché ou utilisent (le niveau d'information requis est fonction de la quantité fabriquée ou importée<sup>29</sup>). Les substances utilisées dans les médicaments en sont partiellement exemptés<sup>30</sup>, du fait notamment qu'ils disposent d'une législation propre.

**Aujourd'hui, une majorité des experts et acteurs du secteur semble s'accorder sur la pertinence et nécessité d'un rattrapage dans une certaine mesure pour évaluer les produits mis sur le marché avant publication des lignes directrices (voir par ex. Larsson, 2016 ; Clayton, 2014).**

|      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1993 | Mention d'une ERE pour les nouveaux HMPs (Directive 93/39/EEC);                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 2001 | Formulation de la nécessité de l'ERE pour les HMPs (Directive 2001/83/CE puis Directive 2004/27/CE <sup>31</sup> la modifiant). Le dossier de demande d'AMM doit théoriquement comprendre à la fois : <ul style="list-style-type: none"> <li>- une évaluation des risques environnementaux potentiels, et au cas par cas, des mesures envisagées pour les limiter</li> <li>- des explications sur les mesures de précaution et sécurité à prendre pour le stockage, l'administration et l'élimination, accompagnées d'une indication des risques environnementaux potentiels.</li> </ul>                                                     |
| 2006 | Publication des conditions de l'ERE pour les HMPs via des lignes directrices définitives (LD) (EMA, 2006), qui : <ul style="list-style-type: none"> <li>- concernent uniquement les risques en lien avec l'utilisation, le stockage et l'élimination des produits, mais pas leur fabrication (EMA, 2006).</li> <li>- présentent la démarche partagée et facilitent l'évaluation, l'acceptation et le contrôle des produits pharmaceutiques dans l'UE, mais ne définissent pas des exigences juridiques : des approches alternatives, sous condition de justifications, peuvent être choisies (Vidal, 2009 ; Caneva et al., 2014).</li> </ul> |

**Figure 2 Quelques dates clefs de l'ERE pour les produits pharmaceutiques à usage humain dans l'UE.** LD : lignes directrices.

<sup>27</sup> Entretien R. Journal.

<sup>28</sup> <https://www.ecologique-solidaire.gouv.fr/reglementation-reach>, consulté le 1<sup>er</sup> mai 2018.

<sup>29</sup> ECHA. Exigences en matière d'information. Réglementation REACH.

<https://echa.europa.eu/fr/regulations/reach/registration/information-requirements>

<sup>30</sup> Exemption : enregistrement (titre II), informations dans la chaîne d'approvisionnement (titre IV), utilisateurs en aval (titre v), évaluation (titre VI), autorisation (titre VII)).

[https://reach-info.ineris.fr/sites/reach-info.gesreg.fr/files/pdf/REACH\\_questions%20soulev%C3%A9es%20par%20le%20REHCORN\\_oct%202008.pdf](https://reach-info.ineris.fr/sites/reach-info.gesreg.fr/files/pdf/REACH_questions%20soulev%C3%A9es%20par%20le%20REHCORN_oct%202008.pdf)

<sup>31</sup> « 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 », <https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/eudralex/vol-1/dir200427/dir200427fr.pdf>, consulté le 12 mai 18.

### 1.2.2. Autorisations de simples justifications à l'absence d'évaluation empêchant l'évaluation des médicaments « anciens »

Les lignes directrices pour les HMPs ont renforcé cette non-évaluation en instaurant des critères d'exemption d'ERE pour certaines procédures d'AMM qui auraient pourtant permis une évaluation des substances déjà mises sur le marché. Les lignes précisent en effet qu'il peut exister des cas dans lesquels l'absence d'études d'ERE peut être justifiée – demandes d'AMM pour les génériques ou pour les variations de type II d'un produit déjà mis sur le marché – et pour lesquels il est demandé de préciser l'éventuel effet sur l'augmentation de l'exposition environnementale à la substance. Des *questions et réponses* précisant les lignes directrices, publiées en 2015 par l'EMA<sup>32</sup>, tiennent un discours légèrement différent, puisqu'ils précisent que cette justification peut servir à légitimer l'absence d'un « ERE complet », la justification étant alors entendu comme faisant partie de l'ERE. Dans les faits, ce simple argumentaire est souvent accepté par les États membres qui évaluent les dossiers. Le résumé disponible au public se résume ainsi à des argumentations générales succinctes (voir encadré ci-dessous). **Ce constat a conduit des experts en droit de l'environnement à souligner qu'il faudrait renforcer les recommandations précisant les modalités d'une justification correcte** (Walter et Mitkidis, 2018).

Exemples de résumé public pour l'ERE du *Desloratadine Actavis* (traduit par nos soins)

- Aucune évaluation des risques environnementaux (ERE) n'a été soumise. Cela était justifié par le demandeur, car l'introduction de Desloratadine Actavis fabriquée par Actavis Group PTC ehf est considérée comme peu susceptible d'entraîner une augmentation significative des volumes de ventes combinés pour tous les produits contenant de la desloratadine ainsi que de l'exposition de l'environnement à la substance active. Ainsi, l'ERE devrait être similaire et non augmentée.
- Le produit est destiné à remplacer d'autres produits identiques sur le marché. L'approbation de ce produit n'entraînera pas d'augmentation de la quantité totale de desloratadine rejetée dans l'environnement. Il ne contient aucun composant susceptible d'entraîner un danger supplémentaire pour l'environnement lors du stockage, de la distribution, de l'utilisation ou de l'élimination.

### 1.2.3. Propositions pour évaluer les produits antérieurs à la mise en place de l'ERE

Des pistes ont été proposées tant par des experts universitaires, d'agences ou industriels pour réaliser un « rattrapage » d'évaluation des produits pharmaceutiques mise sur le marché antérieurement aux lignes directrices sur l'ERE pour les HMPs.

#### 1.2.3.1. Un rattrapage par une démarche de screening

La première option pour le rattrapage d'ERE des médicaments sur le marché serait de suivre la démarche empruntée pour les autres substances chimiques – biocides, produits de protection des plantes, règlement REACH – dont les textes ont prévu cette évaluation avec notamment un calendrier, le regroupement des industries pour une même substance et l'échange de données (voir partie 2.1) (Bouvier *et al.*, 2010). Pour REACH, deux régimes ont ainsi prévalu jusqu'en 2007, l'un pour les produits déjà mis sur le marché et l'autre pour les nouveaux produits (Ågerstrand *et al.*, 2015). L'ERE vaut dorénavant pour tous ces produits chimiques, indépendamment de leur date de mise sur le marché.

Le rattrapage pour les médicaments pourrait ainsi être enclenché **en réalisant une procédure de screening et une priorisation des molécules pour identifier les médicaments à évaluer dans un premier temps** ; cette procédure, utilisée dans REACH, permet une mise en commun entre industriels de l'évaluation et de ses coûts (voir option 12 du rapport Deloitte, 2017).

Une telle démarche nécessiterait de réviser les lignes directrices en ce sens (BIOIS, 2013). Elle aurait un certain coût pour les industriels, chargés de déclarer toute substance et éventuellement en réaliser une évaluation, mais qui pourrait

<sup>32</sup> EMA, 2015. *Questions and answers on « Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use »*. Version adoptée pour consultation en mars 2015.

être réduit si elle bénéficiait de la mise en place préalable d'un système de centralisation permettant leur partage (voir point 2.1.2.2).

**Une première priorisation n'exclurait pas l'option d'une évaluation à terme de tous les produits pharmaceutiques** qui devraient être retenus selon les lignes directrices sur l'ERE des HMPs. Ågerstrand *et al.* (2015) soulignent que son coût est notable, mais mineur au *prorata* des coûts globaux de développement de nouveaux produits ; à l'inverse, d'autres acteurs tel qu'un industriel avance les contraintes déjà fortes de l'encadrement réglementaires et estiment trop conséquent une évaluation systématique selon les critères de l'ERE actuelle<sup>33</sup>.

Différentes méthodes ont été proposées pour réaliser des listes de priorisation des molécules en utilisant l'exposition, les prédictions toxicologiques ou la puissance pharmaceutique de la substance (Boxall *et al.*, 2012). BIOIS en 2013 statuait que les données pharmacologiques pouvaient être intéressantes mais que leur pertinence pour estimer les effets sur les organismes restait à démontrer et que leur accès était par ailleurs limité.

Un consortium d'industriels<sup>34</sup> propose lui-même sa démarche de priorisation. Le projet *Intelligent Assessment of Pharmaceuticals in the Environment* (IPIE), premier des trois piliers fondant une initiative plus large d'*Eco-pharmaco-Stewardship* (EPS), cherche à définir des méthodes de priorisation des API<sup>35</sup>. Il se base sur les données toxicologiques et pharmacologiques et une approche par modélisation afin :

- d'appuyer le développement de tests environnementaux sur les médicaments en développement,
- de développer un système de priorisation des médicaments encore non évalués à ce jour, pour établir un ERE complet ou une surveillance environnementale pour ceux identifiés comme préoccupants.

Cette approche permet de limiter une évaluation plus systématique des médicaments.

#### 1.2.3.2. Une évaluation via les demandes de renouvellements, extensions et de génériques

Une autre voie de rattrapage serait de **requérir, pour tout renouvellement<sup>36</sup>, extension d'AMM, ou demande pour un générique, un ERE de la substance active concernée, voire avant toute modification y compris mineures** (type IA et IB), et pour les demandes de génériques de façon plus explicite pour les HMP. **Cette option seule apparaît moins rationnelle en termes de rapport coût-efficacité, mais BIOIS (2013) note que ces substances étant utilisées depuis longtemps, un certain nombre d'informations serait potentiellement déjà disponibles à leur sujet.** Les auteurs reconnaissent cependant que cette ERE représenterait forcément des coûts tant pour les industriels que pour les agences chargées de l'évaluation des dossiers. Surtout enfin, **Deloitte (2017) observe que peu de substances seraient couvertes à court terme car ces révisions sont peu fréquentes.**

### 1.3. Réflexions sur les modalités d'entrée de l'ERE

Les lignes directrices de l'UE pour les EREs des médicaments définissent à la fois les modalités d'évaluation des risques environnementaux et le champ de leur application. Le schéma d'approche pour l'évaluation des risques environnementaux pour les médicaments a été en particulier questionné à deux niveaux :

- sur l'unité d'observation d'entrée (risque ou danger),
- ainsi que l'unité d'entrée pour l'évaluation (produit pharmaceutique ou substance active).

#### 1.3.1. Approche par risque vs. par danger

Un premier type de critiques concerne les restrictions sur les types de produits devant être évalués, typiques d'une approche dominante par *risque* plutôt que strictement par *danger* intrinsèque à une substance donnée. Un *screening* est en effet utilisé pour écarter certains médicaments et identifier et focaliser l'attention sur certaines substances *a*

---

<sup>33</sup> Consultations pour cette synthèse.

<sup>34</sup> Regroupe l'Association of the European Self-Medication Industry (AESGP), l'European Federation of Pharmaceutical Industries and associations (EFPIA) et l'European Generic and BIOISimilar medicines association (EGA).

<sup>35</sup> (<http://i-pie.org/project-summary/>)

<sup>36</sup> L'AMM étant délivrée pour cinq ans.



*priori* plus à risque. Les lignes directrices pour les HMPs et VMPs comportent quelques différences, mais la logique de leur démarche est similaire.

**ERE très limitée pour certains types de substances.** Les lignes directrices mentionnent le cas particulier de substances identifiées comme non susceptibles de constituer un risque pour l'environnement : vitamines, électrolytes, peptides, acides aminés, protéines, glucides et lipides, vaccins et produits à base de plantes. Pour Bouvier *et al.* (2010), elles sont exclues de l'ERE alors que certains – les produits à base de plantes – pourraient mériter pourtant d'être évalués. En réalité, ces substances ne sont pas exclues de l'ERE par les lignes, qui soulignent l'obligation au contraire de les y soumettre et en faire rapport dans le dossier d'AMM (EMA, 2006, p. 3) ; cependant, elles ne requièrent qu'une *justification* pour ne pas soumettre d'études, suffisant là comme résultat de la phase I de l'ERE.

Pour les VMPs, la critique est similaire. La phase I comprend un arbre de décision dont les nœuds sont autant de critères d'exclusion sur la base de la nature de la substance active du produit, sa cible, son devenir, et enfin son indice d'exposition environnementale (voir table 2). En résumé, ne sont retenus pour une évaluation en phase II que certains médicaments parmi ceux dont l'API est destiné à une médication de masse des animaux de consommation, et qui n'est pas bien métabolisé dans l'animal.

### **Nombreuses évaluations stoppées avant la phase II**

Un certain nombre de produits voient leur évaluation stoppée dès la phase I, car pour les HMPs cette première phase ne vise à retenir que les produits dont les substances présentent (voir annexe I) :

- des probabilités que la concentration dans les compartiments atteignent le seuil de 10 ng/L (exposition environnementale, *Predicted environmental concentration*, PEC),
- une capacité de bioaccumulation ( $\log K_{ow}$ <sup>37</sup> supérieur à 4,5),
- ou des caractéristiques spécifiques telles que la capacité de perturbation endocrinienne.

Seulement en cas de positivité à l'un de ces critères, la substance poursuivra son évaluation en phase II avec un calcul éventuel de valeur prédite sans effet (*Predicted no effect concentration*, PNEC) puis indice de risque (PEC/PNEC). La phase I ne demande donc finalement que peu de données, en particulier puisqu'elle ne nécessite pas de tests *a priori*. Une telle procédure de tri permet évidemment de réduire les coûts, et d'éviter l'obligation d'ERE systématique, évaluation que des auteurs de l'industrie ont critiquée depuis longtemps pour les médicaments pour lesquels il n'existerait pas *a priori* d'arguments en faveur d'un éventuel risque (voir par exemple Laenge *et al.*, 2006).

**Si la démarche par risque décrite plus haut peut sembler rationnelle en termes de ratio coûts/bénéfices, elle ne va pas de soi dans la réglementation.** Sa singularité par rapport aux procédures imposées pour les autres substances chimiques est souvent soulignée. Pour les biocides, produits de protection des plantes comme les substances relevant du règlement REACH, l'évaluation est en effet basée et requise pour la substance, et la première étape consiste en l'identification des *dangers* qui lui sont associées (Amiard, 2011) ; (fig. 3). Ce règlement renverse par ailleurs pour les substances la charge de la preuve sur l'industrie (*op. cit.*), car elle doit enregistrer une substance donnée et fournir des informations sur les risques à partir d'une certaine quantité produite.

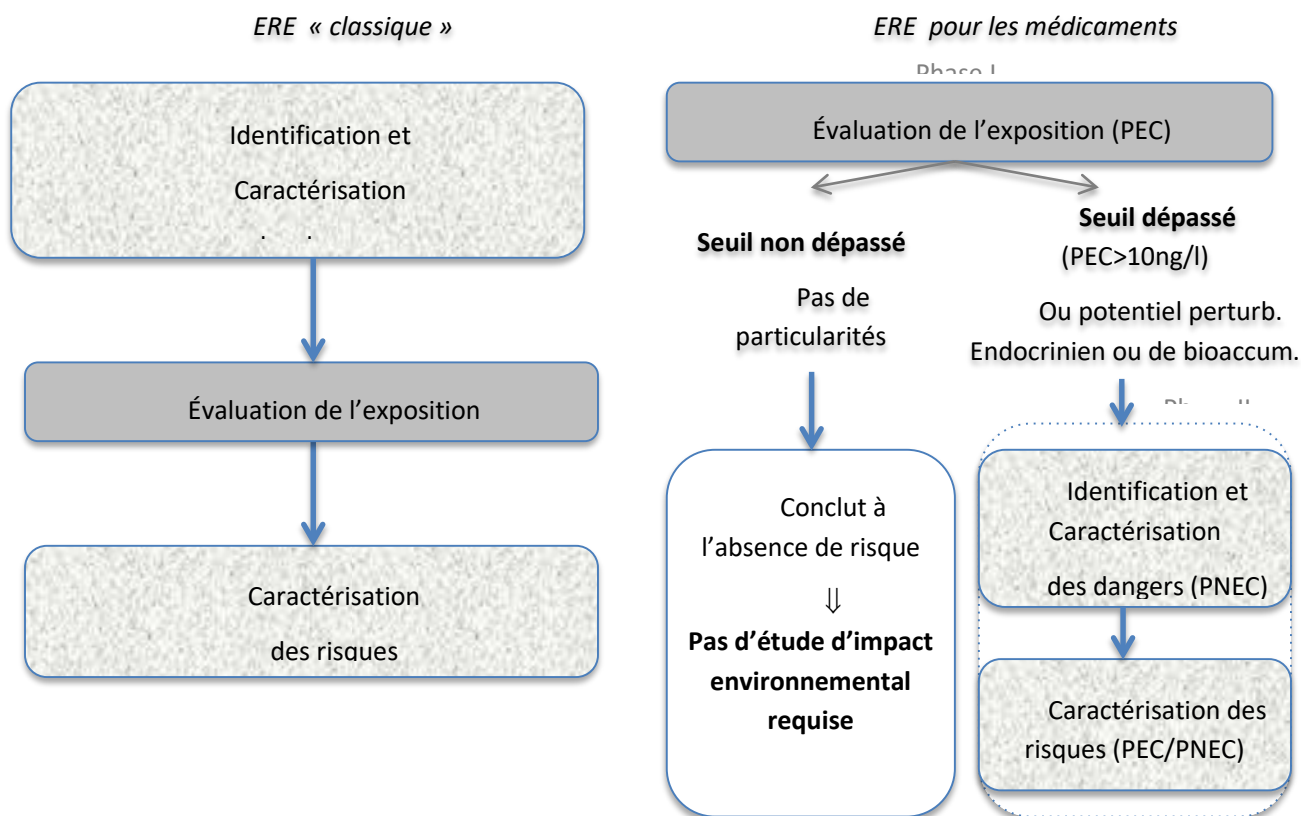
Selon un expert industriel, bien que des critiques soient émises sur le seuil de la valeur seuil d'exposition (10 ng/L.) comme critère de *screening*, dans le même temps elle écarte « *peu de molécules* ». Bouvier (*op. cit.*) se font plus sévères, déclarant que la démarche appliquée au médicament « *dénature[...] le principe général édicté par le droit communautaire de connaissance de l'impact environnemental* », en particulier pour le médicament vétérinaire, doté de nombreux critères d'exclusion<sup>38</sup>.

---

<sup>37</sup>  $K_{ow}$  : coefficient de partition octanol/eau ( $C_{octanol}/C_{eau}$ ) ; il s'agit d'un indice du caractère lipophile et donc bioaccumulable d'un composé.

<sup>38</sup> Sur ce point, l'évaluation des VMPs est moins stricte que celle des HMPs, la bioaccumulation n'étant évaluée qu'à partir de la phase II (avec l'indice PBT). BIOIS questionne la légitimité d'intégrer cette approche *d'évaluation de danger* – c'est à dire de menace intrinsèquement liée à la nature de la substance – uniquement pour celles ayant dépassé un seuil de d'exposition (phase I). L'une des propositions ainsi discutée pour les VMP est l'évaluation « automatique » de l'indice PBT pour chaque substance (Clayton, 2014)





**Figure 3. Approche des évaluations de risque environnemental pour les substances chimiques dans l'Union européenne.** Schéma à partir de Bouvier *et al.*, 2010 et EMA, 2006.

Pour rendre compte du taux de rétention induit par le *screening*, une étude a été réalisée sur des demandes d'AMM pour les HMPs en 2011-2012 pour de nouvelles substances par Caneva *et al.* (2014). Elle a répertorié 59 demandes soumises parmi lesquelles 17 ont été écartées du fait de critères physico-chimiques, et 22 substances sur les 42 restantes n'allaient pas plus loin que la phase I, c'est-à-dire n'étaient pas contraintes d'évaluer les éventuels dangers pour l'environnement de leur produit, ni les risques, se limitant à une évaluation d'exposition.

**Les mesures de précaution pour les médicaments *dangerieux* pour l'environnement pourraient donc être étendues en transférant dans la réglementation la caractérisation et d'évaluation des dangers à la phase I, de façon à ce qu'elles se réalisent indépendamment de l'exposition environnementale à ces substances.**

**Table 1.** Résumé de principaux critères d'exclusion ou d'inclusion de la phase II d'ERE hors critères seuils.

| Exclusion précoce (phase I)                                              | HMP                                                                                                                                                    | VMP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Critères d'exclusion précoce (phase I) sur la nature ou cible du produit | <ul style="list-style-type: none"> <li>*substances telles que vitamines, peptides...</li> <li>*vaccins</li> <li>*produits à base de plantes</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>*substances telles que vitamines, peptides...</li> <li>*produit destinés à : <ul style="list-style-type: none"> <li>-des animaux non destinés à la consommation</li> <li>-une espèce « mineure » traitée de façon similaire à une espèce « majeure »</li> <li>- un petit nombre d'animaux dans un troupeau</li> </ul> </li> <li>*substance largement métabolisée dans l'organisme de l'animal</li> </ul> |
| Critères rendant obligatoire la phase II indépendamment d'un seuil       | <ul style="list-style-type: none"> <li>*Produits par nature susceptibles de produire des effets tels que les perturbateurs endocriniens</li> </ul>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>*Antiparasitaire</li> <li>*Produits pour espèces aquatiques non confinées (sauf si élimination de matrice de déchets terrestres prise en charge)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                              |

## Autres points de discussion

Les réflexions sur les questions de seuils ne sont pas ici abordées dans le détail, de même que celles sur les tests écotoxicologiques retenus, mais il faut garder à l'esprit que de nombreuses limites et doutes ont été soulignés dans ce domaine<sup>39</sup>. On notera cependant que la non prise en compte des métabolites pour tous les médicaments exclus de la phase II, tant pour les HMP que les VMP se combine à la critique d'exclusion précoce de certains médicaments. Cette prise en compte n'intervient aujourd'hui qu'en phase IIB pour les HMPs. Certains experts demandent ainsi une prise en compte plus systématique des métabolites, qui pourrait se réaliser via l'extension de l'obligation de mener la phase II à plus de médicaments (Clayton, 2014). Une autre option consisterait à **modifier les lignes directrices afin d'intégrer ces métabolites dans le calcul de la PEC, soit dès la phase I**.

Pour conclure, un autre exemple de logique d'entrée de l'ERE peut s'observer aux États-Unis. L'effet cumulatif des médicaments y est pris en compte à l'inverse de l'UE grâce à une courte mais **explicite formulation dans la loi américaine précisant que le produit ne doit "pas significativement affecter l'environnement humain" pour être exempt de l'obligation d'évaluation de risque environnemental**<sup>40</sup>, tandis que les lignes directrices européennes précisent que si la concentration environnementale prédite demeure sous un certain seuil, le médicament n'est pas considéré comme un risque pour l'environnement (Walter et Mitkidis, 2018).

### 1.3.2. D'une évaluation par produit à une évaluation par substance active ?

Deux logiques sont mises en regard par les experts : celle d'une entrée par substance et celle d'une entrée par produit. La dernière est celle actuellement en place car l'AMM est aujourd'hui une autorisation délivrée par produit. Plusieurs experts soulignent cependant qu'il serait pertinent de modifier la cible de l'ERE, en prenant comme entrée non les produits mais les substances actives, et en requérant une évaluation PBT pour ces dernières afin d'obtenir une évaluation de leur poids et de leurs impacts réels dans l'environnement. L'évaluation par produit limite en effet la bonne prise en compte de la charge environnementale globale d'un ingrédient pharmaceutique actif (API) donné. A cette charge participe un ensemble de produits. L'ERE devant être menée pour chaque produit, elles peuvent se baser sur des estimations différentes.

**Un autre argument en faveur de cette entrée par substance est que l'entrée par produit peut conduire à des évaluations - mais aussi des RMM - non uniformes (Klasen, 2017), plusieurs demandeurs pouvant en effet soumettre chacun un ERE différent pour le même API avec des résultats d'ERE hétérogènes. On peut supposer cette hétérogénéité d'autant plus ennuyeuse pour les patients et professionnels de santé ; elle a déjà été critiquée au sujet des produits vétérinaires par exemple par Inès Rönnefahrt (2014) dans le cadre d'une étude sur l'intérêt d'un système unique par produit ou encore l'association *European Group for Generic veterinary Products* à propos des génériques pour les produits vétérinaires (EGGVP, 2015). Enfin, cette approche par produit implique des coûts d'ERE éventuellement différents selon l'exigence des RMS en la matière (aussi valable pour toute évaluation, mais peut-être accentuée dans le cas de l'ERE si cette dernière est plus teintée d'incertitudes).**

---

<sup>39</sup> Notamment : modalités du calcul d'exposition et son adaptation aux compartiments non aquatiques ou sa non prise en compte des fortes variations locales de concentrations : sites de production locale de produits, variations de pratiques culturelles, etc (A noter cependant que le *Medicines evaluation board* (PIEB, Pays-Bas) estime que le facteur de dilution recommandé est faible (dix) et prédit donc les pires situations en termes de densité de population et taille des eaux de surface (EMA, 2016)) ; pertinence des tests standards ; représentativité des espèces modèles choisies ; types de réponses (survie, croissance, etc.) étudiées et donc pertinence du rapport PEC/PNEC calculé ; courte durée des tests chroniques ; focus sur la substance active du produit ; étude des substances de façon séparée (même en cas de substances combinées dans un produit) ; approches pour les molécules présentant des propriétés spécifiques de type persistance, bioaccumulation, toxicité, perturbateurs endocriniens ; ou encore bien sûr effets des mélanges de substances, mis à la discussion pour l'élaboration des nouvelles LD.

<sup>40</sup> CFR titre 21, part 25.15(c), <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=25.15>, consulté le 29 juillet 18.

Il est cependant à relever que l'entrée par substance ne résout pas la limite de l'approche d'évaluation de risque substance par substance, qui ne prend pas en compte les effets complexes des mélanges.

L'organisation REACH est fréquemment citée comme pouvant tenir lieu de modèle. Elle vise à centraliser les données sur les différents produits et ainsi améliorer la circulation des données et l'homogénéisation des interprétations entre États membres<sup>41</sup>. Sa procédure est cependant décrite comme lourde par un expert industriel.

