



Effets environnementaux des médicaments

Compte-rendu de la réunion de travail du 11 octobre 2016 à Rovaltain (Valence TGV)

Organisée dans le cadre du FORUM ECO-TOX, cette réunion de travail sur les effets environnementaux des médicaments a rassemblé des acteurs du milieu académique regroupés au sein du GIS Médicaments dans l'environnement et différentes parties prenantes intéressées par cette problématique (i.e. producteurs de médicaments, agences gouvernementales, producteurs et traitants d'eau, distributeurs de solutions, associations environnementales et de consommateurs – voir liste des participants en annexe 1). L'objectif était de dresser un état des lieux des enjeux associés à cette problématique pour chaque catégorie d'acteur mais aussi d'identifier les verrous et les leviers à mettre en œuvre collectivement pour faire progresser la connaissance et développer l'innovation.

La question des effets environnementaux des médicaments est large et ne peut être appréhendée sous le seul angle des rejets dans l'environnement. Elle inclut également les problématiques liées aux dossiers de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des médicaments ainsi que celles associées à la production pharmaceutique et à l'intégration de critères environnementaux tout au long de la chaîne de valeur du médicament. Ces 3 volets sont intimement liés et impliquent, à différents niveaux, les parties prenantes.

Au cours de cette réunion, les échanges ont porté sur 3 sujets :

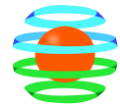
- Les problématiques prioritaires à traiter concernant les effets environnementaux des médicaments,
- Les relations entre les différents acteurs de la chaîne de valeur du médicament et la sphère académique,
- La diffusion/valorisation des connaissances disponibles notamment auprès du grand public.

Le présent document présente une synthèse des échanges et formule différentes propositions pour répondre aux enjeux et verrous identifiés.

Les problématiques prioritaires à traiter concernant les effets environnementaux des médicaments

Les discussions ont fait émerger 3 sujets principaux : la pertinence des tests d'écotoxicité utilisés dans le cadre réglementaire, la surveillance des effets environnementaux des médicaments et l'antibiorésistance.

- Concernant **les tests d'écotoxicité**, il est rappelé que les textes réglementaires qui encadrent la demande d'AMM prévoient la réalisation d'un ensemble de tests normalisés permettant de statuer sur les effets aigus et chroniques des molécules testées sur différents modèles biologiques. Le recours à une telle démarche, similaire à celle utilisée



pour les autres substances chimiques, pose la question de la pertinence de celle-ci dans le contexte des médicaments. Du point de vue réglementaire, il apparaît un manque important concernant l'évaluation des risques dans certaines matrices. C'est par exemple le cas pour les sols ; des tests d'écotoxicité terrestre devraient être développés afin d'étayer l'évaluation des risques pour le milieu terrestre.

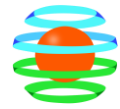
Pour les représentants du monde académique, des tests plus spécifiques, basés notamment sur le mécanisme d'action des médicaments devraient être utilisés. Il est toutefois à noter que, même si de nombreux tests sont développés dans ce sens, ces derniers ne sont pas normalisés et ne peuvent donc être mis en œuvre dans le cadre de la constitution des dossiers d'AMM. Le processus de validation est long et même si des initiatives existent au niveau national pour favoriser la validation des tests, l'intégration de tests basés sur les mécanismes d'action dans les dossiers d'AMM apparaît comme une perspective à long terme.

Dans le même domaine, la montée en puissance des OMIC (génomique, protéomique, métabolomique, transcriptomique...) soulève la question de la pertinence des effets mesurés et de leur prédictivité d'effets pouvant affecter l'organisme voire même la population. Si, en raison de leur rapidité de mise en œuvre et du nombre important d'échantillons analysables, ces différentes approches semblent prometteuses dans un contexte de screening des effets écotoxiques des médicaments, des travaux de recherche sont nécessaires afin de s'assurer de la pertinence des résultats obtenus.

- Pour ce qui est de **la surveillance des effets des molécules médicamenteuses dans le milieu naturel**, l'une des problématiques concerne la priorisation des molécules à surveiller. Dans ce contexte, l'ONEMA pense que le GIS pourrait se positionner comme expert auprès des instances en charge de la priorisation afin de gagner en pertinence sur cette famille de polluants environnementaux.

Au-delà de la priorisation, les problématiques liées à la surveillance environnementale sont proches de celles présentées en matière de pertinence de tests d'écotoxicité. En effet, il y a une demande claire, partager par les industriels et les académiques, pour disposer d'outils de surveillance spécifiques qui pourraient être déployés pour surveiller les rejets et le milieu naturel. Des travaux menés au niveau communautaire devraient permettre de proposer l'utilisation d'outils biologiques pour la surveillance de l'œstradiol, de l'éthinyl-œstradiol et de l'œstrone dans le cadre de la Directive Cadre sur l'Eau. Dans la continuité de cette action, il serait intéressant de promouvoir d'autres tests spécifiques d'autres mécanismes d'actions et/ou de classe de médicaments. Si les travaux académiques proposent de nombreux outils innovants pour une utilisation à des fins de surveillance, il est nécessaire d'évaluer la pertinence de ces derniers dans un contexte réel d'utilisation.

