

THÈSE
Pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par
François TANGUY

Présentée et soutenue publiquement le 14 novembre 2019

Les Médicaments Non Utilisés dans la chaîne de soins :
Analyse des causes, évaluation des conséquences et
réflexion sur des solutions.

Président :

M. Jean-Michel ROBERT, Professeur des Universités de Chimie
Thérapeutique

Membres du jury :

M. Alain PINEAU, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier de
Toxicologie, directeur de thèse

M. Marc BUQUET, Docteur en Pharmacie

REMERCIEMENTS

À vous, Monsieur le Président, le Professeur Jean-Michel ROBERT, pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ma thèse. Soyez assuré de ma respectueuse considération.

À vous, Monsieur le Directeur de thèse, le Professeur Alain PINEAU, pour avoir accepté d'encadrer ce dernier travail universitaire, pour votre disponibilité, vos conseils et vos relectures. Merci pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail et votre bienveillance à mon égard.

À toi, mon ami Marc BUQUET, pour avoir répondu présent pour ce jour si important ainsi que pour tous les bons moments partagés ensemble.

À mes parents, mon frère et ma sœur, pour votre soutien tout au long de mes études et pour avoir toujours été présents à mes côtés. Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect. Je vous remercie d'avoir cru en moi et de m'avoir soutenu au cours de ces nombreuses épreuves. Je vous serai éternellement reconnaissant.

À toi, Chloé, pour ta patience, tes encouragements, ton soutien et le bonheur que tu m'apportes au quotidien. Reçois tout mon amour.

À sa famille, pour son accueil chaleureux et sa bienveillance.

Aux champions de l'indus' (Germain, Quentin et Thomas), à tous mes amis de faculté (Slim, Benjamin, Merwane, Alexandre, Wissem, Donatien, Marion et tous les autres), à mes amis de Lyon (Thomas, Clément, Damien, Marion, Audrey...). Merci à vous, pour tous ces super moments passés ensemble, et à tous ceux qui suivront. On se sera quand même bien marré durant ces études !

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	2
LISTE DES ABRÉVIATIONS	6
LISTE DES FIGURES.....	7
LISTE DES TABLEAUX.....	7
INTRODUCTION	8
PARTIE I : IMPORTANCE DE LA GESTION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS	9
I. MNU : définition, origines et existence légale	10
A. Définition	10
B. Des origines multiples.....	10
C. Existence légale	12
II. Les MNU : importance quantitative et qualitative en France et dans d'autres pays de l'Organisation de Coopération et de Développement Économiques.....	14
A. Situation en France.....	14
1. Les dépenses pharmaceutiques.....	14
2. Aspect quantitatif : collecte et gisement.....	15
2.1 La collecte par Cyclamed.....	15
2.2 Évaluation du gisement des MNU.....	15
3. Aspect qualitatif.....	16
3.1 Profils et motivations des personnes rapportant les MNU	16
3.2 Quels médicaments rapporter ?	17
3.3 Caractérisation du contenu des cartons de MNU	17
3.4 Cas particulier des retours de MNU stupéfiants et assimilés	22
B. Situation dans les autres pays de l'OCDE.....	23
1. Présentation de l'OCDE	23
2. Quantité de MNU générée dans les autres pays de l'OCDE	24
3. La dispensation à l'unité diminue-t-elle les MNU ?.....	25
4. Impact des MNU sur l'environnement en Europe	25
III. Les conséquences sur la Santé Publique	27
A. Risques d'accidents domestiques.....	27
B. Risques liés à l'automédication	28
1. Définition.....	28
2. Place de l'automédication en France	28
3. Les dangers.....	30
C. Tentatives de suicide et suicide.....	31
D. Risques liés au dépassement de la péremption	33
IV. Les conséquences environnementales.....	35
A. Origines de la contamination	35
B. Constat de la contamination	36
C. Milieux impactés	37
1. L'atmosphère.....	37
1.1 Contamination directe	37
1.2 Contamination par incinération.....	37

2.	Les sols	38
3.	Les eaux.....	38
3.1	Présence dans les eaux résiduaires.....	38
3.2	Présence dans les eaux de surface.....	39
3.3	Présence dans les eaux souterraines	40
D.	L'évaluation des risques.....	40
1.	Pour l'écosystème terrestre et aquatique	41
1.1	Les anticancéreux	41
1.2	Les antibiotiques.....	41
1.3	Les hormones et composés apparentés.....	42
1.4	Les AINS.....	42
2.	Pour l'Homme.....	42
2.1	Risques liés à la consommation de l'eau potable	43
2.2	Les risques liés à la consommation des produits alimentaires	44
V.	Les conséquences économiques	46
A.	Coût pour la société.....	46
B.	Coût de l'élimination	49
1.	Coût lié aux Grossistes-répartiteurs.....	49
2.	Coût lié au transport et à la location.....	49
3.	Coût lié à la valorisation	50
C.	Coût pour l'industriel.....	50
 PARTIE II : RESPONSABILITES DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE ET DES AUTRES ACTEURS		54
I.	La récente prise de conscience du problème de la pollution médicamenteuse	55
A.	La récente prise de conscience par les pouvoirs publics.....	55
1.	Grenelle de l'environnement.....	55
2.	Plan National Santé Environnement 2 (2009-2013).....	56
3.	Plan National des Résidus Médicamenteux ou PNRM (2011-2015).....	57
4.	Plan National Santé Environnement 3 (2015-2019).....	58
5.	Plan micropolluants 2 (2016-2021).....	58
B.	Recommandations préalables des scientifiques.....	59
1.	Académie Nationale de Pharmacie	60
2.	Conseil Général de l'Environnement et du Développement Durable (CGEDD)	60
II.	De la genèse d'une gestion des déchets à la réglementation des MNU.....	61
A.	Le Déchet	61
1.	Qu'est-ce qu'un déchet ?	61
2.	Genèse de la gestion des déchets.....	61
B.	La Responsabilité Élargie au Producteur (REP).....	62
1.	Mise en place de la REP sur le plan mondial.....	62
2.	Mise en œuvre de la REP en France	63
3.	Principe pollueur-payeur	64
4.	Les objectifs de la REP	64
C.	Gestion des MNU en tant que déchets issus du médicament.....	65
1.	Focus sur la gestion des déchets.....	65
1.1	Priorité à la prévention et à la réduction des déchets	65
1.2	Hiérarchisation des modes de traitement.....	66
1.3	Préservation de la santé humaine et de l'environnement	66
2.	Les acteurs de la Responsabilité Élargie au Producteur	66
2.1	Les détenteurs	66
2.2	Les distributeurs	67
2.3	Les collectivités territoriales.....	67
2.4	Les producteurs ou les « metteurs sur le marché »	67
2.5	L'éco-organisme.....	67
2.6	Les prestataires du déchet	67
2.7	Les pouvoirs publics	67
3.	Éco-contribution	68

4.	Filières REP concernées.....	68
4.1	Filière REP des Médicaments Non Utilisés	68
4.2	Filière emballages ménagers	71
III.	Autres acteurs de santé.....	73
A.	Les Médecins.....	73
B.	Les Pharmaciens.....	76
1.	Le pharmacien acteur de prévention et d'éducation à la santé	76
2.	Responsabilité du pharmacien dans la maîtrise des dépenses de santé.....	79
3.	L'obligation de collecte des MNU	80
	PARTIE III : REFLEXIONS ET PROPOSITIONS D'AMELIORATION	81
I.	Élargissement du périmètre de la filière MNU.....	82
A.	Extension aux établissements de soins.....	82
B.	Extension aux produits vétérinaires	84
II.	Place de l'industriel : Focus sur les solutions disponibles en amont.....	86
A.	Réflexion sur l'allongement de la durée de péremption.....	86
B.	Réflexion sur le conditionnement	88
1.	Prérequis : importance du conditionnement.....	89
1.1	Pas de médicament sans conditionnement.....	89
1.2	L'industriel, unique décisionnaire de la taille du conditionnement ?	91
1.3	Les enjeux du conditionnement	92
C.	Réflexion sur la dispensation à l'unité.....	96
1.	Retour sur l'expérience française de la délivrance à l'unité.....	97
2.	Vers une généralisation de la dispensation à l'unité ?	99
2.1	Le développement de la Préparation des Doses à Administrer (PDA)	99
2.2	Initiatives des industriels pour le conditionnement unitaire.....	101
2.3	Avantages, inconvénients et incertitudes de la dispensation à l'unité	102
2.4	Risques liés au déconditionnement et reconditionnement.....	105
2.5	Comparaison avec d'autres pays ayant adopté cette démarche.....	109
2.6	Exemple du laboratoire One dose Pharma.....	113
2.7	Les avis des professionnels.....	113
D.	Réflexion sur la prise en compte de l'impact environnemental	116
1.	L'évaluation des risques pour l'environnement : partie intégrante du dossier d'AMM.....	116
2.	Croissance de l'éco-conception	118
3.	Développement du concept de médicaments verts	119
4.	Eco-Pharmaco-Stewardship (EPS) :	120
III.	Solution du côté des prescripteurs : Prescrire autrement	122
1.	Établissement d'une liste de médicaments recommandés	122
2.	Indices de classification environnementale.....	123
3.	Appliquer la déprescription	124
4.	Prescription à la semaine	124
5.	Prescription non médicamenteuse	125
IV.	Solution du côté des dispensateurs : Implication et proactivité du Pharmacien	126
1.	La démarche qualité à l'officine comme outil de prévention et de gestion des MNU	126
2.	Renforcement des missions du pharmacien.....	127
3.	Élargissement de la coopération avec les autres professionnels de santé.....	128
V.	Solution du côté de l'utilisateur : Stratégies d'information et d'éducation à la santé du patient	129
	CONCLUSION	133

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADEME: Agence de l'Environnement et de la Maîtrise de l'Énergie

AFIPA: Association Française de l'Industrie Pharmaceutique pour une Automédication responsable

AINS: Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

AME: Aide Médicale d'État

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

AnM: Académie nationale de Médecine

AnP: Académie nationale de Pharmacie

ANSM: l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

API: substances pharmaceutiques actives

Apoteket AB: chaîne de pharmacies d'officine suédoise

ARS: Agence Régionale de Santé

ASEF: l'Association Santé Environnement France

AUD: Australian dollar

AVF: l'Académie Vétérinaire de France

BPF: Bonnes Pratiques de Fabrication

BPM: Bilan Partagé de Médication

BUD: Blisters Unitaires préDécoupés

BVA: institut Brûlé, Ville et Associé

CESPHARM: Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française

CGEDD: Conseil Générale de l'Environnement et du Développement Durable

CMR: Cancérogène-Mutagène-Reprotoxique

CMU: Couverture Maladie Universelle

CNAM: Caisse Nationale d'Assurance Maladie

CROP: Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens

CSA: Consumer Science and Analytics

CSAPA: Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

CSBM: Consommation de Soins et Bien Médicaux

CSP: Code de la Santé Publique

CSRP: Chambre Syndicale de la Répartition Pharmaceutique

DAOM: Déchets Assimilés aux Ordures Ménagères

DASRI: Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux

DCI: Dénomination Commune Internationale

DGS: Direction Générale de la Santé

DP: Dossier Pharmaceutique

EFPIA: Fédération Européenne des Industries et Associations Pharmaceutiques

EHPAD: Établissements Hébergeant des Personnes Âgées Dépendantes

EMA: European Medicines Agency

EPS: Eco-Pharmaco-Stewardship

ERA: Environmental Risk Assessment

ETP: Éducation Thérapeutique du Patient

FDA: Food and Drug Administration

FHF: Fédération Hospitalière de France

FHP: Fédération des cliniques et Hôpitaux Privés de France

FSPF: Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France

GERS: Groupement pour l'Élaboration et la Réalisation de Statistiques

HFA: hydrofluorolalcanes

ICH: International Conference on Harmonisation

IGAS: Inspection Générale des Affaires Sociales

IGF: Inspection Générale des Finances

Indice PBT: indice de Persistance de Bioaccumulation et de Toxicité

INSEE: Institut National de la Statistique et des Études Économiques

INSERM: Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

LEEM: Les Entreprises du Médicament

LIF: Association suédoise des industries pharmaceutiques

MNU: Médicaments Non Utilisés

MPA: Agence suédoise des produits médicaux

NHS: National Health Service

OCDE: Organisation de Coopération et de Développement Économiques

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

OTC: Over The Counter

PA: Principe Actif

PAH: Pharmacie et Aide Humanitaire

PDA: Préparation des Doses à Administrer

PEC: Predicted Environmental Concentration

PHI: Pharmacie Humanitaire Internationale

PIB: Produit Intérieur Brut

PMF: Prescription Médicale Facultative

PNEC: Predicted No Effect Concentration

PNRM: Plan National des Résidus Médicamenteux

PNSE: Plan National Santé Environnement

PUI: Pharmacie à Usage Intérieur

PVC: polychlorure de vinyle

R&D: Recherche et Développement

REP: Responsabilité Élargie au Producteur

SKL: Association suédoise des régions et autorités locales

SLEP: Shelf-Life Extension Program

START: Stratégies à la Gestion des Résidus de Médicaments dans l'Eau Potable

UE: Union Européenne

URPS: Union Régionale des Professionnels de Santé

USPO: Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine

UVC: Unité de Vente Consommateur

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1: FREQUENCE DES DIFFERENTES CLASSES THERAPEUTIQUES DE MNU (16)	18
FIGURE 2: ÉVOLUTION ENTRE 1995 ET 2016 DE LA PART DE MEDICAMENTS/NON MEDICAMENTS (11).....	19
FIGURE 3: ÉVOLUTION DE LA COMPOSITION DES MEDICAMENTS PRESENTS DANS LES DECHETS ISSUS DE MEDICAMENTS (11)	20
FIGURE 4: COMPOSITION DES EMBALLAGES DES DECHETS ISSUS DE MEDICAMENTS (11).....	21
FIGURE 5: PAYS MEMBRES DE L'OCDE ().....	23
FIGURE 6: METHODES D'EVACUATION DES MNU EN ALLEMAGNE (25).....	26
FIGURE 7: DECLARATION PAR UVC, EXEMPLE D'UN FLACON EN VERRE (76).....	52
FIGURE 8: DECLARATION PAR UVC, EXEMPLE D'UNE BOITE DE COMPRIMES (76).....	52
FIGURE 9: CHRONOLOGIE DE LA REGLEMENTATION POUR LA FILIERE MNU (INSPIRE DE REF 89)	69
FIGURE 10: SCHEMA ILLUSTRANT L'IMPORTANCE DU CONDITIONNEMENT (117).....	91
FIGURE 11: CONDITIONNEMENT JANUVIA® AVEC DISPOSITIF DE SECURITE ENFANTS (120).....	95
FIGURE 12: LES DIFFERENTES INTERACTIONS CONTENANT-CONTENU POSSIBLES ENTRE LA FORME GALENIQUE ET LE CONDITIONNEMENT (119)	108
FIGURE 13: EXEMPLE DE PRESENTATION DE MEDICAMENT DELIVRE AUX ÉTATS-UNIS (137)	110
FIGURE 14: LES CAUSES DU GASPILLAGE DE MEDICAMENTS AU ROYAUME-UNI (INSPIRE DE REF 144)	112
FIGURE 15: CONDITIONNEMENT EN SACHETS UNITAIRES DES LABORATOIRES ONEDOSE PHARMA (137).....	113
FIGURE 16: METHODE D'EVALUATION DES RISQUES POUR L'ENVIRONNEMENT DES MEDICAMENTS A USAGE HUMAIN (152)	116
FIGURE 17: DESIGN DES AUTOCOLLANTS. DE GAUCHE A DROITE : SENSIBILISATION AUX CONSEQUENCES SUR LA SANTE "GROUPE 1", A L'OBSERVANCE UNIQUEMENT "GROUPE 3", AU SURCOUT POUR LA SOCIETE "GROUPE 2" (163).....	130
FIGURE 18: SIGNALÉTIQUE INFO-TRI MEDICAMENT (166).....	132
FIGURE 19: TAMPON UTILISE PAR LES MEDECINS ET PHARMACIENS (164).....	132

LISTE DES TABLEAUX

TABEAU I: COUTS LIES A L'ELIMINATION DES MNU (INSPIRE DE REF 11)	49
TABEAU II: ESTIMATION DU TEMPS SUPPLEMENTAIRE PAR LE PERSONNEL DES PHARMACIES DE LA DELIVRANCE A L'UNITE VERSUS LA VENTE TRADITIONNELLE (INSPIRE DE REF 129)	103

INTRODUCTION

Depuis une vingtaine d'années, une partie des français restitue les médicaments dont il n'a pas fait usage à leur pharmacien pour qu'ils soient détruits. Ces reliquats de médicaments se comptent chaque année en milliers de tonnes. Ils représentent une entité pharmaceutique spécifique : le Médicament Non Utilisé (MNU). En effet, les MNU sont avant tout des produits pharmaceutiques contenant des molécules actives qui peuvent représenter un véritable danger.

Avant d'être rapportés, les MNU sont le plus souvent conservés dans les armoires à pharmacie familiale, mais ce stockage peut-être à l'origine de nombreuses dérives aux conséquences sanitaires déplorables (Effets iatrogènes : intoxications accidentelles, automédication inappropriée, mésusages, etc.). Lorsque les détenteurs de MNU veulent s'en débarrasser autrement que par les pharmacies, ils sont le plus souvent éliminés par le biais des éviers, des toilettes ou des ordures ménagères. À ce stade, le MNU peut bien entendu être assimilé à un déchet mais celui-ci est particulier, car il peut prendre la forme d'une substance polluante aux conséquences avérées sur l'environnement mais encore incertaines pour l'Homme.

La question des MNU touche aussi bien les médicaments sur ordonnance que ceux en accès libre, elle concerne l'ensemble des acteurs de santé : fabricants, prescripteurs, dispensateurs et patients. Ainsi, il apparaît essentiel de mener une lutte contre ce gaspillage de médicaments et de chercher des solutions. Ce travail se déclinera en trois parties distinctes.

Dans un premier temps, nous mettrons l'accent sur l'importance de la gestion des médicaments non utilisés. Il faut analyser de manière exhaustive leurs sources et leurs quantités en fonction de la culture des pays, leurs conséquences sanitaires (iatrogénie), économiques (gaspillage d'argent par la gestion des coûts d'achats) et environnementales (pollution de l'eau, des sols).

Par la suite, nous étudierons la responsabilité de chaque acteur de la chaîne du médicament. Cependant, nous nous attacherons plus particulièrement à celle de l'industriel. En effet face à ce danger réel, nombreux sont les acteurs de la chaîne de santé qui peuvent intervenir, avec comme acteur principal l'industriel, puisqu'il est concerné par les deux extrémités de la chaîne du médicament de la conception (avec le packaging) jusqu'à la gestion des déchets (comportant les médicaments non utilisés et leurs emballages).

Pour finir, nous mènerons plusieurs réflexions et soumettrons des propositions d'améliorations pour remédier à la problématique des MNU en nous focalisant surtout sur celles envisageables à l'échelle du fabricant.

PARTIE I

IMPORTANCE DE LA GESTION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS

Cette première partie vise à comprendre l'importance d'une gestion des médicaments non utilisés. Tout d'abord, il s'agira de présenter le sujet et de le contextualiser rapidement. Par la suite, nous analyserons la situation en France, ainsi que dans d'autres pays de l'Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE). Pour clore cette partie, nous étudierons les répercussions engendrées par les MNU sur le plan sanitaire, économique et environnemental.

I. MNU : définition, origines et existence légale

Avant de se plonger réellement dans le vif du sujet, il apparaît primordial de définir ce que sont les médicaments non utilisés. Puis, nous aborderons les diverses origines de leur présence sur le territoire français. Enfin, il s'agira de comprendre leur existence du point de vue légal.

A. Définition

Dans la littérature, on retrouve de nombreuses définitions autour de la signification du terme Médicaments Non Utilisés (MNU). Celle qui apparaît comme la plus exhaustive est celle donnée par le pharmacien Olivier Ballu : « *Les MNU sont issus des armoires à pharmacie des ménages. Ils n'ont plus d'utilité pour de multiples raisons, soit parce que les tailles des conditionnements commercialisés ne correspondent pas aux durées de traitement, parce que ces traitements ont été modifiés ou n'ont pas été suivis complètement (effets indésirables, traitement inadapté, arrêt de traitement à l'initiative du patient), ou encore parce que les ordonnances sont renouvelées sans prendre en compte les stocks restants. Ils peuvent provenir également, des stocks d'une personne décédée, des échantillons médicaux gratuits inutilisés distribués aux prescripteurs par les laboratoires pharmaceutiques ou sont tout simplement périmés* ». (1)

B. Des origines multiples

Le recours aux médicaments contribue à améliorer l'état de santé et la qualité de vie de nombreux malades, mais certains usages ne sont parfois pas adaptés aux besoins réels. Lorsque d'énormes quantités de médicaments terminent à la poubelle, dans la nature ou tout au fond d'une armoire à pharmacie, elles sont principalement le résultat d'une utilisation déraisonnée entraînant un gâchis financier important. Le niveau de protection sociale élevé (sécurité sociale, mutuelle, Couverture Maladie Universelle (CMU), Aide Médicale d'État (AME)) combiné au faible prix unitaire des médicaments motive l'industrie pharmaceutique à produire des volumes de plus en plus importants et font de la France, un des premiers consommateurs au monde de médicaments. (2)

-
1. Ballu, Olivier. Statut des Médicaments Non Utilisés (M.N.U.). [Mémoire de l'École Nationale de la Santé Publique : Pharmacien inspecteur de santé publique]. [France] : Université de Rennes. École Nationale de la Santé Publique ; 2003. 50 p
 2. Baaklini, Joëlle. Les problèmes engendrés par les Médicaments Non Utilisés (M.N.U) en France et à l'étranger. [Internet]. [Thèse de doctorat]. [Paris, France] : Université de Paris-Sud XI. Unité de Formation et de Recherche de la Faculté de Pharmacie de Chatenay-Malabry ; 2009. [cité le 26 mai

Les MNU sont donc la conséquence en grande partie d'une consommation irrationnelle et le comportement des patients n'est pas en reste. En effet, certaines personnes accumulent les médicaments en demandant le renouvellement de leur ordonnance alors qu'ils n'en ont pas besoin. De plus, selon Patrice Devillers, ancien président de l'Union des Syndicats des Pharmaciens d'Officine (USPO) : « *Au bout de quelques jours, les patients se sentent mieux et arrêtent de prendre les médicaments parce qu'ils se croient guéris* ». L'inobservance des malades est une des causes et a pour conséquence l'arrêt prématuré des traitements. Cependant, le patient n'est pas à blâmer, car cette non-observance peut être la conséquence de l'apparition d'effets indésirables importants. Un changement de statut du patient peut également être à l'origine d'un défaut d'observance, le médicament préalablement prescrit ne sera alors plus nécessaire. Une autre source, plus triste et indépendante de la volonté des patients, est le retour à l'officine de MNU par la famille à la suite du décès d'un patient ayant effectué le renouvellement de son traitement récemment. (3)

Par ailleurs, une autre cause de MNU peut être le conditionnement des médicaments par l'industrie pharmaceutique. Contrairement à d'autres pays, il n'y a pas de dispensation à l'unité en France, le pharmacien est contraint de délivrer les médicaments dans leur conditionnement tout en faisant en sorte qu'il soit le moins onéreux possible pour la sécurité sociale à partir de l'ordonnance. Cependant, cet engagement n'est néanmoins pas toujours honoré. Les entreprises du médicament ne conditionnent pas toujours les médicaments de la manière la plus adaptée à la durée du traitement. Le patient peut parfois se retrouver avec une boîte grand format pour une durée de traitement courte. La divergence des posologies et des pratiques ne facilite pas la conception d'un conditionnement complètement approprié pour de nombreux médicaments. (4)

Pour finir, ce gaspillage de médicaments peut être lié à une sur-prescription des médecins. Déjà en 2005, dans un rapport sur le dispositif de recyclage des médicaments « *Cyclamed* », l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) alertait sur le nombre de prescriptions de médicaments qui excédait de 30 à 70 % les recommandations. Le renouvellement des ordonnances, sans prise en compte des stocks restants, le changement de médecin ou d'habitude de prescription du médecin traitant sont encore d'autres facteurs pouvant expliquer ce gaspillage. (5)

-
- 2019]. Disponible sur : <https://docplayer.fr/73849103-Les-problemes-engendres-par-les-medicaments-non-utilises-mnu-en-france-et-a-l-etranger.html>
3. ERS Healthcare Innovation. Gaspillage des médicaments en France : Un coût énorme à la sécurité sociale [Internet]. 2015 [cité 26 mai 2019]. Disponible sur : <http://www.ersinnovation.com/affaires-publiques/gaspillage-des-medicaments-en-france-un-cout-enorme-a-la-securite-sociale/>
 4. Megerlin F, Bégué D, Lhoste F. Traçabilité et coût des médicaments non utilisés au sein d'établissements pour personnes âgées en France (étude TCMNU1-IDEPC). [Internet]. 2006 ; 24 :16 [cité le 26 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.medissimo.fr/wp-content/uploads/2016/03/18-Tracabilite-C3%A9-et-cout-des-m-C3%A9dicaments-non-utilis-C3%A9s-au-sein-d-C3%A9tablissement-JEM-volume-24.pdf>
 5. Grass Etienne, Lalande Françoise. Enquête sur le dispositif de recyclage des médicaments « *Cyclamed* ». France : Inspection générale des affaires sociales (IGAS), 2005. – 66 f. – Rapport n° 2005 001 [Internet]. [cité 26 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/054000106.pdf>

C. Existence légale

En France, les MNU prennent une existence légale le 8 décembre 1992 avec l'article L 596-2 de la loi n°92-1279 inscrite dans le Code de la Santé Publique (CSP). Cet article déclarait que : « *Les médicaments inutilisés ne peuvent être collectés auprès du public que par des organismes à but non lucratif ou des collectivités publiques sous la responsabilité d'un pharmacien, par les pharmacies à usage intérieur définies à l'article L 5126-1 ou par les officines de pharmacie. Les médicaments ainsi collectés peuvent être mis gratuitement à la disposition de populations démunies par des organismes à but non lucratif, sous la responsabilité d'un pharmacien. Un décret en Conseil d'État précise les conditions d'application du présent article* ». (6)

Cependant, le devenir des MNU a changé par la loi n° 2008-337, Journal Officiel du 16 avril 2008. Conformément à cette loi, la redistribution humanitaire des MNU a pris fin le 31 décembre 2008 : « *Toute distribution et toute mise à disposition des médicaments non utilisés sont interdites. Ces médicaments sont détruits dans des conditions sécurisées* ». (7)

Depuis 2009, le recyclage humanitaire des MNU en faveur des pays en voie de développement n'est donc plus autorisé. Il constituait pour de nombreuses personnes une source de motivation à leur collecte. Désormais, cet argument favorable n'existe plus, il faut donc faire appel au civisme des Français et à l'incitation des pharmaciens d'officine. L'ensemble des médicaments non utilisés, périmés ou non, doit être aujourd'hui détruit par incinération avec une simple revalorisation énergétique.

Les dons de médicaments proviennent maintenant directement de l'industrie pharmaceutique, les laboratoires fournissent des médicaments neufs. Ces dons sont encadrés et doivent être conformes aux bonnes pratiques. Les particuliers ou les associations qui souhaiteraient venir en aide aux populations défavorisées doivent être orientés vers d'autres acteurs de la pharmacie comme les associations humanitaires (*Tulipe - Urgence et solidarité internationale des entreprises de santé, Pharmacie Humanitaire Internationale (PHI) et Pharmacie et Aide Humanitaire (PAH)*). (8)

-
6. République française. Loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992 modifiant le livre V du CSP et relative à la pharmacie et au médicament [Internet]. Légifrance 8 décembre 1992. [cité 26 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000178408>
 7. République française. Loi n° 2008-337 du 15 avril 2008 ratifiant l'ordonnance n° 2007-613 du 26 avril 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament. [Internet]. Légifrance 15 avril 2008. [cité 26 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000018649718&categorieLien=id>
 8. Ordre National des Pharmaciens. Récupérer les MNU pour protéger les patients et l'environnement. Le journal de l'Ordre national des pharmaciens. [Internet]. 2014 ; 32 [cité 26 mai 2019]. Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/136051/696966/version/6/file/le-journal-ordre-pharmaciens-32.pdf>

Suite à ce changement, les objectifs de la nouvelle gestion des MNU se sont recentrés sur la protection de l'environnement et la sécurité sanitaire. Heureusement, ils répondent aujourd'hui à au moins deux impératifs :

- 1) Limiter les risques de pollution de l'environnement.
- 2) Limiter au maximum les MNU par une approche différente de la délivrance des médicaments.

Après avoir défini les MNU et compris les principaux déterminants de leur existence, il est désormais intéressant de caractériser la situation en France et dans d'autres pays développés.

II. Les MNU : importance quantitative et qualitative en France et dans d'autres pays de l'Organisation de Coopération et de Développement Économiques.

Pour cette partie, il est judicieux de regarder d'abord les dépenses pharmaceutiques des Français et de procéder à un état des lieux de la situation du pays par une analyse qualitative et quantitative des MNU. Dans un second temps, il apparaît pertinent de comparer la situation française avec celle des autres pays industrialisés.

A. Situation en France

1. Les dépenses pharmaceutiques

Pour expliquer l'importance du gaspillage que représentent les MNU en France, il est important de parler au préalable des dépenses de santé des Français et plus précisément des dépenses pharmaceutiques et de leur évolution. Les dépenses de santé sont environ 15 % au-dessus de la moyenne des autres membres de l'Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE), l'État français dépense environ 4 600 \$ (soit 4 165 €) pour la santé d'un habitant par an. En proportion du Produit Intérieur Brut (PIB), la France est actuellement au 5^e rang après les États-Unis, la Suisse, l'Allemagne et la Suède. (9)

En France, la part des dépenses liées au médicament représente 20 % de l'ensemble de la consommation de biens et services médicaux soit 37,8 milliards d'euros en 2017, dont 32,6 en ville et 5,2 à l'hôpital. Chaque Français consomme en moyenne 42 boîtes de médicaments par an. (10, 11)

Ces dépenses de santé pourraient être expliquées par le fait qu'en France, le système de santé, basé sur la prise en charge des soins par la collectivité, n'incite pas à faire des économies. Grâce à l'Assurance Maladie et aux assurances complémentaires, les dépenses de santé qui restent à la charge des patients français sont parmi les plus faibles. En effet, celles-ci représentent 7 % de l'ensemble des dépenses de santé alors qu'elles sont de 20 % en moyenne dans les pays de l'OCDE et plus de 40 % en Lettonie ou au Mexique. De plus, la France est le premier pays de l'OCDE dont les habitants ont le plus recours aux assurances complémentaires (96 %). À la différence de l'Islande et de la Suède où les citoyens ne cotisent pas pour des assurances de santé privées. (9)

D'une manière générale, les Français profitent d'un meilleur état de santé que les autres pays de l'OCDE, son espérance de vie est de 82,4 ans contre 80,6 ans en moyenne. Les médicaments contribuent à apporter une amélioration importante de la santé.