## 1.4. Émissions durant la fabrication

Les options à propos de la production des médicaments ont été parmi les moins prioritaires lors du workshop de la CE pour sa Stratégie en 2014 (Clayton, 2014). Cependant depuis quelques années, un important volet des débats actuels sur les PiE traite des émissions industrielles des sites de production des médicaments, considérée à ce jour non prise en compte en raison d'une carence juridique. Une majorité des médicaments destinés à l'Europe sont issus de sites installés en Asie (Inde, Chine), or de récentes études ont mis en évidence leurs émissions bien plus importantes qu'envisagées de PiE, soulevant des inquiétudes en particulier au sujet de leur rôle dans l'antibiorésistance<sup>42</sup>. Par ailleurs, même au sein du territoire de l'UE, des problématiques d'émissions dans l'environnement d'usines ont été révélées (Deloitte, 2017)<sup>43</sup>. Les lignes directrices relatives à l'ERE des médicaments ne couvrent que l'utilisation et l'excrétion des produits pharmaceutiques. Plusieurs pistes réglementaires ont été formulées pour améliorer la prise en compte des émissions durant les autres étapes du cycle du médicament :

- **La directive sur les émissions industrielles pourrait couvrir ces rejets dans l'UE**, mais elle n'introduit ni surveillance ni valeur limite pour les résidus de médicaments à l'heure actuelle (Walter et Mitkidis, 2018). Une surveillance pourrait être définie pour certains d'entre eux (voir aussi point 4.3.1), dans cette directive ainsi que la DCE (voir point 3.2). La révision des *Best Available Techniques reference documents* (BREFs)<sup>44</sup> permettrait d'instituer des standards d'émission et la surveillance systématique de certains résidus pharmaceutiques (API, excipients, métabolites) ainsi que la révision des meilleures pratiques disponibles, à partir notamment de certaines initiatives déjà menées par les industriels ; l'effet serait limité à la production dans le territoire de l'UE, auquel est opposé le risque de désavantager les fabricants au sein de l'UE (voir option 9 du rapport Deloitte, 2017).

- **Renforcer la législation REACH sur la fabrication ou la distribution des médicaments**<sup>45</sup>. Bien que le règlement REACH n'exempte pas les médicaments s'agissant de la fabrication, la mise sur le marché et l'utilisation de certaines *substances dangereuses*<sup>46</sup>, il ne précise pas clairement de restriction sur les API. Des restrictions pourraient être introduites pour certains d'entre eux (BIOIS, 2013)<sup>47</sup>. REACH ne s'appliquant par contre pas aux déchets, il ne permet pas de réguler directement ceux de médicaments<sup>48</sup>.

- **Une pression montante s'exerce par ailleurs sur l'EMA pour qu'elle étende ses lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication ou GMPs de l'UE (*Good manufacturing practices*, visent à garantir des standards de qualité dans la production de produits) à la qualité environnementale des sites de fabrication de produits pharmaceutiques** (Milmo, 2016, EPHA, 2018). Les industriels seraient particulièrement préoccupés par cette extension des GMPs, un

---

<sup>41</sup> Son organisation repose sur l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA), créée pour cette réglementation.

<sup>42</sup> Voir les travaux du programme Mistrapharma.

<sup>43</sup> En France les émissions dans l'environnement notamment d'un intermédiaire de synthèse (bromopropane) utilisé dans la fabrication de la Dépakine par une usine de Sanofi, révélées durant l'été 2018, ont ravivé la méfiance de professionnels.

<sup>44</sup> Pratiques sur lesquelles se fondent les EM pour délivrer les autorisations des installations industrielles et agricoles sous la directive relative aux émissions industrielles.

<sup>45</sup> Les médicaments sont partiellement exempts du règlement REACH car ils disposent d'une réglementation propre.

<sup>46</sup> Des médicaments contenant des agents carcinogène, mutagène, reprotoxique ou CMR disposent de dérogations.

<sup>47</sup> Plus inclusif, l'EPHA (2018) propose d'inclure les HMPs et VMPs dans tous les titres de REACH, pour favoriser la diffusion des informations sur la présence des PiE. Cette option est néanmoins jugée peu pertinente par un expert argumentant que la réglementation REACH a été proposée pour compléter les manques de la réglementation existante en matière de substances chimiques, et que celle spécifique au médicament et son évaluation particulière pourrait simplement être améliorée (consultation pour cette synthèse).

<sup>48</sup> Site de l'ECHA, <https://echa.europa.eu/fr/support/getting-started/am-i-exempt>.

représentant du LIF argumentant par exemple que cela détournerait l'attention de la qualité des produits (Milmo, *op. cit.*). Les réticences pourraient s'expliquer par :

- ce qui apparaît comme un avantage du point de vue environnemental : cette **option, contraignante, couvrirait les productions hors UE** car les GMP s'appliquent aux détenteurs d'une autorisation de fabrication ainsi que d'importation. Ces derniers doivent prouver que le site de production du produit est en règle avec des GMP équivalentes à celles de l'UE (Voir option 11 du rapport Deloitte, 2017).
- La diversité des difficultés : techniques, administratives, relative à l'expertise, économiques/compétitives... détaillées dans le rapport Deloitte (2017).
- Établir un *Sectoral reference document* sous le *European eco-management and audit scheme* (EMAS, CE) pour les industries pharmaceutiques et leurs fournisseurs (qui en sont dépourvu à ce jour) : l'EMAS est un outil de gestion pour promouvoir **l'adoption volontaire** par les industries de standards de production plus favorables à l'environnement. **Ce document serait applicable au-delà du territoire de l'UE** et pourrait s'appuyer sur la propension d'industries à chercher à se distinguer (voir option 10 du rapport Deloitte, 2017).
- Enfin, **la réglementation de l'UE accorde bien moins d'importance que la réglementation des États-Unis à la protection des espèces en danger et de leurs habitats** qui quant à elle, intègre dans l'évaluation environnementale les émissions lors de la fabrication des médicaments et leurs effets sur ces espèces et habitats. La CE pourrait ainsi évaluer la pertinence d'une prise en compte de l'impact global des API sur les espèces ou habitats protégés par la réglementation nationale ou internationale (CITES, sites Natura 2000...) (Walter et Mitkidis, 2018). Des RMM localisées pourraient alors potentiellement être envisagées pour protéger les écosystèmes concernés.

La Stratégie de la CE sur les PiE pourrait retenir certaines des options précédentes. Sa publication a cependant déjà été repoussée depuis trois ans. Les options qui y seront retenues devront encore être évaluées en détail. Une feuille de route précisant le cadre d'élaboration de cette Stratégie a été soumise pour commentaire en 2017. Le HCWH Europe regrettait alors que la CE n'y précise pas déjà d'options concrètes ni ne mentionne l'antibiorésistance (HCWH, 2017). En juin 2018, *The Guardian*<sup>49</sup>, relatait une inquiétude similaire en annonçant sa consultation de documents confidentiels ayant fuité sur le contenu de la Stratégie indiquant le retrait ou la « dilution » de propositions allant dans le sens d'une meilleure maîtrise des émissions de PiE et en particulier d'antibiotiques dans l'environnement, parmi lesquelles des options pour l'intégration des PiE dans les GMP.

Du côté non réglementaire, le LIF (regroupant les principaux industriels pharmaceutiques en Suède) et les partis prenantes du secteur développent un modèle d'évaluation environnemental prenant en compte les impacts dus à la fois aux rejets d'API durant la fabrication et durant l'usage, dans un premier temps sur les produits disponibles sans ordonnance (Mattson, 2016). Les industriels européens développent par ailleurs un projet cherchant à englober l'ensemble du cycle de vie du médicament (voir *ecopharmacostewardship* point 1.2.3).

## 1.5. Inclure l'ERE dans la balance bénéfice-risques ?

### 1.5.1. ERE et analyses bénéfices-risques pour les médicaments

L'évaluation d'une demande d'AMM pour un médicament doit en particulier se baser sur la balance entre bénéfices et risques (BR) de ce dernier. Cependant, pour les HMPs, les risques environnementaux sont actuellement exclus de cette balance : la Directive et les lignes directrices relatives aux HMPs stipulent que l'ERE ne peut pas constituer un critère de refus d'une AMM, ces critères se restreignant à la balance BR pour le patient, l'efficacité et la qualité (Laenge *et al.*, 2006). L'une des options réglementaires fortes proposées pour limiter les RM est **d'inclure l'ERE dans la balance BR globale du HMP**.

Cette proposition est ancienne, J.-M. Vidal la formulait déjà en 2009. Elle alignerait la procédure pour les HMPs avec celles sur les biocides, pesticides et médicaments vétérinaires, supprimant un traitement singulier critiqué (Bouvier *et al.*, 2010). Pour les VMPS, l'ensemble des données contenues dans le dossier d'AMM doit permettre de

---

<sup>49</sup> Relayé par le HCWH (2018).

conduire une analyse BR du médicament, et l'ERE entre donc dans cette analyse quel que soit son résultat final (voir Figure 4) ; (art. 30 Directive 2001/82/CE, modifiée par la Directive 2004/28/CE) : le risque d'effet indésirable pour l'environnement figure donc pour les VMP parmi les critères susceptibles de conduire au refus d'AMM (Virilouvet, 2006), et ce quel que soit le type de procédures (centralisée, décentralisée, etc.).

Dans son dossier d'AMM, le demandeur doit étudier « l'écotoxicité de son médicament vétérinaire dans le double objectif d'évaluer ses effets nocifs potentiels sur l'environnement et de rechercher toutes les précautions d'emploi qui peuvent permettre de réduire ces risques » (annexe I, troisième partie, article 5.1) (*op. cit.*). Des refus ont déjà été émis sous procédure décentralisée et de reconnaissance mutuelle pour ERE incomplet (BIOIS, 2013).

|       |     |      |                |      |                                                             |                                                           |  |
|-------|-----|------|----------------|------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--|
| HMP → | ERE | RQ<1 | Autorisation + |      |                                                             |                                                           |  |
|       |     | RQ≥1 | RMM            | RQ<1 | Autorisation +<br><b>RMM</b>                                |                                                           |  |
|       |     |      |                | RQ≥1 | Autorisation +<br><b>RMM</b>                                |                                                           |  |
| VMP → |     | RQ<1 |                |      | ERE intégrée<br>dans<br>l'évaluation de<br>la<br>balance BR | Autorisation +<br><b>possibles RMM</b><br>EPV « passive » |  |
|       |     | RQ≥1 | RMM            | RQ<1 |                                                             | Autorisation +<br><b>RMM</b><br>EPV « passive »           |  |
|       |     |      |                | RQ≥1 |                                                             | Autorisation +<br><b>RMM</b><br>EPV « passive »           |  |
|       |     |      |                |      |                                                             | Autorisation -                                            |  |

**Figure 4. Schéma résumé de prise en compte des risques environnementaux dans l'évaluation des demandes d'Autorisation de mise sur le marché (AMM) de médicaments à usage humain (HMP) et à usage vétérinaire (VMP) dans l'Union européenne**, à partir de Liebig et al., 2014. Lire de gauche à droite, les principales étapes relatives à l'intégration de l'ERE dans la procédure de demande d'AMM. HMP/VMP : médicament à usage humain/vétérinaire ; RQ : quotient de risque ; RMM : mesure d'atténuation des risques ; +/- : autorisation accordée/refusée ; ERE : Évaluation de risque environnemental ; EPV « passive » : *Ecopharmacovigilance* consistant en une surveillance passive.

### 1.5.2. Fréquente négligence de l'ERE dans le cas des HMPs et pistes de remédiation

L'intégration de l'ERE dans la balance BR pour les HMPs pourrait permettre sa conduite plus stricte et donc mieux assurer la prise d'éventuelles RMM. Dès 2001 avait émergé la crainte que certains acteurs limitent leurs efforts face à certaines demandes de données d'ERE « trop » poussées (Straub, 2002), phénomène par la suite documenté (Caneva et al., 2014).

Caneva et al. (*op. cit.*) soulignent que l'ERE en tant qu'obligation légale devrait être soumise en même temps que le dossier de demande d'AMM. Ils rapportent qu'en 2011-2012, 83 % des demandes d'AMM requérant une ERE présentaient des études insatisfaisantes ou manquantes d'ERE<sup>50</sup>. Ensuite, plus d'un tiers des questions des rapporteurs visant à compléter ces ERE n'ont reçu de réponse des compagnies qu'après émission de l'avis de la CHMP sur la demande d'AMM.

<sup>50</sup> 35 ERE incomplètes pour 42 requises, sur un total de 59 demandes d'AMM.

Ågerstrand *et al.* (2015) souligne un effet préjudiciable de l'exclusion de l'ERE de l'analyse BR par la réglementation actuelle : elle introduit un paradoxe selon lequel l'ERE n'influe pas sur la décision d'AMM, mais dans le même temps, si un risque existe, elle devrait conduire à la prise de mesures concernant l'élimination, le stockage mais aussi éventuellement l'administration. L'absence de pénalités pour non conformité tend à ce que certaines compagnies soit ne communiquent pas du tout les données, soit les communiquent hors délai (Clayton, 2014 ; voir fig. 5 pour le positionnement de l'ERE dans le dossier d'AMM). Dans ce sens, un représentant ANSM précise que l'ERE apparaît à l'heure actuelle dans le dossier d'AMM comme une partie mineure « *un tout petit truc dans l'AMM, cela n'a pas d'intérêt majeur ; c'est une toute, toute petite partie* ».

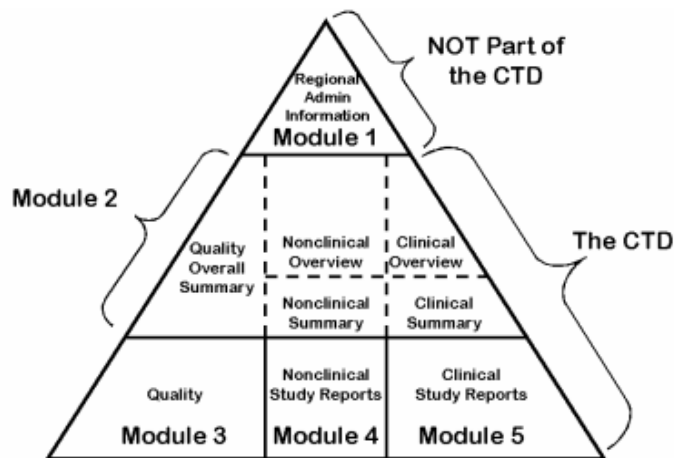
Les agences d'évaluation ne peuvent au final requérir qu'un engagement post-autorisation des compagnies, qui n'y sont pas réellement contraintes. **Une option serait de refuser cette possibilité de communication post-AMM aux agences nationales et européenne, ou bien que le manquement à cette soumission post-autorisation conduise à une suspension d'AMM (BIOIS, 2013).** Pour d'autres, **inclure le risque environnemental dans la balance BR serait un levier permettant de marquer l'importance de l'ERE tant pour l'EMA que les EM délivrant des AMM que les industriels (Caneva *et al.*, 2014).** Le but serait là notamment d'inciter les laboratoires pharmaceutiques à réaliser les études requises en temps et en heure, avec comme moyen de pression la possibilité de repousser la mise sur le marché du produit. Caneva *et al.* (2014) soulignent **que générer des ERE plus tôt dans le processus de développement du produit pourrait accélérer l'identification d'API potentiellement problématiques** ; ainsi, le fait que l'ERE soit intégrée à la balance pour les VMPs conduirait l'industriel à considérer cette ERE dès la phase de développement. BIOIS (2013) signale cependant que si pour les VMPs le manque de données ou l'absence d'ERE devrait théoriquement conduire à un refus de délivrance d'AMM, parfois, parce que les étapes de la procédure d'évaluation de demande sont soumises à des limites de temps bien définies, les requêtes d'information complémentaires peuvent s'en voir avortées ou limitées.

Pour les VMPs, dans le cas de la procédure de reconnaissance mutuelle ou décentralisée, un EM peut émettre des oppositions basées sur l'ERE. Ces procédures requièrent alors que les États justifient leur désaccord qui est alors discuté avant un éventuel retrait. Inclure l'ERE dans la balance BR pour le HMP conduirait à permettre également dans ces procédures des discussions entre EM sur ce qu'ils estiment raisonnables d'inclure comme RMM.

Ces dernières, dans tous les cas, seraient soumises à l'interprétation propre des experts qui évaluent les dossiers. Il est signalé, pour toute évaluation des variations possibles entre États (jouant le rôle de RMS en particulier), mais ce problème est commun à tous les types d'évaluation, fussent-elles cliniques, environnementale, etc.

BIOIS (2013) signale cependant que pour le VMP, dans les cas de procédure de reconnaissance mutuelle ou décentralisée, lorsque l'ERE est incomplet mais signale un risque, des mesures peuvent être imposées sur les données transférées sans demande de complétion de l'ERE. Similairement, l'agence affirme que certains demandeurs ont tendance dorénavant à se référer aux conclusions de procédures précédentes qui ne concernent même pas forcément la même molécule, et à simplement déclarer un risque et inclure une mesure dans le RCP, sans que les pouvoirs publics n'émettent d'objection. Enfin, dans le cas de référence à des données déjà existantes, il arrive aussi que le CVMP décide malgré des données incomplètes que le risque est inexistant et qu'il n'est pas nécessaire de compléter l'ERE (*op. cit.*). Shona Walter et Katerina Mitkidis (2018), spécialistes en droit de l'environnement, qualifient plus globalement l'approche européenne d'« *indulgente* » à propos de l'obligation de soumettre un ERE dans une comparaison entre l'ERE de l'UE et des E-U ; **la FDA, elle, est explicitement autorisée à refuser un dossier de demande d'AMM qui ne fournit pas de rapports complets d'investigation des risques environnementaux ou d'argumentaire pour en être exempté (*op. cit.*)**. Ces derniers doivent traiter des problèmes environnementaux pertinents et doivent fournir assez d'informations pour permettre d'évaluer si le nouveau produit pharmaceutique pourrait « *significativement affecter la qualité de l'environnement* » (*op. cit.*). L'engagement des experts de l'UE est aussi limité par leur absence de statut (voir options point 1.1).





**Fig. 5. Document technique commun : le triangle CTD.** Le dossier d'AMM est organisé selon un modèle élaboré pour fournir un format commun à l'UE, le Japon et les États-Unis<sup>51</sup> pour les demandes d'autorisation : le *document technique commun* (CTD). Le dossier est donc découpé en différents modules. Les modules 2 à 5 sont homogénéisés entre régions : le module 2 contient les synthèses de l'ensemble des données non-cliniques, cliniques et de qualité, et les modules 3 à 5 contiennent le détail de ces données. Le module 1, intitulé « Renseignements d'ordre administratif », ne fait en réalité pas partie du CTD car il contient les informations requises dans une région donnée (par ex. l'UE), dont l'ERE qui n'est pas homogénéisé entre régions (réglementairement et dans les pratiques<sup>52</sup>), les données administratives et les propositions sur les informations à présenter sur le produit. L'ERE est résumé dans sa dernière partie (1.6 *Évaluation du risque pour l'environnement*).

### 1.5.3. Réticences

La proposition d'intégration de l'ERE dans la balance BR pour les HMPs est l'une des options où se dessine une divergence d'opinion majeure entre industriels (EFPIA, *Swedish pharmaceutical industry*, etc.) et d'autres acteurs (Milmo, 2016), chercheurs, professionnels d'agences publiques (Vidal, 2009, Bouvier *et al.*, 2010, Ågerstrand *et al.*, 2015).

Différents arguments sont mobilisés pour écarter cette option. Elle suscite tout d'abord la crainte des industriels de voir refuser des produits ayant nécessité d'importants investissements. Elle est donc présentée comme à éviter pour protéger la compétitivité de l'industrie pharmaceutique européenne.

Mais ses détracteurs inscrivent plus encore leur stratégie argumentaire dans le registre éthique, sur l'argument de la primauté du soin du patient, cherchant à défendre l'idée que toute initiative d'intégration du RE dans la balance BR serait par essence une probabilité de limitation d'accès de ce même patient au médicament dont il a besoin. Différents détracteurs affirment finalement que les législateurs ont tenté de refléter les préoccupations sociétales selon lesquelles un médicament sauvant des vies pourrait être refusé sur la base de son impact environnemental si l'ERE était incluse dans la balance BR (Walter et Mitkidis, 2018). Dans cette tendance, Liebig *et al.* (2014), qui proposent des RMM supplémentaires pour les VMPs justifient leur absence de proposition pour les HMPs selon l'argument que l'ERE ne devrait pas entrer en compétition avec le bénéfice apporté au patient et l'importance de le soigner. N. Adler et A. Küster (2010) notent finalement que la principale différence entre HMP et VMP au sujet de l'ERE est que *la disponibilité du produit pharmaceutique à usage humain ne doit pas être réduite*.

Cet argumentaire semble s'appuyer sur des valeurs qu'il présente implicitement comme acquises et partagées. D'une part tout se passe comme si le lien entre individu et environnement n'existait pas, et que les modifications du second ne pouvaient influencer la santé du premier. Ensuite, il positionne potentiellement la santé d'un individu (« le patient ») comme au-dessus des préoccupations liées à la santé collective, la santé humaine se traduisant plutôt par la santé d'un individu que celles des populations dans leur environnement, ce qui est en soit discutable. S. Walter et K. Mitkidis (2018) quant à elles qualifient de vision « simpliste » du problème l'idée que santé environnementale et humaine seraient

<sup>51</sup> *International Conference on Harmonisation (ICH)*.

<sup>52</sup> Un expert de l'EMA.

séparées, et notamment véhiculée via l’affirmation selon laquelle les conséquences environnementales seraient moins importantes que la disponibilité des médicaments, ainsi que la compétitivité des industries européennes sur le marché mondial.

S. Walter et K. Mitkidis (*op. cit.*) concluent que l’environnement présente d’une façon discutable moins de valeur dans le droit de l’UE dès qu’il concerne les HMPs, car l’article 114 du Traité sur le fonctionnement de l’Union européenne (TFUE), qui régit le pouvoir législatif en faveur du marché intérieur, déclare pourtant bien que la CE doit assigner un niveau élevé de protection de la santé *et de l’environnement* dans ses propositions législatives.

Apparaît enfin l’argument selon lequel cette réglementation serait une mesure disproportionnée puisqu’il n’existe à l’heure actuelle pas de preuve d’un quelconque impact sur la santé humaine, et de très rares cas *in situ* pour la santé environnementale.

#### 1.5.4. Modalités de l’évaluation et possibilités de refus d’AMM

Beaucoup d’instances considèrent de leur côté que pour intégrer la dimension environnementale dans les délivrances d’AMM, le risque environnemental doit être intégré dans l’évaluation BR *selon des critères « clairs », grâce à l’amendement de la Directive 2001/83/CE sur les HMPs (Deloitte, 2017)*. Dans ce sens, le ministère en charge de la santé en Suède précisait en 2013 qu’il fallait une connaissance « *adéquate* » de l’impact des médicaments sur l’environnement et des protocoles pour quantifier les coûts des effets environnementaux ainsi qu’une classification environnementale des médicaments basée sur leur évaluation standardisée pour que la *Dental and Pharmaceutical Benefits Agency* (TLV) suive cette procédure. Les options de centralisation des données (voir partie 2) pourraient donc être des préalables nécessaires à l’intégration de l’ERE dans la balance BR.

Les modalités d’intégration des évaluations environnementales dans la balance BR sont cependant jugées difficiles à établir selon un représentant de l’EMA<sup>53</sup>. Des modèles différents d’évaluation de la balance BR existent, les plus fréquentes et recommandées dans l’UE étant à dominante qualitative, basés sur des évaluations « à jugement d’expert »<sup>54</sup>. Les agences tendent volontairement à limiter les critères stricts d’évaluation notamment parce que cette dernière intègre, comme d’autres domaines publics (i.e. l’aménagement routier) la notion de prix de la vie et ses déclinaisons<sup>55</sup>.

Une intégration à « petite dose », par exemple après avoir réalisé la balance BR pour les autres critères est suggérée par un expert, qui admet néanmoins que certains médicaments pour lesquels cette balance est « *déjà limite, pourraient [alors] basculer* »<sup>56</sup>.

Des partisans de cette option estiment qu’elle ne conduirait probablement pas à l’exclusion de nouveaux produits sur le marché mais ciblerait les substances déjà connues comme problématiques et uniquement lorsqu’il en existe déjà d’autres sur le marché qui couvrent *dans la même étendue* le besoin médical spécifique avec un moindre risque environnemental. Pour les scientifiques du programme Mistrapharma, l’évaluation du HMP serait simplement plus complète et plus précise (Ågerstrand *et al.*, 2015).

Les acteurs en faveur de l’intégration de l’ERE dans la balance BR ont affiné leur proposition avec des conditions visant à prévenir le refus d’AMM pour des produits d’intérêt. Dans les grandes lignes, les propositions permettent de dresser la trame de démarche suivante :

- 1) Évaluation de l’étendue des impacts environnementaux et de l’exposition humaine aux PiE considérés
- 2) Mise en regard de ces effets avec les bénéfices cliniques attendus :
  - o d’un point de vue médical et social
  - o et au regard des traitements équivalents avec impacts environnementaux moindres.
- 3) Décision d’AMM :

---

<sup>53</sup> Consultation pour cette synthèse.

<sup>54</sup> Consultation d’un expert pharmacien.

<sup>55</sup> Idem.

<sup>56</sup> Idem.



- o refus pour un médicament sans bénéfice thérapeutique significatif et/ou avec équivalent thérapeutique et qui en sus pose des problèmes environnementaux ;
- o accord avec RMM pour un médicament avec bénéfice mais également avec RE (proposé par Bouvier *et al.* en 2010, et reprises par BIOIS en 2013).

Il a par ailleurs notamment été suggéré que la connaissance sur la façon d'inclure les analyses des aspects environnementaux dans une balance BR pourrait être puisée dans d'autres domaines avec des années d'expériences, telle que la régulation des biocides et produits de protection des plantes, même si les avis divergent sur le caractère singulier du HMP justifiant une façon unique de l'évaluer.