- **L'antibiorésistance** est également un point important de préoccupation pour les acteurs économiques et les instances gouvernementales. Il s'agit toutefois d'un sujet extrêmement large dont seulement une partie peut être imputée à la présence de médicaments dans l'environnement. Cette composante ne doit tout de même pas être négligée et de nombreux acteurs du monde académique travaillent sur ce sujet comme



en témoigne les projets de réponse à l'appel à propositions pour une revue systématique "Antibiorésistance et Environnement" lancé conjointement par le Ministère en charge de l'environnement la FRB.

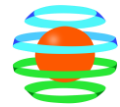
Les relations entre les différents acteurs de la chaîne de valeur du médicament et la sphère académique

La question des effets environnementaux des médicaments implique des acteurs aussi nombreux que variés et il est nécessaire que ces derniers puissent travailler ensemble afin de faciliter le développement et l'utilisation des connaissances dans ce domaine.

Force est de constater qu'il existe de nombreuses relations entre les acteurs de la sphère académique et les acteurs économiques incluant l'industrie du médicament. En témoignent les exemples fournis par les représentants du monde industriel présents à la réunion. Par exemple, le groupe SANOFI développe, depuis 2008, une politique partenariale avec des laboratoires de recherche sur des sujets spécifiques voire prospectif. De même, le Syndicat des Industries du Médicament Vétérinaire développe également des relations partenariales avec la sphère académique via l'organisation de rencontres ou encore au travers d'un partenariat avec AVIESAN. Au cours de ces échanges, il est clairement apparu que les acteurs économiques manquent de visibilité sur les acteurs du monde académique et leurs compétences thématiques et technologiques. Dans ce contexte, il serait utile de disposer d'une cartographie des acteurs. Ce sujet n'est pas nouveau et de nombreux rapports ont déjà préconisé la mise en place d'un tel outil. Il existe d'ailleurs différentes initiatives avec des périmètres variables (Travaux du GT 1 d'ALLENVI, CARTEAU de l'ONEMA...) et il semble opportun de les mutualiser et de compléter afin de disposer d'un état des lieux exhaustif.

Au-delà des relations bilatérales qui peuvent exister entre industriels et académiques, les sites pilote semblent aussi permettre un rapprochement entre les communautés. C'est par exemple le cas du Site Pilote de Bellecombe (SIPIBEL) qui a pour objectif de réaliser l'étude de la caractérisation, de la traitabilité et des impacts des effluents hospitaliers en station d'épuration urbaine et qui associe des laboratoires académiques à côté d'acteurs industriels (Groupe SUEZ) et institutionnels (Agence de l'Eau, Agence de Santé, Région, Ministères). Comme pour les laboratoires, il semble difficile de disposer d'une vision d'ensemble de ces initiatives et une cartographie serait pertinente afin de faciliter l'identification des actions existantes mais aussi des manques. Dans un second temps, il pourrait alors être intéressant de construire des projets similaires afin de favoriser les échanges et les collaborations entre acteurs autour d'objectifs partagés. Pour ce faire, les Programmes Régionaux Santé Environnement et les Programme Régionaux de Santé peuvent être un cadre propice à la mise en œuvre de telles actions. Il est toutefois à noter que la juxtaposition d'acteurs ne peut être féconde qu'à la condition d'être couplée à une animation rigoureuse permettant de créer les relations entre ces acteurs.

Il est toutefois à noter que, malgré l'existence de collaborations, il existe quand même une réticence des acteurs du monde académique à collaborer étroitement avec des partenaires industriels. Explicable par des différences interculturelles et par le besoin affiché d'indépendance de l'expertise, ces difficultés relationnelles sont un frein au développement



et à l'utilisation des connaissances visant à protéger la santé et les écosystèmes. Dans ce contexte, il semble important que le GIS Médicaments dans l'environnement qui s'affiche comme fédérateur sur cette thématique puisse s'ouvrir aux acteurs non académiques via des groupes de travail, des séminaires puis dans un second temps dans sa gouvernance.