-
9. OCDE. Panorama de la santé 2017 : Les indicateurs de l'OCDE, Éditions OCDE, Paris. [Internet]. 2017 [cité 26 mai 2019]. Disponible sur : https://doi.org/10.1787/health_glance-2017-fr
 10. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES). Les dépenses de santé en 2017 - Résultats des comptes de la santé - Edition 2018. [Internet]. 2018 [cité 26 mai 2019]. Disponible sur : <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/cns18.pdf>
 11. Cyclamed. Rapport d'activité 2017. [Internet]. 2017 [cité 26 mai 2019]. Disponible sur : <https://fr.slideshare.net/Cyclamed/rapport-dactivite2017>

Cependant, chaque année, en France, des quantités importantes de médicaments sont inutilisées, un médicament remboursé sur deux ne serait pas consommé par le patient. Les malades se débarrassent ainsi de boîtes entières ou parfois à peine entamées de médicaments. (5, 9)

2. Aspect quantitatif : collecte et gisement

2.1 *La collecte par Cyclamed*

Dans son rapport d'activité, l'association Cyclamed qui est mandatée par l'état pour s'occuper de la gestion des MNU sur le territoire annonce le chiffre de 11 083 tonnes de MNU récoltées pour l'année 2017. À ce chiffre, il faut ajouter les MNU toujours détenus par les particuliers, mais également ceux générés par les établissements de santé ne relevant actuellement pas du dispositif Cyclamed. Sans oublier, les MNU partis dans les déchets ménagers ou jetés dans les éviers ou les toilettes. D'après Cyclamed, les MNU ne faisant pas l'objet d'un retour dans leur circuit ne représenteraient au plus que 7 000 tonnes pour l'année 2016. (11)

2.2 *Évaluation du gisement des MNU*

2.2.1 *Dans les foyers français*

La quantité réelle des médicaments non utilisés à récupérer au sein des ménages français n'a fait l'objet d'aucune étude avant 2010. Depuis cette date, afin d'accroître ses connaissances sur la quantité que représentent les MNU toujours disponibles au sein des foyers français, l'association Cyclamed a confié cette mission à l'institut de recherche Consumer Science and Analytics (CSA). Tous les deux ans, une enquête est menée auprès de centaines de foyers représentatifs de la population française. Début 2018, une nouvelle enquête a été ainsi menée, elle évalue le gisement de MNU par foyer à 614 grammes. L'extrapolation à la population générale (28 766 000 foyers) donne un gisement annuel de 17 600 tonnes. (11)

Hormis les études de Cyclamed, il existe peu d'études ayant évalué la quantité de MNU détenus par les Français. Il est donc difficile d'avoir d'autres données comparatives, cependant ces chiffres sont possiblement sous-estimés. En 2014, le journal de l'Ordre National des Pharmaciens annonçait un tout autre chiffre. Il estimait à 28 000 tonnes annuelles, la quantité de MNU potentiellement disponible chez les particuliers. (8)

2.2.2 *Dans les établissements de santé et médicaux sociaux avec Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) et Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA)*

Une étude de 2016, publiée par l'Agence de l'Environnement et de la Maîtrise de l'Énergie (ADEME) en association avec Les Entreprises du Médicament (LEEM), montre qu'un établissement de santé générerait 1 kg de MNU par lit et par an. En rapportant cette moyenne aux 3 340 établissements de santé représentant une capacité de 431 847 lits, la quantité produite de MNU pour l'ensemble des établissements est évaluée à 390 tonnes. Concernant les établissements médico-sociaux, on estime qu'un résident produit 0,4 kg de MNU. Cela représente 30 tonnes si l'on extrapole en tenant compte de la capacité d'hébergement de 73 267 lits des 1 240 établissements médico-sociaux présents en France.

Dans les Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie, les MNU sont essentiellement dus à la consommation de méthadone. L'estimation est de 318 kg de résidus de méthadone non utilisés et 322 tonnes de déchets de méthadone. Ce dernier s'explique par le poids du flacon en verre.

Au total, les résultats statistiques montrent que le gisement global de MNU pour l'ensemble des établissements atteindrait 740 tonnes pour l'année 2016, dont 322 tonnes de déchets de méthadone résultant pour la majorité du poids des flacons. À noter que les établissements indiquent que moins de 10 % de ce gisement (soit au maximum 42 tonnes) provient des MNU apportés par les particuliers ou les patients. Par comparaison au dispositif de collecte de Cyclamed, les MNU des établissements évalués représentent moins de 8 % des MNU rapportés dans les officines. (12)

3. Aspect qualitatif

3.1 Profils et motivations des personnes rapportant les MNU

Une étude sociologique est effectuée chaque année depuis 1995 par l'institut Brûlé, Ville et Associé (BVA) qui portent les noms de ses deux fondateurs pour le compte de Cyclamed. En 2017, les résultats montrent que, parmi un panel de 1 004 personnes âgées de 18 ans et plus, représentatifs de la population française en termes de sexe, d'âge et de profession du chef de famille, 79 % des personnes interrogées déclarent rapporter leurs MNU chez le pharmacien. (11)

Une autre étude comportementale réalisée dans le Puy-de-Dôme, s'est intéressée aux profils et motivations des personnes rapportant les MNU. Ces personnes sont essentiellement des femmes, toutes tranches d'âge confondues. L'origine de ces MNU est « *personnelle* » dans 70,6 % des cas, les médicaments « *d'un membre de la famille* » arrivent ensuite (23,9 %). Les « *médicaments d'un professionnel de santé* » (2,9 %) et les « *médicaments d'un employeur ou d'un voisin* » (1,9 %) constituent une part minime des MNU rapportés.

Les résultats de cette étude, réalisée en 1998, montrent que les personnes rapportent leurs médicaments inutilisés essentiellement « *par habitude* » (45,1 %) ou lors du « *rangement de la pharmacie familiale* » (41,6 %). Les autres motivations fréquentes de retour sont « *la découverte de médicaments périmés* » ou « *parce qu'ils ne savent que faire des médicaments restants* ». Les « *campagnes de sensibilisation Cyclamed* », le « *respect de l'environnement* » ou les « *motivations humanitaires* » (dont ces dernières n'ont plus lieu d'être) sont également d'autres motifs annoncés. Par contre, la « *valorisation énergétique* » ne représente que 0,3 % des motifs parmi les raisons évoquées dans le phénomène de retour. (13)

-
12. ADEME, RUDOLOGIA. 2017. Étude sur la gestion des médicaments non utilisés des établissements de santé et médico-sociaux avec pharmacie à usage intérieur et des centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie. 47 p. [Internet]. 2017 [cité 26 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.ademe.fr/gestion-medicaments-non-utilises-mnu-etablissements-sante-medico-sociaux>
 13. Marchiset-Ferlay N, Sauvart M-P, Jaffaux P, Manhès G, Leblanc N, Andriollo O, et al. Profils et motivations des personnes déposant des Médicaments Non Utilisés (MNU) dans les officines du Puy-de-Dôme (France). Santé Publique [Internet]. 2004 ;16(3):435-46. [cité 26 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.cairn.info/revue-sante-publique-2004-3-page-435.htm>
 14. Cyclamed. Étape 1 : Identifier. [Internet] 2018. [cité 26 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.cyclamed.org/comment-trier/identification/>

3.2 Quels médicaments rapporter ?

Sirop, pommade, comprimé ou gélule : toutes les formes de médicaments peuvent être rapportées à une pharmacie. Mais de nombreuses personnes ignorent que le système de recyclage n'est pas adapté à tous les produits. En effet, certaines restrictions existent et le pharmacien d'officine se doit de s'assurer qu'il n'y ait pas de produits exclus du dispositif dont la liste est présentée ci-dessous :

- Les seringues et aiguilles usagées doivent être mises dans les collecteurs de Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux (DASRI) à disposition pour des raisons de sécurité. Par contre, les seringues remplies avec un médicament non utilisé entrent bien dans le circuit Cyclamed.
- Les thermomètres à mercure (très toxiques et interdits à la vente depuis 1999)
- Les produits chimiques
- Les radiographies, les produits vétérinaires, les lunettes et les prothèses
- Les produits de parapharmacie, cosmétiques et compléments alimentaires
- Les conditionnements vides, les notices et boîtes de médicaments sont valorisées suivant une élimination dans les ordures ménagères en respectant les règles de tri du conditionnement. (14)

Les thermomètres à mercure, les radiographies et les produits chimiques (vides ou non) doivent être déposés dans une déchèterie acceptant les déchets ménagers spéciaux et dangereux. En cas de refus, il faut se renseigner auprès du service environnement de votre commune. Les radiographies peuvent aussi être remises à un cabinet de radiologie. Les produits de parapharmacie, cosmétiques et compléments alimentaires doivent être placés dans les déchets ménagers lorsqu'ils ne sont pas vides. Dans le cas contraire, ils doivent suivre les règles de tri sélectif mis en place dans la commune. Concernant les produits vétérinaires, les lunettes, prothèses et autres dispositifs médicaux, il faut se rapprocher des professionnels concernés ou du service environnement de votre commune. Certaines lunettes ou prothèses peuvent être recyclées pour une redistribution humanitaire (Lunettes sans Frontière, Compagnie des Aidants). (14, 15)

3.3 Caractérisation du contenu des cartons de MNU

3.3.1 Classe thérapeutique des MNU

De manière à localiser la cible, il est intéressant de connaître les principales classes thérapeutiques des MNU rapportés par les Français. Pour répondre à cette interrogation, une étude réalisée en 2013 dans une pharmacie de la Vienne a analysé le retour des MNU durant 5 mois. Les retours des patients ont été triés préalablement pour conserver uniquement les produits pharmaceutiques rentrant dans le dispositif Cyclamed, car ils contenaient régulièrement des produits cosmétiques, des médicaments vétérinaires et des dispositifs médicaux. Au total, l'étude a porté sur 2 051 boîtes représentant 136 retours. La figure 1 ci-dessous illustre les résultats de l'étude, les MNU sont répertoriés dans l'ordre décroissant selon la fréquence à laquelle ils sont rapportés.

15. ADEME. Que faire de mes déchets ? [Internet] 2018. [cité 26 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.ademe.fr/particuliers-eco-citoyens/dechets/bien-jeter/faire-dechets>

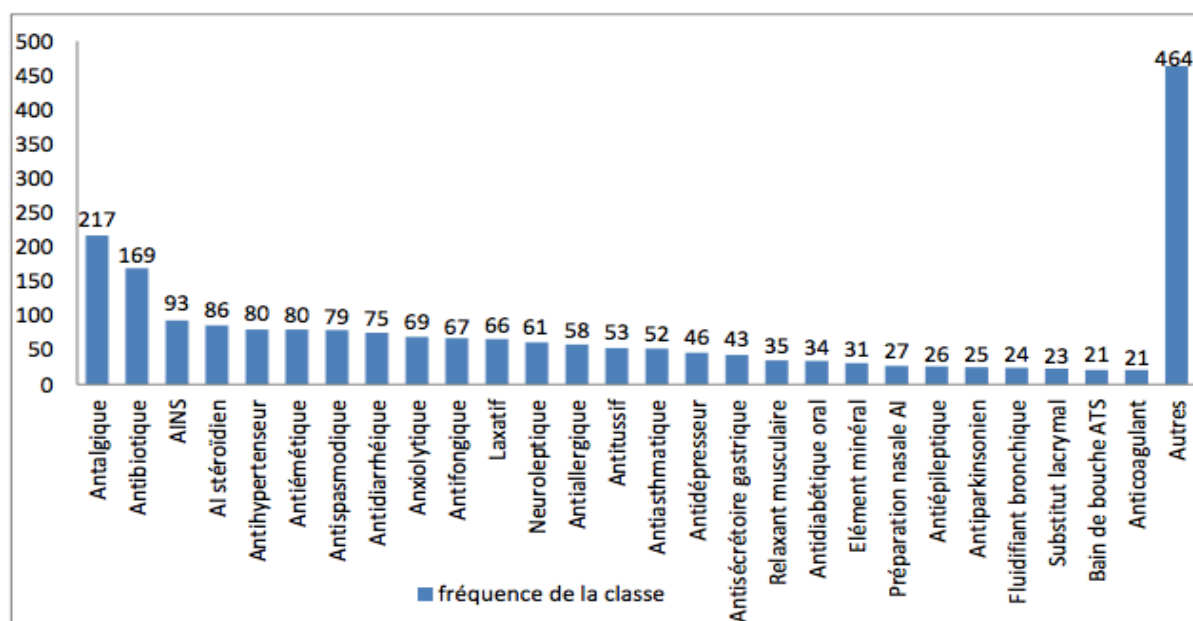


Figure 1: Fréquence des différentes classes thérapeutiques de MNU (16)

On constate que les trois principales classes thérapeutiques de MNU sont les antalgiques, les antibiotiques et les AINS. À noter que parmi le classement des MNU présents, d'autres classes thérapeutiques supplémentaires ont été retrouvées notamment des hypocholestérolémiants, des antiseptiques, des anti-reflux, etc. Ils ont été répertoriés dans la catégorie « *Autres* ». (16)

De son côté, l'association Cyclamed réalise chaque année une étude de caractérisation des cartons de MNU en collaboration avec l'ADEME. Elle se déroule habituellement au mois de février ou de mars. Les grossistes répartiteurs (*OCP, ALLIANCE, la CERP, PHOENIX...*) chargés de la récupération des MNU auprès des pharmacies font ainsi l'objet d'une étude approfondie une fois par an. Depuis sa mise en place, une cinquantaine de sites de répartition pharmaceutique, où sont entreposés les conteneurs, ont été examinés. Lors du tri du contenu des cartons, les MNU collectés sont différenciés des autres déchets non médicamenteux (produits de parapharmacie, etc.), des emballages et notices (avec substances et totalement vides de toute substance). Ensuite, ils sont séparés suivant leur composition en matériaux : carton, papier, plastique, verre et métaux. Pour finir, les différents échantillons sont alors pesés séparément. Cette étude a permis de dresser une véritable cartographie des déchets médicamenteux français depuis 1996.

16. Sardain L. Pour une gestion plus responsable des médicaments non utilisés : enquête et analyse dans une officine de la Vienne pendant cinq mois. [Internet]. [Thèse de doctorat]. [Poitiers, France] : Université de Poitiers. UFR de la Faculté de Médecine et de Pharmacie ; 2013. [cité le 26 mai 2019]. Disponible sur : <http://petille.univ-poitiers.fr/notice/view/35182>

3.3.2 Composition médicaments/non médicaments

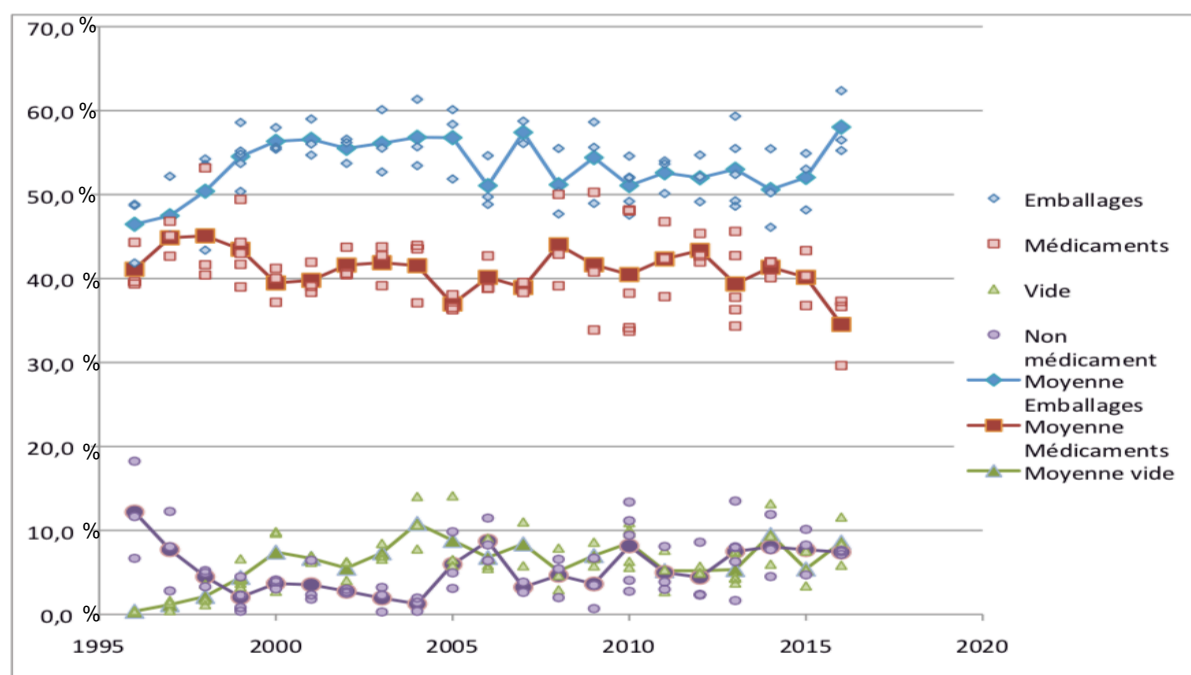


Figure 2: Évolution entre 1995 et 2016 de la part de médicaments/non médicaments (11)

Le graphique ci-dessus (Figure 2) reflète l'activité de Cyclamed depuis ses débuts. Il montre la part des médicaments, des emballages, ainsi que les emballages vides et des non-médicaments.

Lors des études consécutives, on constate que les catégories correspondant aux emballages et aux médicaments représentent à elles seules, la majeure partie des échantillons avec un poids légèrement plus importante des emballages par rapport aux médicaments. Cela peut s'expliquer par le fait que les conditionnements en verre de certains médicaments pèsent lourd et augmentent de manière significative la part des emballages. On peut remarquer également que la part des non-médicaments, au cours du temps, évolue de manière aléatoire, mais elle paraît être en élévation depuis les années 2000. Les déchets non médicamenteux, constitués majoritairement de produits de parapharmacie, représentaient 19,2 % des déchets collectés en 2017.

Cette situation devrait évoluer dans les prochaines années, car récemment, Cyclamed a changé ses consignes de tri via sa campagne de sensibilisation TRI-athlètes « *Trier c'est bien, bien trier c'est mieux* ». Désormais, les emballages en carton vides et les notices en papier doivent être mis préalablement dans la poubelle de tri sélectif et les médicaments et emballages en contact avec les médicaments doivent être rapportés en pharmacie.

3.3.3 Composition des MNU en formes galéniques

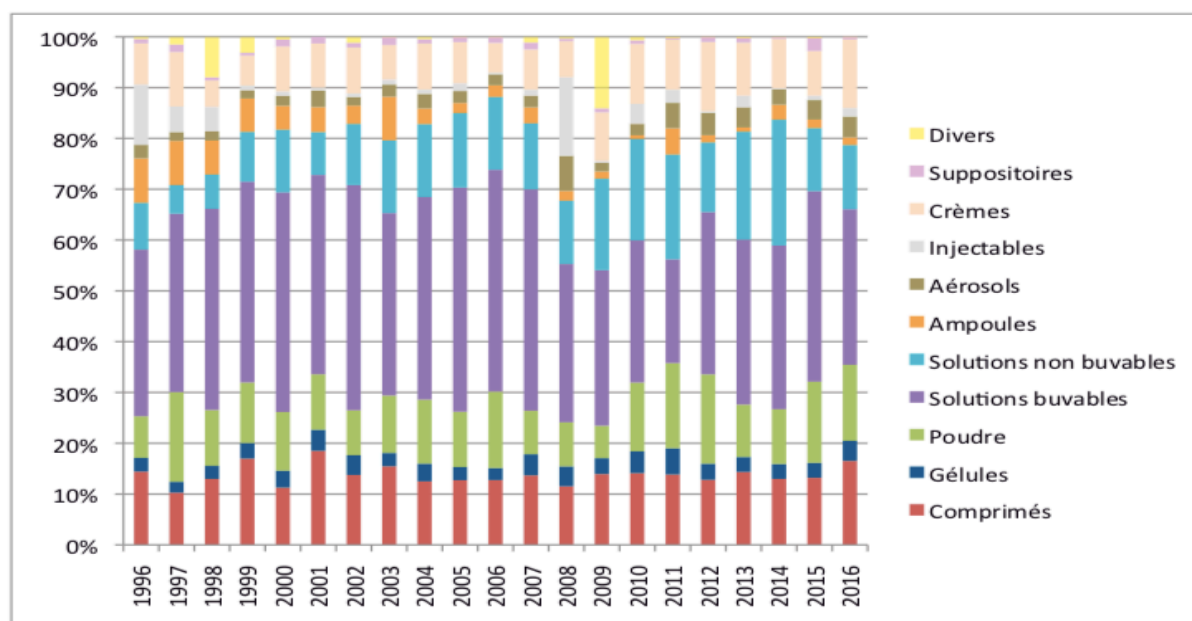


Figure 3: Évolution de la composition des médicaments présents dans les déchets issus de médicaments (11)

La figure 3 représente la répartition des médicaments selon leurs formes galéniques. Il montre le pourcentage moyen de chaque forme galénique retrouvée chaque année lors de l'étude de caractérisation. Pour une meilleure clarté, les résultats sont présentés en fonction du total de médicaments.

On remarque que les comprimés et les gélules qui représentent plus de 68 % des ventes unitaires constituent en moyenne moins de 20 % du total. Cela s'explique par le fait que ce sont des formes galéniques de petites masses unitaires. À l'inverse, les solutions buvables et non buvables avec une masse unitaire élevée représentent 16 % des ventes en unités, mais plus de 50 % de la masse totale des déchets issus des médicaments. En effet, elles sont généralement présentées dans des conditionnements relativement grands (flacon de 250 à 300 ml) et composés de matériaux lourds (verre, métal).

Les autres formes galéniques les plus importantes sont les poudres et les crèmes. Pour ces deux classes, la part de médicament peut être élevée en particulier pour les crèmes qui sont conditionnées dans des flacons de 100 à 250 grammes généralement. Les suppositoires qui ne représentent que 1 % des ventes unitaires du marché officinal sont en baisse constante. Leurs conditionnements sont de petites tailles et engendrent peu de pertes. De plus, cette catégorie de médicament est faiblement utilisée à l'exception de la pédiatrie. Enfin les médicaments injectables qui correspondent à 3 % des ventes unitaires en officine ne constituent qu'une très faible quantité. En effet, les seringues utilisées ou entamées sont normalement éliminées dans le circuit des DASRI. Les injectables récupérés dans le dispositif Cyclamed sont principalement des médicaments périmés.

3.3.4 Composition des emballages

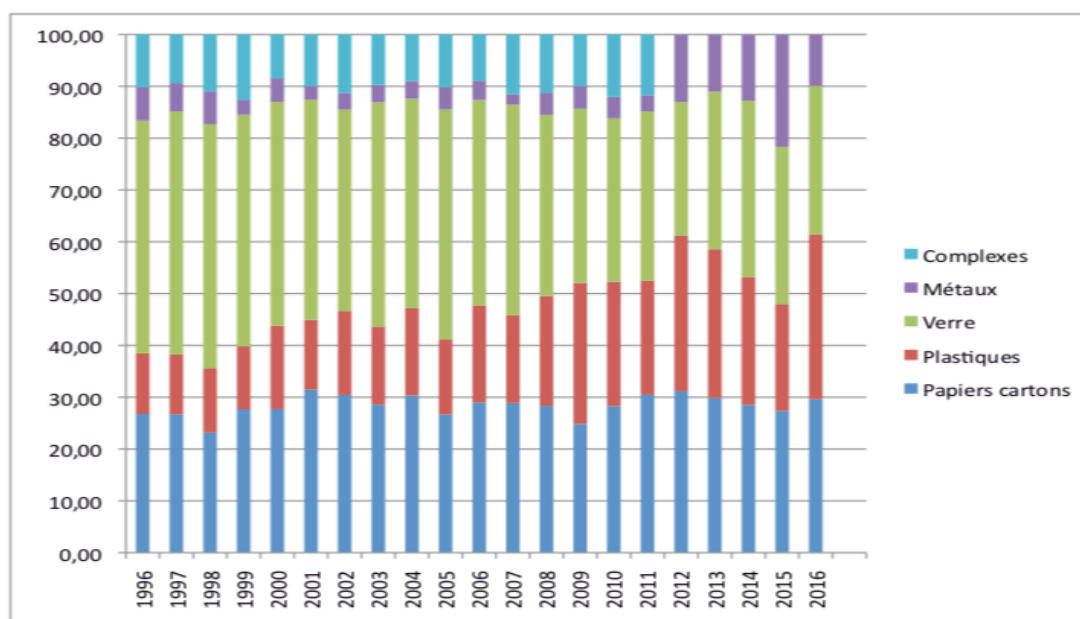


Figure 4: Composition des emballages des déchets issus de médicaments (11)

La figure 4 classe les déchets issus de médicaments selon la composition de leurs emballages. Chaque matériau est présenté sous la forme d'une moyenne annuelle déterminée lors de chaque campagne d'analyse. On constate que la part du papier et du carton est globalement stable au cours du temps. Cela peut s'expliquer par le fait que chaque médicament est généralement contenu dans un emballage en carton accompagné d'une notice en papier.

On remarque également que les emballages en plastique prennent une part croissante au cours du temps. Cela est dû au remplacement du verre en faveur du plastique pour les contenants liquides, et à une modification du protocole pour les catégories d'emballage en 2012. En effet, la catégorie « *complexe* » qui regroupait les blisters en plastique avec une feuille d'aluminium a été supprimée. Le composant principal du blister étant le plastique, c'est ce dernier qui lui donne ses principales caractéristiques. Il a semblé plus logique de le placer dans la catégorie des plastiques. Ce changement a aussi eu pour effet d'augmenter la part des métaux (aluminium).

Pour conclure, les différentes parts de médicaments, emballages et non-médicaments restent stables. L'évolution concerne surtout les parts des différents types de matériaux entrant dans la composition des emballages notamment une hausse de la part du plastique. Cela suggère que l'éco-conception devrait être davantage prise en compte par les fabricants comme le soulignait également la Cour des Comptes dans son rapport en 2015. En effet, les emballages de médicament contribuent à l'impact environnemental. Avec ses nouvelles consignes de tri, la filière Cyclamed s'est donc recentrée uniquement sur la collecte des MNU (et des emballages quand ceux-ci sont indissociables des MNU comme les flacons de sirop

ou les blisters). À juste titre, car le principal problème des MNU réside au niveau de la forme pharmaceutique contenant le Principe Actif (PA). (11, 17)

3.4 Cas particulier des retours de MNU stupéfiants et assimilés

Le risque d'abus et de détournement de ces substances implique des précautions bien précises et une gestion rigoureuse. Leur destruction est strictement encadrée à l'officine, comme en Pharmacie à Usage Intérieur (PUI).

3.4.1 Stupéfiants rapportés à l'officine

Les médicaments stupéfiants rapportés par les patients doivent suivre le même processus de destruction que les médicaments stupéfiants périmés provenant du stock de l'officine. Le pharmacien titulaire a l'obligation réglementaire de réaliser la dénaturation de toutes substances, préparations ou médicaments classés comme stupéfiants afin de les rendre définitivement inutilisables. Cette opération de dénaturation-destruction de produits stupéfiants doit être exécutée en la présence d'un second pharmacien, excluant toute réciprocité et tout conflit d'intérêt, désigné par le président du Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens (CROP), ou pour les pharmaciens d'Outre-Mer, du conseil central de la section E de l'Ordre.

Afin d'éviter toutes sources de confusion et de danger pour le patient, ces médicaments stupéfiants destinés à être dénaturés doivent être placés dans une armoire ou un local fermé à clé, dans une zone spécifique, isolée et correctement identifiée et différente de celle des médicaments stupéfiants destinés à être délivrés.

Dans sa procédure de gestion, l'Ordre impose de prévenir les autorités et de se soumettre à plusieurs étapes administratives et techniques. En effet, le pharmacien titulaire de l'officine est tenu de prévenir, par écrit, le pharmacien inspecteur de santé publique ou l'inspecteur de l'Agence Régionale de Santé (ARS) ayant qualité de pharmacien un mois avant l'opération de dénaturation-destruction prévue. Il indique également la date envisagée, les noms, quantités et toutes les précisions nécessaires sur les formes et conditionnements des produits à détruire. Les documents attestant la destruction doivent être conservés 10 ans et une copie est envoyée au pharmacien inspecteur régional de santé publique ou à l'inspecteur de l'ARS ayant qualité de pharmacien.

3.4.2 Stupéfiants rapportés en Pharmacie à Usage Intérieur

Comme en officine, les stupéfiants altérés, périmés ou retournés doivent être dénaturés. Le pharmacien gérant de la PUI réalise également l'opération en présence d'un autre confrère. Dans le cas d'une PUI, il s'agit d'un autre pharmacien gérant d'une PUI désigné, dans des conditions excluant toute réciprocité et tout conflit d'intérêt, par les sections H ou E de l'Ordre National des Pharmaciens. Le procédé de dénaturation choisi doit rendre les produits concernés inutilisables, cela peut être par modification physique ou chimique. (8, 18)

17. Cour des Comptes. Observations définitives Cyclamed - Exercices 2005 à 2014. [Internet] Juin 2015. [cité 26 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.cyclamed.org/rapport-de-la-cour-des-comptes-5387/>

18. Meddispar Ordre National des Pharmaciens (Médicaments à dispensation particulière à l'officine). Substances vénéneuses : Médicaments stupéfiants et assimilés. [Internet] Octobre 2015 [cité 26

Pour résumer, cet état des lieux de la situation de la gestion des MNU montre l'étendue de la problématique des MNU en France tant en quantités générées qu'en problème de salubrité publique. Voyons maintenant si la situation est similaire dans les autres pays de l'OCDE.

B. Situation dans les autres pays de l'OCDE

Les pays industrialisés sont les plus gros consommateurs de produits pharmaceutiques. En effet, l'Europe, l'Amérique du Nord et le Japon représentent environ 80 % du marché mondial, pour moins de 15 % de la population. Il est donc intéressant de comparer la situation française avec les autres pays de l'OCDE sur la question des médicaments non utilisés. (9)

1. Présentation de l'OCDE

Créée en 1960 sous l'impulsion de 18 pays européens, les États-Unis et le Canada qui ont uni leurs forces pour avancer dans un but commun : fonder une organisation vouée au développement économique. À ce titre, elle étudie les performances économiques de quasiment tous les pays développés ou en voie de développement, pays démocratiques suivant une économie de marché. (19)

La figure 5 ci-dessous montre la répartition géographique des pays membres de l'OCDE.

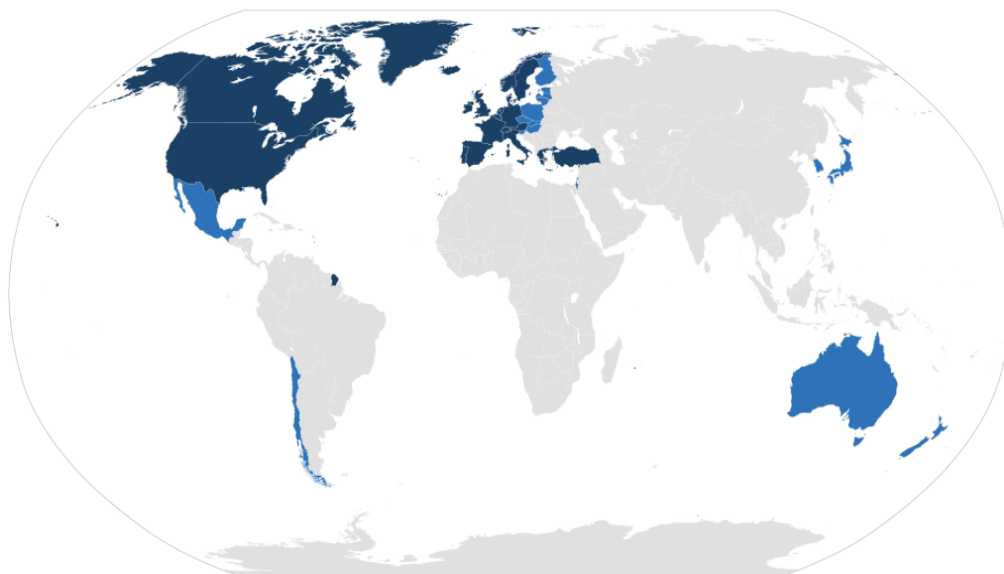


Figure 5: Pays membres de l'OCDE (20)

-
- mai 2019]. Disponible sur : <http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles/Destruction#nav-buttons>
19. OCDE. À propos de l'OCDE. [Internet] 2019 [cité 26 mai 2019]. Disponible sur : <http://www.oecd.org/fr/apropos/>
20. Wikipédia. Organisation de Coopération et de Développement Économiques. [Internet]. 2019 [cité 26 mai 2019]. Disponible sur : https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Organisation_de_coop%C3%A9ration_et_de_d%C3%A9veloppement_%C3%A9conomiques&oldid=158290260

2. Quantité de MNU générée dans les autres pays de l'OCDE

Les systèmes de santé doivent faire face à de nombreux challenges. La part des personnes âgées de 80 ans et plus devrait être multipliée par deux en 2050. Le progrès technique ne cesse de se développer, la pression est de plus en plus focalisée sur les budgets publics et les dépenses de santé constituent déjà 8,9 % du PIB. Pour répondre à ces défis, il est impératif de lutter contre le gaspillage qui est omniprésent dans les systèmes de santé. Une quantité conséquente des dépenses de santé est au mieux inefficace, au pire représente un véritable gâchis dans les pays de l'OCDE. En effet, l'ensemble des résultats en matière de dépenses de santé montre qu'environ un cinquième de ces dépenses pourrait être utilisé à de meilleures fins.

Dans son rapport intitulé *« Lutter contre le gaspillage dans les systèmes de santé »*, dans un des chapitres, l'OCDE met l'accent sur le gaspillage opérationnel des soins. Elle rappelle que les soins nécessitent notamment des produits pharmaceutiques. D'après l'organisation internationale, les inefficiences en matière de soins ont lieu quand l'une des ressources est : *« achetée à un prix trop élevé, ou « achetée, mais pas utilisée, et jetée par la suite (produits pharmaceutiques) »*. L'analyse de l'expérience des pays met en lumière deux principaux domaines où il est possible de réduire ce gaspillage : le recours aux services hospitaliers et les produits pharmaceutiques. C'est à ce dernier domaine que nous allons nous intéresser et plus particulièrement au gaspillage imputable à l'achat de ces produits (ou de toutes fournitures médicales) qui, faute d'être utilisés, sont finalement jetés.