Il pourrait par ailleurs être accordé le droit aux États de décider d'un principe de précaution, c'est à dire de réaliser une décision qui ne soit pas strictement basée sur un résultat scientifique (approche qualifiée « d'hyper scientifique » par un expert). Défendu par plusieurs experts (Rönnefahrt, 2013), ce principe pourrait selon BIOIS (*op. cit.*) être pertinent en particulier en cas de valeurs PBT défavorables. Les spécialistes en droit de l'environnement S. Walter et K. Mitkidis (2018) soulignent que lors d'un débat analogue sur un tout autre sujet (hormones de croissance dans la viande de consommation humaine) la Norvège avait déclaré que la détermination du niveau de risque acceptable pour la protection de ses citoyens devrait être un droit souverain, et que les nations ne devraient pas avoir à prouver scientifiquement l'étendue du risque, mais simplement montrer qu'il en existe un. Les auteures précisent que l'approche de l'UE diffère de celle des États-Unis sur le rôle donné à la science pour définir les modalités de gestion du risque, ces derniers s'étant davantage fiés aux experts dans cet exemple, concluant que « *c'est intéressant car [cet exemple] souligne les différentes visions sur ce que l'on définit comme science suffisante et l'inhérente nature politique des ERE* ».

Enfin, la comparaison avec le fonctionnement du système réglementaire aux États-Unis apporte ses propres pistes. Aux États-Unis, comme dans l'UE, une AMM peut être autorisée même en cas d'effets sur l'environnement (Walter et K. Mitkidis, *op. cit.*). Cependant contrairement à l'UE, **le demandeur doit considérer les éventuelles autres solutions possibles qui auraient moins de risque environnemental lors de la préparation de l'ERE et ensuite apporter des justifications si ces autres solutions n'ont pas été choisies. Pour Walter et K. Mitkidis (*op. cit.*), il s'agit d'un exemple concret de la façon dont l'ERE pour les HMPs dans le droit de l'UE pourrait être inclus dans la balance BR.**

De plus, la FDA dispose de deux autres possibilités d'action :

- 1) si elle autorise un nouveau produit pharmaceutique, elle peut requérir toutes mesures réduisant les impacts sur l'environnement en tant que condition de l'autorisation ; dans l'UE, à l'inverse, l'initiative de proposer des mesures est laissée au demandeur lui-même ;
- 2) elle peut retirer une autorisation si de nouvelles informations sont rendues disponibles sur des *“effets négatifs sérieux pour l'environnement”*.

Enfin, les modalités du processus de soumission/évaluation octroient selon Walter et K. Mitkidis (*op. cit.*) davantage d'étapes et de possibilité de vérification à la FDA qu'aux évaluateurs européens, augmentant la probabilité de production d'évaluations environnementales de qualité (bien que le processus soit amoindri lui-aussi par l'existence de catégories d'exclusions de médicaments notables) :

- Dans le droit de l'UE : la Directive 2001/83/CE annexe 1 section 1.6 statue que le demandeur d'AMM doit joindre un « panorama des risques environnementaux » à la demande d'AMM ;
- A l'inverse dans le droit des États-Unis :
  - a. le demandeur doit transmettre une évaluation environnementale (EA) ;
  - b. l'objectivité et la précision de l'EA sont ensuite évaluées en tant que telles par la FDA ;
  - c. puis la FDA produit sa propre évaluation des effets pouvant *“significativement affecter la qualité de l'environnement humain”*
  - d. si la FDA détecte des effets, elle réalise une évaluation d'impact environnemental (EIS).

## Partie 1 - Synthèse

Plusieurs aspects réglementaires de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain restreignent l'application des évaluations de risque environnemental de ces produits, ainsi que des décisions de mesures d'atténuation qui pourraient s'y rattacher.

La carence de règles pour nommer des experts environnementaux dans les organes clefs impliqués dans la délivrance d'AMM est particulièrement regrettable : absence de comité spécialisé à l'agence européenne du médicament comme pour les médicaments vétérinaires ; sollicitation d'experts extérieurs en fonction du budget, etc. Par ailleurs, l'hétérogénéité des organismes d'évaluation, qui semble permettre aux demandeurs, s'ils le souhaitent, de mettre en œuvre des stratégies pour échapper à des évaluations rigoureuses devrait aussi être davantage interrogée. En effet, si cette possibilité est réelle et utilisée, elle peut restreindre la prise de mesures d'atténuation.

Par ailleurs, le « rattrapage » d'évaluation des produits mis sur le marché avant les lignes directrices sur l'évaluation de risque environnemental des médicaments (2006 pour ceux à usage humain) pourrait produire de nouvelles opportunités pour mettre en place des mesures d'atténuation. Différentes méthodes sont proposées pour ce rattrapage. Une première étape de *screening* semble plus rationnelle que l'obligation de fournir une évaluation de risque environnemental au moment des renouvellements. Il n'empêche pas une soumission de tous les médicaments, à terme, à l'évaluation de risque environnemental (ERE) selon les lignes directrices de l'EMA. Le vrai débat n'est pas sur la nécessité de conduite d'un rattrapage, que l'ensemble des acteurs, y compris industriels reconnaissent, mais sur le fait de soumettre ou non l'ensemble des produits sur le marché à l'ERE s'appliquant sur les nouveaux produits. Ce choix pourrait lui aussi restreindre plus ou moins les chances de mettre en place de nouvelles mesures d'atténuation. Les différentes étapes de l'ERE sont essentielles car seuls les médicaments qui doivent aller jusqu'au bout et présentent un résultat défavorable se verront contraints d'adopter des mesures de précaution. De plus, l'ERE établit elle-même déjà une démarche *screening*. Pour les médicaments à usage humain, ce *screening* repose notamment sur un seuil de concentration de 10 ng/L. Certains acteurs qui le défendent estiment qu'il n'écarte que peu de médicaments ; mais dans ce cas, on peut légitimement s'interroger sur la pertinence de son maintien. A ce jour, il constitue même une faiblesse pour les mesures d'atténuation, car les ERE de chaque médicament ne sont pas mises à jour au fur et à mesure que de nouveaux médicaments avec la (les) même molécule(s) sont mis sur le marché, lesquels augmentent potentiellement cette concentration. De même, les éventuelles autres sources, en particulier de sites de fabrication, ne sont pas pris en compte. Aux Etats-Unis, la législation spécifie que le produit ne doit pas « significativement affecter l'environnement humain » (Walter et Mitkidis, 2018), ce qui apparaît plus inclusif, du moins en théorie, que des seuils de concentration et de bioaccumulation standards pour toutes les substances.

Une entrée évaluative par substance active plutôt que par spécialité pharmaceutique (comme c'est le cas actuellement) présente un intérêt. Elle reposerait sur une organisation de l'ERE par substance, non par produit, puis détermination des mesures d'atténuation par produit. Cette démarche permettrait une cohérence des mesures d'atténuation entre produits. Cet aspect est essentiel pour que les professionnels de santé et de patients s'approprient les mesures d'atténuation.

Enfin, la conduite d'ERE non pas en fonction d'un filtrage mais de façon systématique serait plus en accord avec le droit européen général sur l'évaluation de l'impact systématique d'une substance. Cela est déjà conduit pour les autres grandes familles de produits chimiques réglementées par l'UE. Le système REACH pourra apporter des enseignements pour mettre en place un système de centralisation des données proche pour les médicaments.

Enfin, si l'UE prenait explicitement en compte l'impact des émissions industrielles dans l'ERE, elle pourrait aussi mentionner des mesures d'atténuation pour les espèces et habitats protégés. Bien que peut-être très localisées dans leur mise en œuvre, de telles mentions dans le droit auraient le mérite de rendre explicite le fait que les acteurs du médicament doivent tenir compte de ces derniers.

Finalement, l'intégration de l'évaluation de risque environnemental dans la balance bénéfice-risque globale du médicament à usage humain pourrait stimuler les propositions de mesures d'atténuation et renforcer leur caractère contraignant. Elle est cependant l'une des options réglementaires sur les résidus de médicaments qui polarise le plus les points de vue entre acteurs. L'UE pourrait s'inspirer de la procédure propres aux Etats-Unis pour effectuer cette

intégration et renforcer la prise de mesures d'atténuation : le demandeur doit y considérer les alternatives éventuelles à moindre risque environnemental, et fournir une justification au fait qu'elles ne soient pas retenues ; les possibilités d'action de l'autorité délivrant les AMM sont également élargies, car elle peut demander tout type de mesures d'atténuation avec l'autorisation d'un médicament ; elle peut aussi révoquer une autorisation en cas de nouvelles informations sur un risque sérieux pour l'environnement ; enfin, elle dispose dans les textes d'une vraie possibilité d'évaluer la qualité de l'ERE (Walter et Mitkidis, 2018), et donc en théorie de favoriser davantage la prise de mesures d'atténuation lorsque celles-ci seraient pertinentes.

## 2. Données d'ERE : disponibilité et format de présentation

### 2.1. Vers un meilleur accès aux données environnementales sur les médicaments

Un meilleur accès aux données utiles à l'évaluation environnementale (de vente, de tests etc.) permettrait de faciliter la proposition, la mise en œuvre et la visibilité des RMM.

Deux facteurs jouent un rôle important dans la limitation de cet accès : la non communication sous motif de confidentialité, et le manque de centralisation (BIOIS, 2013). Aujourd'hui, les données d'ERE pour les médicaments sont parcellaires lorsqu'elles ne sont pas inexistantes et leur accès peu adapté au grand public<sup>57</sup> (voir annexe I).

#### 2.1.1. Préciser la législation pour garantir la publication des résultats de chaque étape de l'ERE

##### *Données d'ERE détaillées : les causes d'une non publication*

Les textes réglementaires ne spécifient pas que les données des tests de l'ERE doivent être incluses dans le rapport d'évaluation d'ERE et encore moins rendues publiques (BIOIS, 2013). Elles sont considérées comme confidentielles par l'industriel, et en pratique par les agences en charge de l'évaluation d'un dossier de demande d'AMM, qui doivent alors demander l'autorisation à l'industriel pour toute diffusion. Walter et Mitkidis (2018) précisent qu'outre la simple protection du brevet, il existe en effet un **droit de propriété intellectuelle spécifique aux médicaments** qui protège les données du demandeur pendant une période donnée afin de préserver les avantages concurrentiels issus des recherches des firmes pharmaceutiques, et donc leur investissement dans l'innovation. De plus, ces données peuvent être protégées en tant que **secret commercial**. Cependant, Andrä *et al.* (2018) notent que l'EMA classe les données d'ERE comme non confidentielles (« *In general, information on ERA in the human medicines fields is not confidential and can be released* »<sup>58</sup>). Walter et Mitkidis (2018) identifient quant à elles, qu'en l'état, la Directive ne permet pas réellement un accès public aux données environnementales en raison de la **définition réglementaire d'information commerciale confidentielle**. Par sa largesse, cette dernière limiterait l'accès public aux données d'ERE. L'UE tend cependant aujourd'hui vers une définition plus stricte grâce à la Cour de justice de l'UE (CJEU) qui, début 2018, a élargi la possibilité de solliciter davantage d'informations au sujet de la demande d'AMM en précisant que le demandeur doit désormais démontrer que leur divulgation nuirait spécifiquement à ses intérêts financiers<sup>59</sup> pour justifier un éventuel refus.

Les auteures tempèrent cependant cette avancée en soulignant que la réglementation sur la protection des données et le secret commercial demeurent.

##### *Conclusions d'ERE : non confidentialité, mais hétérogénéité et carences*

A ce jour, la conclusion de l'ERE n'est quant à elle pas considérée comme confidentielle. Pour obtenir des informations sur l'ERE pour un médicament donné en procédure centralisée, il est donc possible de se reporter à l'*European public assessment report* (EPAR), censé fournir des informations accessibles au grand public, mais détaillées, sur un produit pharmaceutique ainsi que son évaluation par le *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) ou le *Committee for Medicinal Products for Veterinary Use* (CVMP)<sup>60</sup>.

L'EPAR est un ensemble de sources d'information (et non un seul document), disponible sur le site de l'EMA avec en particulier :

- un ensemble de questions/réponses pour une première présentation facile d'accès au grand public ; elles demandent de se reporter à la notice patient ou au SPC pour les conditions d'utilisation du produit ;
- un résumé des caractéristiques du produit (RCP)

<sup>57</sup> Faible accessibilité reconnue par le consortium d'industriel du projet iPiE.

<sup>58</sup> HMA/EMA Working Group on Transparency, 2012. Principles to be applied for the implementation of the HMA/EMA Guidance on the identification of CCI and PPD in MA Applications.

<sup>59</sup> Précisé dans le texte EMA, 2018. *General Court confirms EMA approach to transparency, Three rulings clarify the scope of commercial confidentiality with regard to authorised medicines*, 6 fév. 18, EMA/73690/2018.

<sup>60</sup> <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/home/HomePage.jsp&mid=>

- un historique de l'évaluation

Pour les autres procédures, les résultats des évaluations (PARs) peuvent aussi être disponibles, mais la tension sur la confidentialité des données industrielles limite là-encore la précision de conclusions et encore davantage de l'ensemble des données relatives à l'ERE.

L'information environnementale peut figurer dans les EPAR/PAR dans un chapitre intitulé « Ecotoxicology/Environmental risk assessment », mais de façon lacunaire (Deloitte, 2017). Depuis près d'une décennie, des experts signalent ainsi l'hétérogénéité, les carences et le manque de représentativité des données existantes d'ERE dans les EPARs et PARs (données écotoxicologiques, de PNECs, du ratio PEC/PNEC... ; Vidal, 2009 ; Deloitte, 2017).

La publication d'un modèle pour rapporter les données d'ERE dans l'EPAR en 2010 a cependant permis de tendre vers leur harmonisation et d'augmenter leur niveau de détail (Caneva *et al.*, 2014). Les derniers EPARs semblent ainsi bien plus détaillés<sup>61</sup>.

**Deloitte (2017) propose la publication d'un modèle harmonisé pour les EPARs et PARs y compris pour les données environnementales.**

Il faut cependant relever que si l'EMA ne publie systématiquement que la partie non confidentielle de l'ERE dans l'EPAR, Walter et Mitkidis (2018) soulignent qu'elle ne demande pas au demandeur de faire la distinction dans le dossier d'ERE entre parties confidentielles et parties non confidentielles, ce qui résulte en une hétérogénéité des contenus d'un EPAR à l'autre, même si ensuite, le format de l'EPAR appliqué, lui, est standardisé.

**Les solutions de court terme seraient :**

- **de négocier avec les industriels l'obligation de publication des résultats finaux de chaque étape de l'ERE (PEC, résultats de tests...), à défaut de l'ensemble de l'ERE**, option qu'il serait peu probable qu'ils acceptent en raison de l'avantage qu'elle peut fournir aux compétiteurs commerciaux selon BIOIS (2013) (voir option 5 du rapport Deloitte, 2017) ;
- de faire préciser les parties publiables dans le dossier d'ERE soumis à évaluation.

## **2.1.2. Faciliter les modalités d'accès aux données**

### **2.1.2.1. Difficultés d'accès**

Quand des données sont disponibles, plusieurs difficultés très concrètes viennent limiter leur accès pour le grand public ou pour les professionnels<sup>62</sup> :

- il faut le nom du produit contenant la substance recherchée ainsi que la procédure d'évaluation (centralisée, décentralisée ou reconnaissance mutuelle) ;
- il existe des variations de noms possibles entre produits d'un État à l'autre ;
- lorsque les procédures ne sont pas de type centralisées, seuls certains États membres mettent les PARs à disposition ; davantage quand ils sont RMS (dits « lead ») dans la procédure ;
- les données ne sont pas automatiquement transmises aux agences autres que celles qui ont évalué le produit ; les premières doivent requérir l'autorisation de l'industriel et faire la demande à l'agence du médicament détentricrice des données ;
- il est parfois impossible de réaliser une recherche par substance, au lieu d'une recherche par nom de produit ;
- Le résumé est potentiellement difficile à comprendre pour le grand public.

L'annexe 2 de cette synthèse résume les principales sources de données accessibles à ce jour.

---

<sup>61</sup> Ex. le Zytiga : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002321/WC500112860.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002321/WC500112860.pdf), consulté le 1<sup>er</sup> sept. 18, R. Journal, *com. pers.*

<sup>62</sup> Selon Walter et Mitkidis (2018) l'approche des E-U sur la publication de données diffère peu de celle de l'UE.

### 2.1.2.2. Mettre en place un système centralisé d'information

Une proposition complémentaire et plus ambitieuse que l'obligation de publication de chacun des résultats d'étape de l'ERE est celle de la création d'un système d'information centralisée, où seraient regroupées des données au sens large relatives aux RE des API **avec une entrée par API** (données d'étude, ou a minima effets et devenir de la substance dans l'environnement, méthode d'analyse).

Deux niveaux en particulier de centralisation sont envisagés dans un tel système (formalisable en un site Internet).

**1) La centralisation des données environnementales d'EPAR/PAR (formatées grâce à un modèle)** (voir option 5, rapport Deloitte, 2017). Il resterait qu'un demandeur d'AMM ne peut à ce jour réutiliser les données de ses prédécesseurs sans rachat.

**2) La création d'un véritable système centralisé (« Master file » ou encore « monograph system »)** en parallèle des demandes d'AMM, **qui au-delà du partage de conclusions permettrait une co-construction d'« ERE basés sur les API »** ; cette idée semble gagner en adhésion depuis plusieurs années pour les VMPs (BIOIS, 2013, Clayton, 2014 ; voir option 6 du rapport Deloitte, 2017).

Ce niveau de mise en commun pourrait fonctionner grâce à plusieurs modalités :

- la création de consortiums d'industriels utilisant les mêmes API ;
- ces consortiums, dans une partie non publique du système :
  - o mettraient en commun les données des tests écotoxicologiques existantes
  - o et/ou organiseraient de nouveaux tests.

Une partie « publique » pourrait quant-à-elle permettre à un industriel de savoir si des travaux ont déjà été menés sur une molécule donnée (*op. cit.*).

**Ses bénéfices seraient de plusieurs ordres** (BIOIS, 2013) :

- **Système réutilisable par les industriels et évaluateurs pour les nouveaux produits :**
  - existence de listes des produits contenant le même API permettant une meilleure prise en compte de la présence totale d'un API donné, via un **calcul de PEC totale** à jour que les industriels devraient intégrer dans l'ERE de leur dossier ;
  - **partage des PNECS** et donc réutilisation si disponible (répétition de tests similaires évitée).
- **Homogénéisation :**
  - des ERE (car des résultats varient d'une étude à l'autre pour des produits similaires (i.e. même dose d'API), voire certains ne se concentrent pas sur la même molécule, e.g. molécule mère du produit vs. molécule la plus préoccupante) ;
  - des contenus des EPARS et PARs pour l'ERE s'ils sont centralisés dans le système monographe par API.
- **Rempart à la stratégie parfois observée en procédure décentralisée de choisir des agences moins critiques**, voire lancer des procédures dans différents États membres pour le même produit.
- Plusieurs experts évaluateurs estiment aussi que l'ERE devrait inclure les autres données d'études réalisées (littérature) – et pas seulement les données qui sont avantageuses pour les demandeurs d'AMM.
- Intégration possible de données supplémentaires telles que d'observation réelle dans l'environnement.
- Amélioration de la coordination stratégique à l'échelle européenne des recherches avec orientation plus précise des recherches vers les molécules plus préoccupantes.

Un système centralisé permettrait de réfléchir aux conséquences lors d'un possible dépassement pour un API des doses additionnées :

- refus de nouvel AMM (voir aussi point 1.5.4) ;
- révision des AMM pour l'ensemble des produits du marché pour y ajouter des conditions d'utilisation ; l'hypothèse d'identifier ceux à moindre bénéfice thérapeutique serait a priori moins accepté.

Cette proposition pourrait se concilier avec celle de créer davantage d'échanges entre agences de santé et de l'environnement, Deloitte (2017) proposant par exemple un système d'alerte.

Enfin, outre une visibilité des données pour le grand public et les professionnels, **ce système pourrait accroître la visibilité des RMM et permettre leur plus grande diffusion, auprès des experts comme du grand public, alors qu'il n'existe pas à notre connaissance de tel répertoire à ce jour<sup>63</sup>. Il permettrait également une homogénéisation des RMM.**

En France, la question du partage des données a été abordée entre les Agences de l'eau et industriels en 2017<sup>64</sup>. Il s'agissait d'une démarche « *participative* » inédite, initiée par une réunion au ministère, devant aller selon elle vers « *une responsabilité partagée* » intégrant les États, etc. Cette option serait d'autant plus profitable que pour de nombreux médicaments, il n'existe que peu ou pas de connaissances sur leur occurrence *réelle* dans l'environnement, rendant impossible selon BIOIS (2013) une évaluation de risque « *transparente* » et « *juste* », qui ajoute que des outils tels que le système WISE (*Water Information System for Europe*) permettrait aussi leur centralisation. Des réticences sont cependant émises quant à la complexité des modalités de mise en commun des données<sup>65</sup>.

### 2.1.2.3. Dépasser les difficultés d'ordres économique et commercial au partage de données

Le manque de communication des données (de tests écotoxicologiques, de vente) est particulièrement critiqué, perçu comme essentiel par les acteurs de l'environnement (voir par ex. Casellas et Lévi, 2018), et reste l'un des points les moins consensuels parmi les perspectives de solutions discutées pour les VMPs (voir par ex. Clayton, 2014). Deux principaux défis se dressent face au projet de base de données centralisée : la prise en charge des coûts et la gestion de la protection des données.

Les données d'ERE étant identifiées comme des informations commerciales à caractère confidentiel, un cadre réglementaire définissant clairement les modalités d'accès devrait être élaboré. Ces aspects sont discutés actuellement dans le cadre de la révision de la réglementation pour les VMPs (Deloitte, 2017 ; Rönnefahrt, 2017).

L'imposition d'un paiement d'un droit d'accès pour les acteurs sauf pour les autorités du médicament (gratuité dont pourrait peut-être aussi bénéficier les acteurs de l'eau, de l'environnement) contribuerait outre au partage des coûts et à une certaine protection des données.

La création d'un système centralisé fonctionnant sur ces bases de consortium nécessiterait sans doute des modifications réglementaires en particulier précisant les **délais de procédures** (très encadrées pour les évaluations de demandes d'AMM, et qui devraient éventuellement être rallongées, ce qui fournit l'argument aux détracteurs de cette option selon lequel elle pourrait entraver l'accessibilité du patient aux produits), le fonctionnement des consortium et, la protection des données et le partage des coûts.

**S'agissant des coûts de gestion d'un système centralisé**, si le rapport de Deloitte (2017) souligne qu'ils devraient être proportionnels aux bénéfices attendus sur l'impact environnemental et la santé publique, il faut convenir que les grandes incertitudes d'évaluation de ces paramètres rendent le calcul de ce rapport difficile à ce jour.

Il est cependant raisonnable de faire l'hypothèse que les coûts globaux relatifs aux ERE pourraient baisser grâce à la mutualisation des données, mais aussi le coût particulier, si une juste répartition est réalisée entre les différents concepteurs de produits, compensant les coûts de gestion du système. De plus, les agences elles-mêmes auraient moins d'évaluations à réaliser (Deloitte, *op. cit.*).

Par ailleurs, en 2010 Bouvier *et al.* proposaient deux autres pistes de financement :

- que des études appropriées soient menées par les pouvoirs publics et financés par redevance pour pollution de l'eau selon le principe du pollueur payeur,

---

<sup>63</sup>D'après une revue de littérature et la consultation d'experts.

<sup>64</sup> Source : consultation d'un représentant du ministère en charge de la santé.

<sup>65</sup> Consultations pour cette synthèse.

- d'étendre la finalité des taxes destinées au fonctionnement des agences versées comme droits par le titulaire d'AMM à l'EMA.

Enfin, en Suède une expérimentation de rattrapage d'ERE pour des médicaments en libre accès s'intéressant à la propension des populations à la volonté de payer pour des médicaments évalués sur leurs RE (Deloitte, 2017) pourrait donner un éclairage sur un financement plus direct par l'utilisateur.

## 2.2. Classification environnementale de médicaments : besoin d'une plus grande « maturité » des connaissances sur les PiE avant obligation de mise en œuvre

L'une des pistes souvent abordée<sup>66</sup> est la mise au point d'une classification environnementale des médicaments à partir des données disponibles, telle que celle mise au point par le *Stockholm County Council* (voir annexe I) (SCC, 2014) relatif à l'environnement aquatique. Il s'agirait de présenter les résultats d'ERE sous une forme de classification ; cette classification pourrait en sus intégrer les mesures de précaution rattachées à un médicament donné ainsi que les éventuelles alternatives thérapeutiques. Un tel objet pourrait permettre une discussion entre patient et prescripteur sur le choix concerté de la meilleure alternative propre à son cas. Mais, en dépit du caractère simple et donc séduisant d'un tel indice, de nombreuses limites ont été mises en avant.

### 2.2.1. L'attente d'orientations collectives à l'échelle européenne

Si plusieurs acteurs (notamment de l'environnement) en France sont très partisans de développer l'idée d'une classification environnementale des médicaments, d'autres restent bien plus réservés, et laissent la responsabilité du premier pas à d'autres acteurs.

BIOIS (2013) présente cette option comme devant « *idéalement [être] à l'échelle européenne tout en prenant en compte les spécificités des États membres* », le développement de lignes directrices européennes pouvant permettre une approche harmonisée.

