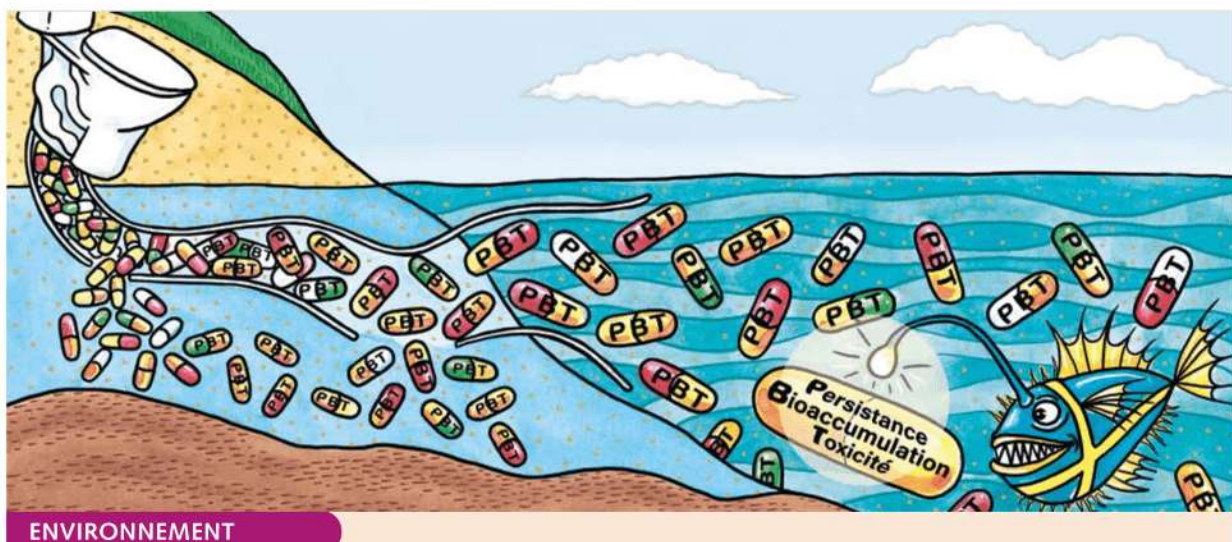




ENVIRONNEMENT

©Léa Lord

Impact environnemental des médicaments : tenir compte des données de consommation

RÉSUMÉ

- La présence de résidus de médicaments dans les eaux de surface et les eaux souterraines est démontrée en France comme dans le reste du monde. Leur excrétion via les urines et les selles est la principale source de la présence de résidus de médicaments à usage humain dans l'environnement.
- La législation européenne sur l'eau impose le contrôle de certaines substances dites prioritaires dans les eaux souterraines et les eaux de surface, ainsi que la surveillance d'un nombre croissant d'autres substances, dont des médicaments.
- Lors d'une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament (AMM), une évaluation de ses risques potentiels pour l'environnement est exigée. Cette estimation initiale, obtenue par calculs à partir de données de laboratoire, peut être différente de ce qui sera observé ultérieurement dans l'environnement.
- Pour contourner les obstacles liés au coût du recueil des données sur le terrain et à l'approximation des calculs des dossiers d'AMM fournis par les firmes, une équipe suédo-italienne a développé un outil pour mesurer l'impact environnemental prévisible des médicaments en tenant compte des données de consommation médicamenteuse.

- Cette équipe s'est appuyée, notamment dans le choix des médicaments étudiés, sur les données d'évaluation du Programme environnemental de la région de Stockholm qui classe les médicaments selon leurs propriétés de persistance, de bioaccumulation et de toxicité. En France, les académies de médecine, de pharmacie et vétérinaire ont insisté sur la nécessité d'une analyse collective et indépendante du classement effectué en Suède, notamment au niveau européen, avant sa diffusion sur le territoire national.

Rev Prescrire 2024 ; 44 (490) : 618-623.

La présence de résidus de médicaments dans l'eau sous la forme de substances actives ou de leurs métabolites a été mise en évidence à partir des années 1970 (1). Depuis cette date, les connaissances acquises ont montré que tous les milieux aquatiques étaient concernés, et tous les pays. En particulier, au niveau européen et en France, il a été démontré la présence de résidus de médicaments dans les sols, dans les eaux de surface (eaux continentales et côtières), dans les eaux souterraines et dans les eaux destinées à la consommation humaine (1,2). Par exemple, au début des années 2010 en France, une étude a pu quantifier entre 1 et 4 substances parmi les 4 576 résidus de médicaments recherchés dans un quart des 280 échantillons testés d'eaux traitées destinées à la consommation humaine (1).