Dans ce même rapport, l'OCDE reprend une étude indiquant que sur l'ensemble des pays, un dollar sur cinq dépensé dans le domaine de la santé est consacré aux produits pharmaceutiques. Ces fournitures médicales sont le plus souvent inutilisées et finissent par être jetées. Il est compliqué d'estimer le montant total de ces fournitures médicales jetées, car les seules données disponibles concernent les points de collecte officiels. Il est sans doute sous-estimé dans la plupart des pays. Ce montant est encore plus difficile à évaluer pour les hôpitaux. En effet, dès lors que l'état de santé des patients s'améliore ou que leur traitement nécessite d'être modifié, il est nécessaire de se débarrasser de certains produits. Néanmoins, une autre étude, présente dans le rapport, montre qu'il serait sans doute possible d'économiser environ 50 % du montant total des produits jetés. Pour illustrer ce propos, l'OCDE reprend plusieurs résultats d'études :

- *« Lors d'un audit effectué en Australie, il a été mis en évidence que le montant annuel des médicaments prescrits et rapportés par les patients au niveau des points de collecte s'élève à 2 millions de dollars australiens (AUD) en 2013 »*
- *« Lorsque l'on intègre, les médicaments prescrits et jetés par les patients, comme le fait, en Angleterre, le système de santé national (NHS), le coût annuel atteindrait 200 millions de livres sterling »*
- *« Plus récemment, une étude de 2015 a démontré que 15 millions de dollars de produits médicaux recyclables étaient jetés dans les principaux établissements de santé universitaires chaque année aux États-Unis, sachant qu'ils ne représentent que 4 % des hôpitaux du pays »*

Pour l'OCDE, les principaux responsables de ce gaspillage sont les patients et les prestataires. En effet, certaines prescriptions régulières sont parfois mal réévaluées par les professionnels de santé, elles ont pour conséquence l'achat de produits médicaux en quantité déraisonnable. De plus, certains patients ne vont pas au bout de leur traitement en raison d'un manque d'informations, d'incertitudes ou de confusions. Par ailleurs, le mode de délivrance des médicaments adopté par le pays peut aussi potentiellement participer à ce gaspillage ou au contraire le diminuer. (21)

Au vu du montant des MNU y compris dans les pays bénéficiant de la dispensation à l'unité (tels Angleterre, USA). Le mode de dispensation unitaire ne semble peut-être pas la solution. C'est le point que nous allons vérifier maintenant.

3. La dispensation à l'unité diminue-t-elle les MNU ?

Le mode de délivrance diffère au sein des pays de l'OCDE selon les décisions nationales. En France, le pharmacien officinal doit ajuster la quantité de médicaments prescrits à la durée de traitement comme dans les autres pays. Cependant, il est autorisé à délivrer les médicaments uniquement dans un emballage complet, même lorsque la quantité prescrite est inférieure. D'autres pays ont fait le choix d'une autre alternative : la dispensation à l'unité. Elle se pratique dans de nombreux pays, y compris en Europe (Royaume-Uni, Pays-Bas, République Tchèque). Aux États-Unis, la totalité des médicaments sont vendus de cette façon. Le pharmacien est autorisé à ouvrir la boîte de médicament pour ne délivrer que la quantité exactement prescrite. Les avantages présumés de ce mode de délivrance sont de favoriser le bon usage des médicaments, réduire le gaspillage et le coût associé au conditionnement en blister/boîtes. Par contre, il ne semble pas y avoir d'étude montrant un impact sur les MNU même si en toute logique, ce mode de distribution des médicaments devrait faire diminuer le volume des MNU, mais les premières observations semblent aller dans le sens contraire – *cf supra*. (22, 23)

4. Impact des MNU sur l'environnement en Europe

L'abandon des médicaments domestiques périmés et/ou non utilisés dans les déchets ménagers ou via les éviers et les toilettes représente l'une des principales sources d'entrée des médicaments dans l'environnement. Pour étudier l'ampleur de cette contamination de l'environnement par ces produits pharmaceutiques, des scientifiques ont interrogé 400 foyers dans le sud-est de l'Angleterre. Les résultats de cette étude montrent que 98 % de la population détenaient différentes classes de médicaments chez eux, 60,2 % avaient des médicaments sur prescription médicale et en vente libre, 30,7 % ne détenaient que des médicaments disponibles en vente libre et 9,1 % ne conservaient que des médicaments sur prescription.

-
21. OCDE. Tackling Wasteful Spending on Health, Éditions OCDE, Paris, [Internet]. 2017 [cité 26 mai 2019]. Disponible sur : <https://doi.org/10.1787/9789264266414-en>
 22. VIDAL. Expérimentation de la dispensation à l'unité des antibiotiques : résultats d'une étude de l'Inserm [Internet]. Octobre 2017. [cité 26 mai 2019]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/actualites/22228/experimentation_de_la_dispensation_a_l_unite_des_antibiotiques_resultats_d_une_etude_de_l_inserm/
 23. Bekker CL, Gardarsdottir H, Egberts ACG, Bouvy ML, van den Bemt BJF. Pharmacists' Activities to Reduce Medication Waste: An International Survey. *Pharm J Pharm Educ Pract* [Internet]. 29 août 2018 [cité 26 mai 2019];6(3). Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6165518/>

De plus, les réponses ont révélé que seulement 53 % allaient jusqu'au bout de leurs traitements sans avoir de surplus, 31 % conservaient leurs médicaments jusqu'à la date de péremption et 12 % s'en débarrassaient dès la fin du traitement. Concernant le procédé d'élimination de ces produits pharmaceutiques, 63,2 % ont dit les mettre dans les ordures ménagères, 21,8 % les rapportent à la pharmacie et 11,5 % les jettent dans les eaux usées (égiers ou toilettes). Ces données doivent être analysées avec une approche critique, car en 2005 l'existence en Angleterre, d'un circuit de récupération et l'incitation de la population à gérer les MNU étaient peu développés. (24)

Une autre enquête a été réalisée en Allemagne sur les méthodes d'évacuation des médicaments non utilisés dans le cadre du projet « START » sur les Stratégies à la Gestion des Résidus de Médicaments dans l'Eau Potable (Figure 6). Cette étude de 2006 montre que sur panel de 1 306 personnes, 15,7 % déclarent éliminer leurs MNU sous forme solide dans les toilettes tandis que 43,4 % reconnaissent se débarrasser de leurs MNU liquides via les égiers ou les toilettes. Ces pratiques incorrectes ont ainsi été recensées dans plusieurs études. Il ne semble pas y avoir de spécificité concernant l'impact des MNU sur l'environnement en Europe. Il ne semble pas y avoir de spécificité dans les pratiques d'élimination incorrectes des MNU dans les divers pays européens. (25)

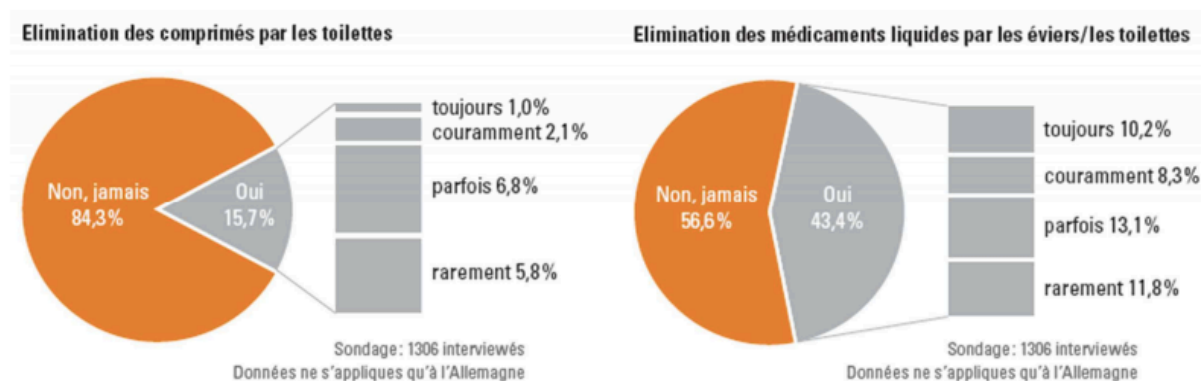


Figure 6: Méthodes d'évacuation des MNU en Allemagne (25)

En résumé, la problématique des MNU ne concerne pas uniquement la France. Elle touche également d'autres pays de l'OCDE, ce qui en fait une préoccupation à l'échelle mondiale. Les MNU vont engendrer des conséquences générales notamment sur le plan environnemental et économique. Mais ils vont surtout pouvoir entraîner des répercussions négatives sur la santé des patients, ce qui en fait un enjeu prioritaire de santé publique surtout dans les pays développés. Cette question existe aussi dans les pays en voie de développement, cependant leur principale préoccupation concerne l'approvisionnement en médicaments de qualité et en quantité suffisante.

24. Bound JP et Voulvoulis N. Household Disposal of Pharmaceuticals as a Pathway for Aquatic Contamination in the United Kingdom [Internet]. 9 août 2005 [cité 26 mai 2019]; 113(12). Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1314909/>
25. Straub JO. Les résidus médicamenteux dans les eaux - les options d'action. [Internet]. 29 Juin 2012 [cité 26 mai 2019]. Disponible sur : http://wp.unil.ch/ateliers-micropolluants/files/2012/12/START_J.Straub_29-juin.pdf

III. Les conséquences sur la Santé Publique

En France, les médicaments lorsqu'ils ne sont pas utilisés sont assimilés à des déchets. À ce titre, ils doivent être rapportés aux pharmaciens qui les récupèrent gratuitement, qu'ils exercent à l'officine ou dans les Pharmacies d'Usage Intérieur (PUI). Cette mission de santé publique est d'ailleurs une obligation depuis la loi du 26 février 2007. Pour protéger le patient, le message à délivrer en tant que professionnel de santé est simple : « *Garder chez soi des MNU, c'est s'exposer à un risque réel d'accident* » comme le rappelle le journal de l'Ordre National des Pharmaciens dans son article consacré aux MNU. La conservation de médicaments non utilisés par les ménages français dans leur placard à pharmacie peut donc être à l'origine de multiples dérives que nous allons étayer tout au long de cette partie. (8)

A. Risques d'accidents domestiques

Les enfants de moins de 5 ans et les personnes âgées de plus de 65 ans sont les premières victimes des accidents domestiques. En effet, en raison de leur vulnérabilité, les risques de confusion médicamenteuse pour les seniors et les risques d'intoxications par ingestion accidentelle pour les enfants, dans un portage main bouche, sont particulièrement élevés pour ces tranches de la population. Le président de l'Association Santé Environnement France (ASEF), le Dr Souvet souhaite sensibiliser le public au gaspillage des médicaments et à leurs risques inhérents. Il alerte le public sur le fait de se constituer un stock de médicaments : « *C'est dangereux, car les enfants peuvent se servir ou les personnes âgées peuvent se tromper, confondre leur traitement. Chez soi, il faut juste garder des antalgiques légers et du désinfectant* ». Il est à l'origine de l'opération de sensibilisation « *rapporter vos médicaments non utilisés à votre pharmacie* ». Pour cela, l'ASEF a créé des tampons encreurs avec la mention citée ci-dessus. Ils sont distribués aux médecins généralistes et aux spécialistes afin d'être apposés sur chaque ordonnance. (26)

Le retour des MNU dans les pharmacies fait partie intégrante des règles du bon usage des médicaments. Ce geste citoyen profite non seulement aux patients, mais aussi à ses proches. En effet, il permet de se prémunir d'un éventuel danger qui est bien réel. Dans le rapport des intoxications signalées aux centres antipoison français en 2006, l'analyse de 130 463 cas montre que la majorité d'entre elles sont accidentelles, soit 82,5 %. Dans ces circonstances, les enfants âgés de 1 à 4 ans sont les plus touchés, car ils sont concernés presque une fois sur deux et les produits pharmaceutiques sont le plus souvent impliqués. Les intoxications accidentelles sont aussi malheureusement courantes chez les seniors qui se soignent souvent pour plusieurs pathologies, certaines personnes âgées souffrant de problèmes de vue ou ayant des facultés cognitives altérées se trompent dans le dosage de leurs médicaments ou dans le nom de celui-ci.

26. Santé Magazine. Les dangers du gaspillage de médicaments non utilisés ou périmés [Internet]. 2017 [cité 26 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.santemagazine.fr/actualites/les-dangers-du-gaspillage-de-medicaments-non-utilises-ou-perimes-199951>

L'Assurance Maladie estime que la iatrogénie médicamenteuse est responsable de 130 000 hospitalisations et 7 500 décès par an chez des personnes de 65 ans et plus. (27, 28, 29)

B. Risques liés à l'automédication

1. Définition

Il n'existe pas de définition réglementaire de l'automédication, on peut toutefois retenir celle donnée par l'OMS : « *l'automédication responsable consiste pour les patients à soigner certaines maladies grâce à des médicaments autorisés, accessibles sans ordonnance, sûrs et efficaces dans les conditions d'utilisation indiquées* ». (30)

2. Place de l'automédication en France

Dans une enquête réalisée en juin 2016 par Ipsos sur le recours à l'automédication, sur un panel de 3 018 personnes, 80 % des Français interrogés déclarent avoir pratiqué l'automédication au cours des 12 derniers mois et un français sur deux, au moins 3 fois. Dans ce même rapport, 91 % des Français disent avoir au moins un médicament dans leur armoire à pharmacie dans laquelle ils stockent en moyenne 11 médicaments différents qui sont issus pour la moitié d'achats récents ou anciens, délivrés sur ordonnance ou qui ont été achetés en prévention dans 16 % des cas. Cependant, la possession de MNU facilite les pratiques d'automédication qui peuvent se révéler peu et/ou mal adaptées, voire dangereuses dans certains cas. En effet, l'automédication peut être à l'origine de nombreux mésusages aux conséquences sanitaires parfois catastrophiques. (31)

L'automédication a été encouragée par les pouvoirs publics dans un souci de maîtrise des dépenses de santé et pour répondre à la volonté des Français d'être acteur de leur santé. Au niveau législatif, c'est le décret du 30 juin 2008 (2008-641) qui encadre l'accès direct de certains médicaments dits « *OTC ou Over The Counter* » dans les officines, soient au total 552 spécialités en libre accès en 2019 (hors médicaments homéopathiques et à base de plantes). En effet, l'automédication est pertinente dans certaines situations.

-
27. Antoine Villa, Amandine Cochet, Gaëtan Guyodo. Les intoxications signalées aux centres antipoison français en 2006. Rev Prat [Internet]. 30 avril 2008 ;58(8):7. Disponible sur : http://babel-6.ap-hop-paris.fr/CCTV/Epidemiologie_des_intoxications_2006.pdf
 28. Pereira-Simon Magali. Prévention des accidents domestiques chez l'enfant de 0 à 6 ans - Programme expérimental d'éducation à la sécurité domestique : De la conception à l'évaluation. [Internet]. [Thèse de doctorat]. [Amiens, France]: Université de Picardie Jules Verne. Unité de Formation et de Recherche de la Faculté de Médecine Amiens-Picardie ; 2015. [cité le 26 mai 2019]. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01277843>
 29. Assurance Maladie. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses - Propositions de l'Assurance Maladie pour 2018. [Internet] 7 juillet 2017. [cité 26 mai 2019]. Disponible sur : https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/rapport-activite-charges-produits-18_assurance-maladie.pdf
 30. Académie nationale de médecine. Une institution dans son temps | Automédication et santé publique [Internet]. 15 octobre 2007. [cité 26 mai 2019]. Disponible sur : <http://www.academie-medecine.fr/automedication-et-sante-publique/>
 31. Ipsos. Les Français et l'automédication en premier recours : quelle place pour le professionnel de santé ? [Internet]. 1er février 2017 [cité 26 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.ipsos.com/fr-fr/les-francais-et-lautomedication-en-premier-recours-quelle-place-pour-le-professionnel-de-sante>

Par exemple, elle peut être une solution adaptée à des problèmes de santé bénins ou aux « *petits maux* » du quotidien ne nécessitant pas d'avis médical. Ces médicaments de Prescription Médicale Facultative (PMF) ont une toxicité qui est relativement faible même en cas de surdosage et d'emploi à plus long terme. À travers ce décret et le déremboursement de nombreux médicaments, les pouvoirs publics adoptent des mesures favorisant le recours à l'automédication. (32, 33, 34)

De plus, dans le cadre du Projet de Loi de Financement de la sécurité sociale (PLFSS) 2019, plusieurs députés ont déposé un amendement pour élargir la liste de médicaments dispensés sans ordonnance pour certaines pathologies comme la cystite simple, la conjonctivite ou encore l'eczéma, en prenant la Suisse comme exemple. Il prévoyait d'expérimenter « *la dispensation, par les pharmacies d'officine, de certains médicaments à prescription médicale obligatoire dans le cadre d'un protocole médical et de coopération conclus avec le médecin traitant et les communautés de santé des structures d'exercice coordonnées* ». Cette expérimentation devait débuter le 1^{er} janvier 2019 pour une durée de 3 ans dans deux régions spécifiées par le ministère de la Santé, mais l'amendement a finalement été rejeté. (35)

L'Association Française de l'Industrie Pharmaceutique pour une Automédication responsable (AFIPA) est favorable à l'extension du nombre de médicaments d'automédication. Pour elle, le « *selfcare* » doit être la première étape du parcours de soins pour les pathologies bénignes, son développement ainsi que celui de l'automédication constitueraient une solution face aux enjeux de santé publique actuels. Elle permettrait de désencombrer les salles d'attente des médecins, de réduire les dépenses de santé, de maintenir le financement solidaire des maladies chroniques et des affections de longue durée en dégagant 1,5 milliard d'euros d'économies en un an pour l'Assurance Maladie et serait une réponse adaptée aux souhaits des Français en matière de santé (facilité d'accès, autonomie, économies). L'objectif pour le patient est de diminuer les délais d'obtention d'un rendez-vous qui peuvent être longs, de limiter le temps d'attente qu'impliquerait une consultation ou de se soustraire du prix d'une consultation qui se conclurait par la prescription de médicaments principalement non remboursables. La volonté de se soigner plus vite de certains patients impatientes est d'autant plus marquée par le déremboursement de nombreux

-
32. Ministère de la Santé, de la Jeunesse, des Sports et de la Vie associative. Libre accès à certains médicaments devant le comptoir. [Internet]. 1er juillet 2008. [cité 26 mai 2019]. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dossier_de_presse_-_Libree_acces_medicaments.pdf
 33. Ordre National des Pharmaciens. Le médicament. [Internet] 13 mars 2019. [cité 26 mai 2019] Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Champs-d-activites/Le-medicament#PMOPMF>
 34. ANSM. Médicaments en accès direct. [Internet] 4 février 2019. [cité 26 mai 2019]. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-en-acces-direct/Medicaments-en-acces-direct/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-en-acces-direct/Medicaments-en-acces-direct/(offset)/0)
 35. Le Moniteur des pharmacies.fr. Prescription médicale obligatoire : les députés proposent la dispensation sans ordonnance [Internet]. 18 octobre 2018. [cité 26 mai 2019]. Disponible sur : https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus_socioprofessionnelles/prescription-medicale-obligatoire-les-deputes-proposent-la-dispensation-sans-ordonnance.html

médicaments rendant parfois inutile la prescription et par les problèmes de déserts médicaux entraînant des délais d'attente trop longs. (36, 37)

Pour autant, les ventes de médicaments sans ordonnance sont en baisse en 2018, et cela pour la deuxième année consécutive. Les causes avancées sont notamment : « *les freins culturels, politiques, organisationnels et idéologiques avec des raisons plus structurelles* », notamment le relistage de certains médicaments (codéine et dextrométhorphan), l'interdiction de publicité pour la pseudo-éphédrine, la faible intensité de l'épisode grippal de 2018 et la diminution structurelle du trafic en officine. (38)

3. Les dangers

Cependant, le recours à l'automédication ne doit pas se faire au détriment de la sécurité du patient, car, au-delà des avantages évoqués, le médicament peut rapidement représenter un danger. Il ne doit pas être banalisé ni considéré comme un produit comme les autres. En effet, une automédication non responsable peut être source de quatre types de risques :

- 1) Sans mésusage : utilisation selon le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), mais apparition d'effets indésirables ou sans tenir compte des différences interindividuelles
 - 2) Avec mésusage : indication inappropriée, non-respect des contre-indications, erreur de posologie, durée de traitement excessive
 - 3) Par interactions médicamenteuses avec ou sans potentialisation chez des patients souvent polymédiqués ou fragiles
 - 4) De retarder un diagnostic ou un traitement approprié en masquant les symptômes.
- (39)

Parmi les pratiques d'automédication les plus nocives figurent celles décrites par l'anthropologue Fainzang S. dans son ouvrage intitulé « *L'automédication ou les mirages de l'autonomie* » consistant à réutiliser des médicaments délivrés sur ordonnance qui ont été prescrits à une autre personne de la famille et conservés dans la pharmacie familiale.

Le comportement mimétique conduisant à associer un symptôme à un médicament constitue un danger qui avait déjà été dénoncé en 2007 par le président la Confédération des Syndicats Médicaux français, Michel Chassang. (40)

36. AFIPA. Présentation à la presse : 15ème baromètre AFIPA 2016 des produits du selfcare. [Internet]. 3 février 2017 [cité 26 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.afipa.org/wp-content/uploads/2017/01/15eme-barometre-afipa-2016-des-produits-du-selfcare.pdf>

37. AFIPA. Communiqué de presse: 15ème baromètre AFIPA 2016 des produits du selfcare. [Internet]. 3 février 2017 [cité 26 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.afipa.org/wp-content/uploads/2017/01/15eme-barometre-afipa-2016-des-produits-du-selfcare-CP.pdf>

38. Le Quotidien du pharmacien.fr. L'AFIPA place le pharmacien au centre de sa stratégie. [Internet]. 5 février 2019 [cité 26 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite-pharmaceutique/article/2019/02/05/la-fipa-place-le-pharmacien-au-centre-de-sa-strategie-276507>

39. Pignorel C. Automédication et effets indésirables : étude transversale descriptive auprès de 666 personnes consultant dans le quart Nord-Ouest de l'île de la Réunion entre septembre 2013 et mai 2014. [Internet]. [Thèse de doctorat]. [Bordeaux, France] : Université Victor Segalen Bordeaux II. UFR de la Faculté de Médecine ; 2014. [cité le 26 mai 2019]. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01089340/document>

40. Fainzang S. L'automédication ou les mirages de l'autonomie. Presses Universitaires de France ; 2015. 194 p.

Contrairement à d'autres pays anglo-saxons et nordiques, ce type de pratique est répandu en France. Dans une étude de 2013, 81,6 % des personnes interrogées déclarent réutiliser les médicaments qu'ils ont à disposition. (41)

Il est difficile de connaître la prévalence des effets indésirables du recours à ces reliquats de médicaments. Les uniques études publiées concernent malheureusement des patients admis dans les services d'urgences ou de médecine interne de centres hospitaliers. On peut citer une étude publiée en 2013 et intitulée « *fréquence et gravité des effets indésirables des médicaments en raison de l'automédication : une enquête multicentrique transversale dans les services d'urgence* » qui s'est intéressée à la cette question. Au total, sur 3 027 patients admis dans les services d'urgence au cours de l'étude, 52 présentaient des effets indésirables imputables à de l'automédication (soit 2 % des cas). Les médicaments avaient été pris dans la pharmacie familiale dans 20 % des cas et ils avaient été donnés par l'entourage dans 5 % des cas. D'autres personnes se les étaient procurés par internet dans 1,2 % des cas. Une étude publiée en 2014 et réalisée dans les services de médecine interne sur la période de janvier 2000 à décembre 2008 montre que sur 6 887 patients inclus, 266 personnes étaient hospitalisées suite à de l'automédication. Dans cette 2nde étude, l'automédication était donc impliquée à hauteur de 4 %. Pour 143 personnes hospitalisées, les effets indésirables constatés résultaient de la prise de médicaments OTC. (42, 43)

Un autre danger non évoqué jusqu'ici qui concerne autant les MNU que les médicaments en général qu'ils soient d'automédication ou sur prescription, est l'utilisation détournée de médicaments à des fins autres que thérapeutiques.

C. Tentatives de suicide et suicides

Le médicament, quel qu'il soit, constitue un mode majeur pour attenter à sa vie, car il reste facilement accessible dans la population générale. L'objectif de cette partie est de mener une réflexion sur la disponibilité des médicaments, dont les MNU. En France métropolitaine, 8 885 personnes sont décédées par suicide en 2014, soit environ 24 décès par jour. À ces décès par suicide s'ajoute celui des tentatives de suicide : 78 128 patients ont été hospitalisés en 2015. Il n'existe pas de registre national permettant de connaître le nombre d'auto-intoxication par médicament. Les MNU peuvent ainsi être la cause d'intoxications involontaires, mais aussi volontaires. Leur abondance dans les placards à pharmacie familiale suscite donc de réelles inquiétudes étant donné qu'ils peuvent être potentiellement un moyen utilisé pour passer à l'acte.

-
41. AFIPA. Baromètre sur le libre accès 2013. [Internet]. Mai 2013 [cité 26 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.afipa.org/wp-content/uploads/2013/05/Barometre-2013-sur-le-libre-acces.pdf>
 42. Asseray N, Ballereau F, Trombert-Paviot B, Bouget J, Foucher N, Renaud B, et al. Frequency and severity of adverse drug reactions due to self-medication: a cross-sectional multicentre survey in emergency departments. *Drug Saf* [Internet]. Décembre 2013[cité 26 mai 2019];36(12):1159-68. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24163273>
 43. Schmiedl S, Rottenkolber M, Hasford J, Rottenkolber D, Farker K, Drewelow B, et al. Self-medication with over-the-counter and prescribed drugs causing adverse-drug-reaction-related hospital admissions: results of a prospective, long-term multi-centre study. *Drug Saf* [Internet]. Avril 2014 [cité 26 mai 2019];37(4):225-35. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24550104>

La France est l'un des pays ayant un des taux de suicide les plus élevés d'Europe après les pays de l'Est, la Finlande et la Belgique. Le décès par suicide touche davantage les hommes que les femmes. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), cette surmortalité des hommes par suicide touche l'ensemble des pays, mais plus particulièrement les pays à revenu élevé. Le suicide concerne donc tous les âges, son taux est plus élevé chez les personnes âgées de sexe masculin. Il est particulièrement élevé pour la tranche d'âge 45-54 ans et après 74 ans. Chez les jeunes (15-24 ans), le suicide est la seconde cause de mortalité et représente 16 % des décès.

Contrairement aux décès par suicide, les tentatives de suicide concernent plus fréquemment les femmes. On observe un premier pic chez les jeunes filles entre 15 et 19 ans et un second entre 45 et 49 ans. Chez les hommes, on constate que de manière générale les hospitalisations pour tentative de suicide augmentent avec l'âge jusqu'à 40-44 ans et régressent par la suite. (44)

Pour endiguer ce véritable fléau, la prévention apparaît comme l'un des moyens face à ce problème de santé publique comme le précise l'OMS dans son rapport de 2014. La littérature évoque la réduction de l'accès aux moyens létaux notamment celui aux produits pharmaceutiques. En effet, dans la majorité des pays européens, l'auto-intoxication (ou autolyse) par des médicaments représente la deuxième ou la troisième méthode de suicide et de tentative de suicide la plus courante. La limitation de l'accès et de la disponibilité des médicaments fréquemment utilisés dans les cas de suicide est une mesure efficace comme le démontre cette étude britannique sur la réduction de la taille des conditionnements de paracétamol. En effet, le Royaume-Uni a vu son nombre de décès par surdosage au paracétamol ainsi que son nombre de transplantations hépatiques diminuer de manière significative suite à l'instauration d'une politique restrictive en 1998. Depuis cette date, la réglementation prévoit que le conditionnement du paracétamol soit limité à 8 grammes maximum pour les ventes hors pharmacie et à 16 grammes en pharmacie.

La mise en place de politiques efficaces accompagnées d'interventions communautaires centrées sur la limitation de l'accès aux moyens contribue à réduire le nombre de passage à l'acte, en particulier dans le cas de suicide impulsif. Ce phénomène est donc en partie évitable par une stratégie de prévention. Dans ce domaine, les professionnels de santé (cliniciens) ont un rôle fondamental à exercer en restreignant le volume de médicaments prescrits chez les patients à risque et fragile psychologiquement (dépression, etc.). Ils ont également un devoir d'informations des patients et de leurs proches sur les risques associés aux médicaments, en mettant l'accent sur l'importance du respect des doses prescrites d'une part et de ne pas conserver de médicaments non utilisés chez soi d'autre part.

44. Observatoire national du suicide. Suicide : enjeux éthiques de la prévention, singularités du suicide à l'adolescence - 3e rapport. [Internet] février 2018 [cité 26 mai 2019]. Disponible sur : <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ons3.pdf>

Cet aspect concerne toute la chaîne du médicament de la prescription (clinicien) à la délivrance (pharmacien). (45, 46, 47)

Un autre message préventif, sur lequel, les professionnels de santé se doivent d'insister, c'est de ne pas utiliser des médicaments restés trop longtemps inutilisés dont la date de péremption est échue. En effet, leur utilisation présente des risques que nous allons développer.

D. Risques liés au dépassement de la péremption

Lorsqu'un médicament est périmé ou qu'il reste inutilisé pendant trop longtemps et que, de surcroît, il est conservé dans de mauvaises conditions, son utilisation peut comporter des risques pour le patient. Tout d'abord, avec le temps le principe actif va pouvoir se dégrader progressivement sous l'influence de l'humidité, de la lumière, de la chaleur, de l'air (O₂) jusqu'à atteindre sa limite de stabilité ou de péremption maximale lorsqu'il ne reste plus que 90 % de sa teneur initiale. Au-delà de cette limite, la capacité du médicament à produire l'effet recherché diminue, le risque est donc une perte d'efficacité du médicament associée parfois à une toxicité accrue en raison de sa dégradation potentielle en produit nocif. Le risque lié à la perte d'efficacité du médicament est d'autant plus élevé lorsqu'il concerne des médicaments à index thérapeutique étroit pour lesquels la marge est plus stricte. L'utilisation d'un médicament de la sphère cardio-vasculaire périmé (par exemple le Préviscan®) qui serait potentiellement moins efficace, représente un risque réel pour la personne qui le prend.

Cependant, un médicament ne se réduit pas à un principe actif ni à sa stabilité intrinsèque. En effet, un médicament est constitué d'un principe actif mis sous une forme galénique à l'aide d'excipients, l'ensemble du médicament est mis en contact direct dans un conditionnement dit primaire puis placé dans un emballage appelé conditionnement secondaire. Des interactions peuvent se produire au sein même de la forme pharmaceutique entre le principe actif et les excipients (interactions contenu-contenu), avec le conditionnement primaire (interactions contenant-contenu) ou encore avec l'environnement extérieur (eau, oxygène, température, lumière). Selon l'International Conference on Harmonisation (ICH), la stabilité d'un médicament est donc « *son aptitude à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites spécifiées pendant toute sa durée de validité* ». (48)

-
45. Organisation Mondiale de la Santé. Prévention du suicide : l'état d'urgence. [Internet] 2014 [cité 26 mai 2019]. Disponible sur : https://www.who.int/mental_health/suicide-prevention/world_report_2014/fr/
 46. Hegerl U, Wittenburg L, European Alliance Against Depression Consortium. Focus on mental health care reforms in Europe: the European alliance against depression: a multilevel approach to the prevention of suicidal behavior. Psychiatr Serv Wash DC. [Internet]. Mai 2009 [cité 26 mai 2019];60(5):596-9. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19411345>
 47. Hawton K, Bergen H, Simkin S, Dodd S, Pocock P, Bernal W, et al. Long-term effect of reduced pack sizes of paracetamol on poisoning deaths and liver transplant activity in England and Wales: interrupted time series analyses BMJ. [Internet]. 7 févr 2013 [cité 26 mai 2019];346:f403. Disponible sur : <https://www.bmj.com/content/346/bmj.f403>
 48. Organisation Mondiale de la Santé. Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques - Recueil de directives et autres documents - Volume 1. [Internet]. 1998 [cité 26 mai 2019]. Disponible sur : <https://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh1814f/>

On comprend qu'il existe un second risque plus nocif, celui du risque de toxicité. En effet, lorsqu'un médicament est périmé et/ou qu'il n'est pas stocké dans les conditions de conservation requises par le laboratoire des produits de dégradation secondaires plus ou moins toxiques peuvent se former pouvant altérer la santé du patient. Cette instabilité peut se manifester également par la modification des caractères organoleptiques (couleur, odeur, saveur, aspect). *Par exemple, les comprimés peuvent se désintégrer ou parfois même changer de couleur si l'intégrité du blister est affectée.* Les solutions et suspensions sont généralement plus instables que les formes solides et tout changement d'aspect doit en interdire l'emploi. Pour autant, l'étude de la littérature n'évoque aucun cas faisant état d'une toxicité humaine due à l'utilisation d'un médicament après sa date de péremption, à l'exception de lésions tubulaires rénales rapportées après utilisation de tétracycline dégradée dont la formulation n'est maintenant plus disponible. Par contre la baisse d'efficacité est déterminée dès la préparation du dossier d'AMM. (49)

Les études de stabilité qui sont inscrites dans le dossier d'AMM du médicament vont permettre notamment de définir les conditions de conservation du médicament et sa durée de validité, c'est-à-dire le délai entre la date de fabrication et la date de péremption. Cette dernière représente donc la date jusqu'à laquelle le fabricant peut toujours garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit sous réserve du respect des conditions de stockage. (50, 51)

Dans cette partie, nous avons pu voir de quelle manière les MNU peuvent représenter un véritable danger pour la société. Mais les médicaments inutilisés, qu'ils soient périmés ou non, peuvent aussi prendre la forme d'une substance polluante lorsqu'ils sont éliminés incorrectement via les éviers, toilettes ou les ordures ménagères. Ces pratiques irresponsables vont avoir des répercussions néfastes pour l'environnement.