Le 1<sup>er</sup> avril 2015 en France, la DGS a réalisé une saisine auprès des Académies de médecine, pharmacie et vétérinaire pour évaluer l'intérêt de la démarche adoptée par le SCC. Le plan national santé environnement 3 en son action 46 prévoyait en effet un travail sur la disponibilité et le partage des données environnementales sur les médicaments avec notamment l'ANSM et l'ANMV. L'avis rendu par les académies est dominé par des réserves sur le caractère « objectif » de la classification, justifiées par plusieurs arguments sur la fabrication de l'indice, son applicabilité et les modalités de son intégration auprès des prescripteurs (AnM, AnP et AVF, 2015). Au niveau ministériel, ces réserves ont conduit à renoncer à l'initiation d'un travail de création d'un indice français et choisir d'attendre des comptes-rendus des groupes de travail de la CE, initialement attendus pour fin 2015 - le ministère préférant ainsi attendre de voir « *comment la CE [juge] cet indice, l'établi[t] en priorité ou axe sa stratégie sur autre chose* », et estimant plus intéressant de travailler avec les autres EM<sup>67</sup>. Dans ce sens, un pharmacien constate l'attente des actions de type *bottom-up* à ce sujet de la part du ministère de la santé.

Les acteurs industriels enfin privilégient la recherche d'autres pistes via leur programme d'*ecopharmacostewardship*, sans toutefois remettre systématiquement en cause l'intérêt théorique d'une telle classification.

### 2.2.2. Les données manquantes et leurs conséquences

Parmi les critiques ou limites soulignées, sont les nombreuses données manquantes, qui ont différentes conséquences.

<sup>66</sup> Voir par ex. projet Knappe.

<sup>67</sup> Consultation d'un représentant du ministère en charge de la santé.



### 2.2.2.1. Adoption du guide du SCC sur le terrain

Les données manquantes semblent peser sur l'adoption de ce guide par les acteurs de terrain. Globalement, les retours d'expériences apparaissent relativement décevants. Selon le Pr. Ake Wennmalm, ancien directeur environnemental pour Stockholm, la classification en Suède aurait eu un certain succès à ses débuts, avant que ce dernier ne retombe (*com. pers.* B. Roig). L'outil n'aurait pas fourni les résultats escomptés au niveau des prescriptions, en majeure partie en raison de l'absence d'alternatives et de médecines « vertes » bien qu'il ait conduit à une meilleure conscience du problème chez les professionnels (BIOIS, 2013). En effet, l'indice PBT du SCC n'a pu être établi que pour 58 % des molécules listées (AnM, AnP et AVF, 2015). L'intégration de toutes les molécules mêmes celles sans données et celles classées « insignifiants » rend, selon l'avis des académies médicales françaises, la lecture plus compliquée aux utilisateurs (*op. cit.*). Elles regrettent en sus le manque d'une colonne complémentaire informant plus précisément l'utilisateur sur l'importance de la présence de certaines substances dans l'environnement. En France, l'introduction de l'indice du SCC dans le livret thérapeutique d'établissements expérimentateurs, l'Hôpital Privé Nord Parisien de Sarcelles (Val d'Oise), et les hôpitaux des portes de Camargue (Bouches-du-Rhône) ou encore dans le projet Ecoprescription<sup>68</sup> aurait plutôt été un objet d'accroche pour ouvrir la discussion avec les prescripteurs, et notamment libéraux<sup>69</sup>. L'indice ne serait selon une initiatrice de cette intégration pas réellement utilisé par les médecins. La capacité de l'indice à s'intégrer dans le déroulé des activités des médecins, prise dans un schéma de pratiques déjà en place, pourrait selon Benoit Roig (*com. pers.*) être améliorée néanmoins en présentant le guide selon un principe de classification par pathologies ou classe thérapeutique, permettant au médecin de voir aisément les alternatives pour son diagnostic.

Des enquêtes ont par ailleurs suggéré que cette solution, comme celle de la création d'un écolabel, ne figurait pas parmi celles les plus soutenues par différents publics (*comm. pers.* B. Roig, Tillon *et al.*, 2014). Une enquête auprès de 428 professionnels de santé à l'EHESP a montré une attitude globalement favorable envers cette solution mais elle émerge parmi celles provoquant le plus de réticences ou d'indécision, comme d'autres en lien avec le choix thérapeutique (données non publiées). Le développement d'une classification à destination des prescripteurs a été désignée comme prioritaire par plusieurs experts lors du workshop de la CE pour sa Stratégie sur les PiE en 2014, mais des craintes ont aussi été émises sur le risque que certains patients se détournent de certains traitements qui là encore pourraient pourtant représenter le meilleur choix thérapeutique pour eux (Clayton, 2014).

### 2.2.2.2. Fragilité méthodologique liée à l'hétérogénéité des données sources

La comparaison de médicaments dans un objectif de les hiérarchiser sur la base d'études non équivalentes (du fait notamment que certaines sont plus anciennes que d'autres) est également identifiée comme une importante faiblesse de la classification des médicaments sur une base environnementale.

*"On va comparer des médicaments anciens et des médicaments récents qui n'ont pas du tout été évalués de la même manière, pour certains on a des données très fines et pour d'autres grossières, or on va justement les hiérarchiser."*

*Un acteur industriel*

Une certaine opacité est en outre énoncée. La méthode de calcul est bien décrite par les auteurs de l'indice – obtenu sur la base de données formatées selon les lignes directrices de l'OCDE (voir table 2) – mais un interlocuteur rapporte que les données sources manqueraient parfois à la reconstitution de la procédure. Les auteurs du guide auraient en outre procédé à l'intégration de données de la littérature pour réviser l'indice de certains médicaments, mais de façon hétérogène entre ces derniers, ainsi qu'en mobilisant potentiellement des études dont la robustesse reste à démontrer, de sorte que la comparabilité des résultats d'étude mobilisés et donc des indices se voit probablement affectée de biais. **Ces critiques appellent un besoin de diffusion plus large et de présentation détaillée de la démarche par le SCC.**

---

<sup>68</sup> De l'Association Améliorer la qualité des soins (ASOQS) et du Pays de Remiremont et de ses vallées.

<sup>69</sup> Notamment les libéraux intervenant dans une maison de retraite de l'un de ces établissements.

"Moi, je me suis amusé à recalculer [l'indice suédois] et je ne suis pas retombé exactement sur ce qui figure dans le guide. C'est en fait une boîte noire avec des règles, mais on ne sait pas ce qu'il y a dedans ; mais si on veut aller sur cette démarche, il faut que ce soit vraiment validé entre les multiples acteurs (labos, académiciens, gouvernements...) [...]"

**Table 2. Critères de classification de l'indice Persistance Bioaccumulation Toxicité (PBT) du Stockholm County Council pour les médicaments.** D'après Wennmalm A. et Gunnarsson B., 2005. Public health care management of water pollution with pharmaceuticals: environmental classification and analysis of pharmaceutical residues in sewage water. *Drug Inf J.* 39:291-7.  
 \*LC : concentration létale après 96h dans 50 % de la population d'étude pour le modèle poisson ; EC : concentration d'effet (inhibition de la motilité dans 50 % de la population d'étude après 48h pour la daphnie ; IC : concentration d'inhibition (inhibition de la croissance) dans 50 % de la population après 72h pour le modèle algues.

| Critère de classification                      | Catégories de classification | Score |
|------------------------------------------------|------------------------------|-------|
| <b>Persistance</b>                             |                              |       |
| test OCDE 301                                  | Rapidement biodégradable     | 0     |
|                                                | Pas rapidement biodégradable | 3     |
| <b>Bioaccumulation</b>                         |                              |       |
| Log Kow<br>(tests OCDE 107 et 117)             | ≤ 3                          | 0     |
|                                                | > 3                          | 3     |
| <b>Toxicité</b>                                |                              |       |
| LC50/EC50/IC50 *<br>(tests OCDE 201, 202, 203) | > 100mg/L                    | 0     |
|                                                | [ 10 ; 100mg/L [             | 1     |
|                                                | [ 1 ; 10mg/L [               | 2     |
|                                                | < 1mg/L                      | 3     |

Un autre point de divergence toujours en lien avec le manque de données est le parti pris du SCC de gérer les incertitudes fréquentes par un fort principe de précaution : en l'absence de données sur les propriétés de persistance bioaccumulation ou toxicité, la note maximale est donnée à l'indice en question (P, B ou T)<sup>70</sup>.

Enfin, une dernière critique, faite en particulier par les académies médicales françaises, est l'absence d'intégration d'estimations coût/bénéfice pour construire la classification du SCC.

### 2.2.3. Souci d'une validation plus transparente et collective

Les académies médicales françaises précisent que la PNEC sur laquelle repose l'indice de risque du guide du SCC est basée sur les données de *fass.se* mais que sa validité ne peut être établie car elle nécessite d'être revue par un organisme compétent indépendant. Elles recommandent de faire évaluer par une instance compétente indépendante mais aussi une *analyse collective* la « validité des modes de calcul et des critères chiffrés conduisant aux notations attribuées variant de « insignifiant » à « élevé ». Le site *fass.se* signale cependant à ce jour une validation par un tiers indépendant, le *Swedish Environmental Research Institute* (IVL ; voir à ce propos IVL, 2017).

### 2.2.4. Risques d'extrapolations non souhaitables

L'importance de la dimension spatiale dans ce type de classification a été soulignée. Le guide du SCC apparaît difficilement applicable indépendamment du territoire pour lequel il a été conçu, car la liste de médicaments qu'il comprend ainsi que son indice de risque sont fonction de son territoire. Les variabilités spatiale et temporelle pourraient

<sup>70</sup> Page d'accueil du site *janus.info* : <http://www.janusinfo.se/Beslutsstod/Environment-and-Pharmaceuticals/Dokument/Classification/>, consultée le 28 juin 18.

être prises en compte pour le développement de telles classifications via un suivi post-AMM permettant le recueil de données in situ et leur révision dans le temps.

Ensuite, ce guide se cantonne au risque pour les milieux aquatiques ; les académies médicales qualifient cette approche « vertueuse » étant donné les moindres connaissances sur les autres risques, mais dans le même temps, elles soulignent le risque de confusion qu'elle peut induire pour le grand public entre risque environnemental et sanitaire.

#### **2.2.5. Limitation réglementaire**

D'un point de vue réglementaire, en 2004 la *Swedish Medical Products Agency* (MPA) soulignait dans un rapport commandé par son gouvernement qu'il n'était pas légalement possible selon les règles de l'UE de mettre en place une classification et un système de labellisation obligatoires en Suède. Cette restriction juridique pourrait être expertisée.

#### **2.2.6. Pistes d'alternatives**

La possibilité de trouver de réels équivalents thérapeutiques à moindre risque environnemental pour tous les patients semble enfin une question sans réponse pour plusieurs experts. Si une forte hiérarchisation n'est pas reconnue acceptable en l'état des connaissances, une forme de compromis entre données environnementales sans classification et système de classification proposé pourrait être de rendre obligatoire la mise en place de listes restreintes des médicaments comme étant des « premiers choix » à suivre dans le cas des pathologies communes telle que la « *wise list* » en Suède, pour laquelle un travail d'expert y a recensé entre 200 et 300 produits pharmaceutiques répondant à ces critères. Deloitte (2017) propose dans le même sens l'option de publication de lignes directrices pour guider les prescripteurs dans leur choix de médicaments.

## Partie 2 : synthèse

La faible accessibilité des données environnementales associées aux autorisations de mises sur le marché (AMM) des médicaments ne permet pas un contexte favorable à la décision ni à la mise en œuvre de mesures d'atténuation des risques environnementaux liés aux médicaments. Plusieurs options permettraient d'améliorer leur publication et leur visibilité :

- Rendre obligatoire la publication des résultats finaux de chaque étape de l'ERE (qui peut être réalisée par les industriels, mais n'est pas inscrite dans le droit), afin de compléter le modèle publié pour rapporter les données d'évaluation de risque environnemental ; il s'agirait d'une alternative à la publication de l'ERE complet (Deloitte, 2017). Cette dernière option est à ce jour refusée par les industriels au titre de la protection des données et du secret commercial (Walter et Mitkidis, 2018).

- Faire préciser les parties publiables de l'ERE par les industriels, lorsqu'ils la soumettent (*op. cit.*).

- Enfin, la création d'un système centralisé regroupant les informations sur le risque environnemental de ces médicaments donnerait une meilleure visibilité aux mesures d'atténuation (dont aucune base de données n'est à ce jour disponible), leur mise en cohérence entre produits et l'acquisition de standards. Deux niveaux sont envisagés : la simple centralisation des données d'EPAR/PAR ; ou plus ambitieux, un vrai système en parallèle des demandes d'AMM, qui permettrait une évaluation commune entre plusieurs industriels des impacts environnementaux pour une substance active donnée. Cela nécessite de construire un cadre juridique prenant en compte la complexité des enjeux économiques associés.

Une classification environnementale des médicaments, telle que celle du *Stockholm County Council*, pourrait être utile dans la mise en place de mesures supplémentaires ; cependant, si elle suscite un engouement chez des acteurs associatifs de l'environnement, elle fait aussi l'objet d'un nombre notable de critiques de la part d'experts, dont une certaine opacité sur ses modalités d'élaboration. Une plus grande diffusion détaillée des données sources utilisées pour ses mises à jour permettrait aux professionnels de mieux appréhender ce que cette classification représente, ses atouts et limites.

### 3. Opportunités de révision/instauration de RMM via un suivi post-autorisation

L'option d'introduire des conditions de suivi en cas d'indice inquiétant, tel qu'un plan de gestion de risque (RMP, *Risk management plan*) et une pharmacovigilance spécifiques (Vidal, 2009 ; Deloitte, 2017) ont eux aussi fait partie des sujets de réflexion.

#### 3.1. Remédier à la non obligation de mise à jour des ERE

A l'heure actuelle, la réglementation n'impose pas de suivi systématique des risques environnementaux ni des effets des RMM inscrites dans les AMM, tant dans le cas des VMP que des HMPs. Plus problématique encore est l'absence d'obligation de mise à jour des ERE réalisées et de procédures de révision des conditions de délivrance de l'AMM en cas de nouvelles connaissances sur une substance donnée (concentration réelle dans l'environnement, effets) (Deloitte, 2017), limitant là encore la possibilité de mise en place de nouvelles RMM avec l'AMM.

Dans le cas d'un risque exceptionnel, il existe bien un mécanisme pour les détenteurs de l'AMM leur permettant de soumettre un ERE amendé autonome, comme variation mineure de type 1b (EFPIA, 2016), mais il n'existe pas de recommandations sur les circonstances qui devraient y conduire (Deloitte, *op. cit.*).

Ces constats sont à l'inverse là-encore des obligations existantes pour les autres substances chimiques réglementées par l'UE (REACH, biocides, produits de protection des plantes). **L'une des propositions consensuelles est d'introduire de nouveaux mécanismes permettant de réviser les ERE afin d'intégrer les éventuelles nouvelles connaissances sur certains PiE** (via des lignes directrices, voir option 13, rapport Deloitte, 2017). Ågerstrand *et al.* (2015) citent en exemple la formulation de la législation REACH (art. 22), laquelle précise que suivant l'enregistrement d'une substance, l'auteur dudit enregistrement devrait être responsable **de mettre à jour à sa propre initiative et sans délai injustifié** son enregistrement et le soumettre à l'Agence dans les cas notamment où de nouvelles connaissances sur les risques liés à la substance pour la santé humaine et/ou l'environnement - pour lesquels il peut être raisonnablement attendu qu'il en ai eu connaissance - conduisent à des changements dans les tables de données de sécurité ou le rapport de sécurité chimique.

L'*ecopharmacovigilance* peut être définie comme sciences et activités associés à la détection l'évaluation la compréhension et la prévention des effets indésirables des produits pharmaceutiques dans l'environnement, à la fois sur l'environnement mais potentiellement aussi indirectement sur les humains (Holm, 2013). **L'introduction de ce concept d'*ecopharmacovigilance* – dans les Directives pour les VMP et HMP et l'établissement d'un réseau européen en la matière figuraient parmi les options ayant reçu une forte adhésion** lors du workshop européen entre experts pour la définition de la Stratégie européenne sur les PiE en 2014 (Clayton, 2014 ; voir option 17 du rapport Deloitte, 2017).

**La réglementation pour les VMPs permet déjà un meilleur suivi des risques environnementaux que celle des HMPs.** D'une part, comme l'ERE est prise en compte dans la balance BR pour les VMPs, le renouvellement impliquant une réévaluation de cette balance suppose également une obligation de soumission d'ERE (EMA/CVMP, 2005). Ensuite, le système de pharmacovigilance des VMPs oblige déjà à prendre en compte les informations disponibles sur les éventuels problèmes environnementaux, qui doivent être déclarés par le détenteur d'AMM dans le *Periodic Safety Update Reports* (PSURs) soumis régulièrement à l'autorité compétente du médicament. Un tel système a été proposé pour les HMPs ; il s'agirait alors de modifier la Directive 2001/83/CE pour y ajouter cette obligation. Néanmoins l'expérience avec les VMPs montre que les problèmes de sécurité sont en pratique peu rapportés (BIOIS, 2013). Cela s'explique par la contradiction entre l'obligation de rapporter les éventuels effets environnementaux et le fait que ces effets ne sont ni surveillés, ni évalués systématiquement d'après Inès Rönnefahrt, experte à la *German Federal Environment Agency* (2013, Berlin, présentation lors d'un workshop pour réfléchir à la mise en place d'un système monographe pour les VMPs). Deloitte (2017) propose diverses pistes pour renforcer les déclarations, en particulier pratiques (simplification de la procédure de signalement, application spécifique...).

**Il n'existe donc en l'état que peu de situations où, après autorisation, il est possible de modifier ou d'introduire de nouvelles RMM.** Rendre obligatoire une forme de suivi des risques environnementaux ouvrirait de telles possibilités. L'intensité de ce suivi pourrait être décidée en fonction du produit, par exemple pour ceux ayant eu un résultat positif à l'une des phases de l'ERE ou ceux pour lesquels un accord de suivi entre autorités et industriels aurait été formulé à la délivrance d'AMM.

Pour I. Rönnefahrt (*op. cit.*), l'un des enjeux serait de **définir précisément la façon dont les effets environnementaux peuvent être observés**, et notamment de trancher sur la **nécessité ou non de la preuve d'un lien de causalité**, bien plus complexe à établir entre un API et un organisme dans l'environnement qu'entre un API et des patients (Holm, 2013). Klasen (2017) dans le cadre d'un workshop sur les VMP soulignait de même, la difficulté d'observation des effets environnementaux, l'insuffisance de la pharmacovigilance et la nécessité d'une surveillance plus systématique pour certaines substances. Un travail collectif avancé pour statuer sur les modalités qui définissent une conséquence environnementale de PiE serait donc favorable à un meilleur suivi post-autorisation, et ce faisant à d'éventuelles introductions de RMM.

**La proposition d'associer à ce suivi post-autorisation une surveillance systématique dans certains compartiments jugés préoccupants, tels que l'eau de consommation et les eaux usées traitées a reçu une forte adhésion** (workshop de la CE sur les PiE, Clayton, 2014). Le format que prendrait son caractère systématique demeurerait à déterminer : procédure « attrape-tout » ou plus sélective, basée sur le risque, avec bien sûr la question du financement de ces formes de surveillance en toile de fond. Ce type de surveillance est cependant au cœur du principe de la DCE, et l'inclusion de substances pharmaceutiques dans la liste des substances prioritaires de la DCE permettrait un contrôle régulier de ces derniers, puis l'obtention de données dans le registre européen des rejets et des transferts de polluants<sup>71</sup> (ou *European Pollutant Release and Transfer Register*, E-PRTR ; BIOIS, 2013).

Dans le même temps, **l'option d'amender la législation européenne sur les produits pharmaceutiques et l'eau (voir point 3.2) afin de s'assurer que des données de surveillance soient utilisées pour l'évaluation des médicaments en particulier post-autorisation, pouvant conduire à un refus/retrait d'AMM ou la révision de RMM a reçu un accueil mitigé par les experts du workshop de 2014 de la CE, certains participants évoquant la complexité engendrée ou estimant qu'il ne devrait pas être associé à la possibilité de refus/retrait d'AMM. A plusieurs reprises, le concept d'*ecopharmacostewardship* a été proposé comme alternative à celui d'*ecopharmacovigilance* et la surveillance qu'il implique.** Un projet basé sur ce concept a été récemment développé par les principales associations d'industriels européens du médicament<sup>72</sup>, et se présente comme une prise en compte de l'ensemble du cycle de vie du médicament et l'extension de la responsabilité des producteurs au-delà de l'autorisation de mise sur le marché. Elle est pour eux une alternative moins contraignante.

Les représentants industriels ont reconnu l'importance d'une mise à jour des ERE des produits pharmaceutiques. Leur projet propose sa propre solution de surveillance via le **concept d'ERE étendue** (*eERA* pour *extended ERA*, voir encadré ci-dessous). Il s'agirait d'un mécanisme permettant une révision environnementale post-autorisation qui intégrerait un engagement industriel à mener une veille sur les risques identifiés de « façon responsable » avec la réévaluation des usages et nouvelles données scientifiques (AESGP, EFPIA et EGA, *op. cit.*). Cependant, les travaux scientifiques sur les PiE demeurent aléatoires (sur les espèces et écosystèmes). Le projet propose aussi de mieux prendre en compte le risque total pour une substance donnée en réalisant un calcul PEC/PNEC sur l'ensemble des produits qui la contiennent. Cela n'est en effet pas réellement effectué actuellement car les éventuelles nouvelles données scientifiques (écotoxicologiques, environnementales) ne sont prises en compte que pour les futures demandes d'AMM, et seules les extensions ou variations majeures (type II) peuvent conduire éventuellement à un nouvel ERE (Deloitte, 2017). De plus, à ce jour un nouvel industriel ne peut réutiliser le contenu de l'ERE d'un dossier d'un autre industriel, sauf en négociant un achat de contenu, ce qui s'opérerait rarement à l'heure actuelle (R. Journal, entretien) les acteurs du secteur ayant des difficultés à le réaliser sans cadre juridique (Walter et Mitkidis, 2018).

---

<sup>71</sup> Registre européen répertoriant les rejets dans l'eau, l'air ou le sol de 91 substances par 30 000 installations industrielles, tenues de les communiquer sur une base annuelle. Disponible à l'adresse <http://prtr.eea.europa.eu/>.

<sup>72</sup> L'AESGP (*Association of European Self-Medication Industry*), l'EFPIA (*European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*) et l'EGA (*European Generic and Biosimilar Medicines Association*).

Les propositions du consortium industriel ne précisent cependant pas quelles RMM seraient envisageables en cas d'identification d'un risque. Ses représentants adoptent de façon récurrente l'argument d'une absolue nécessité de préserver l'accès du patient aux produits pharmaceutiques (qu'ils soient innovants, touchant à son bien-être, etc.) et de privilégier toutes approches préalables à des RMM telles que l'instauration de conditions de vente ou d'utilisation, qui toucheraient à leur accessibilité. Les propositions de RMM des représentants industriels renvoient ainsi le plus souvent soit à la bonne utilisation du médicament et du tri de ceux non utilisés (éducation du patient) soit à la conduite d'évaluations plus précises et de surveillance post-autorisation (en renvoyant à leurs propositions d'eERA et le projet iPiE).

Dans sa feuille de route de la Stratégie sur les PiE l'UE reconnaît effectivement comme fondamentale de préserver l'accessibilité, mais précise que cette accessibilité concerne les traitements pharmaceutiques « *efficaces et appropriés* », « *considérant entre autres les opportunités pour l'innovation* ».

L'association *HealthCare without Arm* s'insurgeait ainsi récemment contre le fait que les mesures de gestion concrètes proposées dans une déclaration conjointe des industriels n'aillent pas plus loin, par exemple sur les lieux de fabrication et l'investissement dans des produits plus biodégradables (EFPIA, AESGP, EGA, HCWH, 2018b) <sup>73</sup>.

La lecture des commentaires industriels sur le *concept paper* relatif à la révision des lignes directrices pour l'ERE des HMP permet enfin d'identifier d'autres argumentaires relativisant le sujet des PiE et la nécessité de RMM. Y figure en début de document l'affirmation que « l'expérience » illustrerait une fréquence du risque faible, la « *vaste majorité* » des médicaments s'étant vu attribuer un risque environnemental acceptable (citant fass.se, cependant non conforme à la procédure d'ERE réglementaire), avec seuls deux cas « réels » avec un lien de cause à effet observé (hormones sur des poissons et empoisonnement de populations de vautours en Asie par un usage vétérinaire du Diclofénac). Plus loin il est précisé que les RMM devraient par ailleurs être définies selon le *risque* et non le *danger* environnemental, c'est-à-dire en tenant compte de l'exposition environnementale, allant là encore dans le sens de la limitation des RMM.

Le laboratoire pharmaceutique AstraZeneca proposent le concept d'*Environmental Risk Management Plan* (ERMP), cadre incluant des données physicochimiques, de métabolisme humain, environnementales si disponibles etc. d'un API donné pour identifier tôt dans le développement d'un médicament les éventuels RE. Une veille des travaux sur leurs produits permet une mise à jour des ERE et ERMP associés.

Comme R. Journal, ils soulignent qu'il serait opportun avant toute RMM basée sur des calculs de PEC/PNEC selon les lignes directrices actuelles, de réaliser des calculs d'affinement et des mesures supplémentaires dans l'environnement pour vérifier si la ou les API concernés sont bien présents. Un expert consulté déplore cependant l'asymétrie d'information s'agissant de se baser sur les données de vente par exemple plutôt que le taux de pénétration par défaut de 1 %, c'est-à-dire l'impossibilité pour les agences de régulation de vérifier la fiabilité des données fournies par les industriels.

**La révision des lignes directrices sur l'ERE des HMPs pour inclure la possibilité d'une mise à jour de l'ERE permettrait là encore d'élargir l'application d'éventuelles RMM ; il s'agirait d'y préciser les types de données devant conduire à une révision (d'*ecopharmacovigilance*, de surveillance de la DCE...), les modalités d'évaluation et de mesures de gestion du risque.**

On peut s'interroger cependant sur le degré de collaboration des détenteurs d'AMM dans la communication de données s'ils encouraient le risque de voir leur produit autorisé sous conditions de RMM supplémentaires.

---

<sup>73</sup> Voir HCWH, 2018b, *Industry need to accept responsibility for their pharmaceutical pollution*, 12 avril 2018, <https://noharm-europe.org/articles/news/europe/industry-need-accept-responsibility-their-pharmaceutical-pollution> et EFPIA, Joint AESGP – EFPIA – EGA Position Paper on Pharmaceuticals in the Environment (PIE), 10 avril 2018, <https://www.efpia.eu/news-events/the-efpia-view/statements-press-releases/10042018-joint-declaration-on-pharmaceuticals-in-the-environment/>, consultés le 4 août 2018.