Une surveillance accrue des substances pharmaceutiques.

De plus en plus de substances à usage pharmaceutique sont surveillées, mais leur nombre est encore faible au regard du nombre de médicaments utilisés (1,2). Une étude publiée en 2020, portant sur 258 cours d'eau (ruisseaux, canaux, rivières, fleuves, etc.) répartis dans 104 pays sur les cinq continents, a montré une contamination par diverses substances pharmaceutiques exposant à des effets nocifs sur les organismes aquatiques dans environ un quart des 1 052 sites de prélèvements (3). Parmi les effets nocifs, il a été constaté notamment : des effets sur la reproduction (antalgiques, antiépileptiques, bêtabloquants, hormones) ; des modifications du comportement (antihistaminiques, antidépresseurs) ; des effets génotoxiques (antitumoraux) ; un développement accru de gènes de résistance aux antibiotiques (2,4).

Dans le monde, plus de 3 000 substances actives destinées à la santé humaine et animale sont produites à raison de plus de 100 000 tonnes au total par an (5). Les risques pour la santé humaine liés à la présence de résidus de ces médicaments dans l'environnement sont encore mal évalués, notamment le développement de résistances aux antibiotiques, mais cette pollution est particulièrement préoccupante (a)(2,4).

Présence de résidus de médicaments humains dans l'environnement, principalement liée à leur excrétion

La consommation mondiale de médicaments a progressé fortement depuis les années 1960 et la tendance ne devrait pas s'inverser dans un avenir proche. Plusieurs facteurs entrent en jeu : vieillissement de la population, développement de la recherche pharmaceutique dans des domaines de plus en plus vastes, usage inapproprié de médicaments, médication croissante de la société en partie encouragée par les firmes pharmaceutiques, etc. Ce qui ne manquera pas d'accroître encore dans le futur la présence de résidus de médicament dans l'environnement, dans les pays démunis comme dans les pays les plus riches (2,4,6).

La présence de résidus de médicaments dans les sols et les eaux dépend principalement de leur usage thérapeutique, des quantités consommées, de l'importance de leur métabolisation dans l'organisme, de leur dégradation dans l'environnement ou dans les stations de traitement des eaux usées (4). L'excrétion via les urines ou les selles est la principale source de rejet de résidus de médicaments à usage humain dans l'environnement (1). En France, elle précède de loin l'élimination inappropriée de médicaments non utilisés dans les eaux usées et les rejets des sites industriels de production de médicaments (b)(1,4).

Des listes de résidus à surveiller dans l'eau régulièrement complétées. Dans l'Union européenne, la directive-cadre sur l'eau adoptée en 2000, dont

l'objectif était de parvenir au « bon état » des rivières, lacs et eaux souterraines avant 2015, a notamment imposé aux États membres le contrôle dans les eaux de surface et dans les eaux souterraines de certaines substances dites prioritaires, c'est-à-dire causant un risque significatif pour ou via l'environnement aquatique (1,7,8).

Depuis 2015, pour pallier le manque de données sur les résidus de nombreuses substances chimiques, des listes de substances à surveiller en priorité par les États membres, appelées "listes de vigilance", sont établies par la Commission européenne en vue de leur éventuelle prise en compte dans le cadre de la directive sur l'eau. Ces listes sont régulièrement mises à jour en fonction des données recueillies (8,9). Plusieurs substances pharmaceutiques ont été incluses dans les premières listes de vigilance, dont des substances à activité hormonale, des antibiotiques (notamment l'*amoxicilline* et la *ciprofloxacine*) et des antifongiques azolés (*fluconazole*, etc.) (9). Mi-2024, les listes de vigilance, notamment pour la protection des eaux souterraines, étaient à nouveau en cours de révision. La révision devrait inclure davantage de substances pharmaceutiques, dont le *diclofénac* et l'*ibuprofène* (des anti-inflammatoires non stéroïdiens), l'*érythromycine* (un antibiotique) et la *carbamazépine* (un antiépileptique) (8,10).

En France, la liste des substances « pertinentes à surveiller » a été mise à jour en 2022. Une vingtaine de substances pharmaceutiques y figurent pour la surveillance des eaux de surface et une quinzaine pour celle des eaux souterraines (4,11).

Une évaluation des risques environnementaux dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché.