-
49. Wegienka LC, Weller JM. Renal Tubular Acidosis Caused By Degraded Tetracycline. Arch Intern Med [Internet]. 1 août 1964 [cité 26 mai 2019];114(2):232-5. Disponible sur : <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/570490>
 50. Allodocteurs.fr. Médicaments périmés : encore trop de gaspillage [Internet]. 21 novembre 2014 [cité 26 mai 2019]. Disponible sur : https://www.allodocteurs.fr/se-soigner/medicaments/medicaments-perimes-encore-trop-de-gaspillage_14923.html
 51. Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF). Médicaments avec date de péremption dépassée : jamais dangereux, juste parfois inefficaces ? [Internet]. 12 février 2016 [cité 26 mai 2019]. Disponible sur : <https://splf.fr/medicaments-avec-date-de-peremption-depassee/>

IV. Les conséquences environnementales

Nous allons voir d'abord le contexte général de la pollution médicamenteuse : ses origines, son étendue en passant par l'étude des milieux impactés. Dans un second temps, nous nous interrogerons sur les risques pour l'Homme et notre écosystème terrestre et aquatique.

Les progrès réalisés dans le domaine analytique, notamment l'abaissement des seuils de détection ont permis de rendre émergente une problématique peut-être ancienne. C'est grâce aux méthodes de séparation par chromatographie (en phase gazeuse, liquide) et de la détection par la spectrométrie de masse (simple ou tandem), qu'il est désormais possible d'évaluer des quantités de plus en plus faibles de toutes sortes de molécules, de mieux les séparer, de mieux les identifier et de mettre en évidence la présence de médicaments et de leurs métabolites à des concentrations aussi basses que le nanogramme par litre (ng/L ou 10^{-12}). La révélation de l'omniprésence des médicaments dans l'environnement a entraîné une préoccupation nouvelle. Il conviendrait donc de parler de perception émergente plutôt que de risque émergent. En effet, la première mise en évidence de la présence de médicaments dans les eaux remonte à l'année 1977. (52)

L'importance accordée à cette problématique s'explique en raison des risques potentiels pour l'Homme, mais aussi pour les écosystèmes terrestres et aquatiques. En effet, les molécules actives (PA) contenues dans les médicaments sont sélectionnées parce qu'elles ont un effet biologique favorable pour la santé humaine ou animale, mais il n'est pas sans intérêt de rappeler que tous les médicaments sont susceptibles d'induire des effets indésirables soit par action isolée soit par effet cocktail. Le médicament n'est pas non plus sans innocuité d'un point de vue écologique, les propriétés physico-chimiques recherchées pour l'Homme ou l'animal confèrent à certaines molécules un caractère persistant, bioaccumulable ou toxique dans l'environnement, pouvant provoquer des effets biologiques délétères sur des cibles qui n'étaient pas prévues au départ.

A. Origines de la contamination

La présence de substances médicamenteuses dans les différents milieux de l'environnement est le résultat de multiples sources de rejet tout au long du cycle de vie du médicament. L'origine de cette pollution commence dès la fabrication des principes actifs et de ses excipients, puis pendant son assemblage en spécialités pharmaceutiques, en passant par leurs utilisations pour l'Homme en milieu hospitalier ou ambulatoire, leurs utilisations vétérinaires ou nutritionnelles à des fins d'élevage animal ou en pisciculture. Enfin, la gestion des MNU dans les armoires à pharmacie des particuliers et les moyens de destruction utilisés interviennent plus tardivement dans le cycle de vie nocif des médicaments et participent de manière non négligeable à l'impact environnemental.

52. Conseil général de l'Environnement et du Développement durable. Médicament et environnement : La régulation du médicament vis-à-vis du risque environnemental. [Internet]. Novembre 2010 [cité 26 mai 2019]. Disponible sur : http://cgedd.documentation.developpement-durable.gouv.fr/documents/cgedd/007058-01_rapport.pdf

De plus, cette contamination environnementale est également issue d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à chaque médicament : quantité produite, métabolisation chez l'Homme ou l'animal, propriétés physico-chimiques, biodégradabilité des différentes substances et des métabolites dans l'eau, les sols et les chaînes alimentaires.

On distingue deux catégories de sources de contamination, les sources d'émissions diffuses et celles ponctuelles :

- Les sources diffuses résultent des rejets de médicaments et de leurs métabolites dans les excréta d'origine humaine ou animale, essentiellement les selles et les urines. Une autre source importante d'émission diffuse est la conséquence d'une attitude déraisonnée de certains consommateurs qui, par ignorance ou facilité, éliminent leurs médicaments non utilisés ou périmés via les déchets ménagers ou les eaux usées par l'intermédiaire des éviers ou des toilettes. Elles touchent donc les traitements ambulatoires qui représentent la majorité des médicaments rejetés par l'Homme ainsi que les traitements des animaux domestiques.
- Les sources ponctuelles sont dues aux rejets des industries chimique et pharmaceutique, des établissements de soins, d'élevage intensif (animaux et piscicoles) ou encore de l'épandage des boues des stations d'épuration. Elles représentent des émissions plus concentrées, mais plus limitées géographiquement. (53)

Il existe ainsi différentes voies d'entrée du médicament dans l'environnement. Cependant, deux typologies de résidus médicamenteux se distinguent en tant que sources d'émissions diffuses (les résidus de médicaments inutilisés et les résidus des excréta humains et animaux). Après avoir déterminé les origines de la contamination et vu dans quelle mesure les médicaments non utilisés y participent. Il semble opportun de faire le bilan de la pollution médicamenteuse pour en évaluer rapidement l'ampleur.

B. Constat de la contamination

Les scientifiques ont identifié la présence de médicaments et de leurs métabolites à l'état de traces au niveau mondial et dans tous les compartiments environnementaux. Les résidus médicamenteux ont été principalement retrouvés dans les eaux souterraines et superficielles, les eaux résiduaires, les sols et dans les boues des stations d'épuration. En France, l'analyse des eaux superficielles à la sortie des stations d'épuration a mis en évidence la présence d'une quarantaine de classes médicamenteuses différentes. Les concentrations dans lesquelles ont été mises en évidence ces substances médicamenteuses varient du picogramme (10^{-12} ou ppt — partie par trillion) au nanogramme (10^{-9} ou ppb - partie par billion) par litre, avec des variations spatio-temporelles dépendant directement des activités de l'Homme.

53. Académie Nationale de Pharmacie, Médicaments et Environnement, Rapport de l'Académie Nationale de Pharmacie, Septembre 2008 : 105 p. [Internet]. [cité 26 mai 2019]. Disponible sur : https://www.acadpharm.org/dos_public/1_Rapport_Med_Env_version_JMH_def_JPC.pdf

Au niveau mondial, la situation reste très inégale selon les pays, car elle est fonction du développement socio-économique du pays, de l'accès aux soins et de leurs réglementations. (53)

Ce bilan permet d'avoir une vision globale de la contamination des différents compartiments environnementaux, il convient désormais de réaliser une analyse plus profonde par l'étude des différents milieux impactés. La dissémination est-elle uniforme partout dans l'environnement ? Quelles sont les modalités de propagation dans chaque compartiment ? Quelles sont les molécules médicamenteuses retrouvées ?

C. Milieux impactés

1. L'atmosphère

1.1 Contamination directe

La contamination directe de l'atmosphère par des rejets de médicaments concerne peu de molécules. On peut notamment citer la classe des anesthésiques volatils de type fluothane utilisés en milieu hospitalier ou encore des médicaments comme l'eucalyptol qui est éliminé par voie pulmonaire. Les hydrofluorolalcane (HFA) utilisés dans les aérosols inhalateurs comme gaz propulseur sont un autre exemple. En effet, ces derniers se transforment par oxydation en acide trifluoroacétique dans l'atmosphère. Ce produit de dégradation est toxique et persiste dans l'air, il est également susceptible d'intervenir dans les mécanismes de l'effet de serre, mais cette voie de formation est relativement faible. (53)

1.2 Contamination par incinération

L'incinération systématique des MNU est une obligation, son origine réglementaire se trouve aujourd'hui précisée dans l'article R 4211-27 du Code de la Santé Publique, issu du décret n° 2009-71 du 17 juin 2009 relatif à la collecte, et la destruction des MNU à usage humain. Ce devoir de destruction par incinération des MNU est d'ailleurs une obligation française, car la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ne précise pas le mode d'élimination des MNU. Ils sont donc systématiquement détruits par incinération à 850 °C avec une valorisation énergétique sous forme de chaleur et/ou d'électricité. Cependant, il est également important de considérer les éventuels produits formés dans un bilan environnemental. Les MNU ainsi que les déchets médicamenteux hospitaliers sont détruits dans des installations conformes aux normes environnementales les plus strictes avec un traitement des fumées. Les rejets devraient donc être a priori infimes, mais il n'existe aucune évaluation à ce jour sur la totalité des émissions. (17)

2. Les sols

Les sols peuvent être affectés par les médicaments de plusieurs façons. Les sols peuvent être contaminés par les aliments, par les déjections des animaux sous traitement qui tombent directement dans les prairies ou lors de l'irrigation ce qui affectera les végétaux. Une autre voie d'entrée est celle de l'épandage des surfaces agricoles par des fumiers et purins produits dans les étables ou encore par des boues des stations d'épuration. En effet, les boues sont utilisées en agriculture afin d'être répandues sur les sols pour y apporter les éléments nutritifs nécessaires aux cultures. Les boues servent également d'amendement des sols pour améliorer leurs propriétés physiques et chimiques. Malgré les risques sanitaires et environnementaux, cette pratique agricole reste encore utilisée aujourd'hui, mais elle est encadrée par la réglementation (53).

La présence de résidus de médicaments dans le sol a été mise en évidence dans plusieurs études. Un travail de recherche sur la gestion des risques liés à la pollution médicamenteuse relate la présence d'antibiotiques (*exemple : sulfaméthoxazole*), d'antiépileptiques (*carbamazépine*) et également des agents de contraste (*diatrizoate et l'iopamidol*) à des concentrations de plusieurs ppt ou ng/L dans le sol. Enfin, les décharges constituent également une autre voie de contamination possible des sols. Dans son rapport « *Médicaments et environnement* » publié en 2008, l'Académie Nationale de Pharmacie rapporte des faits de relargage de produits pharmaceutiques stockés dans une décharge au Danemark (*sulfonamides et barbituriques*). Les médicaments étaient issus des ménages et de l'industrie pharmaceutique, ils avaient été mis en décharge pendant près de 45 ans. Elle indique aussi que de fortes concentrations de plusieurs médicaments, de l'ordre de la ppm (10^{-6}), ont été retrouvées dans les eaux de ruissellement de la décharge. (53, 54)

3. Les eaux

La contamination des différents milieux aquatiques par les médicaments et leurs métabolites est continue. Elle leur confère un caractère de pseudo-persistance. Cette présence dans l'eau s'explique en partie par les propriétés physico-chimiques de ces différentes molécules notamment leur hydrosolubilité, leur stabilité et leur demi-vie. Malgré tout, les connaissances actuelles sur leurs processus de dégradation dans les eaux de surface sont, à ce jour, insuffisantes et même absentes pour les milieux côtiers et les estuaires. Les données sur le phénomène de rétention par adsorption sur les particules en suspension et les sédiments restent elles aussi encore très restreintes. (53)

3.1 Présence dans les eaux résiduaires

Les eaux résiduaires urbaines doivent être acheminées jusqu'aux stations d'épuration afin d'être traitées et dépolluées. Des émonctoires ne sont toujours pas raccordés à ce jour créant une contamination certaine des sols et de l'eau.

54. Antri-Bouzar, C. La gestion des risques liés à la pollution médicamenteuse. [Internet]. [Thèse de doctorat]. [Nice, France] : Université Côte d'Azur. École doctorale n°513 Droit Et Sciences Politiques Économiques et Gestion (DESPEG); 2 octobre 2018. [cité le 26 mai 2019]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01885506/document>

En outre, l'efficacité des stations d'épuration est relative, car elles n'ont pas été conçues pour éliminer toutes les molécules chimiques et pharmaceutiques présentes à l'état de traces dans les eaux. Les rendements d'élimination des stations d'épuration sont très variables selon les substances médicamenteuses et le traitement utilisé (biologique, chimique). Une partie des médicaments sera dégradée ou transformée en d'autres métabolites, d'autres se fixeront dans les boues ou passeront à travers les traitements et se retrouveront alors dans les cours d'eau et les rivières. En effet, de nombreuses publications ont mis en évidence la présence de diverses classes de médicaments (anticancéreux, antibiotiques, hormones, Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS), produits de contraste, etc.) dans les effluents des stations d'épuration. De plus des médicaments comme les antibiotiques peuvent altérer le bon fonctionnement des stations biologiques (boues activées, lagunages). (53, 55)

3.2 Présence dans les eaux de surface

Les résidus de médicaments qui n'ont pas été retenus ou éliminés via les stations d'épuration sont donc rejetés par les effluents dans les eaux de surface. Cependant, les concentrations sont plus faibles par l'effet de dilution ou par le mécanisme de photodégradation, même si ce dernier est différent d'une molécule à une autre. (53)

En Europe, A. Ternes a réalisé entre 1995 et 1996 une des premières études permettant de révéler cette contamination des eaux de surface en Allemagne. Elle montre que parmi les 32 substances pharmaceutiques recherchées, 20 ont pu être détectées à des concentrations de l'ordre du ng/L. Une seconde étude, réalisée aux États-Unis par l'institut d'études géologiques, a analysé 139 cours d'eau dans 30 États différents entre 1999 et 2000. Elle a mis en évidence que, sur un total de 50 médicaments recherchés, la majorité des cours d'eau était polluée par une trentaine de médicaments. (56, 57)

En France, le constat de contamination des eaux de surface par des résidus de médicaments a également été mis en évidence. Une étude mise en œuvre par M-J Capdeville a montré que certains médicaments comme les antibiotiques étaient plus fréquemment détectés dans les eaux de surface notamment ceux appartenant à la famille des fluoroquinolones (ciprofloxacine, ofloxacine), les macrolides (clarithromycine, érythromycine), les sulfonamides (sulfaméthoxazole et triméthoprime), mais également la classe thérapeutique des bêtabloquants (métoprolol et propranolol). (58)

-
55. Haguenoer Jean-Marie, « Les résidus de médicaments présentent-ils un risque pour la santé publique ? », Santé Publique, vol. 22(3), p. 325-342. [Internet] 2010 [cité 27 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.cairn.info/revue-sante-publique-2010-3-page-325.html>
 56. Ternes, T.A. Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. Water Res. 32, 3245-3260. [Internet] 1998 [cité 27 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0043135498000992>
 57. Kolpin, D. W., Furlong, E. T., Meyer, M. T., Thurman, E. M., Zaugg, S. D., Barber, L. B., et al., (2002). Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999-2000: a national reconnaissance. Environ. Sci. Technol. 36, 1202- 1211. [Internet] 2002 [cité 27 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11944670>
 58. Capdeville, M-J. Études des cycles biogéochimiques des contaminants organiques dits « émergents » dans les systèmes aquatiques. [Internet]. [Thèse de doctorat]. [Bordeaux, France]:

3.3 Présence dans les eaux souterraines

Les eaux souterraines ne sont pas en reste, les résidus de médicaments atteignent ces réserves en pénétrant dans les sols. Cette infiltration avec les eaux souterraines peut également avoir lieu via l'épandage des champs par les boues des stations d'épuration ou encore lors de l'écoulement des conduites d'eaux usées, lorsque celles-ci ne sont plus assez étanches.

À titre d'exemple, une étude réalisée en Allemagne en 2000 sur 105 échantillons d'eaux souterraines, a mis en évidence la présence de plusieurs classes médicamenteuses dans 39 d'entre eux, dont des antibiotiques (sulfadiazine, sulfadimidine, roxithromycine), des bêtabloquants (métoprolol, isoprolol et sotalol), des analgésiques (phénazone, propyphénazone), de la carbamazépine, du diclofénac, mais aussi des produits de contraste iodés (iopamidol, acide amidotrizique). Les résidus de médicaments retrouvés varient dans des concentrations allant de 10 à 100 ng/L, mais dans certains cas ils pouvaient aller jusqu'à plusieurs centaines de ng/L, notamment pour le diclofénac, la carbamazépine, le sulfaméthoxazole et les produits de contraste. (59)

Dans la littérature, les scientifiques ont publié de nombreuses données sur la présence de résidus dans les différents milieux de l'environnement confirmant son omniprésence. Ces résultats suscitent de nombreuses interrogations sur les risques pour l'Homme et l'environnement. Présentent-ils une réelle menace ?

D. L'évaluation des risques

Dans cette partie, nous débuterons par l'évaluation des risques pour l'environnement. L'argumentaire s'appuiera sur plusieurs exemples de classes thérapeutiques retrouvées et sera accompagné d'études scientifiques. Par la suite, il sera présenté un état des connaissances actuelles des risques pour l'Homme.

Les risques pour l'Homme et l'environnement sont difficiles à évaluer pour plusieurs raisons, en particulier il existe un nombre élevé de molécules médicamenteuses et de dérivés ayant des comportements très variés. De plus, il est extrêmement compliqué de reproduire cette biodiversité naturelle et les multiples interdépendances qui coexistent au sein des écosystèmes à l'échelle du laboratoire. Enfin, à cette complexité s'ajoute le manque de données sur les effets à des doses environnementales et à long terme, sans aborder les effets cocktails ou les produits sans relation dose/effet, c'est-à-dire des produits présentant des relations non monotones.

Université Bordeaux I. École doctorale des sciences chimiques; 2011. [cité le 27 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2011BOR14304>

59. F. Sacher, F. T. Lange, H. J. Brauch, I. Blankenhorn. Pharmaceuticals in groundwaters analytical methods and results of a monitoring program in Baden-Württemberg, Germany. Journal of Chromatography A. ; 938(1-2) : 199–210. [Internet] 14 décembre 2001 [cité 27 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021967301012663?via%3Dihub>

1. Pour l'écosystème terrestre et aquatique

La pollution médicamenteuse est omniprésente et les études mettent en exergue une multitude de classes médicamenteuses dans l'environnement terrestre et aquatique ce qui complique grandement l'évaluation des impacts. Néanmoins, de nombreux scientifiques dénoncent aujourd'hui les effets néfastes des médicaments sur l'environnement. Pour illustrer notre propos de manière concrète, prenons l'exemple de quelques classes thérapeutiques retrouvées.

1.1 Les anticancéreux

La présence de cette classe dans les effluents des stations d'épuration hospitalières et urbaines est irrégulière, mais elle constitue un risque pour les animaux et pour l'Homme. En effet, ils ont des propriétés cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction (CMR). Certains d'entre eux appartiennent à la famille des alkylants et peuvent donc agir sur de nombreux types de récepteurs et organismes. Ces médicaments sont très persistants dans l'environnement et très peu biodégradables. De plus, les propriétés génotoxiques des anti-néoplasiques peuvent modifier les composants biologiques de l'environnement. Une étude ayant analysé les eaux usées des hôpitaux a démontré que les échantillons retrouvés conservaient leur génotoxicité, mais ne présentaient pas de caractère cytotoxique. (53, 60)

1.2 Les antibiotiques

La présence dans l'environnement de la classe des antibiotiques est à mettre en relation avec leur usage intensif en médecine humaine et vétérinaire. En France, l'utilisation des antibiotiques est supérieure de près de 50 % à la moyenne des pays de l'OCDE. Ces résidus d'antibiotiques présentent un risque environnemental important, car un grand nombre de ces molécules peut être éliminé de l'organisme sous une forme inchangée et conserver leur activité, d'autres ont la capacité de se concentrer à travers les chaînes environnementales. Ils peuvent potentiellement agir sur les biomasses bactériennes, déréguler les cycles épurateurs naturels ou artificiels et créer des dysfonctionnements dans les systèmes d'assainissement. (53, 61)

De plus, le phénomène d'antibiorésistance soulève un second problème qu'il est important de prendre en considération. En effet, l'usage démesuré dans les élevages modifie la flore intestinale des animaux au profit de bactéries antibiorésistantes. Pour l'illustrer, on peut citer l'exemple d'une étude américaine qui a analysé des bactéries *E.Coli* provenant des déjections de poulets traités par la tétracycline. Les résultats ont révélé que pour 31 % des poulets, la totalité des *E.Coli* retrouvés était résistante à la tétracycline.

60. Giuliani F, Koler T, Wügler FE, Widmer RM. Detection of genotoxic activity in native hospital waste by the umuC test, Mut Res, 368, 49–57 [Internet] 1996 [cité 27 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8637510>

61. VIDAL. Santé en France : l'OCDE dresse un état des lieux contrasté. [Internet]. 16 novembre 2017. [cité 27 mai 2019]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/actualites/22408/sante_en_france_l_ocde_dresse_un_etat_des_lieux_contraste/

Des échanges de gènes de résistance peuvent également avoir lieu entre les bactéries des fermes piscicoles et celles qui sont présentes sur terre, y compris avec les bactéries pathogènes humaines et animales. Dans la littérature, des effets hépatotoxiques et immunosuppresseurs ont été également rapportés sur les poissons. (53, 62)

1.3 Les hormones et composés apparentés

Les médicaments hormonaux stéroïdiens ont des activités biologiques à très faibles doses. Lorsqu'ils sont présents dans l'environnement, ils peuvent perturber la reproduction et le développement des invertébrés à des concentrations de l'ordre du nanogramme par litre. De nombreuses études ont mis en évidence que les poissons exposés aux oestrogènes peuvent subir une baisse de la production des gamètes et de la fertilité, allant jusqu'au phénomène de féminisation. On peut citer l'exemple significatif de la rivière du bassin de la Loire situé en aval d'un site de fabrication de médicament qui présente une féminisation de différentes espèces de poissons non présentes en amont du rejet. (52, 53)

1.4 Les AINS

Pour illustrer la présence de cette classe de médicaments dans l'environnement et se rendre compte de son impact sur la chaîne alimentaire terrestre, on peut citer l'exemple du déclin des vautours à col blanc du Pakistan et de deux autres espèces. En effet, le diclofénac qui était utilisé comme antalgique par les éleveurs a fait indirectement des ravages parmi les vautours. L'ingestion répétée de carcasses d'animaux, contaminés par des résidus de diclofénac, a provoqué chez eux une insuffisance rénale entraînant leur mort. À noter que la concentration couramment observée dans les eaux résiduaires de diclofénac est du même ordre de grandeur que la concentration la plus faible pour laquelle on observe des effets de toxicité chez le poisson. (53)

2. Pour l'Homme

Le risque humain lié à l'absorption éventuelle de petites doses de résidus de médicaments pendant une vie entière est totalement inconnu. Aujourd'hui, cet hypothétique risque sanitaire reste encore insuffisamment documenté malgré la présence avérée dans les eaux destinées à la consommation humaine ou dans les produits alimentaires.

62. Moubareck C, Bourgeois N, Doucet-Populaire F. L'utilisation des antibiotiques en pratique vétérinaire et ses risques pour la santé humaine, Environnement, Risques & Santé, vol 2, numéro 2, (pp. 97-104). [Internet] mars 2003 [cité 27 mai 2019]. Disponible sur le site : https://www.jle.com/fr/revues/ers/e-docs/lutilisation_des_antibiotiques_en_pratique_veterinaire_et_ses_risques_pour_la_sante_humaine_260893/article.phtml

2.1 Risques liés à la consommation de l'eau potable

L'exposition à ces résidus médicamenteux par les eaux destinées à la consommation humaine dépend de l'efficacité de leur traitement de potabilisation, mais aussi de la qualité des ressources utilisées. Dans son second rapport « Médicaments et environnement » publié en mars 2019, l'Académie Nationale de Pharmacie indique que différents travaux ont mis en évidence la présence de résidus médicamenteux dans les eaux destinées à la consommation humaine à des concentrations inférieures à 50 ng/L. En France, une seule campagne d'envergure nationale a étudié les résidus médicamenteux dans les eaux de consommation humaine. Elle a été réalisée par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) en 2010.

Les résultats montrent que, sur un total de 280 échantillons (2/3 d'eaux souterraines et 1/3 d'eaux superficielles), 75% ne comportaient aucune molécule quantifiable. Parmi les 25% d'échantillons positifs, les analyses mettent en évidence l'existence d'une à quatre molécules. L'époxy carbamazépine, la carbamazépine, l'oxazépam et l'hydroxybuprofène sont celles les plus souvent détectées (hors caféine).

Cette contamination est d'autant plus préoccupante qu'elle concerne aussi les eaux embouteillées correspondants aux « *eaux de source* » ou aux « *eaux minérales naturelles* ». L'Académie Nationale de Pharmacie relate deux publications françaises mettant en exergue cette pollution. La première étude a été réalisée en 2017 par le laboratoire national de métrologie et d'essais et le laboratoire d'hydrologie de l'Anses. Sur un total de 167 échantillons étudiés, 20 résidus de médicaments appartenant à dix classes thérapeutiques différentes ont été détectés. La deuxième étude a analysé 40 échantillons d'eaux conditionnées, collectées après embouteillage en France continentale et Outre-mer. Les travaux réalisés ont mis en évidence la présence de 172 résidus de médicaments ou métabolites couvrant 12 classes thérapeutiques. (63)

D'après les connaissances actuelles, le risque humain associé à la présence de médicaments dans l'eau semble relativement faible. En effet, en absorbant quotidiennement 2 L d'eau « *contaminée* » du robinet par jour pendant toute une vie, la dose cumulée dans l'organisme ne dépasse pas une prise thérapeutique à l'exclusion de 5 principes actifs : clenbutérol, le cyclophosphamide, le salbutamol, le 17 α -éthynylestradiol et la terbutaline. (53)

Cependant, de nombreuses incertitudes persistent parmi la communauté scientifique quant à la minimisation de ce risque humain et cela pour plusieurs raisons. Tout d'abord, les études de toxicité sont limitées à la toxicité aiguë, elles ne prennent pas en compte les risques de l'exposition chronique et les risques sur le long terme. De plus, l'évaluation n'inclut pas l'exposition des personnes plus vulnérables telles que les personnes âgées, les femmes enceintes, les personnes immunodéprimées etc., elle se cantonne aux personnes en bonne santé.

63. Académie Nationale de Pharmacie. Médicaments et environnement, Rapport de l'Académie Nationale de Pharmacie, mars 2019 : 59 p. [Internet]. [cité 27 mai 2019]. Disponible sur : https://www.acadpharm.org/avis_propositions/rapports.php

Enfin, elle se réduit également à l'étude des effets propres à une seule substance et n'envisage pas l'effet de mélanges complexes de médicaments (cocktail) qui peuvent être potentiellement additifs, synergiques ou encore antagonistes. Pour Levi (2006), l'évaluation des risques doit se concentrer sur leurs effets toxiques ou allergisants lorsqu'ils se présentent à l'état de traces associé à d'autres polluants dans les eaux d'égout et les eaux superficielles et sur l'assurance qu'ils ne se retrouvent pas dans l'eau potable. (53)

2.2 Les risques liés à la consommation des produits alimentaires

Les médicaments peuvent altérer la qualité de l'eau destinée à la consommation humaine, mais aussi celle des produits alimentaires. En effet, la viande, les poissons et les coquillages destinés à la consommation humaine sont susceptibles d'être contaminés par des résidus médicamenteux et notamment par les antibiotiques. En 1998, une étude a voulu analyser 200 échantillons de viandes achetés dans trois supermarchés différents sur la période de juin à septembre. Les résultats ont mis en évidence la présence de bactéries bactériorésistantes à hauteur de 59 % pour la tétracycline et à 35 % pour l'ampicilline. (64)

Dans ce cas précis, le risque pour l'Homme est donc l'ingestion de denrées alimentaires contaminées pouvant perturber l'équilibre de la flore intestinale normale avec pour conséquences une augmentation de la sensibilité aux infections bactériennes, mais également un risque d'allergie ou de toxicité. À titre d'exemple, on peut citer l'affaire ayant eu lieu aux États-Unis en 1983. Lors de cet épisode, 18 personnes ont été intoxiquées par de la viande bovine provenant du même élevage. L'enquête a révélé que cette viande était contaminée par des salmonelles résistantes à la tétracycline. (65)

Un autre exemple est celui des dérivés hormonaux. En effet, comme on a pu le voir précédemment, les oestrogènes agissent sur la faune sauvage notamment sur les poissons, mais ils peuvent également affecter le développement des organes féminins, la lactation ou avoir un rôle dans l'apparition d'une endométriose. L'estimation la plus pessimiste d'absorption quotidienne d'estradiol à partir de l'environnement est très en dessous des valeurs endogènes. Cependant, l'Homme est exposé à de multiples perturbateurs endocriniens au quotidien et l'effet cocktail avec de possibles effets synergiques n'a pas été pris en compte dans ce calcul lors de cette étude. (53)

De même, la réflexion doit intégrer la notion d'effet non monotone, et non pas de relation dose effet ou relation monotone. En effet, l'action des perturbateurs endocriniens répond suivant une relation non monotone, parfois même sans dose seuil connue.

-
64. Schroeder C, White D et al. Isolation of antimicrobial-resistant *Escherichia coli* from retail meats purchased in Greater Washington, DC, USA, *International Journal of Food Microbiology*, Vol. 85, Issues 1–2, 15 August 2003. P. 199. [Internet]. [cité 27 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12810283>
 65. Holmberg SD, Osterholm MT, Senger KA, Cohen ML. Drug-resistant *Salmonella* from animals fed antimicrobials. *New England Journal of Medicine*. 6 sept 1984 ;311(10):617-22. [Internet]. [cité 27 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6382001>

Les expositions de l'Homme ont été évaluées à partir des eaux à destination de la consommation humaine, mais nous ignorons quelle est la quantité de résidus médicamenteux que l'on absorbe à travers l'alimentation. Il n'existe pas de bilan regroupant l'ensemble des apports de résidus de médicaments à l'Homme ce qui fait obstacle à l'évaluation des risques réels pour la population humaine. (53)

En conclusion, malgré quelques études portant sur certaines molécules médicamenteuses, les risques induits par les résidus médicamenteux sur la santé humaine sont actuellement encore méconnus et insuffisamment explorés. À l'heure actuelle, il n'existe aucune étude scientifique affirmant l'apparition d'effets indésirables provoqués par la consommation de denrées alimentaires, ou d'eau destinée à la consommation humaine contaminée. Les évaluations des risques sont donc lacunaires et ne sont pas capables de déterminer l'impact engendré sur le long terme. En dépit du manque de preuves de toxicité et suivant le principe de précaution, il n'est pas acceptable de réfuter la présence des risques que peuvent engendrer ces résidus de médicaments sur la santé. Cela est d'autant plus vrai pour certains groupes de personnes fragiles, notamment les personnes âgées, les enfants, les personnes immunodéprimées ou les femmes enceintes.

Dans cette partie de notre exposé, nous nous sommes intéressés aux MNU en tant que substance polluante avec les risques potentiels et avérés qu'ils comportent pour l'Homme et l'écosystème qui l'entoure. Outre les enjeux sanitaires et de protection de l'environnement, les MNU constituent aussi un véritable gaspillage financier aux conséquences économiques nombreuses.

V. Les conséquences économiques

Cette partie va traiter de plusieurs points qui concernent l'ensemble des coûts liés à la présence des MNU. Tout d'abord, nous allons chercher à estimer le coût des MNU pour la sécurité sociale et la société, ensuite nous analyserons les différents coûts permettant leurs éliminations par Cyclamed. Enfin, nous étudierons le coût des MNU pour l'industriel.