**Table 3 Comparaison des obligations d'ERA entre HMP et VMP selon le type de demande, EMA (CHMP), 2006 ; EMA, 2015 ; EMA (CVMP), 2005 ; BIOIS, 2013 ; Vidal, 2009.** \*A noter pour les HMPs : la période d'expiration du brevet ne conduit pas à nécessiter un ERE pour les nouveaux demandeurs éventuels. Seul une nouvelle indication ou l'augmentation de la dose d'API utilisée pour les indications existantes nécessite un nouvel ERE (EFPIA, 2016).

|            | HMP                                                                                                                                                                                                                                                                                                | VMP                                                                                                                                                                            |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Requis     | Certaines demandes d'AMM :<br>- nouveau médicament<br>- modification majeure d'AMM (dites de type II) et extension <b>seulement si elle peut augmenter significativement les conditions d'utilisation l'indication et donc la consommation potentielle</b><br>- générique (ambiguïté, selon texte) | Toutes les demandes d'AMM :<br>« indépendamment de la procédure et du type »<br>- nouveau médicament<br>- modification d'AMM de type II<br>- extension<br>- générique<br>- ... |
| Non requis | - simple renouvellement<br>- modifications dites de type mineures (dites de type IA et IB)<br>*                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                |

Principales caractéristiques de la proposition d'**ERE étendue à destination des médicaments mis sur le marché après** publication des lignes directrices en 2006, d'Après EFPIA, 2016

**\*Situation 1 : nouveaux API avant expiration du brevet**

Le détenteur serait responsable :

- d'affiner et résoudre tout risque identifié dans l'ERE originale (études supplémentaires) ;
- ou réévaluer l'ERE, et l'usage total de l'API périodiquement sur la base des nouvelles données extérieures publiées.

**Produits finaux :**

- un ratio PEC/PNEC global de tous les produits avec le même API, résumé dans la dernière AMM (ERE, EPAR/PAR) ;
- en cas de risque nouveaux, ils seraient à mentionner dans toute mise à jour de l'ERE pour une extension ou variation de type II.

**Mesures :** En fonction des résultats, des mesures seraient envisageables avec les agences du médicament.

**Différences par rapport à la pharmacovigilance :** l'eERA n'imposerait pas d'études sans données préalablement inquiétantes, résultant soit de l'ERE initial, soit d'autres études extérieures, non obligatoires (d'où la proposition d'étendre l'ERE « si nécessaire » par un affinement de l'évaluation des usages et de prospecter les préoccupations identifiées après autorisation). Aucune mesure systématique dans l'environnement n'est proposée.

**\*Situation 2 : nouveaux API après expiration du brevet**

Deux options sont envisagées :

**a) Processus volontaire de révision**

- collaboration de l'ensemble des détenteurs d'AMM pour mettre à jour le rapport PEC/PNEC en cas d'augmentation de l'usage de produits génériques ou de nouvelles indications de l'API,
- si PEC/PNEC total >1 : collaboration pour affiner l'identification des risques et les solutions.

**Défi :** trouver un mécanisme pour réviser les données disponibles qui soit suffisamment transparent mais ne compromette pas la confidentialité des données ou favorise tout usage inapproprié.

Remarque : des experts indépendants pourraient se charger de réviser les données restées confidentielles avec leur détenteur.

- Si PEC/PNEC total < 1 : aucune action jugée nécessaire et donc les données confidentielles ne seraient pas un problème. Le consortium serait responsable de revoir régulièrement les données disponibles.

**b) Processus de révision déclenché :** alternative consistant à requérir la révision individuelle de l'ERE existante pour chaque nouvelle demande.



- Basé sur l'usage total (total PEC) de l'API.
- Et suivant le schéma de procédure de l'eERA **individuellement** par chaque demandeur d'AMM.
- Si risque identifié : partage possible par un demandeur de son travail avec les autres détenteurs d'AMM pour contrer l'impact environnemental d'un API donné et soumettre un ERE commun.
- Si pas de risque : mention résumée dans l'EPAR/PAR.
- Révision et soumission périodique des éventuelles données conduisant à remettre en question l'ERE du dernier EPAR/PAR.

#### **Propositions concrètes :**

- Modification des lignes directrices pour requérir que l'ERE couvre la quantité totale d'API pour toutes les indications. Responsabilité du demandeur seul de faire l'ERE pour chaque nouvelle indication.
- Laisser le demandeur faire référence au dernier ERE tel que résumé dans les EPAR/PAR comme point de départ pour solutionner tout problème environnemental soulevé par la nouvelle indication ou l'augmentation d'utilisation d'un API. Sous la législation actuelle la référence au premier détenteur d'AMM n'est pas possible donc théoriquement tous les demandeurs devraient générer leurs propres données.

#### **\*Situation 3 : API autorisés avant 2006**

Les produits pharmaceutiques contenant des API autorisés ne sont pas dans le périmètre de l'approche d'eERA proposée. Ils sont abordés via le projet iPiE de l'initiative IMI (**voir point 1.2.3.1**).

## **3.2. Introduire des mentions réciproques entre les textes réglementaires sur l'eau et ceux sur les médicaments**

### **3.2.1. Mentions relatives à des API et l'ERE dans la DCE**

Ågerstrand *et al.*, dans leurs recommandations établies en 2015, proposaient que les données de surveillance de la DCE soient utilisées pour réviser les EREs existantes et donc les potentielles RMM, grâce à la possibilité d'un suivi post-autorisation (voir point 2.4).

En 2012, des négociations ont eu lieu pour introduire certaines substances pharmaceutiques dans la liste des substances prioritaires de la DCE (BIOIS, 2013). Finalement, elles n'ont abouti qu'à un compromis consistant en l'inscription de trois composés pharmaceutiques<sup>74</sup> dans la liste de vigilance de substances dans le domaine de l'eau<sup>75</sup>. Une décision d'exécution (20 mars 2015) y a ensuite ajouté l'estrone et trois antibiotiques macrolides<sup>76</sup>. Cette inscription implique pour les EM l'obligation d'une surveillance limitée<sup>77</sup>, afin de renforcer les connaissances pour mieux identifier les mesures de gestion des risques.

De nouvelles mentions dans la DCE faisant référence aux médicaments ont été proposées par différents experts (BIOIS, 2013), dont voici un résumé en lien avec l'ERE et donc les mesures de gestion :

- **une mention plus claire de la réglementation européenne sur l'ERE pour les médicaments afin de renforcer la prise en compte de cette évaluation dans les révisions de la liste des substances à surveiller et prioritaires.**

Il est déjà inscrit que pour la liste de vigilance doivent être pris en compte les ERE des Directives 2001/82/CE et 2001/83/CE dans l'article 8(b) de la Directive 2013/39/UE<sup>78</sup>. La DCE pourrait également directement

<sup>74</sup> Diclofénac, 17-alpha-éthynylestradiol et 17-bêta-estradiol.

<sup>75</sup> Directive 2013/39/UE du 12 août 2013, modifiant les Directives 2000/60/CE et 2008/105/CE.

<sup>76</sup> Érythromycine, Clarithromycine, Azithromycine.

<sup>77</sup> Au minimum annuelle et durant quatre ans dans un nombre limité de stations.

<sup>78</sup> « *In selecting the substances for the watch list, the Commission shall take into account all available information including (e) on production volumes, use patterns, intrinsic properties (including, where relevant, particle size), concentrations in the environment and effects, including information gathered in accordance with Directives 98/8/EC, 2001/82/EC and 2001/83/EC, and with Regulations (EC) No 1907/2006 and (EC) No 1107/2009.* » <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX%3A32013L0039>, consulté le 2/07/2018.

mentionner que les ERE doivent contribuer aux décisions de l'inscription de nouvelles substances dans la liste des substances prioritaires, révisée tous les six ans (en particulier dans son article 16(2)(a)).

- **BIOIS (2013) relève cependant que rien n'interdit actuellement à un EM de considérer comme polluants spécifiques des API où ils présentent un RE, qui pourraient s'intégrer à des catégories génériques déjà listées.** L'inclusion des API comme groupe dans la liste des principaux polluants cités dans l'annexe VIII de la DCE ne serait donc pas nécessaire, d'autant que tous les API ne sont pas forcément à risque.

De manière générale, la DCE et ses Directives filles pourraient<sup>79, 80</sup> :

- spécifier que les EM doivent rendre publiques et aisément accessibles les données de surveillance des substances des listes de substances prioritaires et de vigilance, que des standards de qualité aient été préalablement définis ou non, ou a minima les mettre à disposition des agences du médicament (Keessen, 2012, cité par BIOIS, 2013), afin de les rendre utilisables pour l'évaluation post-AMM.
- Préciser l'obligation d'enregistrement de ces données dans le potentiel système centralisé de données sur le risque environnemental des médicaments.

Ces options permettraient alors un suivi renforcé dans le temps, d'éventuels retraits d'AMM ou modifications avec l'intégration de RMM.

### 3.2.2. Mention de la DCE dans les Directives sur les médicaments

La Directive sur les HMPs, tout comme celle sur les VMPs, pourraient de leur côté inclure (BIOIS, 2013) :

- des dispositions sur les données de surveillance de l'eau en précisant par exemple que des réglementations européennes en particulier la DCE et ses Directives filles pourraient être prises en compte dans l'évaluation de la demande d'AMM, mais aussi en particulier dans le suivi et la réévaluation au cours du temps des impacts d'un médicament et du rôle de ses mesures d'atténuation ;
- une disposition permettant l'accès aux données environnementales aux agences en charge de l'eau. Les craintes de non-respect de la confidentialité seraient annulées par la mise en place d'un système centralisé à double entrée (une ouverte, une à l'accès réservé à ces agences et les consortiums d'industriels).

Parmi les limites et craintes émises au sujet de ces options (BIOIS, 2013), figure là encore qu'elles aient un impact négatif sur la santé humaine par réduction d'accès à certains médicaments et l'augmentation des coûts de traitement de l'eau pour les substances inscrites dans les listes de la DCE et sans alternatives thérapeutiques.

### 3.3. Introduire une surveillance de « points chauds » de rejet ?

L'une des propositions exposées par Deloitte (2017) est de requérir une surveillance de « points chauds » tels que les grandes stations de traitement des eaux usées, des hôpitaux, des usines, pour une sélection d'antibiotiques et de résistances aux antibiotiques, qui pourrait s'intégrer à la Directive relative au traitement des eaux urbaines résiduaires (Directive 91/271/CEE du 21 mai 1991) et celle relative aux émissions industrielles (Directive 2010/75/UE du 24 nov. 2010). Cette surveillance pourrait compléter des RMM (voir partie 4). Il pourrait aussi être imposé que les établissements estiment leurs rejets grâce à un outil de modélisation tel que celui développé par Benoît Roig (Université de Nîmes) en tant que mesure de précaution rattachée à l'AMM de certains produits.

---

<sup>79</sup> Par ex. institution par les Directives sur les eaux souterraines de standards de qualité pour les ou certaines substances pharmaceutiques via leur mention (annexe I et II) ; un expert soulignant à ce sujet que « *les pesticides et les médicaments devraient être traités de la même façon* » (Clayton, 2014).

<sup>80</sup> Pour ce qui est des sols, l'UE ne dispose pas encore d'une réglementation harmonisée à l'échelle européenne (BIOIS 2013 et Site Internet de la CE : article *Soil*, [http://ec.europa.eu/environment/soil/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/environment/soil/index_en.htm), consulté le 9 août 18).

## Partie 3 : synthèse

Après délivrance d'AMM, il existe peu de situations où de nouvelles mesures d'atténuations peuvent être décidées.

L'obligation de suivi des risques environnementaux et de mise à jour des évaluations de risque environnemental des médicaments permettrait plus facilement d'envisager leur mise en place dans les cas où seraient constatés de nouveaux impacts environnementaux. Comme dans la réglementation REACH, il pourrait être introduit dans la réglementation sur le médicament l'obligation de mise à jour, à la propre initiative du détenteur d'AMM, et sans délai injustifié, en cas de nouvelles connaissances en ce sens.

Ensuite, l'introduction de l'évaluation de risque environnemental (ERE) dans la balance bénéfice-risque (voir partie 2) pourrait aussi permettre un meilleur suivi, avec un renouvellement impliquant une réévaluation de la balance bénéfice-risque nécessitant une ERE.

Si les problèmes environnementaux connus étaient rendus obligatoires à déclarer, comme c'est le cas pour la pharmacovigilance des médicaments vétérinaires (VMPs), un autre problème se poserait sans doute. L'exemple des VMPs montre que l'obligation de déclaration ne suffit pas à faire remonter les problèmes environnementaux et doit être couplé à une obligation de surveillance. C'est pour cette raison que le concept d'ERE étendue proposé par les industriels, qui prévoit une veille pour mettre à jour les ERE, semble insuffisant. L'enjeu est donc celui d'un accord entre partis sur les modalités de suivi obligatoire. Parmi les pistes, est la surveillance systématique de certains milieux clefs ; ces suivis pourraient être instaurés via la DCE, par des mentions réciproques entre DCE et directives sur les médicaments. Elle pourrait conduire à des révisions des évaluations de risque environnemental et donc des mesures d'atténuation. Le défi serait ici de définir les observations *in vitro* et *in situ* devant conduire à une révision des ERE ainsi que la prise de mesures d'atténuation.

Du côté industriel, s'il est proposé une meilleure prise en compte des données existantes pour évaluer les risques environnementaux liés à un médicament, la possibilité de mesures d'atténuation tend à être repoussée ou éludée, sous l'argument d'une nécessité de préserver à tout prix l'accès du patient aux médicaments commercialisés. Il est donc surtout proposé un affinement des calculs (avec le risque de complexifier leur vérification), ou bien une « vérification » des risques par des mesures *in situ* (difficiles à réaliser de façon exhaustive ou représentative). Lorsque des mesures sont proposées, elles consistent plutôt en des recommandations pour un meilleur usage du médicament à consommer ou non utilisé. Dans la même tendance, il est enfin proposé que les mesures d'atténuation ne soient prises que selon le risque et non le danger environnemental.

Ces constats conduisent à s'interroger sur le degré d'adhésion à la révision des ERE de la part des industriels, s'ils encouraient le risque de voir leur AMM conditionnée à des mesures d'atténuation plus contraignantes. Ils soulèvent aussi la question du type de connaissance qui devrait déclencher la mise en place de RMM supplémentaires : résultat de l'ERE telle que définie dans les lignes directrices, ou bien observation réelle d'impacts négatifs dans l'environnement, et dans ce cas, selon quels seuils ?

## 4. Les RMM pour les médicaments à usage humain : situation actuelle et perspectives

Cette partie traite des modalités réglementaires des RMM déjà prises pour les HMPs, et des pistes de nouvelles RMM formulées par les experts.

### 4.1. Nature et portée des mesures actuelles de gestion ou de précaution

#### 4.1.1. Des mesures concrètes rares et limitées

Les lignes directrices européennes actuelles relatives à l'ERE des HMPs se limitent à proposer, en cas de mise en évidence de risques, des mesures d'atténuation d'impact consistant en des mentions dans la documentation, mais suivent le principe de ne pas proposer de mesures limitant la disponibilité du produit pharmaceutique pour le patient (Laenge *et al.*, 2006), ces mesures étant actuellement décrites comme devant être « réalistes ». Très peu de données sont disponibles à leur sujet : il n'existe pas à notre connaissance de recensement de l'ensemble des HMPs qui auraient eu un ERE défavorable et/ou des mesures prises<sup>81</sup>. Liebig *et al.* (2014) dans un travail de compilation des mesures d'atténuation (RMM) existantes puis de proposition de RMM supplémentaires, se concentrent principalement sur les VMPs, argumentant qu'à l'exception des précautions existantes pour l'élimination, aucune mesure supplémentaire *raisonnable* n'avait pu être développée pour les HMPs. Aujourd'hui, s'agissant des HMPs, seules des mesures d'atténuation ont été prises pour certaines spécialités en patch, telle que le patch Evra (combinaison de norelgestromine et d'éthinylestradiol), dont le mode d'administration laisse un produit le plus souvent jeté en poubelle ménagère, avec une dose restante de produit de l'ordre de 60 à 90 % (nécessaire selon le fabricant pour garantir un flux constant et efficace de substance), pouvant se décomposer lentement et diffuser localement, avec les risques sanitaires d'exposition accidentelle que cela entraîne<sup>82</sup>. Des solutions, pour ce patch et pour ceux contenant des opioïdes ont été formulées (*op. cit.*) : emballage conçu pour favoriser le scellement et la non diffusion de la molécule active dans la poubelle<sup>83</sup>, enduit de l'emballage permettant une conversion chimique voire une inactivation de la molécule active.

Enfin, un acteur a souligné l'exception de l'inactivation d'une anthracycline, la Mitomycine C<sup>84</sup>, pour laquelle il est recommandé durant les six heures après l'administration de verser avant toute miction 200 ml de d'eau de Javel.

#### 4.1.2. Des options de mesures très limitées dans la réglementation

Pour les HMPs, les lignes directrices de l'EMA indiquent à la suite des phases I et II de l'ERE les précautions et mesures de sécurité qui doivent être prises pour l'administration, l'élimination et l'étiquetage (EMA, 2006). Au final, les substances évaluées ne nécessitent de mesures que lorsqu'elles ont été évaluées à risque, pas nécessairement si elles représentent en réalité un danger.

Par ailleurs, les lignes directrices indiquent que lorsque la possibilité de risque environnemental ne peut être exclue, les mesures de précaution et de sécurité peuvent consister en :

- 1) une indication des risques potentiels pour l'environnement que peut induire le produit pharmaceutique ;
- 2) un étiquetage du produit dans :
  - a. les résumés des caractéristiques techniques (RCP ou SmPC),
  - b. la notice d'utilisation, de stockage du produit et d'élimination.

---

<sup>81</sup> D'après une bibliographie et les consultations pour cette synthèse.

<sup>82</sup> <https://patents.google.com/patent/US20070014839A1/en>

<sup>83</sup> <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2008/2008122252789/anx52789fr.pdf>

<sup>84</sup> Voir RCP de l'AMETYCINE 40 mg, poudre pour solution pour irrigation vésicale, <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rpc/R0231615.htm>

A ce jour, les seules mesures pour les demandeurs d'AMM se restreignent donc à des appositions de mentions, même si ces dernières sont censées viser la minimisation des quantités émises dans l'environnement par des RMM appropriées<sup>85</sup>.

Il est de plus recommandé que – même pour les produits pharmaceutiques qui ne nécessitent pas de mesures de précaution particulières, les notices d'information destinées au patient devraient inclure l'affirmation suivante : « *les produits pharmaceutiques ne devraient pas être évacués via les eaux usées ou les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien la procédure pour éliminer les médicaments qui ne vous sont plus nécessaires. Ces mesures vont aider à protéger l'environnement* » (traduit de l'anglais).

Des mentions additionnelles devraient être utilisées uniquement lorsque cela est justifié, par exemple les radiopharmaceutiques ou les médicaments concentrés dans des dispositifs), dans ce cas les mesures à prendre devraient être *possibles* et *réalistes* étant donné l'usage prévu du produit.

**Les mesures indiquées dans les lignes directrices pour les HMPs peuvent apparaître au final très légères, car elles ne parlent que de brèves mentions dans des documents parfois denses pour le grand public, et qui de toute façon devraient être apposées à tout médicament. Ainsi, le principe même de créer une situation de distinction entre produits est remis en question dans les mesures proposées par les lignes directrices.**

Dans un rapport du CGEDD, Michel Bouvier, inspecteur général de la santé publique vétérinaire, et ses collaborateurs, avancent qu'à l'indifférence pour la question des RM dans l'environnement a succédé une prise en compte réglementaire avec des spécificités qui « *en tempèrent l'effectivité et la font ressembler davantage à de l'affichage* ». Dépasser « l'effet d'affichage » pourrait s'effectuer par la proposition de mesures spécifiques accompagnant l'AMM allant au-delà de la simple mention sur les documents du produit.

**Dans le même temps, la consultation d'experts pour cette synthèse a laissé entrevoir une faible réflexion sur la question de RMM au niveau européen au-delà de mentions dans la documentation ou de l'exemple de l'emballage des patchs. Holm (2013) souligne qu'il est rassurant de constater que « véritablement très peu » de risques ont été mis en évidence, mais que cette absence de précédents ne permet pas de montrer quelles autres RMM pourraient bien être prises, à part un affinement des évaluations.**

Toutefois, BIOIS (2013) souligne que les États membres peuvent décider en cas de danger immédiat de suspendre l'autorisation d'un VMP comme d'HMP dans leur territoire, bien qu'ils recommandent tout d'abord d'encourager davantage la publication de données environnementales sur la documentation, conjointement avec le développement d'un système centralisé.

## 4.2. Nouvelles modalités générales en faveur des RMM

### 4.2.1. Améliorer le positionnement au sein des résumés des caractéristiques techniques (RCP)

Jean-Marc Vidal, alors directeur scientifique non-clinique à l'EMA, proposait en 2009 que l'amélioration de la visibilité des mentions pourrait passer par la description des risques environnementaux dans la *section 5.3 : données précliniques* des résumés des caractéristiques techniques des produits (RCP ou *SmPC* en anglais), tandis que l'ERE est actuellement détaillé en point 6.6. Cette mesure pourrait aller dans le sens de l'amélioration de la visibilité de l'information pour les professionnels prescripteurs. L'EMA prévoit déjà que les conclusions sur l'ERE du produit devraient être incluses en section 5.3 où cela est pertinent, avec une référence à la section 6.6 (CE, 2009). Le *SmPC Advisory group* de l'EMA précise cependant que les mesures particulières pour l'élimination du médicament afin de protéger l'environnement devraient être décrites en section 6.6 (*Précautions particulières d'élimination et de manipulation*), et les conclusions de l'ERE seulement incluses si pertinentes pour les professionnels de santé et nécessaires pour l'adhésion à la recommandation.

Cela type de mesure quoique évoqué n'a pas suscité de discussions à ce jour, ni de commentaires par les experts consultés, sauf à préciser que les professionnels de santé ne consultent pas véritablement la documentation par

---

<sup>85</sup> Des formulations spécifiques existent mais des mesures supplémentaires pourraient être indiquées (un expert EMA, consultation pour cette synthèse).

manque de temps et/ou en raison de son ampleur, et qu'à la rigueur, une section spécifique sur le risque environnemental serait plus pertinente.

#### 4.2.2. Rendre la mesure obligatoire pour tous les acteurs du médicament

Actuellement dans le droit de l'UE, les mesures de gestion pouvant résulter de l'ERE s'appliquent au niveau de l'industriel, et ne consistent donc qu'en des mentions de précautions, tandis que les pratiques visées sont celles des utilisateurs, principalement prescripteurs ou patients. Et pour ces derniers, à l'inverse, la mention n'a qu'une valeur indicative. L'une des options, théoriquement possible à l'échelle européenne et nationale (BIOIS, 2013) serait de rendre obligatoire les RMM des RCP pour les autres acteurs de la vie du médicament – fabricant, prescripteur, responsable des déchets. Il s'agirait, pour les rendre effectives, d'instaurer des moyens de contrôle. Deloitte (2017) propose que la réglementation européenne impose aux EM de désigner les responsables d'un tel suivi. Cela pourrait s'accompagner de la **rédaction de lignes directrices pour les RMM pour les HMPs** (*op. cit.*). Selon les auteurs du rapport, la difficulté serait la définition de critères clairs de conformité à la loi, mais aussi de mesures pour toutes les sources dont celles diffusées via les eaux usées, le coût des mesures sur l'économie ainsi que celui investi dans les moyens de contrôle ; ces derniers pourraient être partiellement assurés par les amendes et son articulation avec les moyens mobilisés dans le cadre d'autres législations (DCE et Directives filles), bien que ces dernières s'intéressent à des concentrations dans l'environnement et non directement des rejets. Pour BIOIS (2013), l'éducation serait sans doute plus adaptée que l'obligation de RMM ; certaines mesures sont difficiles à suivre pour les VMPs par les prescripteurs et autres utilisateurs, mais elles peuvent avoir en soi un rôle de sensibilisation.

REACH pourrait peut-être là aussi inspirer des pistes. Il a introduit le concept de *downstream user* c'est-à-dire d'utilisateur en aval : « *personne physique ou morale établie dans la Communauté (...) qui utilise une substance, telle quelle ou contenue dans une préparation, dans l'exercice de ses activités industrielles ou professionnelles* » (Entreprise Europe, 2008). Ce concept pourrait peut-être inspirer les textes sur le médicament afin d'intégrer les professionnels dans les mesures d'atténuation. Ces derniers, dans le cas de REACH, doivent notamment identifier et appliquer les mesures de sécurité appropriées indiquées dans une fiche de données de sécurité (FDS) de la substance enregistrée<sup>86</sup>. De même, ils doivent informer leur fournisseur si des mesures de gestion apparaissent non appropriées et à chaque fois que de nouvelles informations sont disponibles sur le produit. Ils ont enfin le droit de transmettre des données sur leur utilisation du produit, afin qu'elles puissent être évaluées.

#### 4.2.3. Enrichir la section de l'ERE par des données des autres parties du dossier d'AMM ?

En 2006, Laenge *et al.* (2006), auteurs industriels, proposaient d'inclure les informations pertinentes des autres sections au sujet des effets potentiels sur l'environnement dans le document rapportant l'ERE, même si celui-ci est autonome, et cela afin de faciliter l'accès à des informations utiles pour l'évaluateur de l'ERE : voie d'administration, métabolisme, excrétion ou encore sous-populations de patients visées. Ces informations ne doivent pas être prises en compte dans l'étape 1 de l'ERE et son calcul de PEC. Les auteurs insistaient plutôt sur le fait que le calcul de PEC pourrait être réévalué à la baisse car il permettrait d'affiner un calcul de PEC ayant pris la base conseillée (en cas d'absence de données) d'une pénétration de marché de base postulée à 1 %.