Une directive européenne de 2004 a modifié la réglementation relative aux médicaments à usage humain, en prévoyant qu'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament comporte une évaluation par le fabricant de ses risques potentiels pour l'environnement (ERA, pour Environmental Risk Assessment en anglais) (c)(12). Cette évaluation est basée sur l'utilisation présumée du produit et sur les propriétés physicochimiques et écotoxicologiques de ses

a- Les sources de résidus de médicaments liées aux élevages d'animaux sont moins connues que celles concernant les médicaments à usage humain. Elles dépendent du type d'élevage et de leur taille. Les rejets sont discontinus, suivant les périodes de traitement des animaux. Cependant, en France, les déjections animales utilisées comme engrais et répandues sur les sols (environ 300 millions de tonnes chaque année) contribuent à une pollution diffuse (réf. 4,20).

b- La problématique des rejets des industries pharmaceutiques concerne davantage des pays comme l'Inde ou la Chine, principaux lieux de la production mondiale de médicaments (réf. 21).

c- Une nouvelle révision de la législation européenne sur les produits pharmaceutiques, toujours en cours mi-2024, prévoit de renforcer l'application des normes environnementales pour limiter les effets néfastes potentiels sur l'environnement et la santé publique (réf. 22).

composants actifs ou issus de leur dégradation mesurées dans des organismes de différents secteurs environnementaux (13).

Lorsque le résultat du calcul des concentrations des rejets prévisibles (PEC, pour predicted environmental concentration en anglais) dans les eaux de surface est supérieur à 0,01 microg/l, une évaluation plus poussée doit être effectuée. Il en va de même lorsque des substances font l'objet d'une classification particulière, perturbateurs endocriniens ou antibiotiques par exemple, dont les concentrations, même inférieures à 0,01 microg/l, sont susceptibles d'affecter des organismes vivants. Indépendamment du niveau d'exposition, des données supplémentaires doivent être fournies pour des substances actives qui se dégradent peu dans l'environnement (persistance), qui s'accumulent dans les organismes (bioaccumulation) et qui sont toxiques, alias substances PBT (13). Cependant, mi-2024, quel que soit le résultat de l'évaluation de l'impact environnemental, il ne peut constituer un critère de refus à la mise sur le marché d'un médicament à usage humain (12).

Une évaluation initiale des risques éloignée de la réalité. Lors d'une demande d'AMM d'un médicament auprès de l'Agence européenne du médicament (EMA), le calcul par le fabricant des PEC est comparé à des concentrations présumées sans effet (PNEC, pour predicted no effect concentration en anglais) (4,6). Le rapport entre ces deux données détermine le risque environnemental du médicament. Selon les exigences de la réglementation européenne, le PNEC est déterminé en fonction des résultats de mesures effectuées en laboratoire sur divers organismes aquatiques et terrestres. Le PEC est, quant à lui, le résultat d'un calcul basé sur des paramètres par défaut : estimation de l'utilisation future du médicament, volume théorique des résidus produits, évaluation des capacités d'élimination de ces résidus notamment dans des stations de traitement, etc. Le résultat de ce calcul peut être plus ou moins éloigné des quantités réelles de résidus observées ultérieurement dans l'environnement (6,14).

Partir des données de consommation des médicaments pour estimer les plus à risque pour l'environnement

Pour contourner les obstacles liés au temps nécessaire et au coût du recueil de données sur le terrain, ainsi qu'à l'approximation des calculs d'impact lors de l'élaboration du dossier d'AMM, une équipe suédo-italienne a construit un outil combinant les données écotoxicologiques des médicaments et les données de consommation en Italie (d)(6). Les chercheurs se sont appuyés sur l'évaluation de l'impact écotoxicologique des médicaments selon les exigences de la réglementation européenne, et sur les données du Programme environnemental de la région de Stockholm qui a développé un outil d'évaluation et de classement des médicaments selon un indice dit PBT (c'est-à-dire leurs propriétés

de persistance, de bioaccumulation et de leur toxicité), appelé "hazard score" (score de danger en français) (6,15à17) (lire l'encadré "Une démarche suédoise volontariste" p. 621).

Une liste des 25 médicaments les plus à risque pour l'environnement. Pour choisir les médicaments à étudier, l'équipe de recherche a utilisé la liste des médicaments identifiés comme les plus à risque pour l'environnement, publiée par le programme suédois pour la période 2017-2021 (6). Cette liste suédoise comporte 25 substances : amoxicilline, azithromycine, ciprofloxacine, citalopram, clarithromycine, diazépam, diclofénac, érythromycine, éthinyloestradiol, estradiol, félodipine, fluoxétine, flupentixol, glibenclamide, halopéridol, irbésartan, lévonorgestrel, méclozine, oxazépam, rispéridone, roxithromycine, sertraline, tétracycline, triméthoprim, venlafaxine (6,18).