A. Coût pour la société

En France, la santé constitue un bien collectif, car sa prise en charge est communautaire. La santé n'a pas de prix, mais elle a un coût, la Consommation de Soins et Bien Médicaux (CSBM) est évaluée en France à 199,3 milliards d'euros en 2017, soit 2 977 € par habitant. La sécurité sociale finance largement les dépenses de santé à hauteur de 77,8 % de la CSBM, et les organismes complémentaires prennent en charge les 13,2 % restants. Aujourd'hui, la maîtrise des dépenses de santé est plus que jamais devenue une question primordiale pour les pouvoirs publics et le gaspillage que représentent les médicaments non utilisés pèse lourd dans la facture finale. (10)

Pour illustrer notre propos, on trouve plusieurs études qui ont souhaité chiffrer le coût de ce gaspillage financier. La première d'entre elles a été publiée en 2001 dans la Revue Épidémiologique de Santé Publique, mais elle s'est déroulée en 1998. Pendant trois périodes d'une semaine, une collecte aléatoire a été réalisée auprès de 1/5^{ème} des pharmacies du Puy-de-Dôme. Au total, 10 254 MNU ont été collectés, soit 717 kg. Le prix estimé était de 405 845 FF (base prix public TTC) et 90,4 % d'entre eux étaient remboursables par la sécurité sociale. (66)

Par ailleurs, on retrouve dans la littérature deux officines qui se sont également intéressées au montant total des retours de MNU rapportés par leurs patients. Une officine de la région Centre a analysé le retour des MNU à partir d'un échantillon de 150 personnes sur une période de 6 mois (de novembre 2003 à avril 2004). Sur un ensemble de 2 703 médicaments rapportés, un sur quatre était intact, non entamé. Le coût total de ces MNU était estimé à 17 569 € calculé sur la base du prix de vente public. (67)

La seconde étude est similaire, elle a été réalisée dans une officine de la Vienne durant 5 mois. À la fin de l'enquête, 136 retours de MNU avaient été effectués, soit 2 051 boîtes de médicaments. 963 boîtes de médicaments étaient non périmées dont 822 n'étaient même pas entamées, soit 40 % de la totalité. Le coût total estimé des 2 051 boîtes de médicaments rapportés était de 12 852 €. (16)

66. Marchiset-Ferlay N, Gerbaud L, Sauvart M-P, Jaffaux P, Manhes G, Leblanc N et al. Description des Médicaments Non Utilisés (MNU) dans les pharmacies du Puy de Dôme. Revue Épidémiologique de Santé publique, 2001, N° 49, p. 551-558. [Internet]. [cité 27 mai 2019]. Disponible sur : <http://www.bdsp.ehesp.fr/Base/237332/>

67. Hogreul M-C. Étude descriptive des médicaments non utilisés collectés dans une officine française de la région centre, octobre 2007 [Internet]. [cité 27 mai 2019]. Disponible sur : https://serval.unil.ch/resource/serval:BIB_B9716B213A38.P001/REF

Plus récemment, une autre étude s'est intéressée au retour des MNU dans 8 pharmacies dans la région de Rennes. L'étude s'est déroulée en 2014 sur une période de 1 an. À la fin de l'étude, sur 6 040 boîtes rapportées : 51 % d'entre elles étaient ouvertes et 49 % étaient fermées. Parmi ces dernières, 55 % n'avaient pas atteint la date de péremption et, de ce fait, étaient encore possiblement réutilisables. Une grande partie de ces médicaments étaient du Zaldiar® (tramadol/paracétamol) et du Dafalgan® (paracétamol). Au total, le coût estimé des médicaments rapportés était de 29 291,31 €. (68)

Cependant, plusieurs observations peuvent être émises concernant ces études. Tout d'abord, les résultats ont été obtenus sur un petit nombre de pharmacies, il aurait été intéressant d'élargir l'échantillonnage. De plus, les études se concentrent uniquement sur les patients rapportant leurs MNU à la pharmacie et ne tiennent pas compte des personnes qui ne le font pas. Enfin, le montant calculé ne tient pas compte des fluctuations de prix existants d'une pharmacie à une autre pour les médicaments non remboursés pas la sécurité sociale.

L'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) estime elle que ce gaspillage atteindrait 7 milliards d'euros chaque année. Par ailleurs, ces études portent uniquement sur le gaspillage des particuliers. Dans les établissements hospitaliers, ce gâchis représenterait entre 0,5 % et 2 % du budget annuel des pharmacies hospitalières, soit 50 millions d'euros par an. (69, 70)

Deux autres études se sont intéressées au coût précis à l'unité de prise pour chaque spécialité, des MNU découlant du traitement de patients résidants dans des Établissements Hébergeant des Personnes Âgées Dépendantes (EHPAD). L'objectif de ces deux études était d'évaluer le véritable coût des traitements et le gaspillage potentiellement évitable par une adaptation des conditionnements industriels et/ou des pratiques médicales et pharmaceutiques. La première étude a été réalisée auprès de 2 297 résidents d'EHPAD sans PUI, approvisionnés par 34 officines durant 4 mois, du 1^{er} janvier au 1^{er} avril 2006. Cette étude a mesuré le coût des MNU dits « *de préparation* » résultant de l'écart entre les quantités du traitement réellement prescrites et celles du conditionnement effectivement facturées. Ils sont partis du constat que les quantités délivrées sont souvent plus importantes que les quantités prescrites. Sur la période de l'étude, 85 549 boîtes de médicaments ont été délivrées (représentant 2 269 spécialités). Parmi celles-ci, 62 008 boîtes (représentant 1 414 spécialités) ont donné lieu à de la Préparation des Doses à Administrer (PDA). Les résultats ont montré que les MNU représentent une valeur de 75 408,68 € au stade de la PDA soit 10,27 % du coût des boîtes délivrées et 11,45 % du coût des traitements prescrits. (4)

68. Guéna M. Évaluation du gaspillage des médicaments en pharmacie d'officine et ouverture sur la recherche de solutions. Thèse officinale : Rennes 1.

69. Association Santé Environnement France. Dossier de presse, opération : rapportez vos médicaments non utilisés à votre pharmacie. [Internet]. 02/11/2017 [cité 27 mai 2019]. Disponible sur : <http://www.asef-asso.fr/actualite/operation-rapportez-vos-medicaments-non-utilises-a-votre-pharmacie/>

70. Les Généralistes-CSMF (Wozniak L). Si la vente de médicaments à l'unité résume le projet des candidats, il y a du souci à se faire. [Internet]. 02/04/2017 [cité 27 mai 2019]. Disponible sur : <https://lesgeneralistes-csmf.fr/2017/04/07/vente-de-medicaments-a-lunite-resume-projet-candidats-y-a-souci-a-se-faire/>

À partir de cette étude pilote, une autre étude de plus grande envergure a été réalisée. Elle a cette fois été conduite auprès de 5 205 patients résidant dans 100 EHPAD approvisionnés par 62 officines réparties dans toute la France sur une période de 1 an (de juillet 2006 à juin 2007). De la même manière, ils ont mesuré l'écart entre les quantités exactement prescrites et celles effectivement facturées.

Cette seconde étude a porté sur 452 135 boîtes de médicaments, soit 2 524 spécialités représentées. Le coût moyen d'excédent mesuré est évalué au minimum à 0,288 euro par résident et par jour. Par extrapolation, le montant de ces MNU est au minimum de 60 409 310 € par an en tenant compte des 574 670 résidents français en EHPAD (chiffre de 2007). Il représente en valeur 10,52 % du coût des boîtes facturées et 11,76 % du coût des traitements prescrits. Dès lors, la dispensation à l'unité apparaît comme une piste de choix afin de pallier à ce gaspillage.

De plus, dans ces deux études, le coût des MNU dits « *d'administration* » résultant des quantités prescrites, mais non consommées par le patient n'a pas été pris en compte (Modification de traitement, inobservance, refus de traitement ou encore décès). (71)

En résumé, les MNU représentent un véritable surcoût pour la sécurité sociale, car le problème concerne essentiellement les médicaments soumis à prescription, qui représentent la plus grande partie des médicaments délivrés en ville (87%). Par ailleurs, il faut ajouter à ce gaspillage, l'impact économique de la iatrogénie et des autres accidents en lien avec les MNU. Dans la littérature, on ne retrouve pas d'étude économique permettant de l'évaluer. Pour autant, la iatrogénie médicamenteuse chez les personnes âgées de plus de 80 ans représente 20% des hospitalisations et un surcoût important pour les dépenses de santé. L'estimation du coût de la iatrogénie médicamenteuse **en France** est de l'ordre de 2 à 3 Md € par an, mais il n'est bien sûr pas entièrement imputable aux MNU. En plus d'altérer l'état de santé des personnes, les MNU génèrent donc un surcoût lié à des hospitalisations ainsi qu'un gaspillage financier important. Il convient donc de les maîtriser et de mener à bien leur élimination. (11, 72)

-
71. Mergelin F, Lhoste F. Structure et coût des médicaments non utilisés au sein d'établissements pour personnes âgées (étude SCMNU1) Apport médico-économique d'un système d'information dédié au suivi des traitements à l'unité de prise en pharmacie de ville. Santé Décision Manag [Internet]. 30 mars 2008 [cité 27 mai 2019] ;11(1-2) :107-37. Disponible sur : <http://sdm.revuesonline.com/article.jsp?articleId=11198>
72. Le moniteur des pharmacies.fr. La PDA en ambulatoire démarre lentement. Mars 2016. [Internet]. [cité 27 mai 2019]. Disponible sur : <http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/images/depot/phm/eclairage-155.pdf>

B. Coût de l'élimination

L'association Cyclamed prend en charge l'ensemble des coûts liés à l'élimination des MNU des particuliers. Le tableau I, dont les données sont extraites du compte de résultat pour l'exercice de l'année 2017, regroupe l'ensemble des coûts liés à l'élimination des MNU.

COÛTS ÉLIMINATION		
	Année 2016	Année 2017
Grossistes-Répartiteurs	1 578 768 €	1 618 470 €
Location bennes	354 332 €	358 915 €
Transport déchets	1 630 041 €	1 594 960 €
Incinération	1 815 883 €	1 756 346 €
Gants antipiquûre	6 638 €	-
SOUS-TOTAL	5 385 662 €	5 328 691 €
Achats (cartons)	2 869 169 €	2 705 993 €
TOTAL	8 254 831€	8 034 684 €

Tableau I: Coûts liés à l'élimination des MNU (inspiré de réf 11)

1. Coût lié aux Grossistes-Répartiteurs

Sur le terrain, l'élimination des MNU commence par la collecte qui est assurée par les pharmaciens d'officine et par les grossistes-répartiteurs. Si elle est une obligation légale pour les pharmaciens, ce n'est pas le cas pour les grossistes-répartiteurs. Ils interviennent dans le cadre d'un protocole d'accord datant du 15 décembre 2008, conclu entre Cyclamed et la Chambre Syndicale de la Répartition Pharmaceutique (CSRP). (17)

Les grossistes perçoivent une rémunération pour leur travail de reprise des MNU non pas des médicaments qu'ils vendent, mais de l'ensemble des MNU issus des ventes directes pour un montant de 1 618 470 € en 2017. Les indemnités payées aux grossistes-répartiteurs ont fortement augmenté en 2015, car la Chambre Syndicale de la Répartition Pharmaceutique (CSRP) souhaitait mettre fin à l'accord en raison du risque d'insécurité qui pesait sur les chauffeurs-livreurs par la présence de DASRI dans les conteneurs en carton, malgré l'existence du dispositif DASTRI qui existe depuis fin 2012. Les conteneurs en carton ont été renforcés en 2015 et il est maintenant clairement mentionné sur le carton qu'aucun DASRI ne doit y être déposé, même en collecteur. (11, 17)

2. Coût lié au transport et à la location

Pour acheminer les MNU depuis les sites de répartition pharmaceutique jusqu'aux unités de valorisation des déchets, Cyclamed a recours à des sociétés privées spécialisées dans le transport et la location de bennes. Ces prestations ont donc également un coût. En 2017, les coûts liés à la location des bennes étaient de 358 915 €, à cela il faut ajouter ceux du transport des déchets 1 594 959 €. (11, 17)

3. Coût lié à la valorisation

Pour éliminer les milliers de tonnes de MNU récupérés chaque année, le système d'élimination retenu est l'incinération au même titre que les ordures ménagères. La valorisation énergétique est une conséquence de ce mode d'élimination. Pour ce faire, Cyclamed a établi des partenariats avec 52 incinérateurs répartis à travers la France. Ils ont été sélectionnés en fonction de leur proximité avec les sites de répartition, de la récupération énergétique de leur installation et de leurs conformités aux normes environnementales. Pour ce traitement, Cyclamed demande le même prix que celui accordé aux ordures ménagères, car les MNU collectés sont issus uniquement des ménages et ne sont pas assimilés à des déchets dangereux. De plus, ce prix est revu chaque année par les propriétaires de ces unités de valorisation énergétique en fonction des investissements successifs de mise aux normes, de l'agrandissement de la structure ou d'un renforcement de la capacité des fours. En 2017, le coût lié à l'incinération des MNU est de 1 756 346 €. (11, 17)

Au total la facture de l'élimination des MNU et des emballages associés s'élève à 5 328 691 € pour l'exercice 2017. Le coût d'élimination d'une tonne de déchets (incinération + location + transport) est de 245 €, dont 116 € pour l'incinération. L'élimination représente 53,5 % des charges de l'entreprise, mais n'inclut pas l'achat des conteneurs en carton dont la facture est de 2 705 993 € en 2017, soit 27 % des charges totales. La valorisation des MNU permet de produire de l'énergie, et ainsi d'éclairer et chauffer 7 000 logements par an. Les MNU proprement éliminés vont aussi aider à diminuer les dépenses associées à la dépollution de l'eau.

Cependant, la valorisation énergétique des MNU et les économies potentiellement réalisées sur le traitement de l'eau sont loin de compenser le surcoût économique global que représentent les MNU (surcoût pour la sécurité sociale et la société, surcoût lié aux hospitalisations consécutives à l'utilisation de MNU, surcoût lié à la gestion des déchets, surcoût de la gestion des pollutions). Après ce constat, il apparaît intéressant de voir comment les industriels, en tant que fabricants, interviennent financièrement dans la balance des coûts et de comprendre sur quels critères repose l'élaboration de leurs contributions. (11)

C. Coût pour l'industriel

Les laboratoires pharmaceutiques financent entièrement la prise en charge des MNU par l'intermédiaire de leurs cotisations, directement versées à Cyclamed, calculées en fonction du nombre de boîtes mises sur le marché français par le laboratoire et vendues à l'officine. Les produits sans AMM et les ventes à l'hôpital ne rentrent pas dans le calcul de cette cotisation. Dans son rapport d'activité de 2017, l'association comptabilisait 191 laboratoires pharmaceutiques parmi ses adhérents et le coefficient appliqué était de 0,0031 € HT par boîte de médicament. La nouvelle cotisation retenue pour l'année 2019 est de 0,0032 € HT par boîte. (11, 73)

73. Cyclamed. Votre adhésion à Cyclamed. [Internet]. 2018 [cité 27 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.cyclamed.org/partenaire/votre-adhesion-a-cyclamed/>

Le niveau global du barème des contributions est fixé en fonction des dépenses de l'association Cyclamed et résulte donc du montant total des charges d'exploitations. Son évolution est à la hausse comme le souligne la Cour des Comptes dans son rapport pour la période 2005 à 2014. Cependant cette augmentation est principalement le résultat du nombre croissant de contributeurs et à l'encaissement de rappels des cotisations, plus que le résultat des hausses récurrentes du montant de la cotisation par boîte de médicament, que l'association s'efforce de contenir en maîtrisant ses charges.

Il n'existe pas d'audit externe permettant de vérifier le nombre de boîtes de médicaments mises sur le marché par les laboratoires. Cependant par ce mode de contribution, l'association Cyclamed peut réaliser facilement le contrôle des laboratoires contributeurs en comparant sa liste d'adhérents avec celle de l'association du Groupement pour l'Élaboration et la Réalisation de Statistiques (GERS) qui recueillent quotidiennement les données de ventes de tous les acteurs de l'industrie pharmaceutique, par point de vente et par présentation produit. Lorsqu'un écart entre les deux listes d'adhésion est constaté, Cyclamed est en droit de contacter le laboratoire concerné afin de réclamer sa cotisation et de lui rappeler son obligation légale. Ces mesures sont la plupart du temps suffisamment dissuasives, mais en cas de non-réponse à plusieurs courriers de relance, l'association peut demander le soutien du ministère en charge de l'environnement (depuis 2017 le ministère de la Transition écologique et solidaire). (17)

L'ensemble des contributions versées par les laboratoires au titre des MNU et de la part des emballages de MNU effectivement collectés par les pharmaciens s'élève à un montant de 9 911 207 € pour l'exercice de 2017. Le taux d'emballages associés aux MNU par rapport au gisement mis sur le marché est de 8,05 %. (11)

Le financement est réparti de la manière suivante :

- Contribution la plus élevée : 1 850 000 €
- Nombre d'entreprises donnant une contribution > 100 000 € : 19
- Moyenne des contributions : 5 800 €
- Médiane des contributions : 9 300 €
- Contribution la plus faible : 5,97 €
- Nombre d'entreprises donnant une contribution < 10 000 € : 100

Ce budget permet de gérer l'ensemble des coûts liés au fonctionnement du dispositif de reprise des déchets issus du médicament. La majorité du budget, soit 83 %, est pour la récupération et la valorisation incluant l'achat des conteneurs en carton par Cyclamed, les coûts liés à leur diffusion dans les pharmacies, la collecte par les grossistes répartiteurs, leur stockage dans les bennes sur le site de répartition puis le transport des bennes depuis les grossistes répartiteurs jusqu'aux unités de revalorisation et enfin leur élimination par incinération. Le reste du budget alloué sert à hauteur de 10 % pour la communication, 4,7 % pour les salaires, 2 % en R&D et 0,3 % en campagne nationale ministérielle/autorités. (74)

74. Product Stewardship Institute. Global best practices for drug take-back programs. [Internet]. 7 juin 2018 [cité 27 mai 2019]. Disponible sur : <https://fr.slideshare.net/Cyclamed/2018-6-7globaldrugtakeback>

Par ailleurs, une autre cotisation est appelée par l'entreprise Adelphe/Citeo pour l'autre part des emballages vides de médicament dirigés vers la collecte sélective. Elle organise pour le secteur du médicament la fin de vie des emballages vides de médicaments (conditionnements primaires, secondaires et notices) avec la collecte, le tri et leur recyclage depuis 2005. Les laboratoires pharmaceutiques versent également des cotisations à cette société pour la récupération et la valorisation des emballages vides qu'ils génèrent. Un contrat tripartite a été signé entre Adelphe/Citeo, Cyclamed et le syndicat LEEM afin d'assurer les échanges d'informations. Il permet de tenir compte des emballages collectés par le dispositif Cyclamed et ainsi de réduire leur cotisation auprès de l'entreprise Adelphe/Citeo. Le montant des cotisations versées par les laboratoires est fonction des quantités et des types d'emballages mis sur le marché. Les entreprises pharmaceutiques déclarent elles-mêmes les quantités auprès d'Adelphe/Citeo selon deux types d'organisations différentes, soit la déclaration par Unité de Vente Consommateur (UVC) concerne tous les clients, soit la déclaration sectorielle pour les entreprises qui mettent sur le marché moins de 500 000 UVC par an.

- Pour la déclaration par UVC, le mode de calcul est le suivant :

Contribution Totale UVC= (Contribution au poids par matériau + Contribution UVC) x Éco-modulation.

- Exemple d'un flacon en verre avec bouchon de sécurité (Figure 7) :



Figure 7: Déclaration par UVC, exemple d'un flacon en verre (76)

- Exemple d'une boîte de comprimés (Figure 8) :



Figure 8: Déclaration par UVC, exemple d'une boîte de comprimés (76)

- Pour la déclaration sectorielle, le mode de calcul est le suivant :

Contribution pour une famille de produit = (Nombre d'Unités Consommateur x Tarif par UC de la famille de produit)

La famille concernée, pour notre secteur, est celle des produits pharmaceutiques et d'optique dont le tarif est de 0,0285€ pour 2019. L'unité consommateur correspond à la plus petite unité emballée que le consommateur peut acquérir. De plus, la société Adelphe/Citeo a mis en place un système de contrôle par l'intermédiaire d'un document, établi par un commissaire aux comptes ou un expert-comptable, pour s'assurer que les déclarations faites par les entreprises pharmaceutiques soient correctes. (75, 76, 77)

Dans cette partie, il s'agissait tout d'abord de définir les médicaments non utilisés et de mieux en comprendre l'existence. Par la suite, nous avons pu voir que la situation française n'était pas isolée puisque cette problématique touche également de nombreux pays de l'OCDE, ce qui en fait une préoccupation à l'échelle mondiale. Enfin, l'accent a été mis sur les répercussions sanitaires, environnementales et économiques de manière à bien comprendre l'intégralité des enjeux inhérents à la problématique des MNU qui concerne autant les médicaments soumis à prescription que ceux disponibles en libres accès. Le principal objectif poursuivi était de démontrer pourquoi les MNU doivent être limités en insistant sur leur dangerosité pour la société et l'environnement et le surcoût financier global qu'ils représentent de manière plus sous-jacente.

Jusqu'ici, nous avons cherché à démontrer « pourquoi », il était capital de mettre en place une gestion des MNU. Il est désormais temps de voir quelles sont les responsabilités de chaque acteur du médicament dans la limitation des MNU. L'exposé qui va suivre se focalisera plus particulièrement sur l'industrie pharmaceutique.

75. Adelphe. Accompagner l'industrie Pharmaceutique [Internet]. [cité 27 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.adelphe.fr/secteurs-dactivites/medicaments.html>

76. Adelphe. Entreprises du médicament : le tarif 2018 pour le recyclage des emballages ménagers. [Internet]. Septembre 2017[cité 27 mai 2019]. Disponible sur : https://www.adelphe.fr/sites/default/files/documentation/tarif_adelphe_2018_pharmaceutique_web.pdf

77. Adelphe. Le tarif 2019 pour le recyclage des emballages ménagers. [Internet]. Septembre 2018 [cité 27 mai 2019]. Disponible sur : https://www.adelphe.fr/sites/default/files/documentation/Contribution_2019.pdf

Partie II

Responsabilités de l'industrie pharmaceutique et des autres acteurs

Cette partie va donc s'attacher aux différentes responsabilités de chaque acteur de la chaîne du médicament devant les problèmes posés par les MNU.

I. La récente prise de conscience du problème de la pollution médicamenteuse

A. La récente prise de conscience par les pouvoirs publics

Avant de s'attarder sur les responsabilités actuelles établies au niveau de l'industrie pharmaceutique, il est intéressant de retracer la politique environnementale et de santé publique conduite en France face à la pollution médicamenteuse. Dans un premier temps, il s'agira de voir quel en a été le point de départ, et de s'intéresser aux engagements pris par les industriels. Dans un second temps, il sera question de parcourir les actions entreprises dans les différents plans nationaux pour maîtriser ce risque émergent.

1. Grenelle de l'environnement

En France, la réelle prise de conscience des pouvoirs publics de la présence de médicaments à l'état de traces dans l'environnement et l'envie de maîtriser les risques associés s'est manifestée, pour la première fois, lors du Grenelle de l'environnement. Cet ensemble de rencontres politiques était organisé en France entre septembre et décembre 2007, et visait notamment à prendre des décisions sur le long terme en matière d'environnement et de développement durable. Le Grenelle de l'environnement a donné lieu à la loi n° 2009-967 dite « *Grenelle 1* » du 3 août 2009 qui organise sa mise en œuvre. L'article 37 de cette loi prévoyait un second Plan National Santé Environnement portant sur « *la connaissance, l'anticipation et la réduction des risques sanitaires liés à l'environnement* » incluant notamment « *Un plan destiné à réduire les rejets des substances les plus préoccupantes [...] notamment le benzène, le mercure, le trichloréthylène, les perturbateurs endocriniens, le perchloroéthylène et certains composés du chrome, ainsi que les résidus médicamenteux et l'exposition à l'ensemble de ces substances, en tenant compte de l'ensemble des sources et des milieux [...]* ». (78)

Dans le cadre du Grenelle de l'environnement, les entreprises du médicament se sont engagées dans divers programmes lors de la convention de progrès du secteur médicament. Le programme n° 5 vise à développer des actions d'engagement publiques-privées en faveur de l'environnement. Un indicateur de suivi est attribué dans la cadre de chaque action.

78. République française. Loi n° 2009-967 du 3 août 2009 de programmation relative à la mise en œuvre du Grenelle de l'environnement. [Internet]. Légifrance du 3 août 2009 [cité 27 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020949548>

Dans les limites de notre exposé, trois engagements de ce programme nous intéressent plus particulièrement :

- Le premier engagement concerne précisément les MNU et la communication associée qui doit être réalisée en direction du grand public de manière à solliciter les Français à rapporter leurs MNU en pharmacie ainsi que la mesure de la situation sur le territoire. Pour suivre cette action, l'indicateur choisi est la mesure du taux de notoriété de l'importance de ramener les MNU en pharmacie auprès de l'opinion française.
- Le second engagement porte sur la recherche et l'évaluation des avancées envisageables en faveur de l'éco-conception des emballages médicamenteux, et ainsi réduire leur volume et améliorer leur valorisation.
- La troisième action d'engagement fait référence à la participation aux recherches des entreprises pharmaceutiques dans l'amélioration des connaissances sur les impacts des résidus médicamenteux dans l'eau.

Les indicateurs établis pour les deux actions précitées sont basés sur le nombre d'entreprises participantes. Par la suite, les entreprises du médicament ont poursuivi leur implication dans l'élaboration et le suivi des différents plans gouvernementaux aux côtés du ministère de l'Environnement. (79, 80)

2. Plan National Santé Environnement 2 (2009-2013)

Ce plan a fait suite au PNSE 1 (2004-2008) dont l'action n° 11 visait à contenir la pollution des eaux et des sols par les pesticides et certaines substances potentiellement dangereuses, notamment les médicaments. Le PNSE 2 (2009-2013) a lui été élaboré afin de répondre aux engagements pris lors du Grenelle de l'environnement. Il prévoyait l'établissement de 12 mesures découlant sur 58 actions. Parmi la liste d'actions, on peut retenir l'action 47 qui fait référence à la mesure n° 5 concernant la problématique des rejets de médicaments dans l'environnement. L'objectif de cette mesure était une montée en connaissance et une diminution des risques associés, elle déclinait de l'engagement 103 du Grenelle de l'environnement. Cet engagement a rendu primordial la maîtrise des risques relatifs aux résidus médicamenteux. (81)

79. Les Entreprises du Médicament, LEEM. Performances environnementales : soutenir et consolider les efforts en faveur de l'environnement [Internet]. 7 mars 2018 [cité 27 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.leem.org/performances-environnementales-soutenir-et-consolider-les-efforts-en-faveur-de-l'environnement>

80. Ministère de l'Écologie, de l'Énergie, du Développement durable et de l'Aménagement du Territoire, Ministère de la Santé et des Sports, Les Entreprises du Médicament. Convention de progrès du secteur médicament dans le cadre du Grenelle Environnement pour la période 2009-2011. [Internet]. 25 mars 2009 [cité 27 mai 2019]. Disponible sur : https://www.leem.org/sites/default/files/import/presse/dossiers/58_Dossier%2Bde%2Bpresseconsolid%25C3%25A9%2B.pdf

81. Ministère des Solidarités et de la Santé. Santé, Environnement : 2ème Plan national 2009>2013. [Internet]. 16 avril 2009 [cité 27 mai 2019]. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/documentation-et-publications-officielles/rapports/sante/article/deuxieme-plan-national-sante-environnement-pnse2-2009-2013>

3. Plan National des Résidus Médicamenteux ou PNRM (2011-2015)

Ce plan était dédié spécialement à la maîtrise des risques relatifs aux résidus médicamenteux. À travers ce plan, l'État français a démontré clairement son engagement envers cette problématique et il prend des mesures concrètes pour mesurer le risque. Le PNRM avait un double objectif : d'une part, apporter des réponses aux interrogations sur les risques sanitaires et environnementaux qu'ils représentent, et d'autre part, prévenir leur dispersion dans l'environnement. De plus, certaines recommandations du PNRM ont été déclinées dans les plans régionaux de manière à répondre aux préoccupations locales et d'aborder les problématiques propres aux régions en matière de santé et environnement. (82)

L'ensemble des actions initiées n'ont pas toutes abouti, elles sont reprises à travers les plans nationaux en cours. On peut toutefois dresser un bilan du PNRM :

- Pour le volet amélioration des connaissances sur le risque, des campagnes d'analyses recherchant des résidus médicamenteux dans divers milieux aquatiques et dans les eaux destinées à la consommation humaine ont été réalisées. Par ailleurs, il a également contribué au développement de techniques analytiques performantes et à l'amélioration des méthodes de priorisation et de classification.
- Concernant, les mesures de prévention, certaines d'entre elles sont encore aujourd'hui à l'étude ou en phase de réflexion et d'approfondissement. Elles comprennent des actions de maîtrise et de diminution des émissions médicamenteuses. Notamment : l'exploration de l'impact des filières de traitement des eaux usées sur les résidus de médicaments en vue d'acquérir une meilleure maîtrise des effluents, des missions à long terme de formation et d'information auprès des professionnels de santé et du grand public, un renforcement de la gestion des déchets issus du médicament dans les établissements de santé et médico-sociaux.

L'action transversale de priorisation des molécules, préalable à la surveillance des différents milieux, restait inachevée à la fin du PNRM. En effet, en raison de la complexité du problème, un autre objectif était de définir les molécules sur lesquels agir. Le plan prévoyait ainsi de hiérarchiser les molécules d'intérêt en fonction du besoin en connaissance. La principale raison évoquée par les acteurs du terrain pour expliquer la non-réalisation de la base de données était l'indisponibilité des données sur les médicaments (masses de principes actifs vendus, métabolites, données toxicologiques ou méthodes analytiques). D'autres données sont parfois inexistantes ou incomplètes ou difficiles d'accès (dossier d'AMM). (83)

82. Ministère des Solidarités et de la Santé. Plan national sur les résidus de médicaments dans les eaux. [Internet]. 30 mai 2011 [cité 27 mai 2019]. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_national_sur_les_residus_de_medicaments_dans_les_eaux_PNRM.pdf

83. Ministère de l'écologie, du développement durable et de l'énergie, Ministère des affaires sociales de la santé et des droits des femmes. Bilan du plan national sur les résidus de médicaments dans

4. Plan National Santé Environnement 3 (2015-2019)

La problématique de la pollution médicamenteuse a donc été de nouveau reconduite dans le PNSE 3 par l'action 46 du plan afin de « *travailler sur la disponibilité et le partage de données permettant de connaître le danger et l'exposition pour les résidus de médicaments dans les eaux* ». Dans le cadre de cette action, les ministères chargés de l'environnement et de la santé sollicitent les professionnels du médicament (agences sanitaires et syndicats des entreprises du médicament humain et vétérinaire) ainsi que les chercheurs à partager deux types de données : celles relatives au danger et celles liées à l'exposition. Dans le rapport de suivi du PNSE 3, le ministère de la Transition écologique et solidaire indiquait que la Direction Générale de la Santé éprouvait des obstacles à sa mise en œuvre, notamment en raison de l'absence d'impulsion au niveau européen. Malgré tout, les différents acteurs sont restés mobilisés et les réunions d'échanges avec les parties prenantes se sont poursuivies. Ils ont abouti à l'établissement d'une première liste de molécules pharmaceutiques et à la sélection de paramètres de suivi appropriés (écotoxicité, toxicité, physico-chimique, donnée de vente). Une phase test a débuté depuis avril 2017 sur une dizaine de molécules. À la fin de cette phase, la France exprimera sa position à la Commission Européenne sur sa stratégie concernant le partage de données des médicaments. (84)

5. Plan micropolluants 2 (2016-2021)

Ce dernier plan est en continuité avec les actions développées dans le PNRM (2011-2015) visant à réduire les résidus médicamenteux. Il a pour engagement l'intégration de l'ensemble des molécules susceptibles de polluer les eaux. Ce plan de préservation des eaux et de la biodiversité s'articule autour de 3 objectifs principaux, la mise en œuvre d'actions opérationnelles pour réduire les émissions des micropolluants déjà identifiés, le renforcement des connaissances actuelles (études R&D et d'identification) et enfin la poursuite des travaux de priorisation des polluants.