Aujourd'hui, à notre connaissance, ces informations et les autres sections du dossier de demande d'AMM sont déjà accessibles à l'évaluateur<sup>87</sup>. Il pourrait cependant peut-être être renforcé par l'obligation de mention de ces informations dans l'ERE directement, pour garantir la complétude des données disponibles à l'évaluateur : dans le cas d'un ERE défavorable, certaines pourraient être pertinentes pour identifier et évaluer plus finement des mesures de gestion/conditions d'utilisation en fonction du profil de leurs utilisateurs : produit administré plutôt en établissement ou à domicile, avec des « points chauds » (certains centres).

---

<sup>86</sup> <https://echa.europa.eu/fr/regulations/reach/downstream-users/about-downstream-users/downstream-user-roles-and-obligations>

<sup>87</sup> Consultation d'experts pour cette synthèse et bibliographie.



## 4.3. Nouvelles RMM envisageables

### 4.3.1. En parallèle ou en amont de l'utilisation du médicament

#### Mesures sur le conditionnement

En cas d'ERE défavorable, des normes de conditionnements pourraient être associées à l'AMM. Il pourrait s'agir de suggérer dans les lignes directrices l'obligation par exemple :

- 1) d'un **conditionnement limité en quantité** ;
- 2) de produire systématiquement des **conditionnements de départ ou « starting pack »**, petits conditionnements, et de contraindre à leur prescription pour toute initiation de traitement, modalité proposée en Suède (Schaaf *et al.*, 2016). Cette option se rapproche de celle de Deloitte (2017) de développer des recommandations pour les EM sur le conditionnement des médicaments pour réduire les quantités de MNU. Il souligne à ce titre l'importance d'une étude bénéfice/coût du fait des changements dans la chaîne de fabrication et de transport, et le manque d'expérience dans l'UE sur l'utilisation de conditionnements alternatifs. Il resterait alors à discuter la possibilité de rendre nécessaire une telle évaluation, par exemple pour le demandeur d'AMM ;
- 3) **d'apposition d'informations spécifiques (sur l'élimination des MNU ou des excreta)**. Un représentant industriel objecte cependant les règles strictes conditionnant ce packaging, et le manque de place sur ce dernier, qui doit déjà présenter un certain nombre d'informations, bien que reconnaissant que la notice du patient n'est pas optimale et peu lue par les utilisateurs.

#### Restrictions sur la publicité

Deloitte (2017) propose notamment d'encourager les États membres à la limitation de la publicité pour un médicament connu pour présenter des risques pour l'environnement. Ce type d'option pourrait constituer l'une des RMM intégrées à l'AMM de ces médicaments, qu'il s'agisse de l'interdiction simple de toute publicité ou l'apport de conditions à cette publicité.

Dans l'UE la directive 89/552/EEC interdit la publicité à la télévision sous prescription obligatoire et recommande son extension aux autres médias.

En France, la publicité sur les médicaments requière que l'industriel soumette une demande de « *visa de publicité* » à l'ANSM :

**\*« visa PM » pour la publicité à destination des professionnels de santé :**

- possible uniquement pour les médicaments ayant reçu une AMM ;
- la publicité doit notamment préciser « *Les mises en garde spéciales et les précautions particulières d'emploi* » (R.5122-8 du CSP)<sup>88</sup> et pour les AMM conditionnelles<sup>89</sup> ou sous circonstances exceptionnelles<sup>90</sup> le « *niveau de preuve en terme d'efficacité et/ou de sécurité du produit* ».

**Option :** dans le même sens, l'option de précision d'un éventuel RE et/ou RMM associée pourrait être évaluée.

**\*« visa GP » pour publicité au grand public<sup>91</sup> :**

- possible uniquement pour les médicaments à la fois :

---

<sup>88</sup> Article R5122-8 du code de la santé publique,

[https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=10D45372B3FF22E02050D05C5A73E12A.tpdjo14v\\_1?idArticle=LEGIARTI000025853172&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20130201&categorieLien=id](https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=10D45372B3FF22E02050D05C5A73E12A.tpdjo14v_1?idArticle=LEGIARTI000025853172&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20130201&categorieLien=id).

<sup>89</sup> AMM valable un an renouvelable et visant à permettre aux patients d'accéder à un médicament répondant à un service médical encore non satisfait sur le marché, pour des demandes pour lesquelles des données appuient la démonstration d'un rapport BR favorable mais nécessitant l'acquisition de données complémentaires.

<sup>90</sup> AMM « accélérée » pouvant être octroyé à un demandeur sous condition notamment de démontrer que des circonstances spécifiques l'empêchent de fournir les données complètes sur un médicament donné (règlement CE 276/2004)

<sup>91</sup> Site Internet ANSM. [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Publicite-pour-les-medicaments/Modalites-de-controle-de-la-publicite/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Publicite-pour-les-medicaments/Modalites-de-controle-de-la-publicite/(offset)/0), consulté le 23 août 18.

- non soumis à prescription obligatoire,
- non remboursables pour les régimes obligatoires d'assurance maladie,
- et dont l'AMM ou l'enregistrement ne présente « *pas d'interdictions ou de restrictions en raison d'un risque possible pour la santé publique, notamment lorsque le médicament n'est pas adapté à une utilisation sans intervention d'un médecin pour le diagnostic, l'initiation ou la surveillance du traitement.* (article L.5122-6 du CSP) ».

**Options :** il pourrait être précisé qu'à cela s'ajoute la condition qu'il n'ait pas été identifié de risque environnemental. Une mention du RE pourrait aussi être imposée dans le support publicitaire. Cependant, elle devrait suivre le principe de recommandation de simplification des mentions « pour un message de sécurité mieux perçu »<sup>92</sup>. Enfin, il pourrait être évalué l'opportunité de mentionner la communication des risques environnementaux dans la charte de la visite médicale en France.

#### 4.3.2. RMM au niveau des utilisateurs

L'imposition de conditions d'utilisation directement aux patients, professionnels responsables de la prescription, dispensation, administration a été discutée à différents niveaux.

##### *Optimisation de la forme d'administration*

Des recherches nouvelles visent à optimiser les modes d'administration (pommades, patch...) afin de diminuer les rejets de résidus de médicaments dans l'environnement (Deloitte, 2017) ; l'identification de risques tôt dans le processus de développement d'un médicament (rendu possible si l'ERE était intégré à la balance BR pour les HMPs) permettrait peut-être d'encourager de telles recherches pour un médicament à RE ; il s'agirait là d'une forme de RMM mise en place tôt dans le processus de développement et autorisation d'un HMP.

##### *Conditions de prescription*

Pour les produits identifiés à RE, la **limitation de prescription hors AMM** (Roig, 2015), autorisée en France sous conditions et parfois très décriée<sup>93</sup>, voire son interdiction, sont souvent proposées comme condition possible à l'AMM.

**La prescription médicale obligatoire (PMO)** pourrait également être décidée avec l'AMM.

**Limite réglementaire :** le conditionnement de l'accès du médicament à sa prescription devrait se traiter à l'échelle de l'UE, or dans le droit de l'UE cette compétence est actuellement attribuée aux États membres (Deloitte, 2017).

**Expérience à ce sujet :** la Directive pour les VMPs impose ce statut légal de médicament soumis à prescription, affirmant que, sans qu'il ne constitue un préjudice à des règles communautaires ou nationales plus strictes, **une prescription vétérinaire devrait être requise dès qu'un produit donné doit être pris avec des précautions spéciales prises par le vétérinaire pour éviter tout risque pour l'espèce, l'administrateur du produit ou l'environnement (Directive 2001/82/CE).**

**Limite :** cette obligation de prescription pour les VMPs ne concerne en pratique que les médicaments passant en phase II de l'ERE i.e. pour les animaux destinés à l'alimentation présentant un risque environnemental potentiel sans précision sur le seuil de ce risque (Deloitte, 2017).

**Proposition formulée :** une modification de la Directive des HMPs (2001/83/CE) pour que les EM mettent sous PMO un médicament à RE potentiel.

**Difficulté majeure identifiée :** les impacts éventuels sur les systèmes de sécurité sociale si un certain nombre de produits en venaient à devoir passer sous PMO (*op. cit.*).

<sup>92</sup> Site de l'ANSM, [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Publicite-pour-les-medicaments/Recommandations-pour-la-publicite-aupres-du-grand-public/\(offset\)/4](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Publicite-pour-les-medicaments/Recommandations-pour-la-publicite-aupres-du-grand-public/(offset)/4), consulté le 6 sept. 18.

<sup>93</sup> Par ex. par un pharmacien inspecteur de santé publique dans le cadre d'une enquête du projet RILACT.



Enfin, une **utilisation strictement hospitalière** a été évoquée, y compris par des industriels dans leur commentaire du *concept paper* relatif à la révision des lignes directrices pour l'ERE des HMPs. Pour la captation de résidus de médicaments d'un patient par collecte des excréta, il pourrait être imposé que la prescription et délivrance soit hospitalière, mais il s'agirait de compléter la réglementation et recommandations de bonnes pratiques en imposant une hospitalisation et une collecte (voir point suivant).

### Précisions réglementaires

Le statut légal d'un médicament est proposé par les autorités compétentes dans la procédure d'évaluation d'une demande d'AMM (Articles 70-75 Directive 2001/83/CE). Ce statut peut être amendé en cas de nouveaux faits portés à leur connaissance. Dans un premier temps sont distingués les médicaments **soumis à prescription** (art. 71) et ceux **non soumis à prescription** (art. 72). Dans la première catégorie sont classés les médicaments susceptibles de présenter un danger direct ou indirect s'ils sont utilisés conformément sans supervision médicale ou connus pour mésusage, dont la ou les substances requièrent de plus amples investigations ou qui sont normalement prescrits par un médecin pour être administrées par voie parentérale (EMA (CHMP), 2006b). Si un médicament ne remplit aucun de ces critères, s'ajoutent en sus d'autres critères pour faire partie de la catégorie « **non soumis à prescription** » (ou prescription médicale facultative, PMF), dont le fait de ne pas présenter des « *circonstances d'utilisation* » incompatibles avec une absence de prescription. Il pourrait être ajouté que ces circonstances peuvent avoir été décidées en raison d'un RE via l'AMM.

Lorsqu'un médicament est classé comme **soumis à prescription**, il peut être sous-classifié en médicament à **prescription médicale restreinte**, par exemple sur le critère que le médicament est réservé pour des traitements ne pouvant être suivis que dans un environnement hospitalier, en raison de ces caractéristiques pharmaceutiques ou sa nouveauté ou encore dans l'intérêt de la santé publique. Il pourrait être évalué la possibilité de préciser l'intérêt environnemental ou que l'intérêt de la santé publique comprend également les effets indirects via l'environnement. Dans la procédure centralisée, la classification émise par le CHMP figure ensuite dans les annexes de l'avis du CHMP, dans le SmPC et les conditions relatives à la distribution et l'utilisation du produit, et guide les autorités nationales dans l'utilisation des sous-catégories.

En France, c'est l'ANSM qui définit via l'AMM « *les conditions de prescription et de délivrance et notamment l'inscription, refus ou suppression de la liste OTC (médicaments vendus sans ordonnance) et l'inscription sur les listes I ou II des substances vénéneuses* »<sup>94</sup>. Les médicaments comportant des substances inscrites dans ces listes sont alors soumis à prescription médicale obligatoire (PMO).

### Imposer une collecte d'excreta

Afin de limiter l'émission diffuse de résidus de médicaments à ERE défavorable, l'obligation d'une collecte d'excreta a été suggérée par plusieurs professionnels ou associatifs de l'environnement, dont certains ont noté qu'elle était déjà préconisée dans le droit français pour la médecine vétérinaire (C2DS, 2015). Elle a déjà été discutée auparavant, mais jugée non nécessaire, tel que l'illustre un extrait des recommandations du Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (CNHIM) sur l'utilisation pratique des cytotoxiques (1998) : « *certaines préconisent l'incinération des excréta. Cette procédure semble abusive. Beaucoup de malades traités par cytotoxiques sont autonomes et vont dans les toilettes du service ou de la chambre. Il n'y a donc pas de raison de réserver un traitement particulier aux excréta* ». Dans le droit de l'UE, les excréta ne sont pas considérés comme des déchets. En France, seuls ceux contenant des médicaments anticancéreux en médecine vétérinaire (Ministère des affaires sociales et de la santé, 2016) et des médicaments radiopharmaceutiques font l'objet de collecte spécifique en raison d'un risque physicochimique.

Dans le code de la santé publique français, l'**arrêté du 18 juin 2009 relatif aux bonnes pratiques d'emploi des médicaments anticancéreux en médecine vétérinaire** établit un guide de recommandations sur les modalités de conduite d'un traitement vétérinaire à base d'anticancéreux de profil C, M, R : cancérogène et/ou mutagène et/ou reprotoxique, qui pourrait en partie être transposé au médicament à usage humain. Cet arrêté reconnaissant en préambule que « *le public mis en relation fortuitement avec des animaux traités ou leurs excréta, ainsi que pour*

---

<sup>94</sup> Site Internet ANSM, [https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Cycle-de-vie-des-produits-de-sante/La-mise-sur-le-marche/\(offset\)/1#paragraph\\_55121](https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Cycle-de-vie-des-produits-de-sante/La-mise-sur-le-marche/(offset)/1#paragraph_55121), consulté le 24 août 18.

*l'environnement, avec pour conséquence finale une contamination potentielle des animaux et des personnes », indique donc en VI. Dispositions relatives à la gestion des déchets du guide :*

*(1. Généralités)*

- 1) *« sont considérés comme des déchets [...] les excreta des animaux traités (urines, fèces, vomissures, salive) »*
- 2) *« Les modalités de collecte et d'élimination des déchets font l'objet de procédures formalisées par le vétérinaire référent au sein de l'établissement de soins vétérinaires, conformes à la réglementation et garantissant la traçabilité des produits »*

*(2. Excreta)*

*L'animal potentiellement excréteur est placé dans des espaces où la contamination est maîtrisable, grâce à des moyens reconnus efficaces »,*

- 3) *« Tout excreta ou matériel en contact avec cet excreta est considéré potentiellement contaminé et traité comme tel »,*
- 4) *« La collecte des excreta est réalisée selon une procédure garantissant toute absence de contamination des personnes et de l'environnement ».*

Une collecte d'excreta pourrait prendre un caractère coercitif sous certaines hypothèses restant à évaluer :

- 1) La classification dans le cadre de l'AMM du médicament dans la catégorie des **médicaments à usage strictement hospitalier**. Dans le droit français, il pourrait s'agir de **médicaments réservés à l'usage hospitalier**, pour lesquels il est précisé que sauf mention contraire de l'AMM, l'administration peut intervenir à domicile dans le cadre d'une hospitalisation ou dialyse à domicile (Art. R.5121-82 et -83 du Code de la santé publique<sup>95</sup>). Ne peuvent cependant être classés dans cette catégorie que des médicaments *« dont les restrictions apportées à la prescription, à la délivrance et à l'administration [...] sont justifiées par des **contraintes techniques d'utilisation** ou par des **raisons de sécurité d'utilisation**, nécessitant que le traitement s'effectue sous hospitalisation »*. Il s'agirait de vérifier que des contraintes techniques ou raisons de sécurité motivées par des risques environnementaux pourraient s'y intégrer.
- 2) Le non-remboursement des soins en cas de refus du patient de se plier aux conditions du traitement (tel que dans le cas des suivis de grossesse par exemple). Il s'agirait cependant d'évaluer la dimension éthique de cette option.
- 3) Il faut noter que le dispositif de collecte d'excreta serait probablement reconnu comme dispositif médical<sup>96</sup> (règlement européen 2017/745). En France, il devra être inscrit à la liste des produits et des prestations remboursables (LPP) pour être pris en charge par les régimes d'assurance maladie.
- 4) Une réglementation instaurant la collecte d'excreta humains chargés en certains résidus de médicaments pour les établissements de santé dans le code de la santé publique.

Parmi les limites ou difficultés à surmonter figureraient probablement :

- L'hétérogénéité des services de soins à domicile et encore davantage d'hospitalisation (voir Maurice, 2017), inter et intra-États.
- La forme d'inégalité d'accès au même traitement entre populations qu'elle pourrait induire, par exemple entre habitants ruraux et urbains.
- Le coût et/ou le surplus d'activité au secteur hospitalier (en établissement et/ou HAD) « déjà bien occupé » (entretien).

---

<sup>95</sup> [https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=9017D708356C7679012C67D7C6514921.tpdjo12v\\_3?idSectionT=A=LEGISCTA000006196549&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20081205](https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=9017D708356C7679012C67D7C6514921.tpdjo12v_3?idSectionT=A=LEGISCTA000006196549&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20081205), consulté le 9 août 18.

<sup>96</sup> Pour sa commercialisation dans l'UE, il devra être conforme aux exigences générales en matière de sécurité et de performance telles que définies dans l'annexe I du règlement 2017/745. Les dispositifs de collecte d'excreta tel que le bassin hygiénique ou la chaise percée appartiennent à la classe I, « faible niveau de risque ».

- Des doutes ont par ailleurs été émis par des professionnels consultés sur l'efficacité d'une mesure de collecte d'excreta humains pour la maîtrise de risque environnemental lié aux PiE. Un expert suggère cependant qu'elle peut constituer un moyen de « *maîtriser le marché* » du médicament en question.
- Selon une experte à la CE travaillant sur le sujet des PiE, des modalités d'utilisation telles qu'un usage hospitalier (voir point suivant), et/ou procédure de collecte d'excreta, pourraient être pertinentes mais difficiles à imposer en tant que condition pour une AMM sur la base d'arguments environnementaux<sup>97</sup>.

#### 4.3.3. Inscription automatique de la substance dangereuse dans la liste des déchets dangereux

Au niveau européen, en complément de l'introduction de RMM spécifiant la récupération des déchets chargés de certains API, l'inscription du médicament ou de l'API identifié comme dangereux pour l'environnement dans la Directive cadre sur les déchets (DCD ; 2008/98/CE<sup>98</sup>) pourrait permettre l'obligation de son élimination contrôlée, à l'image des obligations pour les déchets de cytotoxiques et cytostatiques, seuls médicaments qui y sont explicitement mentionnés comme déchets dangereux, section « *déchets provenant des soins médicaux ou vétérinaires et/ou de la recherche associée (sauf déchets de cuisine et de restauration ne provenant pas directement des soins médicaux)* » (18 01 08 et 18 02 07) et « *déchets municipaux (déchets ménagers et déchets assimilés provenant des commerces, des industries et des administrations), y compris les fractions collectées séparément* » (20 01 31).

La DCD définit les modalités d'une gestion des déchets de l'UE permettant de protéger la santé humaine et l'environnement. Elle pourrait permettre une prise en compte de davantage d'éléments chargés en RM, selon les rapports BIOIS (2013) et Deloitte (2017, voir option 23) :

- la DCD se base sur la liste européenne des déchets (Décision 2000/532/CE) ; cette liste définit les déchets provenant de la fabrication, formulation, distribution et utilisation (FFDU) des produits pharmaceutiques en section 07 05 ; elle n'identifie pas d'API comme substance dangereuse, mais certains pourraient être théoriquement inclus par exemple dans la section 07 05 13\* « *déchets solides contenant des substances dangereuses* » : la DCD (article 7(a)<sup>99</sup>) autorise les EM à considérer à leur échelle certains déchets comme dangereux même si celui-ci n'est pas nommé dans la liste européenne des déchets – qui pourraient être des déchets chargés d'API – dès lors qu'ils présentent l'une des propriétés listées en annexe III de la DCD. Aucun EM ne l'aurait cependant fait à ce jour. L'une de ces propriétés est pourtant le caractère écotoxique (H14 : « *déchets qui présentent ou peuvent présenter des risques immédiats ou différés pour une ou plusieurs composantes de l'environnement* »). **Une option consiste à amender l'annexe III de la DCD pour inclure une référence aux médicaments dans la liste des propriétés qui les rend dangereux.**
- C'est la réglementation sur la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et mélanges (CLP)<sup>100</sup>, qui fournit les critères pour évaluer les dangers physiques, humains et environnementaux des substances<sup>101</sup>, mais elle exclut à ce jour les substances pharmaceutiques sous la forme de HMP et VMP (forme finie destinée à l'utilisateur), exclusion qu'il est proposé de supprimer ; **si certaines substances pharmaceutiques de produits finis étaient classées dangereuses dans la CLP, des déchets qui en seraient contaminés pourraient être classifiés comme déchets dangereux dans certaines catégories de la classification des déchets.** Celles d'intérêt par rapport aux excréta et à l'utilisation des médicaments seraient (cf. option 23, Deloitte, 2017) :

<sup>97</sup> Consultation dans le cadre de cette synthèse.

<sup>98</sup> <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000019818802>

<sup>99</sup> Article 7(3) : « Si un État membre dispose d'éléments probants dont il ressort que des déchets figurant sur la liste comme déchets dangereux ne présentent aucune des propriétés énumérées à l'annexe III, il peut les considérer comme des déchets non dangereux. L'État membre notifie sans délai tout cas de ce type à la Commission et fournit à la Commission les preuves nécessaires. Au vu des notifications reçues, la liste est réexaminée afin de déterminer s'il y a lieu de l'adapter. »

<sup>100</sup> Cette classification a intégré le système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques (SGH) des Nations-Unis dans le droit de l'UE.

<sup>101</sup> [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?toc=OJ:C:2018:124:TOC&uri=uriserv:OJ.C\\_.2018.124.01.0001.01.ENG](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?toc=OJ:C:2018:124:TOC&uri=uriserv:OJ.C_.2018.124.01.0001.01.ENG)

- o Section déchets provenant de la FFDU des produits pharmaceutiques :
  - *Boues provenant du traitement in situ des effluents contenant des substances dangereuses 07 05 11\**
  - *Déchets solides contenant des substances dangereuses 07 05 13\**
- o Section déchets liquides aqueux destinés à un traitement hors site :
  - *Déchets liquides aqueux contenant des substances dangereuses 16 10 01\**

Celle d'intérêt pour les produits non-consommés serait, en plus de celles pour les cytotoxique/statiques :

- o Section : déchets provenant des soins médicaux ou vétérinaires et/ou de la recherche associée (sauf déchets de cuisine et de restauration ne provenant pas directement des soins médicaux)
  - *Produits chimiques à base de ou contenant des substances dangereuses 18 01 06\**

Pour Deloitte (*op. cit.*) les changements dans la classification CLP des substances dangereuses seraient d'autant plus légitimes au regard du critère « d'écotoxicité » de la nomenclature des déchets permettant de définir un déchet comme dangereux.

Enfin, la DCD exclut les excréta en tant que tels des déchets : elle ne traite ni des matières fécales ni les eaux usées ; il s'agirait donc potentiellement de réviser cette directive afin que les déchets contenant des excréta avec certains RM soient explicitement considérés comme des déchets (Directive 2008/98/CE, article 2.par.1(f) et 2. par. 2 (a)) ; (voir aussi point 4.3.2.).

Des mentions croisées entre Directives pourraient également renforcer la prise en compte d'API :

- La DCD pourrait être mentionnée dans les Directives sur les HMP et VMP (exemple : obligation d'intégration à la liste des DCD en cas de risque environnemental, à partir d'un seuil de gravité à définir) ;
- Les API intégrés à la liste des substances prioritaires de la DCE pourraient être automatiquement pris en compte grâce à une mention de cette liste dans la DCD.

La classification ici des déchets de médicaments en déchets dangereux permettrait d'imposer aux EM de prendre les mesures nécessaires afin que « *la production, la collecte et le transport des déchets dangereux, ainsi que leur stockage et leur traitement, soient réalisés dans des conditions de protection de l'environnement et de la santé humaine* » (art. 17) et que collecte, transport et stockage se fassent avec un emballage et étiquetage conforme des déchets (art 19-1). Ces articles ne s'appliquent cependant pas aux déchets dangereux en mélange produits par les ménages (art. 20), et l'article 19-1 « *ne s'applique pas aux fractions séparées de déchets dangereux produits par les ménages tant que leur collecte, leur élimination ou leur valorisation n'a pas été acceptée par un établissement ou une entreprise qui a obtenu une autorisation ou qui a été enregistré conformément à l'article 23 ou 26 de la DCD* ». Dans l'hypothèse d'une collecte d'excréta de patients (voir 4.3.2), il semblerait nécessaire que ces derniers soient considérés comme produits par une structure, peut-être dans le cadre d'une hospitalisation.

Enfin, selon Deloitte (*op. cit.*), le coût de ces modifications réglementaires dans la DCD pourrait être conséquent. Il aurait des impacts en particulier sur les informations sur les produits et sur la collecte de ces déchets. Plus préoccupant, il pourrait selon eux empêcher l'accès de certains patients à des thérapeutiques utiles.

### **Schéma de collecte**

Il pourrait à terme être introduit dans la législation sur les HMPs une mention de la nécessité de schémas de récupération à respecter définis à l'échelle de l'UE pour les déchets d'excréta chargés en résidus de médicaments, dans le même ordre d'idée que la proposition d'inclure un schéma pour la récupération des MNU (voir option 22 du rapport Deloitte, 2017). La question de la « proportionnalité » de la mesure serait cependant soulevée au même titre que celle pour les MNU, alors que les incertitudes demeurent sur les effets potentiels (*op. cit.*). BIOIS suggère que ces obligations

soient incluses dans la législation sur le médicament plutôt que la DCD, où cela impliquerait une obligation pour tous déchets et pas seulement les substances pharmaceutiques.