Pour évaluer le PNEC des 25 médicaments, les chercheurs ont principalement utilisé la base de données constituée par le Programme environnemental de la région de Stockholm, les listes de vigilance de la Commission européenne et les lignes directrices (alias guidelines) publiées par l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE). Ils ont ensuite calculé le PEC de chaque médicament en prenant en compte : la population italienne ; les données de consommation des médicaments en Italie fournies par l'Agence italienne du médicament (AIFA) pour les années 2019 à 2021 ; leur biodégradabilité ; la quantité de rejets d'eaux usées par habitant et la dilution de ces rejets dans les eaux de surface. Pour chacun des 25 médicaments, le rapport entre le PEC obtenu et le PNEC a été calculé. Les médicaments ont ensuite été classés en fonction du risque présent pour l'environnement : élevé, modéré, bas, insignifiant (6).

Risque élevé avec une substance hormonale, trois antibiotiques, deux antidépresseurs et un AINS.

Parmi les 25 médicaments étudiés, un risque environnemental élevé a été trouvé avec sept d'entre eux : un progestatif (lévonorgestrel), trois antibiotiques (amoxicilline, azithromycine, ciprofloxacine), deux antidépresseurs (sertraline, venlafaxine) et un AINS (diclofénac) (e). Un risque modéré a été trouvé avec trois autres médicaments : deux estrogènes (éthinyloestradiol et estradiol) et un antibiotique (clarithromycine). Avec les 15 autres médicaments analysés, le risque a été jugé faible ou insignifiant (6).

Selon les auteurs, l'étude comporte des limites liées notamment : au fait que les données de consommation concernent l'ensemble de l'Italie, ce qui ne permet pas de préciser les risques pour des territoires

d- D'autres équipes ont aussi fait ce genre d'études auparavant, par exemple une équipe française avait développé un modèle de prédiction des flux de résidus de médicaments dans les eaux usées (réf. 23).

e- Prescrire a souligné en juin 2023 les effets nocifs du diclofénac chez les humains et pour l'environnement (réf. 24).

Une démarche suédoise volontariste

Dès le début des années 2000, estimant que l'accès à une eau saine est un prérequis pour une bonne santé, le Conseil de la région de Stockholm s'est interrogé sur les risques que les résidus chimiques présents dans l'environnement, incluant les résidus de médicaments, pouvaient présenter via les réseaux d'eau potable. En 2003, le programme environnemental du Conseil de la région de Stockholm a commencé à répertorier et classer les médicaments d'abord selon leur danger intrinsèque, puis a ajouté, à partir de 2005, les risques qu'ils posent pour l'environnement (1à3).

Ce classement s'est d'abord fait sur la base des données disponibles sur le site de l'Association professionnelle suédoise de l'industrie pharmaceutique et a été revu par l'Institut suédois de recherche environnementale. Cependant, les données fournies par l'industrie présentaient des limites dues notamment à leur caractère volontaire et lacunaire, et aussi à des discordances d'appréciation du risque environnemental entre les acteurs du secteur pharmaceutique et ceux du secteur de l'eau. Ainsi, l'Association suédoise de l'eau et des eaux usées jugeait problématique la présence de *diclofénac* dans les eaux alors que l'impact environnemental du médicament était estimé faible par l'industrie (3).

Une base de données en accès libre. En 2016, le Conseil de la région de Stockholm, via son Comité pour les médicaments et la thérapie, a lancé sa propre base de données "Pharmaceuticals and Environment" accessible sur le site Janusinfo (www.janusinfo.se/environnement), un site d'information indépendant sur les médicaments (2à4). La constitution de cette base de données s'est appuyée, en plus des informations fournies par l'industrie, sur les données de l'Agence européenne du médicament (EMA), sur des publications scientifiques et aussi dans certains cas sur des mesures effectuées sur le terrain en Suède (3,5,6).

Les médicaments sont classés en fonction de leurs dangers prévisibles pour l'environnement en fonction de leurs propriétés de persistance (P) dans le milieu aquatique, de bioaccumulation (B) dans les tissus adipeux des organismes aquatiques et selon leur toxicité (T) pour ces organismes (6). À chaque propriété est attribuée une valeur de zéro à trois (0-3). La somme de ces valeurs (0-9) constitue l'indice PBT, appelé "hazard score" (score de danger en français) par le comité suédois. Plus le score est élevé, plus le médicament est dangereux pour l'environnement (a)(6). Le site Janusinfo propose un moteur de recherche pour connaître les hazard scores des médicaments recensés par le site.