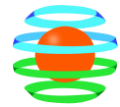
La diffusion/valorisation des connaissances disponibles notamment auprès des professionnels de santé et du grand public

La contamination de l'environnement et en particulier de l'eau par les résidus médicamenteux est une réelle préoccupation sociétale comme en témoigne l'écho de différentes publications grand public sur le sujet. Face à ce constat, il apparaît nécessaire d'accompagner la communication faite sur le sujet afin de ne pas créer inutilement angoisse et inquiétude. C'est un enjeu important pour les acteurs de l'eau afin de rassurer les consommateurs suite à la publication de résultats de campagnes de mesures. Pour rappel, les notions de dangers et de risque restent confuses pour le grand public qui aborde plutôt la problématique de la contamination de l'environnement (mais aussi de l'alimentation) par les médicaments (ou d'autres molécules chimiques) avec un raisonnement de type présence/absence. Aussi, il est important que les acteurs de la recherche académique puissent communiquer les résultats de leurs travaux au travers du prisme des implications sociétales et donc, de disposer de structures adaptées à cela.

La prévention de la contamination de l'environnement par les médicaments ne doit pas être limitée à la seule action des industriels producteurs et doit impliquer l'ensemble des acteurs y compris les professionnels de santé et le grand public en tant que consommateur.

L'expérience suédoise sur l'étiquetage environnemental des médicaments s'avère particulièrement intéressante et riche d'apprentissages. Pour rappel, en 2005, la Suède mettait en œuvre un étiquetage environnemental des médicaments basé sur le calcul d'un indice PBT qui classe de 0 à 9 les molécules médicamenteuses en fonction de leur Persistance, leur Bioaccumulation et leur Toxicité afin de refléter le service environnemental rendu. Si la méthodologie utilisée pour le calcul de l'indice PBT est discutable, il s'avère aussi que cette expérience ne s'est pas avérée concluante en raison d'un manque d'intérêt du public. Au niveau national, certains établissements de santé s'étaient penchés sur l'utilisation d'une telle approche et sa transposabilité en France. Cela ne s'est pas avéré concluant et, à ce jour, l'étiquetage environnemental des médicaments n'est pas utilisé.

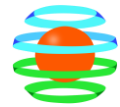
Dans ce domaine, les professionnels de santé peuvent être un levier d'action pertinent. Néanmoins, ces derniers ne disposent pas des connaissances nécessaires pour agir efficacement et une amélioration de leur formation serait nécessaire. Pour ce faire, la mise en place de modules de formation continue sur le sujet des effets environnementaux des médicaments pourrait être envisagée.



Préconisations

Suite à cette réunion, plusieurs propositions d'actions peuvent être formulées.

1. Positionner le GIS Médicaments dans l'environnement comme acteur de référence sur la thématique des effets environnementaux des médicaments en ouvrant sa porte aux acteurs privés et en collaborant étroitement avec différentes instances nationales et internationales en particulier sur les questions de priorisation.
2. Réaliser une cartographie des acteurs publics et privés travaillant sur la problématique des effets environnementaux des médicaments ainsi que des sites pilote abordant ce sujet.
3. Développer des programmes de recherche pluridisciplinaires pour développer les connaissances sur la pertinence environnementale des tests utilisables dans les dossiers d'AMM et la surveillance environnementale.
4. Favoriser la validation de tests d'écotoxicité les plus pertinents pour répondre à la problématique des effets environnementaux des médicaments.
5. Développer des actions de formation des professionnels de santé autour des enjeux environnementaux notamment dans le cadre de la formation continue.
6. Développer des actions de diffusion des résultats scientifiques auprès du grand public avant de permettre sa sensibilisation sur les problématiques liées à la présence de médicaments dans l'environnement.



Annexe 1 : Liste des personnes ayant participé à la réunion

Guillaume ALLIGIER, Eau de Valence

Jean-Christophe BENOIT, CDC Biodiversité

Agnes BOUCHEZ, Institut National de Recherche Agronomique (INRA)

Stéphane BULLE, Ricerca Biosciences SAS

Olivier CARDOSO, Office National de la Chasse et de la Faune Sauvage (ONCFS)

Geoffrey CARRERE, Institut national de recherche en sciences et technologies pour l'environnement et l'agriculture (IRSTEA)

Maxime DURAND, Eau de Valence

Hélène FENET, Université de Montpellier

Florence GERET, Institut National Universitaire Champollion

Eléna GOMEZ, Université de Montpellier

Valerie GUIRAL-TREUIL, Syndicat des Industries du Médicament Vétérinaire (SIMV)

Marie-Pierre HALM-LEMEILLE, IFREMER

Romain JOURNEL, SANOFI

Jean-François MIALON, SAUR

Christophe MINIER, Office National de l'Eau et des Milieux Aquatiques (ONEMA)

Christian MOUGIN, Institut National de Recherche Agronomique (INRA)

Carmen PALACIOS, Université de Perpignan

Annabelle PRIN-COJAN, Entreprises pour l'Environnement (EpE)

Armen ROCHE, UFC Que Choisir

Wilfried SANCHEZ, Fondation Rovaltain

Murielle ZAPPA, TECHLAB SA