## 4.4. Difficultés et alternatives aux RMM

### *Dilemme de la restriction d'accès au médicament*

Des conditions d'utilisation comme mesure de gestion pourraient être considérées comme entravant ou limitant l'accès de patients au médicament dans la mesure où des patients pourraient renoncer à des soins du fait des contraintes proposées, tel que l'ont exprimé des professionnels consultés pour cette synthèse. **Pour respecter cet esprit, il faudrait que les conditions d'utilisation à la mise sur le marché d'un médicament, ne conduisent aucun patient en situation de besoin à y renoncer pour des raisons d'équipement. Il ne suffirait donc pas de l'encourager à utiliser un dispositif, mais s'assurer qu'il acceptera le dispositif et traitement. Dans le même temps, elles pourraient aussi être considérées comme un moyen de restreindre simplement la facilité d'accès mais le maintenir pour les patients en ayant réellement besoin.**

### *RMM pour les VMPs : enseignements pour les HMPs*

Les RMM pour les VMPs sont orientées par des lignes (EMA/CMVP, 2011) qui suivent l'idée de conduire à une meilleure observance de la part des utilisateurs – puisqu'ils ne sont pas légalement contraints d'appliquer ces RMM. Les exemples de limites à l'application de RMM de VMP qu'elles dressent permettent d'anticiper les limites potentielles aux RMM pour les HMPs. Pour les VMP, il faut qu'une RMM :

- diminue les effets sur l'environnement / l'exposition environnementale ;
- soit en accord avec les **pratiques agricoles** en cours lorsqu'elles concernent des espèces utilisées dans l'alimentation ;  
ex. : une RMM indiquant que les animaux doivent rester en abri (box, écurie...) durant une durée déterminée afin de permettre l'excrétion du produit hors sol ; ne peut être appliqué que pour des animaux qui peuvent être mis en abri, et sachant que cela peut être non faisable pour des périodes prolongées ;
- ne contrevienne ni à la réglementation des États concernés ni celle de l'UE ;  
ex. : restriction de l'exercice de la profession qui doit être basée sur une autorisation en Allemagne) ;  
consentement par les autorités locales de l'eau nécessaire avant l'utilisation du produit par les aquacultures, car la concentration du produit ne doit pas excéder une certaine valeur, pour éviter les effets négatifs sur l'environnement : cette mesure ne peut être tenable que pour un pays disposant d'une surveillance de ces cultures.
- qu'il soit possible d'en évaluer les effets.

En outre, l'EMA (CVMP) (2011) précise que la RMM doit être spécifique et claire, tout comme le risque potentiel identifié ; facilement mise en place et sous le contrôle direct du prescripteur ou du propriétaire de l'animal ; il ne faut pas que les utilisateurs fassent un choix direct entre traitement approprié pour une indication donnée et protection de l'environnement ; elle doit être cohérente pour atteindre le but.

Si ce n'est pas une recommandation (étiquetage – mention sur packaging) enfin, elle devrait avoir des conséquences légales (non précisé par la réglementation).

Ici, des mesures analogues pour les êtres humains, telle qu'une collecte d'excreta ou encore une hospitalisation en établissement, soulèveraient nécessairement des questions proches sur « l'acceptabilité » des pratiques imposées et de leur degré de déviance par rapport aux pratiques usuelles. Elles nécessiteraient sans doute qu'il existe déjà en bonne partie des modes d'organisation rendant réalisables ces mesures, telle que l'implantation de services à domicile de collecte d'excreta, ou encore la capacité des systèmes de santé des EM à financer davantage de congé maladie ou réaliser davantage d'hospitalisations.

Il faudrait aussi définir les responsabilités d'application des mesures dans la réglementation ; cette définition n'existe pas pour les VMP non plus, puisque qu'il n'existe pas de base réglementaire faisant de la mesure recommandée dans les documents d'information du produit une obligation (BIOIS, 2013). Ensuite, il s'agirait de vérifier qu'en accord avec

la réglementation l'existence de moyens de contrôle réalisables, à défaut de quoi les RMM risquent comme cela semble être le cas aujourd'hui pour les VMP d'être peu suivies. La directive sur les HMP et les lignes directrices sur leur ERE pourraient enfin préciser que la collecte de données post-autorisation (notamment via la DCE) devra permettre de jauger de l'efficacité de RMM associées à une AMM (BIOIS, *op. cit.*).

### **Risque associé à un renforcement des RMM possibles**

Le renforcement, par quelle que voie que ce soit, de la possibilité de décider de RMM pourrait avoir des effets contreproductifs. Une « *pratique récurrente* » de la part des demandeurs d'AMM « *pour diminuer le potentiel environnemental* » et consistant en l'utilisation de PECs sous-évaluées, de dilution de fumier, d'un nombre d'animaux traités diminué, pouvant permettre que l'ERE conclut à une absence de risque, et donc une absence de sa prise en compte dans la balance BR a été signalée pour les VMPs (BIOIS, 2013), qui disposent d'une législation plus contraignante s'agissant de la prise en compte de l'ERE et de mesures de gestion. On peut ainsi se demander si l'introduction de la possibilité de conditionner l'AMM à la mise en place de précautions d'usage supplémentaires, ainsi que l'intégration de l'ERE dans la balance BR pour les HMPs pourrait renforcer davantage encore ces pratiques déviantes.

### **Augmenter le coût relatif plutôt que le coût absolu de médicaments jugés à risque environnemental**

BIOIS (2013) rappelle une proposition de Taylor (2010) de fournir un avantage économique pour les options thérapeutiques les moins dangereuses par le biais d'exclusivité de marché, qui pourrait davantage stimuler le changement sans limiter l'innovation que d'imposer des coûts et des contraintes aux médicaments qui seraient plus dangereux pour l'environnement. Les médicaments plus neutres pour l'environnement pourraient être favorisés par l'incitation positive en permettant :

- un rallongement des durées des brevets par la modification de l'*European Patent Convention* (EPC),
- une extension de la durée de protection des données cliniques,
- une diminution des taxes et contributions.

Les barrières à franchir ici sont notamment les critères permettant de définir une ou des catégories de « médicament vert », et de déterminer si la crainte de voir disparaître certains traitements particulièrement utiles aux patients mais toxiques (anticancéreux par exemple) serait fondée.

### **Modulation du remboursement**

Le moindre remboursement de médicaments moins « verts », uniquement dans la condition où il existe une alternative plus vertueuse écologiquement, afin de ne pas pénaliser les patients ne pourrait constituer une RMM à l'échelle de l'UE mais se décider post-AMM dans l'État.

En France, pour qu'un médicament soit remboursable, l'entreprise pharmaceutique détentrice de l'AMM concernée doit déposer une demande auprès de la HAS, dont la commission de transparence établit un avis scientifique comprenant l'évaluation du Service médical rendu (SMR) et de l'Amélioration du service médical rendu (ASMR) par le médicament.

Sur la base notamment de ces données, le prix sera défini par le Comité économique des produits de santé. Outre l'effet direct sur le patient, « *La HAS considère [...] qu'au travers du SMR et de l'ASMR, elle envoie un signal aux prescripteurs sur l'intérêt clinique du médicament et la valeur ajoutée par rapport à l'existant* »<sup>102</sup>. SMR et ASMR pourraient intégrer les risques sur et/ou transmis par l'environnement. Cependant, en l'absence de certitudes, le risque environnemental pourrait être là encore difficile à introduire dans une évaluation par ailleurs basée sur des études cliniques et non cliniques dotée d'un niveau de preuve plus élevé.

La modulation du prix d'un médicament selon son RE est présenté comme un exercice d'équilibre délicat entre maintien de la compétitivité des marchés (avec l'idée que cette dernière nourrit l'innovation) et de l'autre prévention de la surconsommation de médicaments non vertueux (Choplin *et al.*, 2015).

---

<sup>102</sup> Site de la Haute autorité de santé (HAS), [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r\\_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr), consulté le 30 août 18.



## Partie 4 : synthèse

Les opportunités de mise en œuvre de réelles mesures d'atténuation pour les médicaments à usage humain sont restreintes par la légèreté des mesures clairement mentionnées par la réglementation, qui consistent essentiellement en des mentions dans la documentation du produit.

De nouvelles mesures pourraient être discutées puis mentionnées dans les lignes directrices pour l'ERE des médicaments à usage humain : section spécifique dans la documentation, contenant dans son intitulé la notion de « risque environnemental » ; conditionnement limité (avec un format spécifique pour les initiations de traitement par exemple), restrictions sur la publicité, optimisation des formes d'administration ou encore modalités de délivrance plus contraignantes. Si des substances pharmaceutiques à risque environnemental étaient classées comme dangereuses dans la réglementation sur la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et mélanges (CLP), leurs déchets pourraient être considérés comme dangereux. Pour une collecte sélective d'excreta pour chaque patient, il serait intéressant d'explorer la possibilité de mentionner les excréta chargés en résidus de médicaments de patients comme des déchets dans la Directive cadre sur les déchets. En France, la réglementation pourrait, pour certains médicaments, préciser les bonnes pratiques de gestion, comme c'est le cas pour les anticancéreux à usage vétérinaire dans le code de la santé publique. Il pourrait aussi être précisé que ces excréta doivent être collectés par un service spécifique mis en place pour gérer à grande échelle ces déchets. Cela pourrait s'envisager en France, notamment par l'inscription du médicament dans la catégorie Médicament à usage strictement hospitalier, qui inclut des médicaments dont l'administration en hospitalisation se justifie pour des « raisons de sécurité d'utilisation ». Ces raisons de sécurité pourraient peut-être inclure le risque environnemental. La collecte pourrait quant à elle être rendue obligatoire pour les établissements d'hospitalisation.

Un point clef est qu'actuellement, la contrainte de mesures de précaution/atténuation s'applique à l'industriel, qui doit inscrire des recommandations dans la documentation à destination de l'utilisateur. Or c'est ce dernier (professionnel de santé ou patient) qui applique les mesures, mais qui n'est soumis quant à lui à aucune obligation. Des mesures de contrôle restent à discuter, sur les modalités et leur coût.

Quelles que soient les mesures retenues, la restriction d'accès au médicament doit faire l'objet d'expertise et de discussions préalables entre représentants des parties prenantes. Afin d'éviter toute restriction d'accès à un médicament regrettable pour le patient, la réglementation doit garantir les meilleures conditions d'application des mesures d'atténuation à ce dernier (services de prise en charge disponibles dans les territoires, remboursement du matériel, arrêts maladie...), et s'assurer que l'adhésion de la population de patients soit réelle. La capacité des systèmes de santé à financer ces procédures doit être évaluée au regard des bénéfices possibles d'une telle approche. Enfin, les tentatives d'évitement de ces mesures de la part des industriels doivent être anticipées, pour ne pas favoriser les tentatives de sous-évaluation de risque environnemental.

En conclusion, les mesures d'atténuations sont des pistes d'outils pour l'usage de médicaments à risque environnemental thérapeutiquement non substituables. Adopter une démarche plus générale d'incitation positive au développement de médicaments plus vertueux pour l'environnement pourrait être un bon complément, si des études montrent que la menace parfois brandie de disparition des autres thérapeutiques peut être évitée.

## Conclusion

A ce jour, les opportunités de mise en œuvre de réelles mesures d'atténuation pour les médicaments à usage humain présentant un risque environnemental apparaissent très restreintes.

Ce constat s'explique de plusieurs façons :

- De nombreuses modalités des évaluations de risque environnemental limitent actuellement nettement le champ d'application de ces mêmes évaluations (approche basée sur le risque, catégories d'exclusion, règlement non rétroactif, non obligation de mises à jour...) et par là même les décisions d'introduction des mesures d'atténuation avec l'autorisation de mise sur le marché de ces médicaments.
- Le régime singulier dont bénéficient les médicaments à usage humain par rapport aux autres substances chimiques régulées par le droit de l'Union européenne (exclusion de la balance bénéfice-risque, pas d'*ecopharmacovigilance*) empêche la réelle prise en compte des risques environnementaux, même lorsque des données existent ou pourraient être récoltées *in situ*.
- Enfin les mesures d'atténuation mentionnées par la réglementation et concrètement mises en œuvre en cas d'identification de risque environnemental pour les médicaments à usage humain apparaissent légères et sont considérées comme relevant plutôt de la forme que du fond par les experts dans le domaine des médicaments dans l'environnement.

Plusieurs options issues des travaux de l'Union européenne sur les médicaments dans l'environnement contribueraient à faciliter la mise en place de mesures d'atténuation supplémentaires et à augmenter leur efficacité avec l'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain. **L'intégration de l'évaluation de risque environnemental dans la balance bénéfice-risque est l'une des plus importantes, car elle encouragerait les industriels et agences à proposer davantage de telles mesures d'atténuation.** Elle est cependant l'une des options qui polarise le plus les points de vue entre acteurs industriels et non industriels, les seconds avançant deux arguments pour la rejeter :

- Le risque de limitation de la disponibilité du produit et donc l'impact sur la santé du patient, argument qui tient moins dès lors que l'on considère les liens entre substances chimiques, environnement et santé des populations.
- L'extrême rareté des démonstrations claires d'impact environnemental des médicaments dans l'environnement.

La question révélant les enjeux apparaît alors être ici : quel résultat scientifique devrait tenir lieu de critère de décision pour mettre en place des mesures d'atténuation supplémentaires ? Pour les uns, non-industriels, le résultat de l'ERE, possiblement basée uniquement sur des tests en laboratoires suffirait, tandis que pour d'autres, industriels, il s'agirait de vérifier avant tout cet effet sur l'environnement, ou du moins déjà sa présence, et l'évaluation de risque environnemental seul ne devrait donc pas conduire à des mesures d'atténuation. L'attention se trouve alors quasi-exclusivement concentrée sur le perfectionnement de l'observation et du diagnostic plutôt que sur la recherche de nouvelles options de mesures d'atténuation.

D'autres parties ont proposé des outils (classification environnementale du *Stockholm County Council*, projet d'*ecopharmacostewardship*) qui pourraient être utiles dans la mise en place de mesures supplémentaires ; cependant, ils font l'objet de critiques telles que le manque de visibilité ou de l'implication de toutes les parties prenantes (industriels, agences d'évaluation, associations...), l'accessibilité, la robustesse ou la comparabilité des données.

**Un meilleur partage des données permettrait de tendre vers des standards en matière de mesures d'atténuation ;** il nécessite de construire un cadre juridique prenant en compte la complexité des enjeux économiques associés.

**La mise en place d'un système centralisé, au-delà du partage des données, donnerait une meilleure visibilité aux mesures d'atténuation et participerait à leur cohérence entre produits.** La faible disponibilité en données de qualité égale à ce jour rend la comparaison entre produits peu fiable ; il reste donc peu probable dans l'immédiat qu'il soit possible de décider d'un refus d'autorisation de mise sur le marché sous motif d'existence d'une alternative



thérapeutique à moindre risque environnemental, laquelle apparaît plutôt comme un concept théorique qu'un fait démontré.

En attendant, l'attention se concentre sur les enjeux autour de ces données. Le sentiment que les industriels en détiennent en quantité conséquente mais ne les communiquent pas, associé à leurs réticences à l'intégration de l'évaluation de risque environnemental dans la balance bénéfice-risque ou à un véritable système centralisé alimente d'autant plus les doutes sur ce que ces données pourraient révéler. Ces doutes entrent en opposition avec l'argument des industriels selon lequel seuls de rares cas d'impact environnemental ont été démontrés. D'un autre côté, un expert s'inquiète par exemple de ce que des organisations non-gouvernementales pourraient faire dire injustement et en défaveur des médicaments aux données ainsi révélées.

Enfin, la légitimité du principe de précaution reste discutée, laquelle signifierait reconnaître la dimension politique de la décision d'autorisation de mise sur le marché, même si elle intègre des procédures très investies par la science. Dans le même temps, les professionnels interviewés tendent à le remettre en cause en particulier s'agissant de l'option de collecte d'excreta. L'implication du public (patients, professionnels) est quasi systématiquement mentionnée comme solution avec l'élimination des produits restants non consommés (médicaments non utilisés, patchs utilisés avec résidus...) ou le respect des bonnes pratiques d'administration (règle des « 5B » : bon médicament, bonne dose etc.) mais en contraste très rarement s'agissant des résidus présents dans les excréta des patients. Une collecte d'excreta semble à ce jour perçue comme crédible par certains acteurs uniquement pour des cas spécifiques de médicaments pour lesquels seraient clairement identifiés des risques, véritablement importants, et dont la consommation serait restreinte, ce qui dans le même temps les conduit à évaluer comme faible le bénéfice d'une telle procédure. Le point de vue sur cette option de collecte pourrait être plus amplement évalué auprès d'un public moins spécialiste.

Il demeure enfin la question du maintien de l'accès à un médicament qui serait jugé utile à la santé de certains patients. Il semble que le postulat général selon lequel toute condition d'utilisation restreint de fait l'accès du médicament au patient qui en a besoin, participe à la rareté des réflexions sur des conditions d'utilisation. Comment garantir la même accessibilité du médicament à ces individus malgré des conditions d'utilisation, qui diminueraient très logiquement la probabilité qu'ils le suivent ? La question s'aborde ici davantage à l'échelle nationale, avec le choix politique de mobiliser les moyens nécessaires et la capacité du système de sécurité sociale à garantir les meilleures conditions à ces patients (congé maladie etc.).

La stratégie sur les médicaments dans l'environnement de l'Union européenne, et avant cela son rapport de consultation sur les trente options identifiées (Deloitte, 2017) ainsi que les nouvelles lignes directrices pour l'évaluation de risque environnemental des médicaments à usage humain participeront, si ces documents les retiennent, à l'évaluation plus détaillée des options propices à l'introduction de mesures d'atténuation supplémentaires.

## Bibliographie

- Adler N. et A. Küster (German Federal Environment Agency, UBA), 2010. *Pharmaceutical in water – including legislative aspects*, Copenhagen, 10 déc. 2018. <http://slideplayer.com/slide/7044041/>, consulté le 10 août 18.
- AESGP, EFPIA et EGA, 2016. *Eco-Pharmaco-Stewardship (EPS) Pillar 3 - Extended Environmental Risk Assessment (eERA)*. <https://www.efpia.eu/media/25278/pillar-3-extended-environmental-risk-assessment-eera.pdf>, consulté le 5 sept. 18.
- AESGP, EFPIA et EGA, 2016. *Submission of comments on 'Concept paper on the revision of the 'Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use'' (EMA/CHMP/SWP/4447/00 corr 2)*. [https://www.efpia.eu/media/25811/ema\\_era\\_concept\\_note\\_response\\_joint\\_response\\_aesgp\\_efpia\\_medicines\\_for\\_europe\\_final.doc](https://www.efpia.eu/media/25811/ema_era_concept_note_response_joint_response_aesgp_efpia_medicines_for_europe_final.doc), consulté le 1er août 18.
- Ågerstrand M., Berg C., Björleinius B., Breitholtz M., Brunström B., Fick J., Gunnarsson L., Larsson D.G., Sumpter J.P., Tysklind M. et C. Rudén, 2015. Improving Environmental Risk Assessment of Human Pharmaceuticals. *Environmental Science & Technology*, 49,9, 5336–5345. <https://doi.org/10.1021/acs.est.5b00302>
- Ågerstrand M., Küster A., Bachmann J., Breitholtz M., Ebert I., Rechenberg B., et C.Rudén, 2011. Reporting and evaluation criteria as means towards a transparent use of ecotoxicity data for environmental risk assessment of pharmaceuticals. *Environmental Pollution*, 159,10, 2487–2492. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2011.06.023>
- Amiard J. C., 2011. *Les risques chimiques environnementaux : méthodes d'évaluation et impacts sur les organismes*. Éditions Tec & Doc.
- Andrä, J., Beyer F., Cornelissen G., Einfeldt J., Heseding J., Kümmerer K., Oelkers K. et C. Floeter, 2018. PharmCycle: a holistic approach to reduce the contamination of the aquatic environment with antibiotics by developing sustainable antibiotics, improving the environmental risk assessment of antibiotics, and reducing the discharges of antibiotics in the wastewater outlet. *Environmental Sciences Europe*, 30, 1, 24, <https://doi.org/10.1186/s12302-018-0156-y>.
- ANSM, 2014. *Autorisation de Mise sur le Marché de Médicaments à usage humain - Avis aux demandeurs*, sept. 2014, [https://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/ae1f0487eee12fc471179ecda8ccb21d.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ae1f0487eee12fc471179ecda8ccb21d.pdf), consulté le 5 août 18.
- BIO Intelligence Service (BIOIS), 2013. *Study on the environmental risks of medicinal products, Final Report prepared for Executive Agency for Health and Consumers*, [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/environment/study\\_environment.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/environment/study_environment.pdf), consulté le 1er sept. 18.
- Bouvier M., F. Durand et R. Guillet (CGEDD), 2010. *Médicament et environnement - La régulation du médicament vis-à-vis du risque environnemental*, rapport N° 007058-01, [cgedd.documentation.developpement-durable.gouv.fr/.../007058-01\\_rapport.pdf](http://cgedd.documentation.developpement-durable.gouv.fr/.../007058-01_rapport.pdf), consulté le 5 sept. 18.
- Boxall A. B. et al., 2012. Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: What Are the Big Questions? *Environmental Health Perspectives*, 120,9, 1221–1229. <https://doi.org/10.1289/ehp.1104477>
- C2DS, 2015. *Chimio : le C2DS interpelle les tutelles sur les pratiques de soins dans le respect de l'environnement* (Communiqué du 13 avril 2015), <https://toute-la-veille-acteurs-sante.fr/45219/chimio-le-c2ds-interpelle-les-tutelles-sur-les-pratiques-de-soins-dans-le-respect-de-lenvironnement-communique/>, consulté le 9 août 18.
- Caneva L., Bonelli M., Papaluca-Amati M., et J.-M. Vidal, 2014. Critical review on the Environmental Risk Assessment of medicinal products for human use in the centralised procedure. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 68,3, 312–316. <https://doi.org/10.1016/J.YRTPH.2014.01.002>
- Casellas C. et Lévi Y., 2018. Evaluation des risques environnementaux et sanitaires liés aux résidus de médicaments dans les eaux : préalable fondamental pour guider les décisions de gestion, *Environnement, Risques & Santé* 2018, 17,S1, 29–39, doi : 10.1684/ers.2017.1101.
- CE (Enterprise And Industry Directorate-General), 2009. *A Guideline On Summary Of Product Characteristics (SmPC)* September 2009, révision 2, [https://ec.europa.eu/health/sites/.../smpc\\_guideline\\_rev2\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/.../smpc_guideline_rev2_en.pdf), consulté le 5 sept. 18.
- CE, 2017. *Strategic approach to pharmaceuticals in the environment*, [https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/initiatives/ares-2017-2210630\\_en](https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/initiatives/ares-2017-2210630_en), consulté le 6 sept. 18.
- Choplin S., Delibes J.-F., Demeulanaere C., Gonzalez S., Halna L, Jaffrelo A., Koala F., Langlet A., Loze D. et A. Pelangeon, 2015. *Le circuit du médicament, rapport de groupe, module interprofessionnel 2015*, Ecole des hautes études en santé publique, Rennes, <https://documentation.ehesp.fr/memoires/2015/mip/groupe%202.pdf>, consulté le 5 sept. 18.
- Clayton H., 2014. *Proceedings of EU workshop of 11 September 2014 on the development of a strategic approach to pollution of water by pharmaceutical substances*, <https://circabc.europa.eu/sd/a/ec8b4bb6-8f8a-4b8e-9259-fe39a43a26ec/Report%20PIE%20workshop%20Sept%202014.pdf>, consulté le 1er mai 18.

- CNHIM (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament), 1998. Évaluation thérapeutique, Cytotoxiques : utilisation pratique, *Dossier du CNHIM, Revue d'évaluation sur le médicament*, 3ème édition, 1998, XIX, 2-3, <http://www.cnhim.org/Dossier%20du%20CNHIM%20-%20PDF/dossiers/DOSSIER%201998%20n%B02-3.pdf>, consulté le 6 sept. 18.
- CVMP, EMA, 2011. *Reflection paper on risk mitigation measures related to the environmental risk assessment of veterinary medicinal products*. Adopté le 8 mars 2012. EMA/CVMP/ERAWP/409328/2010
- Deloitte, 2017. *Background document for public consultation on pharmaceuticals in the environment*, Interim report for European Commission contract number: 07.0201/2015/721866/SER/ENV.C.1, [https://ce.europa.eu/info/sites/info/files/background\\_document\\_public\\_consultation\\_pharmaceuticals\\_environment.pdf](https://ce.europa.eu/info/sites/info/files/background_document_public_consultation_pharmaceuticals_environment.pdf), consulté le 10 avril 18.
- EFPIA, 2016. *Eco-Pharmacostewardship (EPS) Pillar 3 - Extended Environmental Risk Assessment (eERA)*, <https://www.efpia.eu/media/25278/pillar-3-extended-environmental-risk-assessment-eera.pdf>, consulté le 9 juillet 18.
- EFPIA, AESGP, EGA, 2018. *Joint AESGP – EFPIA – EGA Position Paper on Pharmaceuticals in the Environment (PIE)*, 10 avril 2018, <https://www.efpia.eu/news-events/the-efpia-view/statements-press-releases/10042018-joint-declaration-on-pharmaceuticals-in-the-environment/>, consulté le 4 août 2018.
- EGGVP, 2015. *EGGVP views on Generics and Ecotoxicology*, Bruxelles, 7 juin 2015. <https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/362/dokumente/04eggvpviewsongenericsandecotoxicologyvecino.pdf>, consulté le 6 sept. 18.
- EMA, 2015. *Questions and answers on « Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use »*. Version adoptée pour consultation en mars 2015.
- EMA, 2018. *General Court confirms EMA approach to transparency, Three rulings clarify the scope of commercial confidentiality with regard to authorised medicines* (EMA/73690/2018), [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2018/02/WC500243216.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2018/02/WC500243216.pdf), consulté le 6 sept. 18.
- EMA (CVMP), 2000. *VICH Topic GL6 (Ecotoxicity Phase I). Guideline on Environmental impact assessment (EIAS) for Veterinary medicinal products - phase I*. (CVMP/VICH/592/98-FINAL), [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/10/WC500004394.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004394.pdf), consulté le 6 sept. 18.
- EMA (CVMP), 2005. *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.), [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/10/WC500004386.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004386.pdf), consulté le 6 sept. 18.
- EMA (CHMP), 2006. *Guideline On The Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use*, (EMA/CHMP/SWP/4447/00 corr 2), [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/10/WC500003978.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500003978.pdf), consulté le 2 août 18.
- EMA (CHMP), 2006b. *Guideline on Legal Status for the Supply to the Patient of Centrally Authorised Medicinal Products* (EMA/186279/2006), *Guideline on Legal Status for the Supply to the Patient of Centrally Authorised Medicinal Products*, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2009/10/WC500004885.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004885.pdf), consulté le 27 août 18.
- EMA (CVMP), 2011. *Reflection paper on risk mitigation measures related to the environmental risk assessment of veterinary medicinal products* (EMA/CVMP/ERAWP/409328/2010), [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/03/WC500124187.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/03/WC500124187.pdf), consulté le 6 sept. 18.
- EMA (CHMP), 2016. *Questions and answers on « Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use »*. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2016/06/WC500207858.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/06/WC500207858.pdf), consulté le 7 sept. 18.
- EMA (CHMP), 2016b. *Overview of comments received on 'Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use* (EMA/CHMP/SWP/44609/2010 Rev 1), (EMA/CHMP/SWP/96156/2016), [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/10/WC500003978.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500003978.pdf), consulté le 9 août 18.
- EMA (Human Medicines Evaluation Division) 2018. *European Medicines Agency pre-authorisationprocedural advice for users of the centralised procedure*, <http://www.ema.europa.eu/docs/enGB/documentlibrary/Regulatoryandproceduralguideline/2009/10/WC500004069.pdf>, consulté le 15 mai 18.