Le site Janusinfo présente aussi une liste dite judicieuse ("Wise list"), qui répertorie les médicaments essentiels recommandés pour le traitement des affections communes en se basant sur l'efficacité, la sécurité, le coût économique et le risque environnemental (b)(7,8).

Le risque environnemental des médicaments répertoriés est évalué par la Région de Stockholm selon un classement allant de « insignifiant » à « élevé ». Ce calcul de risque est basé sur le rapport entre les concentrations de rejets prévisibles de médicaments dans l'environnement à celles

présumées sans effet (lire "Impact environnemental des médicaments : tenir compte des données de consommation" p. 618-623) (6). Étant notamment fonction de la concentration prévisible d'un médicament dans le système aquatique suédois, il n'est pas transposable directement dans un autre pays. Cependant, il identifie les principaux groupes de médicaments à risque environnemental (6,8).

En France, l'Académie nationale de pharmacie a publié à plusieurs reprises des documents relatifs aux risques liés aux résidus de médicaments dans l'environnement (9,10). Dans un rapport de 2019, elle estime que la démarche suédoise représente une initiative pionnière intéressante de sensibilisation des prescripteurs. Conjointement avec l'Académie nationale de médecine et l'Académie vétérinaire de France, elle a insisté dans un rapport de 2015 sur la nécessité d'une validation indépendante du classement effectué par la Région de Stockholm, notamment au niveau européen, avant son utilisation en France (10).

©Prescrire

a- Lorsque les données sont manquantes ou incomplètes, en vertu du principe de précaution, un facteur d'incertitude est attribué, par le Comité suédois pour les médicaments et la thérapie de la région de Stockholm, aux médicaments qui sont classés comme potentiellement persistants ou potentiellement bioaccumulatifs ou potentiellement toxiques. Aussi le "hazard score" est-il jugé trop approximatif par le Comité suédois lui-même. Début 2024, des travaux étaient en cours pour lui substituer des informations plus précises sur la persistance, la bioaccumulation et la toxicité du médicament (réf. 6).

b- Cette "Wise list" est mise à jour régulièrement sur le site Janusinfo en suédois (www.janusinfo.se/environnement). Mi-2024, elle est accessible en anglais dans sa version 2015 (réf. 7).

1- "Impact of pharmaceuticals on the environment" Site janusinfo.se consulté le 6 janvier 2024 : 2 pages.

2- "Environmentally classified pharmaceuticals" Stockholms Läns Landsting. Stockholm County Council 2014-2015 : 52 pages.

3- Marchand-Pilard M "Propositions d'évolutions de l'encadrement juridique des rejets de médicaments humains dans l'eau" Thèse de doctorat, Centre de recherche juridique Université Paris 8, 2022 : 481 pages.

4- "In english" Site internet janusinfo.se consulté le 6 janvier 2024 : 3 pages.

5- "Pharmaceuticals and Environment" Site internet janusinfo.se consulté le 6 janvier 2024 : 4 pages.

6- "Classification" Site internet janusinfo.se consulté le 6 janvier 2024 : 11 pages.

7- "The wise list 2015 in english" Site internet janusinfo.se consulté le 6 janvier 2024 : 93 pages.

8- Dupont B et Faure S "Le hazard score, un outil pour réduire l'impact environnemental des prescriptions" *Actualités pharmaceutiques* 2020 ; 594 : 27-32.

9- Lévi Y et Laplace JP "Impact des résidus de médicaments sur l'environnement" Académie nationale de Pharmacie, Académie nationale de Médecine, Académie vétérinaire de France séance du 8 décembre 2015 : 13 pages.

10- Académie nationale de pharmacie "Médicaments et environnement" Rapport mars 2019 : 59 pages.

déterminés ; à l'absence de données pour des médicaments moins consommés. Ils ont néanmoins estimé que leurs calculs régulièrement effectués et diffusés permettraient d'identifier dans chaque pays les médicaments les plus à risque pour l'environnement et de prendre des mesures pour en limiter les effets en impliquant les prescripteurs, les décideurs et les utilisateurs, au-delà des cercles scientifiques (6).