Concernant l'amélioration des connaissances, l'action 31 du plan sur la disponibilité et le partage des données est identique à l'action 46 du plan PNSE 3 citée plus haut. L'objectif principal est de « *travailler avec les entreprises du médicament à usage humain et vétérinaire et les agences chargées de l'évaluation et de l'autorisation afin de faciliter l'accès aux données pertinentes pour juger du danger et de l'exposition aux résidus de médicaments* ». Pour sa mise en œuvre, il est prévu de trouver une solution permettant une souplesse dans l'accès aux données et la réalisation de monographies de molécules indispensables à l'appréciation du danger et de l'exposition.

les eaux 2011-2015. [Internet]. Novembre 2015 [cité 27 mai 2019]. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnmr1115.pdf>

84. Ministère de la transition écologique et solidaire, Ministère des solidarités et de la santé. Santé Environnement 3^{ème} plan national 2015>2019, rapport de suivi pour l'année 2016. [Internet]. 2016 [cité 27 mai 2019]. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnse3_rapport_suivi_2016.pdf

Les données d'exposition se rapportent plus précisément aux quantités vendues de médicaments permettant ainsi une meilleure connaissance des effets sur les filières de traitement des eaux, tandis que celles relatives au danger sont les données d'écotoxicité et de toxicité des molécules actives et des métabolites aux doses environnementales. De plus, il est indiqué dans le rapport de suivi du plan qu'une phase exploratoire sera réalisée. Elle porte sur la sélection préalable d'une centaine de médicaments humains et vétérinaires appartenant plus précisément à la classe des anticancéreux et des antibiotiques. Par ailleurs, les résultats acquis dans le cadre de ces travaux de recherche permettront d'apporter une aide aux réflexions européennes, en particulier celles portant sur la réglementation des médicaments.

Pour la réduction des rejets médicamenteux, différentes pistes ont été envisagées de manière à agir en amont. On retrouve trois actions proposées, les n° 7, 8 et 9 de l'objectif 1 — « *Réduire dès maintenant les émissions de micropolluants présents dans les eaux et les milieux aquatiques dont la pertinence est connue* ». L'action 7 est relative à l'évaluation de la prise en charge des MNU des établissements de santé et médico-sociaux avec PUI et des Centres de Soin, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA). L'action 8 est de tirer des conclusions sur l'expérimentation de la vente des médicaments à l'unité. Pour finir, l'action 9 vise à étudier la pertinence de l'indice suédois de classement des molécules actives en fonction de leur impact environnemental (le PBT pour Persistance, Bioaccumulation, Toxicité) et l'acceptabilité par les professionnels de santé de sa mise en place potentielle en France. (85)

Durant le présent exposé, chaque action ci-dessus sera plus amplement développée au moment le plus opportun. Ainsi, le gouvernement a, depuis 2011, officiellement mis en place des actions concrètes, par l'adoption du PNRM. Pour autant, les scientifiques français dénonçaient les effets néfastes de cette pollution médicamenteuse déjà auparavant dans plusieurs rapports.

B. Recommandations préalables des scientifiques

En France, l'Académie Nationale de Pharmacie fait figure de précurseur en rédigeant un rapport faisant état de la pollution médicamenteuse dès 2008 et en y intégrant une liste de recommandations. Face à cette problématique, le Conseil Générale de l'Environnement et du Développement Durable (CGEDD) émet à son tour d'autres recommandations en 2010.

85. Ministère de l'environnement, de l'énergie et de la mer. Plan micropolluants 2016-2021 pour préserver la qualité des eaux et la biodiversité. [Internet]. 2016 [cité 27 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ecologique-solidaire.gouv.fr/sites/default/files/Plan%20micropolluants%202016-2021%20pour%20pr%C3%A9server%20la%20qualit%C3%A9%20des%20eaux%20et%20la%20biodiversit%C3%A9.pdf>

1. Académie Nationale de Pharmacie

Dans son rapport intitulé « *Médicament et environnement* » publié en 2008, l'Académie Nationale de Pharmacie alertait déjà l'opinion publique, les professionnels et acteurs de la santé au sujet de la pollution médicamenteuse. Elle émettait plusieurs recommandations à destination des citoyens irresponsables qui jettent leurs MNU dans les toilettes ou les ordures ménagères, des différentes agences concernées, du ministère en charge de la santé et de l'environnement, et des professionnels utilisateurs ou prescripteurs de médicaments, qu'ils appartiennent au monde médical, vétérinaire, industriel, agricole ou piscicole. Ces recommandations s'articulaient autour de trois axes principaux : limiter et contrôler les rejets, évaluer les risques liés aux rejets, développer des actions de formation et d'éducation. (53)

2. Conseil Général de l'Environnement et du Développement Durable (CGEDD)

Un autre rapport rédigé par le CGEDD de novembre 2010 proposait déjà une série de recommandations ainsi qu'une réflexion sur la non-prise en compte des conséquences environnementales dans le système de régulation des médicaments. Au total, 13 recommandations avaient été émises à destination du ministre en charge de l'environnement. Elles étaient centrées autour de deux axes principaux :

- L'amélioration des connaissances sur l'impact environnemental
- La réduction de la pression des médicaments dans l'environnement (52)

Par ailleurs, l'analyse des différentes recommandations montre qu'elles ont été reprises et suivies en partie dans les différents plans nationaux cités ci-dessus.

En résumé, l'émergence de ce nouveau risque a impacté tardivement la politique du gouvernement français. Il s'est préoccupé des résidus médicamenteux que depuis le Grenelle de l'environnement. Il a pris des mesures pour maîtriser ce risque que récemment lors du PNRM. Celles-ci visent à améliorer les connaissances et limiter les rejets dont les MNU. Néanmoins, la neutralisation des rejets reste encore imparfaite et certaines actions semblent difficiles à mettre en œuvre. Pour autant, nous allons voir que la maîtrise des rejets dans l'environnement est une question de longue date.

II. De la genèse d'une gestion des déchets à la réglementation des MNU

Dans cette présentation, il s'agira d'abord de considérer les MNU en tant que déchets, avant de voir brièvement l'origine de leur gestion sur le territoire français. Par la suite, il sera nécessaire de comprendre comment les industriels, en tant que fabricants de médicaments, ont été contraints d'assumer leurs obligations en matière de déchets par l'instauration de la Responsabilité Élargie au Producteur (REP) en France et dans le monde, et l'application de son principe de pollueur-payeur. Enfin, il sera question de faire un focus sur la gestion des déchets en repositionnant le procédé d'élimination actuel des MNU (incinération) au sein de la hiérarchie des modes de traitement. Dans cette dernière partie, nous verrons les acteurs de la REP ainsi que leurs rôles avant de terminer par l'étude des filières REP concernées par l'élimination des MNU, (Réglementation des MNU, organisation et objectifs de chaque filière).

A. Le Déchet

1. Qu'est-ce qu'un déchet ?

Est considéré comme un déchet : *« toute substance ou tout objet, ou plus généralement tout bien meuble, dont le détenteur se défait ou dont il a l'intention ou l'obligation de se débarrasser »* (article L.541-1-1 du Code de l'environnement). À ce titre, d'après la classification des déchets, les MNU sont considérés soit comme des déchets non dangereux, soit comme des déchets dangereux lorsqu'ils présentent des risques Cancérogène-Mutagène-Reprotoxique (CMR). C'est le cas des MNU cytotoxiques et cytostatiques qui rentrent dans la catégorie des médicaments présentant un risque dit « CMR ». (12, 86)

2. Genèse de la gestion des déchets

Les Hommes se sont déchargés pendant longtemps du poids de leurs déchets en les confiant à la nature. Une partie était utilisée notamment pour nourrir les animaux, l'autre était enfouie sous terre ou brûlée. Au XIX^e siècle, les problèmes d'hygiène publique et la salubrité liés à l'urbanisation deviennent une véritable préoccupation à Paris. Le préfet de la Seine de l'époque, Eugène Poubelle oblige les Parisiens à utiliser un récipient spécial pour déposer leurs ordures ménagères devant leur porte par un arrêté du 24 novembre 1883. Par la suite, l'organisation de la collecte des déchets s'installe dans les villes, mais elle reste inexistante dans les campagnes jusqu'au XX^e siècle.

86. ADEME. Grands principes de la réglementation européenne sur les déchets [Internet]. 21 juin 2018 [cité 27 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.ademe.fr/expertises/dechets/elements-contexte/politique-vigueur/dossier/cadre-reglementaire/grands-principes-reglementation-europeenne-dechets>

Du côté des ménages français, la première loi-cadre sur la gestion des déchets a été promulguée le 15 juillet 1975. Cette loi impose à chaque commune d'organiser la collecte et l'élimination des déchets issus des ménages. Elle définit également les conditions opérationnelles de la collecte, du transport, du traitement et de l'élimination des déchets, et précise qu'elles doivent être faites « *sans risque pour l'environnement et pour la santé humaine* ». Pour financer son application, le principe de « *pollueur-payeur* » est aussi instauré dans la loi. Ce seront donc les ménages qui contribueront à la gestion de leurs propres déchets. À la fin des années 1980, la quasi-totalité de la population française disposait d'une collecte des ordures ménagères éliminées dans des installations conformes aux exigences réglementaires. Cependant, le recyclage et la valorisation n'étaient pas étendus, la plupart des déchets étaient encore placés dans des décharges ou incinérés. (87)

B. La Responsabilité Élargie au Producteur (REP)

1. Mise en place de la REP sur le plan mondial

À partir des années 1960, la production industrielle et la consommation se sont considérablement amplifiées, tout cela pendant une durée proche de 40 ans. Du côté des industriels, ils ont eu l'obligation de prendre en compte la gestion de leurs déchets par cette même loi-cadre du 15 juillet 1975 (vue précédemment), notamment ceux appartenant à la classification des déchets dangereux. Ainsi, dès le milieu des années 1970, les industriels ont dû intégrer au cœur de leur production les enjeux s'y référant et adopter des mesures correctives et préventives à l'égard de l'élimination des déchets et de la récupération des matériaux.

Par ailleurs, une prise de conscience environnementale s'est installée en France et dans d'autres pays européens à cette période, conduisant plusieurs pays industrialisés à prendre divers engagements politiques d'ampleurs variables pour améliorer la qualité de la gestion des déchets. En d'autres termes, cette hausse du niveau de qualité impliquait un changement de conceptualisation de manière à passer d'un recours massif en décharge à des modes de traitement beaucoup plus diversifiés, développés et respectueux pour l'environnement. En parallèle, les collectivités territoriales, responsables de la gestion des déchets, ont été confrontées à une augmentation des coûts à reporter sur leurs administrés, sans avoir aucun levier d'action efficace sur la nature des déchets produits, leur volume, leur dangerosité ou encore leur capacité de recyclage.

En vue de réduire les incidences environnementales provoquées par la quantité grandissante de déchets, il est apparu indispensable de reporter tout ou partie de la responsabilité financière ou matérielle au fabricant, producteur ou importateur, car les déchets proviennent des produits qu'ils mettent sur le marché. Dans ce contexte, l'OCDE a eu un rôle majeur dans la mise en place du principe de REP dans les années 1980, en instaurant le débat de l'internalisation des coûts externes résultant de la gestion des déchets.

87. ADEME. La loi sur les déchets à 40 ans. [Internet]. 2015 [cité 27 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.ademe.fr/40-ans-dhistoire-dechets>

En 1994, l'OCDE a mis à l'étude une réflexion internationale portant sur l'utilité du principe et les conditions de sa réalisation qui s'est terminée de manière concluante par la rédaction d'un document fondateur intitulé « *Responsabilité élargie du producteur – Manuel à l'intention des pouvoirs publics* ». Dans cet ouvrage publié en 2001, la REP y est définie comme un instrument de politique environnementale et il est considéré comme l'acte de naissance de la REP.

Parallèlement, l'Union Européenne a mis en exergue l'importance de certains flux de déchets de par leur dangerosité (piles et accumulateurs) ou en raison de leur quantité croissante (emballages) dans ses travaux de recherche sur le sujet. Ces flux réclamant une gestion spécifique et adaptée, l'Union Européenne a placé cette spécificité de prise en charge dans sa politique de gestion des déchets par l'utilisation d'instruments normatifs et par l'établissement de plusieurs directives.

2. Mise en œuvre de la REP en France

L'existence du principe REP est apparu en France par la loi du 15 juillet 1975 et sa présence dans le Code de l'environnement est codifiée par l'article L. 541-10 : « *Il peut être fait obligation aux producteurs, importateurs et distributeurs de ces produits ou des éléments et matériaux entrant dans leur fabrication de pourvoir ou de contribuer à l'élimination des déchets qui en proviennent* ». Pour les metteurs sur le marché, cette responsabilité ne se limite pas uniquement à la fin de vie des produits qu'ils ont mis sur le marché, mais à toutes les étapes de leur cycle de vie.

Par application de la politique européenne, on parle dans la littérature de filière REP, on sous-entend par filière qu'elle ne concerne qu'une seule famille de déchets. En France, la première filière REP est celle des lubrifiants qui date des années 1980. Le dispositif de filière REP a véritablement pris son envol par le décret du 1^{er} avril 1992 et la création de la filière des emballages ménagers. Aujourd'hui, on comptabilise une vingtaine de filières REP et notre pays est celui qui a le plus recours à ce principe de gestion.

De plus, les lois Grenelle I et Grenelle II ainsi que la transposition de la directive-cadre déchets 2008/98/CE en droit français ont encore renforcées le cadre législatif. Des sanctions administratives ont été instaurées aux producteurs refusant de se soumettre à l'éco contribution, mais aussi à l'égard des éco-organismes ne respectant pas leurs obligations. Par ailleurs, la loi définit également la responsabilité des éco-organismes, les modalités de nomination et les missions du censeur d'État auprès des éco-organismes agréés. (88)

88. Assemblée Nationale. Rapport d'information sur la gestion des déchets dans le cadre des filières à responsabilités élargie des producteurs (dites « filières REP »). [Internet]. 2013 [cité 27 mai 2019]. Disponible sur : <http://www.assemblee-nationale.fr/14/pdf/rap-info/i1347.pdf>

3. Principe pollueur-payeur

En vertu du principe « *pollueur-payeur* », les producteurs, distributeurs et les importateurs ont l'obligation de prendre en charge la gestion de tout ou partie des produits en fin de vie qu'ils ont eux-mêmes commercialisés préalablement. Cette prise en charge, notamment financière comprend la collecte sélective, le recyclage ou le traitement d'élimination des déchets.

Les différents acteurs de l'économie ont la possibilité d'assumer cette responsabilité de manière individuelle par la mise en place de leur propre système, généralement agréé par les pouvoirs publics ou de manière collective par le biais d'un éco-organisme agréé pour une filière. Le dernier cas est le plus fréquent, les producteurs confient à cet éco-organisme la responsabilité de leurs obligations de REP en contrepartie du versement d'une contribution financière. C'est aussi cette option qui a été choisie par les exploitants du médicament pour la gestion des MNU. (88, 89)

4. Les objectifs de la REP

Initialement, deux objectifs prédominaient dans le principe de REP. D'une part, il était nécessaire de permettre une meilleure répartition des coûts de gestion des déchets en déchargeant ceux supportés par les collectivités territoriales et en transférant le paiement du contribuable vers le producteur. D'autre part, la création d'incitations en faveur de la réduction de la quantité des déchets et du développement de produits éco-conçus, c'est à dire respectant davantage les principes de développement durable, par l'internalisation des coûts de gestion des produits usagés dans le prix de vente. Avec l'évolution de la REP, un objectif complémentaire est apparu de manière plus tardive et est venu s'ajouter aux deux précédents, celui du développement et de l'amélioration des performances de traitement avec l'atteinte d'objectifs de valorisation ou de recyclage des déchets. (88, 90)

Les produits usagés concernés par les filières REP sont à l'origine de coûts élevés de gestion et leur recyclage ou valorisation nécessite une séparation avec les autres déchets en raison de leur quantité, de leur dangerosité, du risque sanitaire qu'ils représentent, de leur complexité ou de leur composition en matériaux dont la récupération est avantageuse d'un point de vue stratégique et environnemental. (89)

L'ADEME précise dans son rapport d'observation sur les filières REP que les objectifs initiaux ont tendance à changer ces dernières années en faveur du concept d'économie circulaire. Les raisons avancées sont notamment la tension des ressources et la recherche permanente de la réduction des impacts environnementaux. Un des axes prioritaires de l'économie circulaire est la prévention des déchets, car elle permet de limiter les ressources.

89. ADEME. Les filières à Responsabilité Élargie du Producteur – Panorama. [Internet]. 2015 [cité 27 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ademe.fr/sites/default/files/assets/documents/filieres-rep-panorama-edition2015-8576.pdf>

90. Cercle National du Recyclage. Observatoire des filières à Responsabilité Élargie des Producteurs en interaction avec le service public de gestion des déchets. [Internet]. Avril 2015 [cité 27 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.actu-environnement.com/media/pdf/news-24271-bilan-rep-cnr.pdf>

Cette construction intellectuelle est définie comme un système économique d'échange et de production qui, à tous les stades du cycle de vie des produits, vise à augmenter l'efficacité de l'utilisation des ressources et à diminuer l'impact sur l'environnement tout en développant le bien-être des individus. On comprend que la recherche du moindre gaspillage de matière par l'éco-conception, la prolongation de la durée de vie, l'augmentation de la recyclabilité ou encore la moindre utilisation de substance toxique sont poursuivies dans ce concept et par voie de conséquence également encouragés par la REP. (89, 91)

Après s'être concentré sur l'historique de l'établissement de la REP au niveau national et mondial, compris son principe et ses objectifs, il est intéressant de voir si la gestion actuelle des MNU répond aux objectifs fixés de la REP. Si le médicament n'est pas un « produit » comme les autres, il n'est pas non plus un « déchet » comme les autres.

C. Gestion des MNU en tant que déchets issus du médicament

Précédemment, nous avons pu voir que le principe de la REP avait été transcrit dans la réglementation française et par conséquent ses objectifs y ont également été intégrés. Le Code de l'environnement vient en préciser l'ordre de priorité concernant la gestion des déchets. Après avoir vu, où se positionne le mode d'élimination actuel des MNU dans cette hiérarchie, nous étudierons le rôle de chaque acteur au sein des filières REP ainsi que son moyen de financement : l'éco-contribution. Pour finir, nous recentrerons notre analyse sur les deux filières REP qui traitent les déchets issus du médicament : la filière spécifique des MNU et la filière emballage.

1. Focus sur la gestion des déchets

1.1 Priorité à la prévention et à la réduction des déchets

D'après le Code de l'environnement, le but premier concerne la prévention et la réduction des déchets : *« l'objectif est en priorité, de prévenir et de réduire la production et la nocivité des déchets, notamment en agissant sur la conception, la fabrication et la distribution des substances et produits et en favorisant le réemploi, ainsi que de diminuer les incidences globales de l'utilisation des ressources et d'améliorer l'efficacité de leur utilisation »* (article L.541-1). L'évitement des déchets prime ainsi sur l'ensemble des modes de traitement envisageables. Dans cette direction, l'ADEME rappelle que : *« le meilleur déchet est celui que l'on ne produit pas »*. Cette affirmation pleine de bon sens est applicable pour la plupart des déchets, elle mérite d'être nuancée pour les déchets médicamenteux. En effet, il existe une dualité conceptuelle entre d'une part l'objectif primaire thérapeutique du médicament (amélioration de la santé du malade, contribution à son bien-être) et d'autre part son devenir en tant que déchet (substance polluante constituant un risque collectif et environnemental). Pour autant, il est important de souligner préalablement que le médicament, en tant que produit, n'est pas dénué de risque non plus, car l'ensemble des médicaments peuvent entraîner des effets indésirables.

91. ADEME. Expertises, économie circulaire. [Internet]. [cité 27 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.ademe.fr/expertises/economie-circulaire>

Malgré tout, il est primordial de prendre en compte ce risque nouvellement mis en évidence en limitant les rejets et en agissant notamment sur les MNU, car ils représentent une part non négligeable en volume. (86, 92)

1.2 Hiérarchisation des modes de traitement

Après la prévention, la hiérarchie à suivre en termes de gestion des déchets est la suivante :

- 1) La préparation en vue du réemploi
- 2) Le recyclage et la valorisation des déchets organiques par retour au sol
- 3) Toute autre valorisation, notamment énergétique
- 4) Élimination

Dans cette stratégie vertueuse de la gestion des déchets, la place occupée par le mode de traitement actuel des MNU est plutôt dans les dernières positions. En effet, l'unique mode de traitement adopté aujourd'hui est l'incinération. Dans son rapport, la Cour des comptes indique que la justification du mode de traitement adopté relève davantage des considérations sanitaires et plus précisément du principe de précaution que des arguments traditionnels qui fondent les filières REP (valorisation, réduction des déchets à la source). Ainsi Cyclamed, l'éco-organisme responsable de leurs prises en charge, communique de manière intelligente en précisant que l'incinération des MNU est valorisante parce qu'elle produit de l'énergie permettant d'éclairer et de chauffer 7 000 logements par an. Toutefois, elle précise que c'est le seul mode d'élimination satisfaisant aujourd'hui. (11, 17, 86)

1.3 Préservation de la santé humaine et de l'environnement

L'article L.541-1 du Code de l'environnement précise également que la gestion des déchets doit être réalisée sans mettre en péril la santé humaine et l'environnement. De ce fait, elle ne doit pas constituer un risque pour l'eau, l'air, le sol, la faune ou la flore. Elle ne doit pas non plus engendrer des nuisances sonores ou olfactives ou encore porter préjudice aux paysages et aux sites ayant un intérêt particulier. (86)

2. Les acteurs de la Responsabilité Élargie au Producteur

La Responsabilité Élargie au Producteur est partagée par tous les acteurs :

2.1 Les détenteurs

Les producteurs initiaux ou les personnes se retrouvant en possession de déchets ménagers ou professionnels sont tenus d'effectuer le tri de leurs déchets et de les placer dans le dispositif le plus adapté lorsqu'ils souhaitent s'en débarrasser.

92. ADEME. Prévention des déchets : ce qu'il faut savoir [Internet]. 29 novembre 2017 [cité 27 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ademe.fr/expertises/dechets/passer-a-l'action/eviter-production-dechets/dossier/prevention/prevention-dechets-quil-faut-savoir>

2.2 Les distributeurs

Les détaillants doivent fournir aux consommateurs les informations appropriées pour que les produits usagés soient traités de la meilleure manière possible. Pour certains produits, ils ont l'obligation de récupérer gratuitement les produits hors d'usage. **Par exemple, l'article 32 de la loi n° 2007-248 rend obligatoire la collecte des MNU apportés par les particuliers pour toutes les pharmacies françaises.** (93)

2.3 Les collectivités territoriales

Elles interviennent lors de la séparation ou du rassemblement des produits usagés provenant des ménages en conformité avec la réglementation prévue ou les arrêtés encadrant l'agrément des différents éco-organismes.

2.4 Les producteurs ou les « metteurs sur le marché »

Les fabricants qui revendent leurs produits en France, les importateurs depuis l'Union Européenne ou en dehors ainsi que les distributeurs de leur propre marque ont l'obligation de contribuer financièrement et/ou directement à la gestion de la filière ou des diverses filières intéressées de façon à garantir l'envoi des déchets vers les installations de traitements adéquates. Pour répondre à leurs obligations, la mise en œuvre opérationnelle peut suivre un schéma individuel ou collectif par le biais des éco-organismes.

2.5 L'éco-organisme

Un éco-organisme est une organisation appartenant au droit privé, il peut avoir différents statuts juridiques. La gouvernance est assurée nécessairement par les producteurs, actionnaires et/ou adhérents. Il est agréé par les pouvoirs publics qui déterminent la totalité de ses obligations de moyens et de résultats ainsi que la gestion des relations avec les divers acteurs dans le cadre d'une filière REP réglementaire. Cet agrément peut avoir au maximum une durée de 6 ans. Par ailleurs, il est également chargé de financer des programmes de R&D pour améliorer les performances des filières de valorisation des matériaux ou de dépollution.

2.6 Les prestataires du déchet

En fonction de l'organisation des REP mises en place, ils garantissent intégralement ou partiellement la gestion des déchets (collecte, transport, valorisation, élimination). Ils interviennent dans le cadre de marchés en conformité avec les exigences de chaque filière.

2.7 Les pouvoirs publics

Les pouvoirs publics ont plusieurs missions dans le cadre de la filière REP. Tout d'abord, ils établissent la réglementation : la fixation des objectifs, le partage des responsabilités au sein des divers acteurs, l'accord des agréments, etc.

93. République française. Loi n° 2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament. [Internet]. Légifrance du 26 février 2007 [cité 27 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000613381&categorieLien=id>

De plus, ils assurent le suivi opérationnel du dispositif (surveillance de la filière : quantités véritablement mises sur le marché, quantités réellement collectées et traitées, etc.). Ils vérifient également que les actions mises en œuvre par les éco-organismes respectent les conditions de l'agrément. Pour terminer, ils peuvent engager des poursuites envers les contrevenants au dispositif. (89)

3. Éco-contribution

L'éco-contribution est collectée sur une base contractuelle par les éco-organismes auprès des metteurs sur le marché (producteurs, importateurs et distributeurs). Elle résulte de leurs obligations pour la gestion des produits usagés qu'ils ont mis sur le marché et concernés par une filière REP. Ce financement va permettre de subvenir à tout ou partie de la collecte, du tri, du transport, du recyclage ou encore permettre la valorisation des produits en fin de vie et dans le cas contraire son élimination. Le montant de l'éco-contribution reversé par les adhérents est dépendant de la quantité (tonnage), du type de produits et il tient également compte des coûts de gestion supportés par les éco-organismes. Elle doit être ajustée de manière à contraindre les producteurs à s'engager dans des mesures d'éco-conception comme le précise le Code de l'environnement (article L.541-10, paragraphe IX). (88)

En résumé, l'élimination des MNU par incinération répond plus au principe de précaution qu'aux objectifs de la REP, mais ce procédé reste aujourd'hui l'unique solution acceptable et apparaît comme le meilleur compromis pour la préservation de la santé humaine et de l'environnement. La REP, bien que basé sur le principe de pollueur-payeur est partagé opérationnellement par ses différents acteurs, mais son financement reste assuré par les industriels à travers le paiement de l'éco-contribution. Après avoir bien compris le fonctionnement général de la REP, nous allons désormais nous concentrer sur les deux filières REP qui s'occupent de la prise en charge des MNU.

4. Filières REP concernées

Il s'agira d'abord de retracer l'historique réglementaire de la filière spécifique aux MNU, nous verrons notamment que l'éco-organisme Cyclamed a été créé sous l'impulsion de l'industrie pharmaceutique avant de voir son fonctionnement et les exigences de son agrément. Nous nous intéresserons à la filière emballage des MNU : l'organisation de son éco-organisme Adelphe/Citeo et les objectifs nationaux attendus.

4.1 Filière REP des Médicaments Non Utilisés

4.1.1 Réglementation MNU

D'un point de vue historique, c'est dans le cadre du décret n° 92-377 du 1^{er} avril 1992 relatif à l'abandon des emballages par les ménages que l'association Cyclamed a décidé de créer cette filière spécifique pour la prise en charge des déchets issus des médicaments non utilisés des ménages. Cependant, la mise en œuvre opérationnelle date de 1993 à l'initiative des industriels, des grossistes répartiteurs et des officines pharmaceutiques. Elle associe l'ensemble de la chaîne de distribution du médicament.

La création de Cyclamed précède la directive 2004/27/CE du 31 mars 2004 qui souligne que « *les États membres veillent à la mise en place de systèmes de collecte appropriés pour les médicaments inutilisés ou périmés* ». Cette réglementation européenne impose la mise en place d'un système spécifique de collecte et de destruction des MNU.

En France, la loi du 26 février 2007 (loi n° 2007-248, article 32) rend obligatoire la collecte des MNU pour les pharmaciens d'officine et de pharmacie à usage intérieur. Cette mission effectuée pendant 15 ans par les pharmaciens de manière volontaire sous la responsabilité des laboratoires pharmaceutiques et dans le cadre du dispositif Cyclamed est ainsi devenue obligatoire depuis cette date.

L'article L.4211-2 du Code de la Santé Publique modifié par l'article 8 de la loi n° 2008-337 du 15 avril 2008 précise que la redistribution humanitaire a été arrêtée le 31 décembre 2008. Depuis cette date, l'ensemble des MNU périmés ou non, sont détruits par incinération et font l'objet d'une revalorisation énergétique.

Le décret n° 2009-718 du 17 juin 2009 précise les modalités de collecte et de destruction des MNU à la charge des entreprises pharmaceutiques d'exploitation de médicaments en application du principe de REP fixé à l'article L541-10 du Code de l'environnement.

L'arrêté du 25 janvier 2010 porte agrément de l'association Cyclamed pour la collecte et la destruction des médicaments à usage humain non utilisés, en application de l'article R. 4211-28 du Code de la Santé Publique. Cet agrément est valable pour une durée de 6 ans. La frise historique ci-dessous résume ces principales dates clés de la réglementation des MNU. (Figure 9) (89)

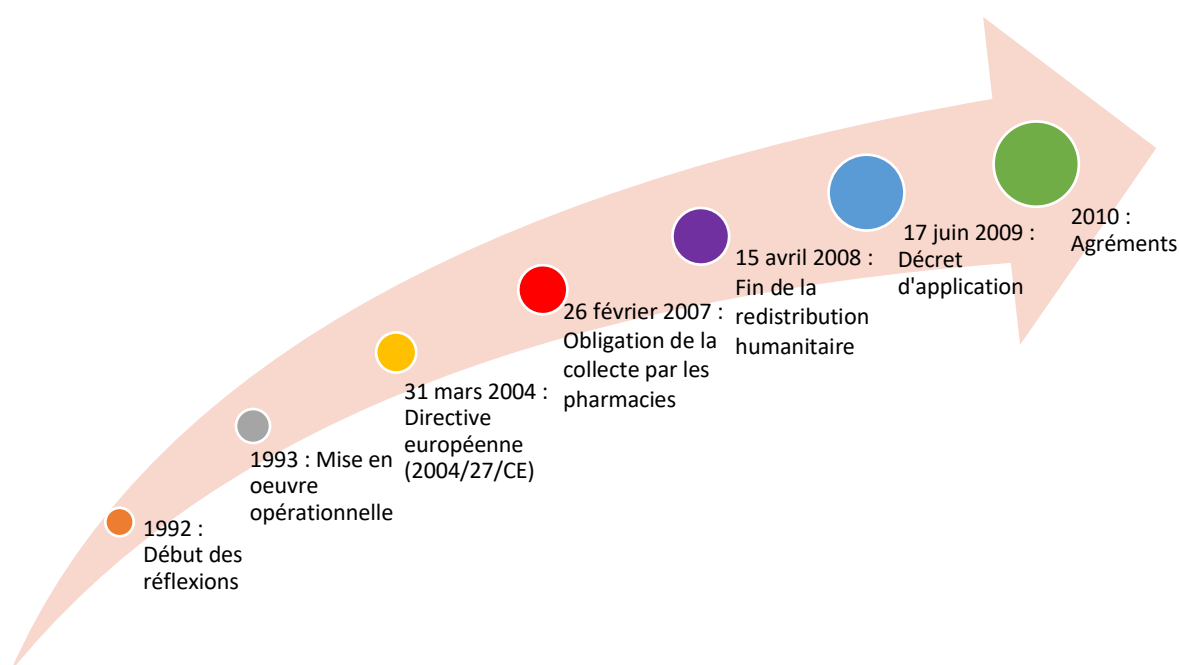


Figure 9: Chronologie de la réglementation pour la filière MNU (inspiré de réf 89)

4.1.2 L'éco-organisme Cyclamed : organisation et objectifs

1) Organisation

Initialement basé sur la responsabilité individuelle du producteur, la REP peut dans les faits, être assurée par les metteurs sur le marché de façon individuelle ou collective par le biais d'un éco-organisme. L'éco-organisme Cyclamed auquel les exploitants du médicament ont délégué leur responsabilité en échange de l'éco-contribution vue précédemment, est dit collectif de type « mixte ». Les exploitants du médicament participent directement à sa gouvernance (gestion et administration) et peuvent en devenir actionnaires. Le type mixte est précisé, car la responsabilité des producteurs qu'ils assument est à la fois financière et organisationnelle. Les principaux partenaires sont les organisations professionnelles représentatives des pharmaciens : les syndicats officinaux, la Chambre Syndicale de la Répartition Pharmaceutique, le LEEM et l'Ordre National des Pharmaciens. (8, 89)

2) Objectifs

Les exigences du cahier des charges pour cette nouvelle période d'agrément (2016-2021) sont orientées vers la prévention des MNU et la consolidation des moyens mis en œuvre jusqu'ici (notamment en termes de communication, de collecte et d'élimination) pour la maîtrise des risques sanitaires, environnementaux et sociaux. La filière devra donc à présent :

- ⇒ Solliciter et accompagner les entreprises pharmaceutiques pour diminuer les quantités de MNU : taille des conditionnements, allongement de la durée de vie des médicaments
- ⇒ Examiner les évolutions potentielles du barème de contribution sur des caractéristiques environnementales élargies
- ⇒ Introduire des indicateurs de prévention dans la surveillance de la filière (de gisement et de composition des MNU collectés)
- ⇒ Accentuer la R&D sur la prévention. (94)

Concernant l'objectif de récupération des MNU, il se veut progressif avec une amélioration du taux de récolte de 1 % par an nécessaire à l'atteinte du taux de collecte de 70 % en 2021. Cyclamed situait sa performance de collecte par rapport au gisement à 63% de taux de récupération des MNU en 2017, mais le dernier chiffre annoncé est en réalité en légère baisse pour l'année 2018 : 62%. L'éco-organisme justifie cette baisse de 1% par la baisse des ventes de médicaments, l'augmentation de la population française et son vieillissement.