- EMA (Procedure Management and Committees Support Division), 2016b. *Procedure for the nomination and appointment of coopted members of the CHMP, CVMP and HMPC (EMA/4789/2007 Rev. 1)*, [http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open\\_document.jsp?webContentId=WC500004629](http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500004629), consulté le 20 août 18.
- Entreprise Europe, 2008. *30 réponses pour être conforme à la réglementation européenne – REACH : enregistrement, évaluation et autorisation des substances chimiques*, [https://reach-info.ineris.fr/sites/reach-info.gesreg.fr/files/file\\_upload/File/pdf/Guides/reach%20v3.pdf](https://reach-info.ineris.fr/sites/reach-info.gesreg.fr/files/file_upload/File/pdf/Guides/reach%20v3.pdf),
- EPHA, 2018. *Joint Statement - Europe must align policies to tackle Pharmaceuticals in the Environment and Antimicrobial Resistance*, 17 mai 2018, <https://epha.org/joint-statement-europe-must-align-policies-to-tackle-pharmaceuticals-in-the-environment-and-antimicrobial-resistance/>, consulté le 10 juillet 18.
- FASS.SE, 2012. Environmental classification of pharmaceuticals at [www.fass.se](http://www.fass.se) - Guidance for pharmaceutical companies, [https://www.fass.se/pdf/Environmental\\_classification\\_of\\_pharmaceuticals-120816.pdf](https://www.fass.se/pdf/Environmental_classification_of_pharmaceuticals-120816.pdf), consulté le 6 sept. 18.
- FDA (U.S. Department of Health and Human Services), CDER (Center for Drug Evaluation and Research) et CBER (Center for Biologics Evaluation and Research), 1998. *Guidance for Industry Environmental Assessment of Human Drug and Biologics Applications. Revision 1, juillet 1998*, <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070561.pdf>, consulté le 6 sept. 18.
- HCWH, 2017. *HCWH Europe reaction to CE Roadmap on pharmaceuticals in the environment*, <http://saferpharma.org/news/hcwh-europe-reaction-to-CE-roadmap-on-pharmaceuticals-in-the-environment/>, consulté le 10 juillet 18.
- HCWH, 2018. *Key elements of the EU's strategic approach to Pharmaceuticals in the Environment have been "diluted or deleted"*, <http://saferpharma.org/news/key-elements-of-the-eus-strategic-approach-to-pharmaceuticals-in-the-environment-have-been-diluted-or-deleted/>, consulté le 6 sept. 18.
- HCWH, 2018b. *Industry need to accept responsibility for their pharmaceutical pollution*, 12 avril 2018, <https://noharm-europe.org/articles/news/europe/industry-need-accept-responsibility-their-pharmaceutical-pollution>, consulté le 4 août 2018.
- HMA/EMA Working Group on Transparency, 2012. *Principles to be applied for the implementation of the HMA/EMA Guidance on the identification of CCI and PPD in MA Applications*, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2012/03/WC500124537.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/03/WC500124537.pdf), consulté le 6 sept. 18.
- Holm, G., Snape, J. R., Murray-Smith, R., Talbot, J., Taylor, D. et Sörme, P., 2013. Implementing ecopharmacovigilance in practice: Challenges and potential opportunities. *Drug Safety*, 36, 7, 533–546. <https://doi.org/10.1007/s40264-013-0049-3>.
- IVL, 2017. Self-declarations of environmental classification at Fass.se. Experiences from the reviewing process during 2016, <https://www.ivl.se/download/18.6524e7bf15dd1169a5e1342/150513335494/B2283.pdf>, consulté le 23 août 18.
- Klasen J. (*Federal Environment Agency*, Allemagne), 2017. Environmental risk assessment of VMPs: Background and state of the art, Workshop *How to achieve an appropriate Environmental Risk, Assessment of Veterinary Medicinal Products*, Bruxelles, 7 juin 2017.
- Laenge R., Steger-Hartmann T., et H. Schweinfurth, 2006. The environmental risk assessment of human pharmaceuticals in the overall EU regulatory affairs process. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 45, 3, 223–228. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2006.04.001>.
- Larsson J., 2016. Understanding promotion of antibiotic resistance in the environment In. Identification and Reduction of Environmental Risks Caused by Human Pharmaceuticals - Final Report, programme MistraPharma Research 2008–2015, Suède, 85 p.
- Liebig M., Floeter C., Hahn T., Koch W., Wenzel A., et J.Römbke, 2014. Risk Mitigation Measures: An Important Aspect of the Environmental Risk Assessment of Pharmaceuticals. *Toxics*, 2, 35–49. <https://doi.org/10.3390/toxics2010035>.
- Mattson B. (LIF), 2016. *How does the pharmaceutical industry meet their responsibility – and the role of the Swedish market*. LIF, 12 avril 2016, [http://www.svenskvatten.se/globalassets/utbildning/konferenser-och-seminarier/water-and-pharmaceuticals/23\\_mattson\\_industry.pdf](http://www.svenskvatten.se/globalassets/utbildning/konferenser-och-seminarier/water-and-pharmaceuticals/23_mattson_industry.pdf), consulté le 9 juin 18.
- Maurice A.C., 2017. *Objets du soin en ville et rejets de résidus de médicaments dans les eaux : hypothèses de projection pour une meilleure captation*, Livrable L2 volet sociologie, projet Rilact, pour l'Agence française pour la biodiversité et l'Agence de l'eau RMC, déc. 2017.
- Milmo S., 2016. *Pharmaceuticals in the Environment Spark Controversy - The impact of pharmaceutical manufacturing on the environment has triggered demands for tighter environmental controls in EU and national legislations*, 2 juill. 2016, *Pharmaceutical Technology*, 40,7, 10–11.
- Ministère des affaires sociales et de la santé, 2016. *Pour une bonne gestion des déchets produits par les établissements de santé et médico-sociaux – déchets issus de médicaments – déchets liquides*, [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pour\\_une\\_bonne\\_gestion\\_des\\_dechets\\_produits\\_par\\_les\\_etablissements\\_de\\_sante\\_et\\_medico-sociaux.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pour_une_bonne_gestion_des_dechets_produits_par_les_etablissements_de_sante_et_medico-sociaux.pdf), consulté le 6 sept. 18.

- Neslen A, (The Guardian), 2018. *Antibiotic apocalypse: EU scraps plans to tackle drug pollution, despite fears of rising resistance*, 1er juin 2018, <https://www.theguardian.com/environment/2018/jun/01/antibiotic-apocalypse-eu-scraps-plans-to-tackle-drug-pollution-despite-fears-of-rising-resistance>, consulté le 10 juin 2018.
- Roig B., 2015. Les leviers pour réduire les consommations de médicaments, Actes de la 5ème Conférence Eau et Santé, Graie et ASTEE, Annemasse-Genève, 26 et 27 mars 2015, [http://www.graie.org/graille/grailedoc/doc\\_telech/actesynteses/sante-conf-actes-graie-medicamentseau-mar15.pdf](http://www.graie.org/graille/grailedoc/doc_telech/actesynteses/sante-conf-actes-graie-medicamentseau-mar15.pdf), consulté le 6 sept. 18.
- Rönnefahrt I. (Federal Environment Agency), 2013. *Experiences with environmental risk assessment in the authorization procedure of Veterinary Medicinal Products, International Workshop on Eco-Pharmacovigilance of Veterinary Medicinal Products*, 4 et 5 déc. 2013, Berlin, [https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/378/dokumente/roennefahrt\\_vortrag\\_veroeffentlichung\\_2.pdf](https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/378/dokumente/roennefahrt_vortrag_veroeffentlichung_2.pdf), consulté le 6 sept. 18.
- Rönnefahrt I., 2017. *The ERE master file concept*, Workshop How to achieve an appropriate ERE of veterinary medicinal products, Bruxelles, 7 juin 2017, <https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/362/dokumente/05eramasterfilesystemronnefahrt.pdf>, consulté le 15 mai 18.
- SCC, 2014. *Environmentally classified pharmaceuticals*, 2014-2015 publié par le Stockholm County Council, [http://www.janusinfo.se/Global/Miljo\\_och\\_lakemedel/Miljobroschyr\\_2014\\_engelsk\\_webb.pdf](http://www.janusinfo.se/Global/Miljo_och_lakemedel/Miljobroschyr_2014_engelsk_webb.pdf), consulté le 6 sept. 18.
- Schaaf N. Schaaf N., Karlsson J., Borgendahl J., de Pedro C., Fiedler E., Flygar H., Göthberg P., Lonaes K., Magnér J., Mattson B., Olsen, T. Olsson B., Schultz S., Svedberg A., K. Svinhufvud, 2016. *Water and pharmaceuticals – a shared responsibility*. Working paper Nr. 26. Stockholm, <http://www.siwi.org/wp-content/uploads/2016/04/Siwi-Pharma-Working-Paper-Digital.pdf>, consulté le 6 sept. 18.
- Straub J. O., 2002, Environmental risk assessment for new human pharmaceuticals in the European Union according to the draft guideline/discussion paper of January 2001, *Toxicology Letters*, 131, 1 et 2, 137–143.
- Taylor D., 2010. The pharmaceutical sector – driving change in relation to pharmaceuticals in the environment, *In Pharmaceuticals in the environment, Results of an EEA workshop, Annual Review of Environment and Resources*, <https://doi.org/10.2800/31181>, consulté le 20 mai 20.
- Tillon C., Decelle-Lamothe S., Poitou M., Mang Joubert L. et X. Piot, 2014. Étude stratégique - Problématique et Stratégie transfrontalières de maîtrise des flux de micropolluants liés à la santé et préservation de la ressource en eau sur le bassin versant de l'Arve aval - Phase 2 : Enquête de perception.
- Vidal, J.-M. (EMEA), 2009. *EMEA's role in a sustainable development – today's situation and the future. Conference on Sustainable Development and Pharmaceuticals*, Uppsala, 10-11 novembre 2009, <https://slideplayer.com/slide/4325461/>, consulté le 20 mai 20.
- Virlouvet G., 2006. Résidus de médicaments dans les eaux : contribution des activités humaines et vétérinaires. *Environnement, Risques & Santé*, 2006, 54, 239–241.
- Walter S. et Mitkidis K., 2018. The Risk Assessment of Pharmaceuticals in the Environment: EU and US Regulatory Approach, *European Journal of Risk Regulation*, 1–21, doi:10.1017/err.2018.33.

## Pages Internet

- Site de l'ANSM, [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Publicite-pour-les-medicaments/Modalites-de-controle-de-la-publicite/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Publicite-pour-les-medicaments/Modalites-de-controle-de-la-publicite/(offset)/0), consulté le 23 août 18.
- [https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Cycle-de-vie-des-produits-de-sante/La-mise-sur-le-marche/\(offset\)/1#paragraph\\_55121](https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Cycle-de-vie-des-produits-de-sante/La-mise-sur-le-marche/(offset)/1#paragraph_55121), consulté le 24 août 18.
- [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r\\_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-smr](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-smr), consulté le 30 août 18.
- <http://www.janusinfo.se/Beslutsstod/Environment-and-Pharmaceuticals/Dokument/Classification/>, consultée le 28 juin 18.
- [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Publicite-pour-les-medicaments/Recommandations-pour-la-publicite-aupres-du-grand-public/\(offset\)/4](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Publicite-pour-les-medicaments/Recommandations-pour-la-publicite-aupres-du-grand-public/(offset)/4), consulté le 6 sept. 18.
- <https://echa.europa.eu/fr/regulations/reach/downstream-users/about-downstream-users/downstream-user-roles-and-obligations>
- <https://echa.europa.eu/fr/support/getting-started/am-i-exempt>, consulté le 6 sept. 18.
- <https://echa.europa.eu/fr/regulations/reach/registration/information-requirements>, consulté le 6 sept. 18.
- [http://ec.europa.eu/environment/soil/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/environment/soil/index_en.htm), consulté le 9 août 18.

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/landing/experts.jsp&mid=WC0b01ac058043244a](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/landing/experts.jsp&mid=WC0b01ac058043244a), consulté le 28 août 18.

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/general/general\\_content\\_000102.jsp&mid=WC0b01ac058002d0ec#n](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000102.jsp&mid=WC0b01ac058002d0ec#n), consulté le 28 août 18.

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/general/general\\_content\\_000537.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000537.jsp), consulté le 28 août 18.

[https://ec.europa.eu/info/consultations/public-consultation-pharmaceuticals-environment\\_fr#about-this-consultation](https://ec.europa.eu/info/consultations/public-consultation-pharmaceuticals-environment_fr#about-this-consultation)

<https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir200427/dir200427fr.pdf>, consulté le 12 mai 18.

<https://www.ecologique-solidaire.gouv.fr/reglementation-reach>, consulté le 1er mai 2018.

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=25.15>, consulté le 29 juillet 18.

## Annexe 1 - Résumé de la procédure d'ERE selon les lignes directrices de l'EMA pour les médicaments à usage humain.

A partir de l'EMA 2006 et Jean-Marc Vidal, 2009.

| Étape                                         | Objectifs / Méthode                                                                     | Calculs ou tests                                                                                                                                                                                                                         | Résultats et décision                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Phase I<br><i>Pre-screening</i>               | Estimation de l'exposition / limite d'action                                            | *Calcul d'exposition des eaux de surface (PEC)<br>- Pas de tests<br>- Données de consommation/<br>Pénétration du marché si disponibles<br><br>* logK <sub>OW</sub><br><br>*propriétés préoccupantes telle que perturbation endocrinienne | *PEC <sub>SURFACEWATER</sub> <0.01 µg/L et pas d'autres inquiétudes environnementales apparentes<br><br>PEC <sub>SURFACEWATER</sub> ≥0.01 µg/L ou autres inquiétudes environnementales apparentes<br><br>*logK <sub>OW</sub> >4.5 | ➔ Arrêt de l'évaluation<br><br>➔ Poursuite en Phase II A<br><br>➔ Tests Persistance, Bioaccumulation et Toxicité (convention OSPAR)<br>➔ Poursuite en phase II avec évaluation spécifique |
| Phase II<br>Echelon A<br><i>Screening</i>     | Evaluation de risque / Prédiction initiale de risque                                    | Propriétés chimiques et devenir<br>Etudes d'effets aquatiques<br>Calcul d'exposition pour les eaux souterraines (PEC)<br><br>Calculs PNECs                                                                                               | Si risque identifié                                                                                                                                                                                                               | ➔ Poursuite en phase II B                                                                                                                                                                 |
| Phase II<br>Echelon B<br><i>Etude étendue</i> | Evaluation de risque / Affinement par substance et compartiment et évaluation de risque | Jeu de donnée étendu sur les émissions, le devenir et les effets                                                                                                                                                                         | Si risque environnemental non exclu                                                                                                                                                                                               | ➔ Proposition de mesures de précaution ou sécurité                                                                                                                                        |



## Annexe 2 - Précisions sur les accès aux données environnementales sur les médicaments

### ➤ Données issues de procédures de demandes d'AMM

#### **\*En procédure centralisée**

Pour connaître la liste des médicaments enregistrés en procédure centralisée :

<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alfregister.htm>

Exemple : <http://www.ema.europa.eu/docs/enGB/documentlibrary/EPAR-Publicassessmentreport/human/002435/WC500121230.pdf>

#### **\*A l'échelle des États**

- Pratiques de publication et d'outil d'accès aux données variables
- Lorsque les PARs sont publiés :
  - o peu évoquent les ERE
  - o et les données sont hétérogènes.
- Le gouvernement d'Espagne met en ligne une page de recherche pour les médicaments, lesquelles rebasculent vers les fiches techniques des médicaments (pour les médicaments humains voir : <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html>, consulté le 22 mai 18)
- De même le gouvernement du RU pour la procédure nationale : <http://www.mhra.gov.uk/safety-public-assessment-reports/index.htm>

#### **Limites de ces informations par rapport à celles de janus.info.se (ci-dessous)**

- Recherche des données environnementales fastidieuse (recherche manuelle dans chaque document EPAR/PAR)
- Pas de système de comparaison (hiérarchisation) des médicaments selon leur risque environnemental dans les rapports des agences d'évaluation
- Seulement une catégorisation des produits induite par l'évaluation par paliers. Ce modèle vient du fait que l'AMM est « une non-interdiction » de commercialisation (Rapport d'information du Sénat, n°382, 8 juin 2006, cité par Choplin *et al.*, 2015) : la procédure n'implique pas une comparaison de médicaments mais simplement une analyse des bénéfices et risques pour chaque médicament.

### ➤ Base de données du site **fass.se** : <http://www.fass.se/LIF/startpage> (projet lancé en 2005)

- Base de données d'ERE présentée comme classification environnementale, avec indice PBT et risque par substance, calculé pour les systèmes aquatiques suédois
- Mise en place par l'association for the research based pharmaceutical Industry in Sweden (LIF<sup>103</sup>, équivalent du LEEM en France), en collaboration avec le Stockholm County Council, la Swedish Pharmacy Association, la Swedish Association of Local Authorities and Regions, l'agence suédoise du médicament (MPA), et en conjonction avec l'industrie pharmaceutique internationale.
- Initiative présentée comme le **résultat d'un intérêt du public pour le sujet des PiE**, lequel a conduit à un intérêt gouvernemental puis une « *pression significative* » pour mieux en connaître les éventuels impacts.
- Site Internet **principalement en suédois**. Une présentation de la classification est proposée en anglais ; le détail des données est souvent en anglais, mais les phrases de résumé sont toujours en suédois. Le site fournit des tables de traduction en anglais des principales phrases utilisées, mais la facilité de consultation s'en trouve cependant bien amoindrie pour le grand public ne maîtrisant pas le suédois.

---

<sup>103</sup> Membres représentant environ 80% du total des ventes de produits pharmaceutiques en Suède. Source : [fass.se](http://fass.se).

- un premier niveau de détail basique, puis accès dans la version pour patient comme celle des prescripteurs aux informations détaillées, à destination de spécialistes.
- Comporte un **mécanisme de partage de données de révision et de publication** par exemple pour les génériques, si une compagnie a pris en charge la compilation des données environnementales et entrepris la classification. Un industriel peut ensuite consulter le nom d'un autre industriel ayant produit des données sur un produit.
- Données validées par un **tiers indépendant** (le *Swedish Environmental Research Institute*, IVL).
- Données d'ERE pas forcément conformes aux procédures d'ERE de l'UE

#### Procédure d'accès :

- taper le nom du médicament dans la fenêtre de la page d'accueil de [fass.se](http://fass.se)
- cliquer sur « Sök »
- cliquer sur l'onglet bleu « Miljöinfo » à droite de la fenêtre principale (si l'onglet est grisé, données non disponibles)
- se reporter à la page : <http://www.fass.se/LIF/menydokument?userType=0&menyrubrikId=2232> pour les traductions de phrases type du suédois vers l'anglais.

#### Voir en exemple l'onglet pour le patch Evra :

<http://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20020822000037&docType=78&docTypeDynTab=78&scrollPosition=662>

Un résumé par molécule d'intérêt est disponible (ici l'Ethinylestradiol et la norelgestromine).

Le résumé traduit pour l'Ethinylestradiol donne :

*Dangers pour l'environnement : Le risque d'effets environnementaux de l'éthinylestradiol ne peut pas être exclu car il manque des données écotoxicologiques.*

*Décomposition : Il ne peut pas être exclu que l'éthinylestradiol soit persistant, les données sont manquantes.*

*Bioaccumulation : L'éthinylestradiol a un faible potentiel de bioaccumulation.*

#### Différence avec les ERE des procédures de demande d'AMM :

Les données ne sont pas forcément collectées selon les critères de l'EMA (souvent il s'agit de données de toxicité aiguë plutôt que long terme, BIOIS 2013). Elles autorisent aux industriels une prise de « liberté » par rapport à l'ERE réglementaire, jugé déjà « lourd » (entr. Industriel).

#### ➤ Base de données du *Stockholm County Council* (SCC) sur [janusinfo.se](http://janusinfo.se) :

<http://www.janusinfo.se/Beslutsstod/Miljo-och-lakemedel-old/Environment-and-Pharmaceuticals-old/?id=9930>

Connue sous sa forme de petit livret à destination des prescripteurs, cette base de données présente les médicaments de la « wise list » suédoise (mais pas seulement, e.g. Diclofénac). La « wise list », ou « *kloka listan* » a été mise au point par le *Drug and Therapeutics Committee* qui y a retenu les principaux médicaments qu'il recommande pour les pathologies communes. Les médicaments qui y sont inscrits ont donc été évalués et classés en fonction de leur impact sur l'environnement aquatique. Lorsque cela est possible, le *Swedish County council* prend en compte les impacts environnementaux potentiels des médicaments, si le service médical et le prix sont comparables (BIOIS, 2013).

La classification du *Stockholm County Council*, quant à elle :

- a débuté en 2003 avec un **indice de danger intrinsèque** représenté par la molécule (indice PBT), évalué par le Département de l'environnement du *Stockholm County Council* ; depuis 2006, ces informations sont tirées de [fass.se](http://fass.se) (ci-dessus) ; chaque caractéristique peut être signalée comme présentant un *degré d'incertitude* par un astérisque en cas de manque de données

- Puis en 2005 s'est enrichie d'un calcul de risque, c'est-à-dire intégrant l'étendu de l'usage de la substance et sa présence dans l'environnement mené par le LIF (présentées aussi par [fass.se](http://fass.se) ; SSC, 2014, Site Janus.info et FASS, 2012).  
Le risque est ensuite qualifié : insignifiant pour un rapport PEC/PNEC<0.1, bas pour 0.1<PEC/PNEC<1, modéré pour 1<PEC/PNEC<10 et haut pour PEC/PNEC>10.
- Son livret comporte une cinquième colonne sur les doses journalières vendues sur une année dans le *Stockholm County Council*

Une table de « substances pharmaceutiques dangereuses » a été dressée dans le cadre du programme environnemental du *Stockholm County Council* 2017-2021 :

[www.janusinfo.se/Global/Miljo\\_och\\_lakemedel/Table-of-environmentally-hazardous-drug-substances-SLL-2017-2021.pdf](http://www.janusinfo.se/Global/Miljo_och_lakemedel/Table-of-environmentally-hazardous-drug-substances-SLL-2017-2021.pdf)

**Principale différence entre les bases de [fass.se](http://fass.se) et de [janus.info.se](http://janus.info.se)** (et son livret) : existence pour [janus.info.se](http://janus.info.se) d'une échelle d'assignation de points selon les caractéristiques de la substance : persistance, bioaccumulation et toxicité se voient chacune attribuer une valeur de 0 à 3. Le total représente « l'indice PBT » *suédois* (compris entre 0 et 9). Elle a été mise au point par le *Stockholm County Council* et l'Apoteket AB (aujourd'hui *National Corporation of Swedish Pharmacies*).

Si l'on reprend le même exemple du patch Evra®, on note dans cette base une richesse de précisions plus importante en premier niveau d'accès (sur les risques et assortie de recommandations) que sur [fass.se](http://fass.se).

➤ **Base de données wikipharma** : <http://www.mistrapharma.se/wikipharma-13497291>

Issue du projet Mistrapharma, elle rassemble des données écotoxicologiques accessibles librement et gratuitement pour les médicaments existants sur le marché suédois (en format table en ligne et base Access). Deloitte (2017) souligne qu'elles proviennent des industries en majorité et n'ont pas été évaluées indépendamment à ce jour, ce qui veut dire qu'elles ne peuvent pas être mobilisées pour un ERE dans une procédure de demande d'AMM ; mais que cette base pourrait néanmoins inspirer l'architecture d'une base de données régulée par l'EMA.

- **Base de données sur la présence globale de médicaments dans l'environnement, par la *German Environment Agency (UBA)*** (>123 000 données, de 631 produits pharmaceutiques dans 71 pays)  
A télécharger : <https://www.umweltbundesamt.de/en/database-pharmaceuticals-in-the-environment-1>

➤ **Bases de données sur la consommation de médicaments** répertoriées par BIOIS (2013) :

- Consommation en Europe : répertorie par pays les bases de données disponibles : [www.imi-protect.eu/frameworkRep.shtml](http://www.imi-protect.eu/frameworkRep.shtml).
- Consommation d'antibiotiques : chargées dans le système de surveillance européen TESSy 5 (The European Surveillance System), soumise à conditions d'accès<sup>104</sup>.
- Base répertoriant les effets indésirables de médicaments : [www.imi-protect.eu/methodsRep.shtml](http://www.imi-protect.eu/methodsRep.shtml)

➤ Le laboratoire pharmaceutique Astrazeneca met à disposition les données environnementales concernant ses produits sur son site Internet (basé sur tous les produits sur le marché contenant le même API ; l'information diffère de [fass.se](http://fass.se) en ce qu'elle établit une évaluation de risque à l'échelle de l'UE et pas seulement la Suède) (Holm, 2013).

<sup>104</sup> Voir <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/european-surveillance-system-tessey>.