En France, des soignants se disent prêts à intégrer la notion de risque environnemental dans leur pratique. Une équipe de l'université d'Angers a testé la volonté des internes en médecine générale de changer leurs habitudes de prescription pour en réduire l'impact environnemental. Un questionnaire a été envoyé à 358 internes entre novembre 2018 et mai 2019. Parmi les 117 répondants, 98 % des internes se disaient prêts à faire évoluer leurs habitudes de prescription pour en réduire l'impact écologique, à condition que l'efficacité et la tolérance des traitements soient relativement équivalentes. L'ensemble des internes se disait prêt à prendre en compte le "hazard score" s'il était inscrit sur leur logiciel médical. Ils ont aussi marqué leur intérêt pour davantage de formation sur l'impact écologique des médicaments pendant leurs études (19).

En attendant d'avoir des données précises et exhaustives sur l'impact environnemental des différents médicaments, la réduction de la pollution des eaux passe par une moindre prescription des médicaments et le développement de la prévention en santé.

Synthèse élaborée collectivement
par la Rédaction
sans aucun conflit d'intérêts
©Prescrire

Noms commerciaux des médicaments en France **F**, Belgique **B** et Suisse **CH**

amoxicilline – **F B** CLAMOXYL° ou autre ;
CH AMOXICILLINE SANDOZ° ou autre
azithromycine – **F CH** ZITHROMAX° ou autre ;
B ZITROMAX° ou autre
carbamazépine – **F CH** TEGRETOL° ou autre ; **B** TEGRETOL°
ciprofloxacine – **F** CIFLOX° ou autre ; **B CH** CIPROXINE°
ou autre
citalopram – **F CH** SEROPRAM° ou autre ; **B** CIPRAMIL°
ou autre
clarithromycine – **F** ZECLAR° ou autre ; **B** BICLAR°
ou autre ; **CH** KLACID° ou autre
diazépam injectable ou rectal – **F CH** VALIUM° ou autre ;
B VALIUM°
diclofénac – **F CH** VOLTARENE° ou autre ; **B** VOLTAREN°
ou autre
érythromycine – **F** ERYTHROCINE° ou autre ;
B ERYTHROCINE° ; **CH** ERYTHROCIN°
estradiol – **F** PROVAMES° ou autre ; **B** PROGYNOVA°
ou autre ; **CH** ESTROFEM° ou autre
estradiol dispositif transdermique – **F** DERMESTRIL°
ou autre ; **B** SYSTEN° ou autre ; **CH** ESTRADOT° ou autre
estradiol + diénogest – **F B CH** QLAIIRA°
estradiol + nomégestrol – **F** ZOELY° ou autre ;
B CH ZOELY°

estradiol + noréthistérone – **F** KLIOGEST° ;
B KLIOGEST° ou autre ; **CH** KLIOGEST N° ou autre
estradiol + dydrogestérone – **F** CLIMASTON° ;
B FEMOSTON° ; **CH** FEMOSTON°, FEMOSTON CONTI°
éthinyloestradiol 20 microg + **lévonorgestrel**
– **F** LEELOO° ou autre ; **B** LOWETTE° ou autre ;
CH MIRANOVA° ou autre
éthinyloestradiol 30 microg + **lévonorgestrel**
– **F** MINIDRIL° ou autre ; **B** MICROGYNON 30°, STEDIRIL
30° ou autre ; **CH** MICROGYNON 30° ou autre
éthinyloestradiol 30 et 40 microg + **lévonorgestrel**
– **F** ADEPAL° ou autre ; **B CH** (—)
éthinyloestradiol + lévonorgestrel en continu
– **F B CH** SEASONIQUE°
éthinyloestradiol 50 microg + **lévonorgestrel**
– **F B** (—) ; **CH** MICROGYNON 50°
félodipine – **F** FLODIL LP° ou autre ; **B** FELODIPINE
SANDOZ° ; **CH** PLENDIL° ou autre
fluconazole – **F** TRIFLUCAN° ou autre ; **B CH** DIFLUCAN°
ou autre
fluoxétine – **F B** PROZAC° ou autre ; **CH** FLUCTINE°
ou autre
flupentixol – **F B CH** FLUANXOL°
glibenclamide – **F** DAONIL° ou autre ; **B** DAONIL° ;
CH MELIX°
halopéridol oral ou injectable – **F B CH** HALDOL°
irbésartan – **F B CH** APROVEL° ou autre
lévonorgestrel 30 microg oral – **F** MICROVAL° ; **B CH** (—)
lévonorgestrel 1,5 mg contraception urgence
– **F B CH** NORLEVO° ou autre
lévonorgestrel dispositif intra-utérin – **F B CH** MIRENA°
et autres
méclozine alias **méclizine** – **F** AGYRAX° ou autre ;
B AGYRAX° ; **CH** (en association dans ITINEROL B6°)
oxazépam – **F CH** SERESTA° ; **B** OXAZEPAM EG°
rispéridone – **F B CH** RISPERDAL° ou autre
rispéridone injectable bimensuelle
– **F B** RISPERDALCONSTA LP° ; **CH** (—)
rispéridone injectable mensuelle – **F B** OKEDI° ; **CH** (—)
roxithromycine – **F** RULID° ou autre ;
B ROXITHROMYCINE EG° ; **CH** (—)
sertraline – **F CH** ZOLOFT° ou autre ; **B** SERLAIN° ou autre
sulfaméthoxazole + triméthoprime alias
cotrimoxazole – **F CH** BACTRIM° ou autre ;
B BACTRIM°, EUSAPRIM°
tétracycline – **F** TETRALYSAL° ou autre ;
B CH TETRALYSAL°
tétracycline – **F CH** (en association dans PYLERA°) ;
B (en association dans TRYPLERA°)
triméthoprime – **F** DELPRIM° ; **B CH** (en association)
venlafaxine – **F** EFFEXOR LP° ou autre ; **B** EFEXOR-EXEL°
ou autre ; **CH** EFEXOR ER° ou autre