94. ADEME. Médicaments – données 2015 – synthèse. [Internet]. 2015 [cité 27 mai 2019]. Disponible sur : https://www.ademe.fr/sites/default/files/assets/documents/8904_medicaments-donnees2015_synthese.pdf

La réussite de cet objectif semble donc difficile, il va falloir redoubler d'efforts pour l'atteindre en insistant sur un seul et même message, celui de rapporter ses MNU à son pharmacien. (11, 95, 96)

Si les MNU doivent être rapportés en pharmacie, qu'en est-il des emballages vides ?

4.2 Filière emballages ménagers

Avec les nouvelles consignes de tri de Cyclamed, les emballages vides de médicaments suivent un autre chemin que celui de la pharmacie. Les emballages en carton, les notices et flacons en verre vides vont être recyclés dans le tri sélectif tandis que les blisters vides composés de plastique et d'aluminium doivent être placés dans les ordures ménagères. En France, c'est l'éco-organisme Adelphe/Citeo qui est responsable de cette filière. Voyons maintenant comment celui-ci est-il organisé et quels en sont les objectifs.

4.2.1 Éco-organisme Adelphe/Citeo : organisation et objectifs

1) Organisation

Pour les emballages vides de médicaments, un partenariat a été signé en 2005 entre le LEEM (organisme représentant les entreprises pharmaceutiques), Cyclamed et Adelphe (filiale de Citeo) avec l'approbation des pouvoirs publics. Dans le cadre de cet accord, les détenteurs d'emballages vides de médicament sont invités à les placer dans le dispositif de tri sélectif. En contrepartie, les industriels du médicament reversent une éco-contribution à Adelphe pour la fin de vie des emballages vides de médicament : la collecte, le tri et leur recyclage. (75)

Concernant l'organisation de l'entreprise Adelphe, c'est un éco-organisme collectif de type financeur, il rassemble les contributions et les restitue à certains acteurs essentiellement les collectivités locales pour leur effort de tri et de recyclage. La filière emballages n'est pas nouvelle, sa création date de 1992, les collectivités étaient déjà organisées avant l'apparition des éco-organismes. Par conséquent, elles ont eu l'occasion de bénéficier des avantages d'antériorité en occupant une place importante à l'intérieur de l'organisation opérationnelle de la filière, comme celui d'établir leur cahier des charges et de sélectionner leurs prestataires de services. (93) (97)

95. ADEME. Les filières à Responsabilité Élargie du producteur – Mémo 2017. [Internet]. Décembre 2017 [cité 27 mai 2019]. Disponible sur : https://www.ademe.fr/sites/default/files/assets/documents/responsabilite_elargie_du_producteur_rep_memo2017_010401.pdf

96. Le Quotidien du pharmacien.fr. Cyclamed : le geste est ancré chez 8 Français sur 10. [Internet]. 23 mai 2019 [cité 27 mai 2019]. Disponible sur : https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite-pharmaceutique/article/2019/05/23/cyclamed-le-geste-est-ancree-chez-8-francais-sur-10_278448

97. Bahers J-B. Les dysfonctionnements de “ la responsabilité élargie du producteur ” et des éco-organismes. [Internet]. Mai 2017 [cité 27 mai 2019]. Disponible sur : <https://halshs.archives-ouvertes.fr/halshs-01517864/document>

2) Objectifs

Le cahier des charges de la filière REP des emballages ménagers précise les objectifs nationaux visés pour la nouvelle période d'agrément 2018-2022. On retrouve deux objectifs principaux :

⇒ La prévention et l'éco-conception des déchets d'emballages ménagers

La titulaire de l'agrément doit contribuer à l'objectif de réduction de 10 % des déchets ménagers et assimilés produits par habitant ainsi qu'à l'objectif de réduction de 50 % des quantités de produits commercialisés non recyclables mis sur le marché avant 2020. Pour ce faire, il doit proposer des actions de conseil aux adhérents pour réduire la quantité d'emballages et les accompagner dans l'intégration de la préoccupation de leurs futurs réutilisation ou recyclage lors de la conception de leurs produits et emballages.

⇒ Le recyclage des déchets d'emballages ménagers

La filière des emballages ménagers est soumise à un objectif national de recyclage à atteindre de 75 % de l'ensemble des emballages ménagers mis sur le marché. Cet objectif a été fixé lors du Grenelle de l'environnement. À titre d'information, le taux de recyclage par rapport au gisement de déchets calculé était de 68,3 %. Pour atteindre cet objectif, l'éco-organisme Adelphe/Citeo doit mobiliser l'ensemble des acteurs concernés pour augmenter le taux de collecte et de tri, soutenir l'extension des consignes de tri à tous les emballages ménagers d'ici 2022, mais aussi développer l'harmonisation des schémas de collecte. (98)

Après avoir compris la place de l'industriel dans la limitation des MNU par l'étude du principe de Responsabilité Élargie au Producteur qui lui est opposable, il semble opportun de voir quelles sont les responsabilités portées par les autres acteurs de santé.

98. Ministère de la Transition écologique et solidaire. Cahier des charges de la filière REP des emballages ménagers. [Internet]. 4 janvier 2019 [cité 27 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.ecologique-solidaire.gouv.fr/dechets-des-emballages-menagers>

III. Autres acteurs de santé

Chaque acteur de santé occupe une place à part entière dans la mise en place d'une gestion plus responsable des MNU. Les industriels du médicament qui les produisent, les médecins qui les prescrivent et les pharmaciens qui les délivrent. La maîtrise des risques inhérents pour la santé publique et pour l'environnement doit faire partie des priorités et ainsi être davantage prise en compte par l'ensemble des acteurs. C'est une nécessité d'agir sur la réduction du gaspillage des médicaments. C'est une responsabilité collective où chaque acteur doit prendre conscience qu'il a un rôle à jouer.

A. Les Médecins

Les médecins, en tant que prescripteurs, disposent d'une position centrale dans la lutte contre ce véritable gaspillage médicamenteux rendu visible par les milliers de tonnes de MNU détruites chaque année. Le problème doit être mieux pris en compte et faire l'objet d'un combat quotidien sur le long terme. Pour ce faire, ils peuvent agir à plusieurs niveaux :

Tout d'abord, le médecin a un rôle essentiel d'éducation et d'accompagnement dans la prise en charge de son patient. Dans le cadre de sa consultation, un des objectifs à atteindre doit être l'éducation du patient, en particulier avec une évolution vers des consultations sans prescription ou avec une prescription optimale. S'il y a prescription, alors l'effort doit porter sur la complète adhésion du patient au traitement prescrit. Cela n'est pas sans raison, car la mauvaise observance aboutit certes à un gaspillage déraisonné de médicaments qui ne sont pas utilisés convenablement, mais c'est avant tout un problème majeur de santé publique avec des répercussions préoccupantes sur la santé des malades. En effet, les conséquences sont nombreuses et connues : perte d'efficacité et allongement de la durée du traitement, diminution de l'état de santé et risque de rechute, majoration du risque de décès, etc. À noter, qu'un patient est considéré comme non observant lorsqu'il suit son traitement en dessous de 80 % que ce soit au niveau de la durée ou en termes de dose. Cette mauvaise observance entraîne aussi une élévation des coûts pour notre système de santé avec des coûts notamment dus aux complications secondaires, aux hospitalisations et aux tonnes de médicaments qui dorment dans les armoires à pharmacie françaises.

Au regard des importantes conséquences pour le patient et la collectivité ainsi que de la prévalence élevée en France, il est primordial que tous les efforts soient recherchés pour que le patient adopte une bonne observance de son traitement. Il n'existe pas de profil type du patient récalcitrant et les causes pouvant expliquer la mauvaise observance sont multiples et complexes. À partir des années 1990, des études qualitatives ont été menées dans le but de mieux comprendre l'adhésion au traitement médicamenteux. Elles ont mis en évidence plusieurs déterminants qui ont été classés en cinq catégories principales : le patient et son entourage, la maladie, le traitement, les facteurs démographiques et socio-économiques ainsi que le système de soins.

Malgré tout, le choix final de prendre ou non son traitement repose sur le patient, mais il est primordial que l'ensemble des professionnels de santé l'accompagne et lui donne envie d'adhérer à son traitement. De par sa position de prescripteur, le médecin et plus précisément le généraliste se trouve en première ligne dans le parcours de soin du patient lui permettant ainsi d'établir une relation médecin-malade de confiance. Dans ces conditions, le médecin se doit d'être engagé dans le défi à relever de l'observance et de la limitation des prescriptions.

Les capacités d'écoute du médecin envers son patient accroissent les chances d'obtenir de lui une bonne adhérence et donc la complète réussite du traitement. Pour cela, le médecin se doit de porter un intérêt tout particulier à son patient et à la bonne prise de son traitement en prenant le soin de bien le lui expliquer en l'interrogeant fréquemment sur son observance. Pour accroître sa motivation, il est important de rappeler de manière régulière l'impact de son traitement sur sa santé, par exemple sur les paramètres cliniques, biologiques ou d'imagerie médicale. Les risques pour lui et pour les autres d'une mauvaise observance, les coûts pour la société en particulier des MNU.

La rédaction de l'ordonnance est un moment capital de la consultation pour amener le patient à une bonne observance. La prescription doit être lisible, explicite et adaptée au patient. Pour ce faire, il convient de prescrire au patient dans la mesure du possible le traitement le plus simple et optimal en sélectionnant les médicaments les plus efficaces en adossant son choix sur l'expertise des preuves scientifiques et des données actuelles. De plus, il est préférable, lorsque cela est réalisable, de privilégier des médicaments en monoprise quotidienne et de choisir les formes galéniques les mieux adaptées au patient. Pour terminer, il est important de sélectionner les médicaments les mieux tolérés par le patient tout en prenant en compte les contre-indications et les potentiels facteurs de changements des paramètres pharmacocinétiques (âge, poids, polymédication, etc.) pour limiter l'apparition d'effets indésirables qui entraîneraient une perte d'adhésion au traitement.

L'acte de prescription ne doit pas être banalisé, car une consultation médicale se termine bien trop souvent par la prescription d'un médicament, de ce fait elle a perdu de la valeur. Il est essentiel de lui rendre toute sa signification si l'on veut devenir meilleur dans le domaine de l'observance thérapeutique. (16)

Par ailleurs, dans le cadre de ses visites à domicile, le médecin généraliste à l'opportunité de porter une attention toute particulière à la notion de stockage des médicaments afin de prévenir les dangers inhérents (problème d'automédication, autolyses médicamenteuses, intoxications des enfants et des séniors) et ainsi améliorer leur gestion.

Pour illustrer notre exemple, une étude portant sur la pharmacie familiale auprès de 244 patients et 52 médecins généralistes propose une liste des différents rôles à destination du médecin dans le but d'améliorer la gestion des armoires à pharmacie largement alimentées par les MNU :

- ◆ « *Conseiller sur l'automédication* ». Les médicaments présents dans les pharmacies familiales ont été obtenus sur ou sans prescription, mais sont la plupart du temps réutilisés sans conseils d'un professionnel de santé.
- ◆ « *Dire de ne pas stocker certains médicaments (antibiotiques, psychotropes...)* »
- ◆ « *Donner l'inventaire d'une pharmacie familiale* »
- ◆ « *Conseiller sur l'utilisation d'antiseptiques* ». Dans cette étude 97 % des patients affirment posséder un antiseptique dans leur armoire à pharmacie. Cependant, il est entamé depuis plusieurs mois dans 62 % des cas voire même depuis plusieurs années pour 10 % d'entre eux.
- ◆ « *Conseiller sur l'emplacement et la fermeture à clé de la pharmacie familiale* ».

Lors de cette enquête, près de la moitié des personnes interrogées déclarent conserver leurs médicaments dans leur salle de bain (pièce pourtant à éviter en raison des fortes variations de température et de son hygrométrie élevée empêchant une bonne conservation des médicaments). De plus, 17 % des personnes questionnées avouent que la pharmacie est à la portée de petits enfants.

- ◆ « *Conseiller sur la conservation des médicaments* »
- ◆ « *Vérifier la pharmacie familiale au décours des visites* »,
- ◆ « *Conseiller de rapporter les médicaments périmés, les reliquats d'antibiotiques, les médicaments en cause dans une allergie à la pharmacie* »
- ◆ « *Prescrire au maximum en Dénominations Communes Internationales (DCI) pour éviter les confusions et les risques de surdosages* »
- ◆ « *Prendre en compte les stocks en visite à domicile et en consultation* » (99)

Il est également important de souligner que la quasi-totalité des missions suggérées dans cette étude est autant du ressort du médecin que du pharmacien. En effet, en tant que spécialiste du médicament, le pharmacien a un rôle essentiel de conseil.

99. Boutin A. La pharmacie familiale : État des lieux en 2006-2007 en Haute Garonne, à partir d'enquêtes auprès de 244 patients et de 52 médecins généralistes. [Internet]. [Thèse de doctorat]. [Rennes, France]: Université de Rennes 1. UFR de la faculté de médecine, 2007 [cité 27 mai 2019]. Disponible sur : http://pharmaciefamiliale.free.fr/These_Pharmacie_Familiale-Aurelie_BOUTIN.pdf

B. Les Pharmaciens

Lors de son passage dans une pharmacie, le principal interlocuteur pour le patient reste le pharmacien. Il a la lourde responsabilité d'être le régulateur de la consommation des médicaments tant sur le plan économique que sur la qualité de l'usage. Il est aussi le dernier maillon de la chaîne avant leur délivrance au patient.

Le pharmacien d'officine bénéficie également de nombreux avantages lui permettant d'agir sur l'éducation pour la santé du patient. Tout d'abord, c'est un professionnel de santé qui bénéficie d'une proximité géographique, on comptait 21 535 pharmacies d'officine en mars 2019. De plus, il est facilement accessible et disponible sur de grandes plages horaires. De ce fait, il est quotidiennement en contact avec le public et sa patientèle. En effet, plusieurs millions de personnes poussent la porte du pharmacien officinal chaque jour. Pour finir, il possède une expertise complète du médicament de par sa formation ainsi qu'une connaissance globale du patient (contexte familial et socioprofessionnel, contact avec l'entourage, historique médicamenteux...) grâce à la relation de confiance qu'il a établie. (100, 101)

1. Le pharmacien acteur de prévention et d'éducation à la santé

La loi « *Hôpital, Patients, Santé, Territoires* » du 21 juillet 2009 a défini les missions des pharmaciens officinaux. Dans l'article L.5125-1-1 A du Code de la Santé Publique relatif à cette loi, il est mentionné entre autres que ces derniers :

- ◆ « Contribuent aux soins de premier recours ». Il est précisé notamment que ces soins comprennent **l'éducation pour la santé**, la prévention, le traitement et le suivi des patients, mais aussi le conseil pharmaceutique.
- ◆ « Participent à la **coopération entre professionnels de santé** »
- ◆ « **Concourent aux actions de veille et de protection sanitaire organisées par les autorités de santé** »
- ◆ « Peuvent participer à **l'éducation thérapeutique** et aux actions d'accompagnement de patients »
- ◆ « Peuvent, dans le cadre des coopérations prévues, être désignés comme correspondants au sein de l'équipe de soins par le patient. À ce titre, ils peuvent, à la demande du médecin ou avec son accord, renouveler périodiquement des traitements chroniques, ajuster, au besoin, leur posologie et effectuer des **bilans de médicaments** destinés à en optimiser les effets ».
- ◆ « Peuvent proposer des **conseils et prestations** destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes ». (102)

100. Comité d'Éducation Sanitaire et Sociale de la pharmacie française, Cespharm. Rôle du pharmacien. [Internet]. 14 mars 2019 [cité 27 mai 2019]. Disponible sur : <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/L-education-pour-la-sante/Role-du-pharmacien>

101. Ordre National des Pharmaciens. Nombre d'officines - Les pharmaciens - [Internet]. Mai 2019 [cité 27 mai 2019]. Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Secteurs-d-activite/Officine/Cartes-regionales-Officine/Nombre-d-officines>

102. République française. Article L5125-1-1 A. Code de la santé publique. [Internet]. Légifrance du 1^{er} mars 2019 [cité 27 mai 2019]. Disponible sur :

Par ailleurs, le décret n° 2018-841 du 3 octobre 2018 est venu détailler les conseils et prestations pouvant être proposés dans le cadre de la dernière mission précitée, il est précisé notamment que le pharmacien d'officine peut :

- « Mettre en place des **actions de suivi et d'accompagnement pharmaceutique** »
- « Mettre en place des actions de **prévention et de promotion de la santé parmi les domaines d'action prioritaires de la stratégie nationale de santé** ». (103)

L'éducation thérapeutique et plus globalement l'éducation pour la santé sont donc inscrites dans les textes réglementaires encadrant le métier de pharmacien d'officine. L'éducation pour la santé est même une obligation, car l'article R. 4235-2 du Code de la Santé Publique stipule que le pharmacien « *doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale* ».

Ainsi, on comprend aisément que l'éducation du patient fait partie des responsabilités du pharmacien. Il peut en particulier :

- Sensibiliser et informer les patients sur des sujets de santé publique
- Participer aux campagnes de communication pour la santé
- Transmettre aux différents publics des informations scientifiquement validées sur les moyens de prévention, les maladies avec le souci de délivrer un message adapté et accessible au public
- Aider le patient à la compréhension de sa maladie et de ses traitements
- Garantir et promouvoir le bon usage du médicament
- Prévenir la iatrogénie médicamenteuse
- Vérifier la réalité de la consommation médicale
- Soutenir et accompagner les patients notamment dans le suivi de l'observance en procédant à l'analyse des informations relatives au patient et à l'ensemble de ses traitements. (100)

Dans ce domaine, l'Éducation Thérapeutique du Patient (ETP) est le maillon ultime de cette chaîne de soin centrée sur le patient. En dehors du fait qu'elle constitue une observation pharmaceutique, de la validation et de l'optimisation de la prescription, d'être un moment de partage soignant-soigné propice à la transmission d'informations au patient sur sa maladie et son traitement, que ces dernières permettent d'améliorer ses connaissances et *in fine* son observance, de représenter une opportunité d'évaluer précisément l'efficacité et la tolérance de l'ensemble des traitements. Il s'agit avant tout de réaliser un accompagnement personnalisé du patient sur le long terme. (104)

https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?sessionId=59464AF1FEABF5F0D85AA2FBEC619417.tplgfr26s_1?idArticle=LEGIARTI000037950611&cidTexte=LEGITEXT000006072665&categorieLien=id&dateTexte=

103. République française. Décret n° 2018-841 du 3 octobre 2018 relatif aux conseils et prestations pouvant être proposés par les pharmaciens d'officine dans le but de favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes. [Internet]. Légifrance du 3 octobre 2018 [cité 27 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2018/10/3/SSAH1820780D/jo/texte/fr>
104. Baudrant M, Rouprêt J, Trout H, Certain A, Tissot E, Allenet B. Réflexions sur la place du pharmacien dans l'éducation thérapeutique du patient. 2008 ;27 :4. [Internet]. [cité 27 mai 2019]. Disponible sur : https://www.jle.com/fr/revues/jpc/e-docs/reflexions_sur_la_place_du_pharmacien_dans_leducation_therapeutique_du_patient_279683/article.phtml

Dans le cadre de la délivrance, le pharmacien doit déterminer s'il s'agit d'un nouveau traitement ou de son prolongement. Le pharmacien conseille alors le patient sur chaque médicament délivré en prenant le soin de lui indiquer ou de lui rappeler selon la situation : l'indication, les modalités d'administration, d'utilisation et de conservation ainsi que les précautions d'emploi et les effets secondaires possibles.

Ces conseils s'accompagnent d'un échange d'informations avec le patient. Dans le cas d'un renouvellement, le pharmacien doit être à l'écoute de son patient en l'interrogeant sur les améliorations ressenties ou au contraire les éventuels problèmes rencontrés.

Concernant l'amélioration de l'observance, le pharmacien a bien entendu un rôle important à assumer. Il va venir consolider l'argumentaire du médecin en expliquant avec attention au patient pourquoi ce médicament lui est prescrit, les bénéfices pour sa santé, en le prévenant des effets secondaires potentiels et en lui rappelant l'importance de prendre son traitement correctement. En effet, le malade ne retient pas tout du premier coup, il conserve dans sa mémoire environ la moitié de l'ensemble des informations qui lui ont été communiquées par le médecin. Cet exercice de rappel est d'autant plus important lorsque ces informations sont mélangées à d'autres sources (internet ou entourage) pouvant entraîner une certaine confusion dans l'esprit du patient. Le pharmacien peut aussi noter la posologie et la durée du traitement sur la boîte pour aider le patient à s'en souvenir. Il doit également veiller à **prendre connaissance de la réalité des besoins** de médicament afin de limiter les coûts et surtout le volume de MNU. (16)

La confiance que le patient accorde à son médecin et à son pharmacien est essentielle dans l'obtention d'une bonne observance. Une véritable alliance thérapeutique doit se créer entre médecin-patient-pharmacien pour mener à bien cet objectif. De même, il est primordial pour tous les acteurs de santé de bien se faire comprendre en utilisant un langage simple et explicite.

Dans le cadre de ses missions, une autre approche centrée sur le patient s'est plus récemment offerte au pharmacien par le Bilan Partagé de Médication (BPM), elle permet d'accompagner davantage le patient âgé polymédiqué. On considère qu'il y a polymédication lorsque la prescription comporte au moins cinq molécules de principes actifs chroniques différents. Il convient auparavant de définir ce qu'est le Bilan Partagé de Médication. D'après la Haute Autorité de Santé, c'est « *une analyse critique structurée des médicaments du patient par le pharmacien dans l'objectif d'établir un consensus avec le patient concernant son traitement* ».

Lors d'une consultation avec le patient, le pharmacien va évaluer l'efficacité thérapeutique de chaque médicament au regard de ses conditions (antécédents, comorbidités, syndromes gériatriques) et de ses souhaits. Il va également aborder les connaissances du patient sur son traitement, sa manière de gérer ses médicaments (modalités de préparation, de prise et de stockage), évaluer l'observance du patient et les effets indésirables potentiels. Lors du bilan, le pharmacien peut éventuellement mettre en évidence un excès et/ou une insuffisance de traitement ou encore une prescription inappropriée. Après un échange avec le médecin, une décision collégiale sera prise sur l'arrêt, l'ajout et/ou la continuité de certains médicaments.

On comprend aisément que le BPM couvre plusieurs objectifs comme la réduction du risque d'iatrogénie, l'optimisation de l'efficacité des prescriptions médicamenteuses, l'amélioration de l'adhésion du patient, mais aussi la réduction du gaspillage de médicaments, c'est ce dernier objectif qui nous intéresse plus particulièrement dans le cadre des MNU. (105, 106)

2. Responsabilité du pharmacien dans la maîtrise des dépenses de santé

Le pharmacien a l'obligation de contribuer à la maîtrise des dépenses de santé. Tout d'abord, lors de la délivrance d'un traitement : « *le pharmacien est tenu de délivrer le conditionnement le plus économique compatible avec les mentions figurant sur l'ordonnance* » selon l'article R 5148 bis du Code de la Santé Publique. Dans le cadre d'une dispensation, il est nécessaire d'interroger le patient afin de déterminer si le traitement prescrit correspond à l'instauration d'un nouveau traitement ou à son renouvellement. En effet, certains médicaments (par exemple le tramadol) peuvent parfois être mal tolérés par le patient. Il peut parfois être utile de ne délivrer qu'une seule boîte pour s'assurer de la bonne tolérance au médicament.

De la même manière, certains traitements de longue durée (antihypertenseurs, normolipémiants) sont parfois prescrits pour une période de 3 mois bien que l'on soit dans l'établissement d'un traitement. Il est alors judicieux pour le pharmacien d'adopter un comportement avisé en ne délivrant qu'un seul mois de traitement, même si certains conditionnements disponibles permettraient au patient de bénéficier de plusieurs mois de traitement. Cela permet d'avoir le temps nécessaire pour juger de la tolérance du nouveau traitement et d'éviter le gaspillage de deux mois ou plus de traitement en cas d'intolérance ou de non-efficacité.

Le pharmacien se doit de veiller à l'usage rationnel des médicaments en ayant recours à la prévention, celle-ci doit être complètement intégrée dans les activités quotidiennes du pharmacien. Pour cela, il doit à chaque renouvellement, questionner le patient sur ses réserves de manière à se prémunir d'un éventuel stockage de médicaments. Le pharmacien est en mesure de connaître le dernier renouvellement grâce à l'ordonnance, aux logiciels informatiques, qui l'alertent en cas de renouvellements trop rapprochés. Il peut ainsi évaluer a priori le stock du patient, et ainsi agir sur le stockage abusif des médicaments et son gaspillage inhérent, sous réserve de la fidélité de la patientèle.

Le Dossier Pharmaceutique (DP) est très important. Il permet de vérifier les délivrances lorsque le patient n'est pas connu de l'officine (nomadisme), et qu'il vient avec une nouvelle ordonnance. Ce DP est alimenté par le pharmacien lui-même à chaque délivrance de produit(s), à condition qu'il ait été ouvert en accord avec le patient. Il constitue ainsi un historique complet des différents traitements qu'il a pu avoir. Mais il sert avant tout à limiter les interactions médicamenteuses.

105. Observatoire du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique, Omedit Pays de la Loire. Bilan Partagé de Médication. [Internet]. 13 mars 2019 [cité 27 mai 2019]. Disponible sur : <http://www.omedit-paysdelaloire.fr/fr/parcours/bpm>

106. Bonnin L. Bilan de médication à l'officine : quels types d'interventions pharmaceutiques ? [Internet]. [Thèse de doctorat]. [Toulouse, France]: Université Toulouse III Paul Sabatier. Unité de Formation et de Recherche de la faculté des sciences pharmaceutiques ; 2017. [cité le 27 mai 2019]. Disponible sur : <http://thesesante.ups-tlse.fr/2048/1/2017TOU32076.pdf>

De plus, certains patients, peu responsables, utilisent leur carte vitale à la manière d'une carte de crédit, c'est pourquoi il est pertinent de montrer à l'assuré que les produits de santé ne sont pas gratuits. Une mesure a été rédigée dans ce sens dans l'article D 161-13-1 du Code de sécurité sociale : « *Lors de la délivrance de produits de santé remboursables destinés à un assuré porteur de la carte électronique individuelle inter-régimes ou à l'un de ses ayants droit, le pharmacien est tenu de reporter sur l'original de l'ordonnance, le montant total des produits délivrés ainsi que le montant total pris en charge par l'assurance maladie obligatoire* ». Cette disposition relative aux prestations de la sécurité sociale permet de rappeler à l'assuré, bien qu'il ne règle pas directement ses frais de santé, le recours au système de soins à un coût qui est largement supporté par la collectivité. (107)

3. L'obligation de collecte des MNU

La collecte des MNU constitue l'un des maillons principaux nécessaire à la préservation de la sécurité sanitaire et environnementale. Comme vu précédemment, elle est une obligation pour l'ensemble des pharmacies (PUI et officine). En cas de refus de collecte ou de réaliser ce service à titre gracieux, le pharmacien est passible d'une amende (contravention de 4^{ème} classe soit 750 €). Dans cette chaîne, les pharmaciens sont au cœur de la gestion. En effet, les pharmaciens de la distribution sont en quelque sorte les garants de la logistique des MNU dont le point de départ est assuré par le pharmacien d'officine lors de la collecte. La condition *sinequanone* est bien entendu le retour au préalable des médicaments non utilisés par les patients. Pour exercer pleinement son rôle central, le pharmacien se doit de rappeler les modalités de retour des restes de médicaments. Il doit également inciter ses patients et plus généralement les consommateurs de médicaments à réaliser un tri régulier de leur armoire à pharmacie et les solliciter pour rapporter les anciens médicaments qui ne sont plus utilisés. Non seulement ce service profite aux patients, mais il participe également à la protection de l'environnement. (108)

Pour parvenir à l'objectif recherché qui est celui de limiter au maximum les MNU, la chaîne de responsabilité qui s'étend du fabricant au patient en passant par le prescripteur et le dispensateur est primordiale. Ainsi, chaque acteur doit à son niveau répondre à ses obligations et les efforts doivent être répartis de manière homogène. À travers les points précédents, nous avons aussi pu voir le fonctionnement et les moyens mis œuvre jusqu'à présent par l'étude de la réglementation des MNU. Mais de toute évidence, ils restent insuffisants à ce jour. Cette dernière partie est donc consacrée aux réflexions et propositions d'amélioration mais elles se focaliseront avant tout sur les solutions possibles à l'échelle des industriels.

-
107. République française. Article D161-13-1. Code de la sécurité sociale. [Internet]. Légifrance du 1^{er} janvier 2016 [cité 27 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006073189&idArticle=LEGIARTI000006735341&dateTexte=&categorieLien=cid>
108. République française. Article 131-13. Code pénal. Légifrance du 1^{er} avril 2005 [cité 27 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006070719&idArticle=LEGIARTI000006417256&dateTexte=&categorieLien=cid>

PARTIE III

Réflexions et propositions d'amélioration

I. Élargissement du périmètre de la filière MNU

Dans la partie précédente, nous avons pu voir que les industriels ont eu l'obligation de mettre en place un circuit de récupération pour les MNU par l'application de la REP. Par ailleurs, le dispositif actuel de gestion des MNU a fait l'objet de plusieurs rapports, certains dénoncent un système encore trop imparfait et réclament l'ouverture de son champ d'action. En effet, le dispositif actuel mis en place par l'éco-organisme Cyclamed est destiné uniquement aux médicaments non utilisés à usage humain issus des ménages. Il ne tient pas compte des MNU des hôpitaux, cliniques ou des professionnels et ne s'adresse pas non plus aux MNU issus des produits vétérinaires. Pour autant, ces MNU représentent un risque de santé publique et environnemental par leur nature chimique, c'est pourquoi la faisabilité de l'extension de la collecte a été envisagée dans plusieurs rapports.

A. Extension aux établissements de soins

Une étude portant sur la gestion des MNU des établissements de santé et médicaux sociaux avec PUI et des CSAPA a été publiée en 2017 par l'ADEME dans le cadre des actions du second plan de lutte contre les micropolluants (2016-2021). L'étude a été réalisée conjointement avec les principaux partenaires intéressés : le LEEM, la Fédération Hospitalière de France (FHF), la Fédération des cliniques et Hôpitaux Privés de France (FHP), Unicancer et la Fédération d'addiction.

Lors de cette enquête, plusieurs constats ont été effectués :

- Les données concernant leur suivi (quantité, coût) sont limitées et insuffisamment documentées à ce jour.
- Les quantités ainsi que les modes de collecte et de traitement sont hétérogènes d'un établissement à l'autre. Ils dépendent de la taille, du type de service, du mode de dispensation et de commande.
- Certains établissements de santé ont mis en place leur propre filière d'élimination des MNU, mais d'autres utilisent actuellement le circuit d'élimination des DASRI et/ou des MNU cytotoxiques et cytostatiques.