Extraits de la veille documentaire Prescrire

- 1- Prescrire Rédaction "Résidus de médicaments dans les eaux : une pollution diffuse et complexe" *Rev Prescrire* 2019 ; **39** (432) : 779-781.
- 2- OECD "Pharmaceutical residues in freshwater. Hazards and policy responses" OECD Publishing, Paris 2019 : 17 pages.
- 3- Prescrire Rédaction "Pollution mondiale des cours d'eaux par les médicaments" *Rev Prescrire* 2022 ; **42** (469) : 867.
- 4- Lecomte V et coll. "Contamination des milieux aquatiques par les résidus de médicaments : exposition, risques écotoxicologiques, antibiorésistance et leviers d'action" *Environ Risque Santé* 2023 ; **22** (5) : 359-375.
- 5- Académie nationale de pharmacie "Médicaments et environnement" Rapport mars 2019 : 59 pages.
- 6- Giunchi V et coll. "The impact of pharmaceuticals in Italy : integrating healthcare and eco-toxicological data to assess and potentially mitigate their diffusion to water supplies" *Br J Clin Pharmacol*. 2023 ; **89** : 2020-2027.
- 7- "Directive 2000/60/CE du Parlement européen et du Conseil du 23 octobre 2000 établissant un cadre pour une politique communautaire dans le domaine de l'eau" *Journal Officiel des Communautés européennes* n° L237, 22 décembre 2000 : 1-73.
- 8- Parlement européen "Réduire la pollution chimique dans les eaux de l'Union" En bref septembre 2023 : 2 pages.
- 9- "Directive d'exécution 2020/1161/UE établissant une liste de vigilance relative aux substances soumises à surveillance à l'échelle de l'Union dans le domaine de la politique de l'eau en vertu de la directive 2008/105/CE du Parlement européen et du Conseil" *Journal Officiel de l'Union européenne* n° L257 du 6 août 2020 32-35.
- 10- Commission européenne "Proposition de directive du Parlement et du Conseil modifiant la directive 2000/60/CE établissant un cadre pour une politique communautaire dans le domaine de l'eau, la directive 2006/118/CE sur la protection des eaux souterraines contre la pollution et la détérioration, et la directive 2008/105/CE établissant des normes de qualité environnementale dans le domaine de l'eau" Bruxelles, 26 octobre 2022 : 87 pages.
- 11- "Arrêté du 26 avril 2022 modifiant l'arrêté du 25 janvier 2010 établissant le programme de surveillance de l'état des eaux en application de l'article R. 212-22 du code de l'environnement" *Journal Officiel* du 11 mai 2022 : 56 pages.
- 12- "Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain" *Journal Officiel des Communautés européennes* du 30 avril 2004 n° L136 : 34-57.
- 13- European Medicines Agency "Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use" 15 février 2024 : 64 pages.
- 14- Celle-Jeanton H et coll. "Evaluation of pharmaceuticals in surface water : Reliability of PECs compared to MECs" *Environ Int* 2014 ; **73** : 10-21.
- 15- "Impact of pharmaceuticals on the Environment" Janusinfo Region Stockholm. Site janusinfo.se/en/english. consulté le 7 mai 2024 : 3 pages.
- 16- "Environmentally classified pharmaceuticals" Stockholms Läns Landsting. Stockholm County Council 2014-2015 : 52 pages.
- 17- "Classification" Site janusinfo.se consulté le 6 janvier 2024 : 11 pages.
- 18- "SLL's table of environmentally hazardous drug substances developed under the Stockholm County Council Environment Program 2017-2021" Site janusinfo.se/en/english.4.7e3d365215ec82458644daab.html consulté le 3 janvier 2024 : 1 page.
- 19- Dupont B et Faure S "Le hazard score, un outil pour réduire l'impact environnemental des prescriptions" *Actualités pharmaceutiques* 2020 ; **594** : 27-32.
- 20- Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie (Ademe) "Matières fertilisantes organiques : gestion et épandage" Guide des bonnes pratiques 2018 : 15 pages.
- 21- Togola A "État de la contamination des eaux usées, eaux superficielles et eaux souterraines par les substances pharmaceutiques" *Environ Risque Santé* 2018 ; **17** (S1) : 7-14.
- 22- Commission européenne "Union européenne de la santé : la Commission propose une réforme des produits pharmaceutiques pour des médicaments plus accessibles, plus abordables et plus innovants" Communiqué de presse, Bruxelles 26 avril 2023 : 4 pages.
- 23- Pouzol T et coll. "Modelling daily and hourly loads of pharmaceuticals in urban wastewater" *Int J Hyg and Environ Health* 2020 ; **229** : 31 pages.
- 24- Prescrire Rédaction "Diclofénac nocif aussi pour l'environnement" *Rev Prescrire* 2023 ; **43** (476) : 459.

Évaluation clinique : trop de changements du critère d'évaluation en cours d'essai

Selon une étude portant sur plusieurs centaines d'essais randomisés en oncologie, le critère principal d'évaluation concernant l'efficacité de médicaments a été modifié au cours d'environ 1 essai sur 2, le plus souvent en toute opacité.

Les essais cliniques randomisés en double aveugle (alias double insu) sont l'outil le plus solide pour évaluer l'efficacité clinique d'un traitement. À condition que leur conception et l'analyse de leurs résultats soient assez rigoureuses pour garantir un fort niveau de preuves des résultats, tout particulièrement par rapport au critère principal d'évaluation (1).

Une étude étatsunienne a analysé les changements apportés aux critères principaux d'évaluation concernant l'efficacité de médicaments au cours d'essais randomisés. Ces essais ont été sélectionnés à partir du registre d'essais cliniques étatsunien ClinicalTrials.gov, depuis sa création en 2000 jusqu'à février 2020 (2,3).

Cette étude a retenu 755 essais dits de phase III, portant sur des médicaments de cancérologie avec lesquels des résultats sur au moins un critère principal d'évaluation ont été rapportés.

Pour environ deux tiers de ces essais, le protocole n'a pas été publié avant le début de l'essai, ce qui empêche de détecter un changement éventuel du critère principal d'évaluation en cours d'essai (2).

Dans 145 essais sur 282 dont le protocole avait été publié, un changement du critère principal d'évaluation a été décidé après le début de l'essai. Les changements les plus fréquents ont été, chacun dans un tiers des cas environ : la transformation d'un critère principal d'évaluation en critère secondaire ; l'inverse ; et un changement de la définition du critère principal d'évaluation. Ce changement n'a pas été signalé dans l'article rapportant les résultats dans 102 essais (environ 70 %), ce qui empêche la mise en évidence d'éventuels biais. Dans environ 20 % de ces essais, le résultat portant sur le critère d'évaluation défini comme principal à l'origine n'était pas rapporté (2).

Les résultats des essais comportant un changement de critère principal d'évaluation ont été statistiquement plus souvent à l'avantage du médicament : 89 des 145 essais avec changement (61 %) versus 309 de 610 essais sans changement détecté (51 %) (2).

Ces changements de critères principaux d'évaluation loin d'être anecdotiques, et souvent effectués en toute opacité, montrent la grande fragilité de l'évaluation de nombre de ces médicaments, dans un domaine considéré comme très rentable pour les firmes.

Ils confirment aussi l'importance des registres d'essais, et de leur consultation méthodique quand on envisage de retenir des résultats d'essais pour étayer un choix de traitement.

©Prescrire

Sources 1- "Prouver l'efficacité d'un traitement. Les essais comparatifs randomisés en double aveugle, fondement d'une démarche scientifique rigoureuse" *Rev Prescrire* 2023 ; **43** (473) : 200-204. 2- Florez MA et coll. "Incidence of primary end point changes among active cancer phase 3 randomized clinical trials" *JAMA Netw Open* 2023 ; **6** (5) : 8 pages. 3- "ClinicalTrials.gov Background", Site ClinicalTrials.gov consulté le 7 mai 2024 : 3 pages.