Concernant le mode d'élimination des MNU, il est important tout d'abord de souligner que lors de cette enquête, la plupart des établissements de santé avouent adosser l'élimination de leur MNU à la filière d'élimination des DASRI. Cette organisation est compréhensible opérationnellement et dans la mesure où elle aboutit à une incinération. Cependant dans le cas où l'élimination des DASRI passe par une installation de désinfection, il est primordial de s'assurer que les Déchets Assimilés aux Ordures Ménagères (DAOM) issus du prétraitement des DASRI soient correctement incinérés et non enfuis. De plus, la filière des DASRI n'a pas pour engagement de prendre en charge l'élimination du flux de MNU hospitalier. (109)

109. ORDECO (ex ORDIMIP). Élimination des médicaments non utilisés (MNU), hors cytotoxiques et cytostatiques. [Internet]. Avril 2010 [cité 27 mai 2019]. Disponible sur : <http://www.ordimip.com/files/Filieres/Reunion-070410/MNU-260410.pdf>

Par ailleurs, la réglementation actuelle impose l'élimination par incinération uniquement pour les MNU issus des ménages et rapportés dans les pharmacies ainsi que pour les médicaments présentant un risque CMR, c'est pourquoi une autre réflexion est envisagée dans cette étude sur la modification de la réglementation afin de considérer un traitement par incinération avec valorisation énergétique pour l'ensemble des MNU. Dans son rapport publié en 2015, la Cour des comptes invite les pouvoirs publics et Cyclamed à étudier l'extension du périmètre en direction des DASRI, ce qui aboutirait au regroupement des deux filières REP. Cependant, Cyclamed s'est opposé à cette éventualité pour deux raisons. La première est que sur l'ensemble des laboratoires adhérents au dispositif Cyclamed, la majorité n'est pas concernée par les DASRI. La seconde repose sur la synergie technique, qui est pour Cyclamed pas si évidente, car les DASRI sont assimilés à des déchets dangereux ce qui n'est pas le cas des MNU. (17, 110)

Pour terminer, la fin de l'étude propose différentes réflexions en faveur de la prévention et de la gestion des MNU, notamment une qui concerne plus précisément l'extension de la filière REP des médicaments aux MNU des établissements de soins précités. Il est précisé que sa potentielle mise en œuvre nécessite d'être évaluée, au niveau de sa faisabilité opérationnelle et économique :

Premièrement, elle représenterait 5 000 nouveaux points de collecte, impliquerait une contractualisation entre les établissements et les prestataires de collecte notamment les grossistes-répartiteurs, un suivi des performances, etc.

Deuxièmement, une étude préalable doit être effectuée afin de mesurer les impacts organisationnels pour les établissements au vu des quantités de MNU produites ainsi qu'au regard des impacts économiques et environnementaux de l'encadrement réglementaire de la gestion des MNU.

Enfin, les conditions d'application de cette extension aux exploitants de médicaments doivent être également étudiées au regard des conclusions qui seront apportées dans le cadre d'une seconde réflexion portant sur le renforcement du suivi des MNU de manière à favoriser la prévention de leur production. Les pistes de travail identifiées sont au nombre de trois :

1. Encourager les établissements à réaliser une estimation et un meilleur suivi des quantités de MNU générées. Cette quantité pourrait par exemple être mise en parallèle avec celle effectivement achetée. Les coûts de collecte et de traitement inhérent à ce flux doivent également être surveillés et mesurés.
2. Sensibiliser les établissements aux gestes de tri des MNU ainsi qu'à la hiérarchie des modes de traitement.
3. Renforcer l'optimisation des commandes et la gestion des stocks, poursuivre les efforts de délivrance en l'adaptant davantage aux besoins des patients et des services. (12)

110. Vernier J. Les filières REP - Responsabilité élargie des producteurs en matière de prévention et de gestion des déchets générés par leurs produits. [Internet]. Mars 2018 [cité 27 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/184000146.pdf>

B. Extension aux produits vétérinaires

L'extension de la collecte des MNU aux produits vétérinaires a été envisagée dans plusieurs rapports, notamment le rapport à l'Assemblée Nationale relatif à la gestion des déchets dans le cadre des filières REP de la Commission du Développement Durable et de l'Aménagement du Territoire. Ce rapport d'information envisage plus précisément l'extension de la filière aux MNU à usage vétérinaire des animaux de compagnie (chats, chiens, oiseaux, petits batraciens et reptiles). Les animaux de production ne sont pas concernés, car la prise en charge des MNU est assurée par les syndicats vétérinaires ou les groupements de défense sanitaire. En revanche, il n'existe actuellement aucun dispositif réglementaire de collecte et de traitement pour les MNU issus des animaux de compagnie. Leur élimination est largement insuffisante aujourd'hui, car elle est principalement réalisée via les ordures ménagères. Les détenteurs de ces médicaments sont pourtant également des particuliers à l'instar des MNU à usage humain. Leur circuit de vente, notamment en milieu urbain, est proche de celui des autres médicaments avec un rôle central occupé par les pharmacies d'officine. (88)

Le Haut Comité de la Santé Publique de la filière REP réclamait déjà en 2008 la prise en compte du médicament dans sa globalité en s'appuyant sur la définition même du médicament : *« On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives **à l'égard des maladies humaines ou animales**, ainsi que toute substance ou composition **pouvant être utilisée chez l'Homme ou chez l'animal** ou pouvant leur être administrée en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique »*. À ce titre, il préconisait la suppression de la notion d'usage humain dans le décret n° 2009-718 et le texte relatif à la collecte et à la destruction des MNU. (111)

Dans son dernier rapport « Médicaments et environnement » publié en 2019, l'Académie Nationale de Pharmacie indique que la quantité théorique de MNU vétérinaires reste faible en raison de leur coût, qu'ils sont fréquemment délivrés à l'unité, uniquement dans son strict nécessaire, et administrés dans les établissements de soins vétérinaires pour les animaux de compagnie. De plus, elle précise que Cyclamed ne retrouve qu'une petite proportion de MNU vétérinaires dans son dispositif de collecte. Malgré tout, l'Académie Nationale de Pharmacie demande que les titulaires d'animaux soient sollicités à restituer leurs MNU dans les pharmacies d'officine ou dans les établissements de soins vétérinaires et que les entreprises de médicaments vétérinaires participent au réseau Cyclamed.

111. Haut Conseil de la Santé Publique, HCSP. Avis sur le projet de décret relatif à la collecte et à la destruction des médicaments à usage humain non utilisés et modifiant le Code de la santé publique (dispositions réglementaires). [Internet]. 17 octobre 2008 [cité 27 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=47>

Pour conclure sur les potentielles extensions, des modifications législatives devront aussi être envisagées pour prévoir un transfert de responsabilité vers les « metteurs » sur le marché comme le prévoit la filière REP. L'étude de l'extension de la filière MNU démontre une certaine volonté de la part des différents acteurs et rend la démarche prometteuse. Cette nouvelle organisation aboutirait à une meilleure gestion des MNU ainsi qu'à son harmonisation. Par ailleurs, Cyclamed réfléchirait de son côté à l'extension de ses activités pour son prochain agrément afin d'inclure certains cas particuliers de médicaments changeant de statut comme la crème Dexeryl® qui est désormais considérée comme un dispositif médical ou encore d'autres médicaments associés à des dispositifs connectés. (96)

Jusqu'ici, nous avons pu voir le rôle des industriels dans la gestion des MNU lorsqu'ils sont apparentés à des déchets issus du médicament. Mais une réduction à la source n'est-elle pas préférable à un traitement en bout de chaîne ?

II. Place de l'industriel : Focus sur les solutions disponibles en amont

Nous allons nous concentrer sur les solutions qui se présentent aux industriels pour limiter les MNU et ses impacts inhérents. Cette présentation sera subdivisée en 4 parties distinctes, il s'agira de réaliser successivement une réflexion sur l'allongement de la durée de péremption, la dispensation à l'unité, le conditionnement des médicaments et la prise en compte de l'impact environnemental.

A. Réflexion sur l'allongement de la durée de péremption

Une solution qui est régulièrement citée pour réduire le gaspillage des médicaments et par conséquent les MNU serait l'allongement de la durée de péremption. Dans la première partie de notre exposé, nous avons pu voir que les deux principaux risques engendrés par l'utilisation de médicaments périmés étaient une inefficacité thérapeutique ou le risque toxique.

Cette proposition fait suite à un constat du programme « *Shelf-Life Extension Program* » (SLEP) existant aux États-Unis depuis 1986. Ce programme militaire est administré par le ministère de la Défense, il vise à prolonger la durée de vie de certains produits médicaux à partir de tests de stabilité périodiques conduits par la Food and Drug Administration (FDA, autorité de santé américaine). L'objectif étant de réduire les coûts pour le service de santé des armées en utilisant des médicaments périmés après que leur stabilité et leur sécurité aient été vérifiées. En raison de son ancienneté, le programme détient une source étendue de données détaillées sur la stabilité de médicaments périmés. Cette base de données a donc été mise à profit dans une étude compilant les profils de stabilité de 122 médicaments différents représentant 3 005 lots distincts pour répondre à cette interrogation.

Les résultats montrent que, d'après les tests et l'évaluation de la stabilité, 88 % des lots ont été prolongés d'au moins un an au-delà de leur date d'expiration initiale pour une prolongation moyenne de 66 mois, mais la période de stabilité supplémentaire était très aléatoire. Toutefois, en raison de la variabilité existant d'un lot à l'autre, les scientifiques précisent que la stabilité et la qualité des médicaments ne peuvent être assurées que par des tests périodiques ainsi qu'une évaluation systématique de chaque lot. Les résultats de ce programme de stabilité ne peuvent s'appliquer que pour des produits soigneusement stockés dans leurs conditionnements d'origine et fermés. Malgré tout, il semble convenir que certains médicaments pourraient être beaucoup plus durables. (112, 113, 114)

-
112. FDA. Expiration Dating Extension. [Internet]. 30 avril 2019 [cité 9 juin 2019]; Disponible sur : <http://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/expiration-dating-extension>
 113. APMnews. Des médicaments encore stables des dizaines d'années après la date d'expiration. [Internet]. 19 décembre 2012 [cité 9 juin 2019]. Disponible sur : <https://www.apmnews.com/freestory/10/232888/des-medicaments-encore-stables-des-dizaines-d-annees-apres-la-date-d-expiration>
 114. Lyon RC, Taylor JS, Porter DA, Prasanna HR, Hussain AS. Stability profiles of drug products extended beyond labeled expiration dates. J Pharm Sci. juill 2006;95(7):1549-60. [Internet]. [cité 9 juin 2019]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16721796>

La date de péremption indique qu'un médicament est utilisable jusque-là, non qu'il soit obligatoirement instable au-delà. Elle est déterminée par le fabricant à partir des études de stabilité en temps réel ou par extrapolation d'étude de dégradation accélérée à partir de lots à l'échelle pilote. Cependant, l'étude de dégradation forcée implique obligatoirement une confirmation par une étude en temps réel. Les essais accélérés permettent de fournir une première indication sur la stabilité de la préparation pharmaceutique. Les études de stabilité en temps réel doivent respecter les conditions de la zone climatique (température, hygrométrie) propre au futur pays de commercialisation. La durée de conservation est ainsi déterminée pour une zone climatique et non pour un pays. Toutes ces études répondent à des normes internationales, les directives ICH Q1 en détaillent les différentes modalités. Les résultats de ces études sont ensuite consignés dans le dossier d'AMM. Cependant, l'industriel a toujours l'opportunité d'augmenter ou de restreindre la durée de conservation sur la base de résultats d'études ultérieures post-AMM. Un médicament peut donc potentiellement avoir une durée de vie différente au cours de son exploitation.

Dans son rapport, publié en mars 2018, Jacques Vernier, président de la commission des filières REP avance qu'un des freins à l'allongement de certains médicaments par les industriels serait le coût d'une telle démarche. En effet, celle-ci implique pour l'industriel de déposer un dossier à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et le montant associé à sa réalisation est estimé à 25 000 € par médicament. Dans sa proposition n° 11, il souhaite une généralisation de l'éco-modulation pour l'ensemble des filières REP, c'est-à-dire une modulation de tarifs des éco-contributions payées aux éco-organismes pour favoriser les produits vertueux (bonus) et pénaliser les produits problématiques (malus). L'un des critères d'éco-modulation peut être par exemple la durabilité du produit, la filière qui traite des emballages des médicaments a déjà mis en place ce système, mais elle n'est pas présente pour la filière des MNU. Il rappelle ainsi que Cyclamed est normalement tenu de mettre en place une éco-modulation pour les médicaments non utilisés par la réglementation, mais que son application est parfois difficile à mettre en place. Il invite également à porter l'éco-modulation à un niveau où elle soit vraiment incitative. (110)

Les travaux de recherche menés par le programme SLEP sont un bon exemple de science réglementaire nécessaire pour garantir au mieux la performance d'un médicament au-delà de la durée de vie initiale. Des données spécifiques pourraient ensuite être collectées pour vérifier si cela est également vrai dans l'Union Européenne (UE) et si les produits médicamenteux, lorsqu'ils sont correctement stockés, peuvent être prolongés au-delà de la date de péremption actuellement établie sans risque pour les consommateurs.

Dans la littérature médicale, la fixation de la date de péremption fait débat. Certains scientifiques pensent ainsi que la date proposée est plus basée sur un principe de précaution ou encore sur des considérations logistiques et économiques. Pour leur défense, les entreprises pharmaceutiques se justifient par le fait qu'il n'est pas dans leur intérêt de tricher en indiquant une durée de conservation trop courte.

En effet, une durée de conservation trop limitée aurait des répercussions négatives pour l'exportation. Elle pourrait aussi entraîner des difficultés logistiques ou des problèmes au niveau de la distribution. Une plus longue durée de conservation permet une logistique plus souple au niveau de la production et de la distribution. Des quantités plus importantes peuvent ainsi être produites à moindre prix et stockées.

De plus, le risque économique de devoir détruire des médicaments ayant atteint leur date de péremption est moindre. Il rappelle ainsi que la durée de conservation a pour but de garantir la qualité du médicament, son efficacité et d'assurer la sécurité du patient durant la période définie. Par ailleurs, celle-ci doit être correctement démontrée et répondre à des normes internationales établies à partir d'un consensus scientifique. Pour terminer, il est pertinent de rappeler que c'est l'industriel qui engage sa responsabilité sur l'ensemble de la durée proposée sous réserve d'une utilisation correcte et d'un stockage respectant les conditions de conservation établies. (115)

En l'état actuel de la législation et des connaissances, la date de péremption officiellement reconnue doit être respectée d'un point de vue légal et de responsabilité thérapeutique. Malgré tout, il serait intéressant d'inviter les autorités d'enregistrement à modifier les exigences médico-légales en la matière. Dans l'attente d'une réflexion européenne, la consigne à suivre pour le patient est de ne pas utiliser un médicament dont la date de péremption est échue.

Une autre considération qui est régulièrement pointée du doigt comme source de MNU est l'inadaptation du conditionnement.

B. Réflexion sur le conditionnement

L'industriel, en tant que fabricant, est en mesure d'agir sur le conditionnement des médicaments pour limiter le volume des MNU. En effet, il admet qu'une adaptation serait pertinente pour certains médicaments conditionnés dans un modèle inadapté (grand format pour des traitements de courtes durées, boîtes de 28 comprimés pour des traitements de longue durée...).

Cet avis est partagé par Thierry Moreau Defarges, actuel président de Cyclamed qui propose aux industriels de réfléchir en outre à leur optimisation notamment sur : « *les conditionnements de plus de 28 jours qui lors d'une perte d'efficacité ou d'effet secondaire conduisent à un certain gâchis médicamenteux* », ainsi que sur les médicaments non remboursables ou hors prescription « *dont les conditionnements sont souvent de grande contenance et vendus souvent par deux ou plusieurs conditionnements* ». (116)

115. Interpharma. Date de péremption. [Internet]. [cité 9 juin 2019]. Disponible sur : <https://www.interpharma.ch/fr/medicaments/2660-date-de-peremption>

116. Journal International de Médecine. Délivrance à l'unité : pas d'amélioration de l'observance et casse-tête pour les pharmaciens [Internet]. 24 mai 2017. [cité 9 juin 2019]. Disponible sur : http://www.jim.fr/pharmacien/e-docs/delivrance_a_lunite_pas_damelioration_de_lobservance_et_casse_tete_pour_les_pharmaciens_165638/document_actu_pro.phtml

Ici, il s'agira d'abord de rappeler quelques prérequis sur le conditionnement (son indissociabilité au médicament, les différents éléments qui le composent et le rôle de chacun). Ensuite, nous verrons que, malgré sa position, l'industriel n'est pas le seul à pouvoir en déterminer la taille. Enfin, nous clôturerons cette réflexion sur les enjeux du conditionnement afin de bien en comprendre l'importance et toute la complexité des défis qu'il soulève pour l'industriel.

1. Prérequis : importance du conditionnement

1.1 Pas de médicament sans conditionnement

Tout d'abord, le conditionnement fait partie intégrante du dossier d'AMM au même titre que l'ensemble des résultats des études cliniques, toxicologiques, pharmacologiques ou encore des processus de fabrication et de contrôle. L'AMM est donc octroyée par les autorités de santé à condition que le médicament, ainsi que son emballage, soient conformes à la réglementation en vigueur. Pour avoir le droit de commercialiser un médicament, le fabricant a l'obligation de constituer ce dossier attestant de l'efficacité, de la sécurité et de la qualité du médicament. (117)

De plus, le conditionnement pharmaceutique est présent dans la définition même du médicament, par conséquent le conditionnement est indissociable de la correcte élaboration du médicament. Il fait référence à la fois à la fabrication du médicament, c'est-à-dire à la succession d'opérations que le produit en vrac va recevoir pour qu'il se transforme en produit fini, mais aussi à l'ensemble des articles de conditionnement qui le constituent. Il est ainsi composé de trois éléments qui ont des utilités complémentaires (le conditionnement primaire, le conditionnement secondaire et la notice) et sur chacun doivent figurer des informations réglementaires.

Conditionnement primaire : il correspond à « *un récipient ou toute autre forme de conditionnement avec lequel le médicament se trouve en contact direct* ». Il est donc en contact physique avec la spécialité pharmaceutique (*exemple un blister, une ampoule ou encore un flacon*). Il exerce plusieurs rôles en même temps, un rôle principal de protection de la forme galénique contre l'environnement extérieur jusqu'à son utilisation, un rôle fonctionnel : il garantit sa sécurité d'utilisation et préserve son efficacité. Il a aussi un rôle d'identification et informatif. Concernant les mentions obligatoires du conditionnement primaire, elles sont définies dans l'article R.5143-1 et 2 du CSP. Pour les blisters, doivent figurer la DCI, le numéro de lot, la date de péremption ainsi que le nom de l'entreprise exploitant le médicament, et si, nécessaire, du fabricant. Pour les ampoules et tous les autres conditionnements, les mentions réglementaires sont identiques aux blisters auxquelles il faut ajouter le mode et la voie d'administration ainsi que le contenu en poids, ou en volume ou en unité.

117. Les entreprises du médicament (LEEM). Conditionnement des médicaments - Pourquoi il est si important pour le patient ? [Internet]. [cité 9 juin. 2019]. Disponible sur : https://www.leem.org/sites/default/files/Essentiel-Conditionnement_du_medicament.pdf

Conditionnement secondaire ou extérieur : il représente l'emballage dans lequel est placé le conditionnement primaire, il n'est donc pas en contact direct avec la forme pharmaceutique. Il a un rôle de protection du conditionnement primaire, mais il a essentiellement un rôle d'information et d'identification. Les exigences réglementaires qui doivent figurer sur le conditionnement secondaire figurent dans l'article R.5121-138 du CSP. Celui-ci, stipule que les mentions doivent être facilement lisibles, clairement compréhensibles et indélébiles, et doivent contenir : la dénomination de la spécialité pharmaceutique, sa composition qualitative et quantitative en principes actifs, sa forme pharmaceutique et son contenu en poids, volume ou unités de prise, la liste des excipients à effets notoires, le mode et la voie d'administration, une mise en garde spéciale précisant s'il doit être tenu hors de la portée et de la vue des enfants ou autres mises en garde si nécessaire, le numéro du lot de fabrication, la date de péremption, les précautions particulières de conservation et celles relatives à l'élimination des MNU ou déchets, les coordonnées du titulaire de l'AMM (nom et adresse), la mention « *médicament autorisé n°* » suivie du numéro d'AMM, l'indication thérapeutique pour les médicaments non soumis à prescription. La Figure 10 ci-dessous résume les principales mentions obligatoires à inscrire sur un conditionnement secondaire. (118)

Notice : il s'agit d'un document d'information qui est joint au médicament et dont la présence est obligatoire. Elle doit être parfaitement compréhensible, car elle est à destination du patient. Elle doit comporter dans l'ordre :

1. Identification : DCI, composition qualitative complète en PA et excipients, composition quantitative en PA, forme pharmaceutique et le contenu en poids, en volume et en unités de prises, classe pharmaco-thérapeutique, nom et adresse de l'entreprise exploitante et, si nécessaire de l'entreprise fabricante.
2. Indications thérapeutiques
3. Contre-indications, précautions d'emploi et interactions médicamenteuses
4. Instructions nécessaires pour un bon usage : posologie, mode et voie d'administration, conduite à tenir en cas de surdosage
5. Effets indésirables
6. Renvois à la date de péremption accompagnés des précautions de conservation
7. Date à laquelle la notice a été révisée pour la dernière fois. (119, 120)

-
118. République française. Code de la santé publique - Article R5121-138. [Internet]. Légifrance du 24 août 2014. [cité 9 juin 2019]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006914889&dateTexte=&categorieLien=cid>
119. Mirouze J. La préparation des doses à administrer : une mission du pharmacien d'officine ? [Internet]. [Thèse de doctorat]. [Toulouse, France] : Université Toulouse III Paul Sabatier. Unité de Formation et de Recherche de la faculté des sciences pharmaceutiques ; 2018. [cité le 10 juill 2019]. Disponible sur : <http://thesesante.ups-tlse.fr/2247/1/2018TOU32034.pdf>
120. Lecour C. Les enjeux du conditionnement dans le développement pharmaceutique. [Internet]. [Thèse de doctorat]. [Toulouse, France] : Université Toulouse III Paul Sabatier. Faculté des sciences pharmaceutiques. 2018. [cité le 10 juill 2019]. Disponible sur : <http://thesesante.ups-tlse.fr/2135/1/2018TOU32011.pdf>

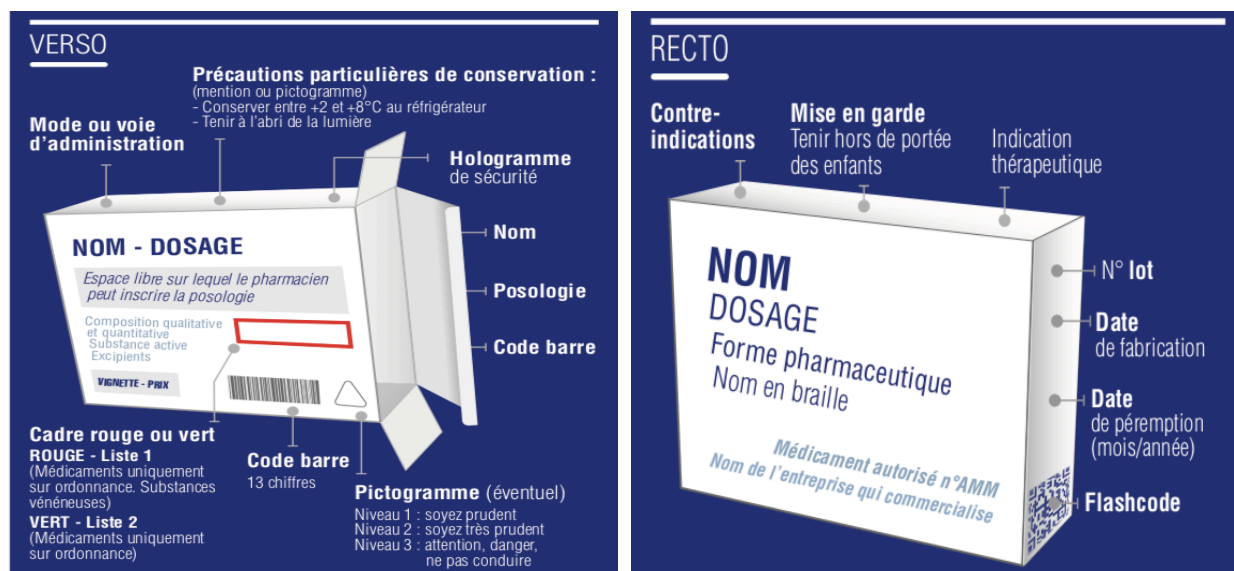


Figure 10: Schéma illustrant l'importance du conditionnement (117)

1.2 L'industriel, unique décisionnaire de la taille du conditionnement ?

Pour autant, l'industriel, malgré sa position de fabricant, ne décide pas seul de la taille du conditionnement, elle est définie en collaboration avec les pouvoirs publics. En effet, la loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'Assurance Maladie a d'ailleurs rendu obligatoire la présentation des médicaments dans un conditionnement approprié pour l'ensemble des spécialités éligibles à un remboursement. Les fabricants de médicaments sont donc tenus d'adapter leurs médicaments pour les spécialités remboursables. Ils doivent se conformer aux recommandations établies par la commission de la transparence de la HAS afin d'adapter les conditionnements des médicaments aux indications thérapeutiques, aux posologies et aux durées de traitement comme le prévoit la législation. L'industriel doit donc tenir compte des exigences réglementaires propres à chaque pays dans lesquels ils vont commercialiser ses médicaments.

Concernant les conditionnements trimestriels, ce type de présentation a été autorisé par les pouvoirs publics en avril 2005 suite à la réforme de l'Assurance Maladie de 2004. Dans son avis, la commission de la transparence préconise ce type de conditionnement pour les patients stabilisés dans le traitement de quatre pathologies chroniques : le diabète (traitements oraux), l'ostéoporose, l'hypertension artérielle et l'hypercholestérolémie. En 2008, la loi de financement de la sécurité sociale a prévu l'obligation pour le pharmacien officinal de délivrer des grands conditionnements, quand ils existent, pour les traitements dont la durée prescrite est d'au moins trois mois.

Pour répondre à cet engagement, le fabricant se doit de prévoir le conditionnement en boîtes de 3 mois. La raison de ce choix stratégique adopté par les pouvoirs publics est avant tout économique. En effet, le coût d'une boîte vendue au format trimestriel est, en moyenne, de 13 % inférieur à celui de trois boîtes d'un mois.

Le montant estimé de ces économies s'élève à 390 M€ si 60 % des traitements concernés étaient délivrés sous ce format de conditionnement. (121, 122)

L'étude de l'utilisation des conditionnements trimestriels réalisée par l'Assurance Maladie *a posteriori* met en évidence des arrêts de traitements qui sont moins fréquents pour les pathologies intéressées. Le taux d'arrêt est en moyenne de 3 % alors qu'il était de 1,5 à 2 fois supérieur avec les traitements mensuels. L'observance du patient est donc améliorée. Ce résultat laisse aussi penser que la délivrance de ce type de conditionnement aux patients engendrerait moins de MNU. (123)

1.3 Les enjeux du conditionnement

1.3.1 Rôle de protection du produit

La formulation pharmaceutique nécessite d'être protégée contre les facteurs d'altération. Ils peuvent être extrinsèques ou intrinsèques, physiques, chimiques ou biologiques. Les influences extérieures telles que la température, la lumière, l'oxygène, l'humidité, les agents biologiques, les chocs physiques ou mécaniques lors du transport ou encore les incompatibilités au sein du médicament ne doivent pas affecter sa qualité, sa sécurité et son efficacité. Le conditionnement pharmaceutique doit être suffisamment robuste pour permettre la conservation du médicament, c'est-à-dire garantir le maintien de ses qualités originelles jusqu'à son administration dans les conditions normales d'utilisation.

1.3.2 Rôle sécuritaire

1) Sécurité physique-chimique : compatibilité

Le conditionnement ne doit jamais altérer ou être altéré par les composants de la formulation finale du médicament, c'est pourquoi la compatibilité avec l'ensemble des constituants est primordiale pour protéger et maintenir l'intégrité du produit. En effet, des interactions peuvent avoir lieu entre les matériaux du conditionnement et le contenu du médicament (PA, solvants, excipients, etc.).

-
121. République française. Code de la sécurité sociale - Article L162-17-1-1. [Internet]. Légifrance du 17 août 2004. [cité 10 juill 2019]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006741368&cidTexte=LEGITEXT000006073189&dateTexte=20160519&oldAction=rechCodeArticle&fastReqId=1863593267&nbResultRech=1>
122. Assurance Maladie. Les médicaments en boîte de trois mois : quel intérêt pour les patients et l'Assurance Maladie ? - Point d'information [internet]. 26/01/2010 [cité 10 juill 2019]. Disponible sur : https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/DP_Grands_conditionnements.pdf
123. Assurance Maladie. Les traitements médicamenteux en grand conditionnement : la situation cinq ans après l'autorisation. Points de repère n° 30 [internet]. Mai 2010 [cité 10 juill 2019]. Disponible sur : https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Les_traitements_medicamenteux_en_grand_conditionnement.pdf

Les matériaux de conditionnement sélectionnés ont l'obligation d'être neutres par rapport à la forme galénique, c'est-à-dire qu'ils ne doivent en aucun cas élever la toxicité du produit, ni même avoir un quelconque retentissement sur l'efficacité ou la stabilité du médicament. En effet, l'utilisation de certains matériaux ou de procédés de fabrication peuvent entraîner la formation de composés possiblement nocifs. Lors du développement du médicament, des études de stabilité du produit dans son conditionnement sont effectuées afin de garantir l'innocuité des matériaux de conditionnement choisis sur la forme pharmaceutique.

2) Sécurité mécanique : étanchéité et inviolabilité

- *Étanchéité*

Le conditionnement pharmaceutique doit assurer la parfaite étanchéité de la forme pharmaceutique qu'il contient afin qu'elle ne soit pas altérée. Par ailleurs, il doit aussi être suffisamment résistant pour maintenir le contenu lorsqu'il est manipulé d'une manière normale.

- *Inviolabilité*

Le conditionnement est aussi le garant de l'inviolabilité du médicament. En effet, l'utilisation de témoins d'inviolabilité permet à l'utilisateur de détecter rapidement si l'intégrité de l'emballage extérieur du médicament a été rompue. Les fabricants utilisent plusieurs types de dispositifs antieffraction. La majorité des fabricants utilisent la technologie dite « *de patte collée* » comme témoin d'intégrité, d'autres posent une étiquette d'inviolabilité ou utilisent des techniques de verrouillage mécanique. Dans tous les cas, le dispositif employé ne doit pas empêcher la correcte lecture des mentions réglementaires obligatoires présentes sur l'emballage.

3) Sécurité de production

Pour garantir la qualité pharmaceutique et atteindre l'objectif du zéro défaut sur une ligne de conditionnement, il est impératif de suivre les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Pour être en conformité avec ce référentiel, un certain nombre d'éléments doivent être respectés en particulier : le vide de ligne (indispensable afin de s'assurer qu'aucun élément du lot de médicaments précédent ne soit présent), le contrôle de la conformité des articles du conditionnement et du produit en vrac avant l'engagement sur la ligne, la vérification de la conformité des systèmes automatisés de contrôle, les contrôles en cours de procédé afin de détecter une dérive dans le process. Ainsi, sur les blisters de comprimés ou de gélules, des tests d'étanchéité doivent être réalisés. À la fin de l'opération de conditionnement, une étape de réconciliation est nécessaire afin de comparer les quantités entrées avec les quantités réellement produites (quantités conformes produites, quantités mises en déchet, quantités utilisées pour le contrôle qualité). Ce calcul permet de détecter un éventuel écart et d'investiguer au besoin.

Au sein de l'industrie, c'est le service contrôle qualité qui vérifie la qualité des matériaux, car ils doivent répondre à un cahier des charges particulier. Les méthodes d'identification, d'essais et de dosage sont décrites dans les monographies de la Pharmacopée Européenne. Certaines informations doivent nécessairement être vérifiées et tracées. Il doit être prévu notamment un test d'identification du polymère, un grammage, une épaisseur ou encore une perméabilité.

4) Sécurité d'utilisation : identification aisée, facilité d'emploi

Comme nous l'avons vu précédemment, l'étiquetage du médicament et sa notice doivent mentionner les conditions d'utilisation du produit et toutes les informations nécessaires au bon usage du médicament. L'emballage du médicament doit aussi permettre de reconnaître sans difficulté le médicament et de distinguer rapidement les différents dosages existants pour une même spécialité pharmaceutique. L'objectif étant de prévenir les confusions éventuelles lors de la délivrance en pharmacie ou lors de la prise du traitement par le patient. Les fabricants du médicament peuvent avoir recours à des codes couleur par exemple. Actuellement en France, les entreprises ont aussi la possibilité de placer un Quick Response (QR) code sur le conditionnement primaire ou secondaire, ou dans la notice. Le but étant de contribuer au bon usage du médicament : il s'agit d'un code-barre en deux dimensions qui permet d'envoyer le patient vers un site internet avec, par exemple, une vidéo d'explication sur l'administration du médicament.

1.3.3 Le conditionnement comme outil d'observance

Certains industriels ont bien compris le véritable enjeu de l'observance, c'est pourquoi ils développent des conditionnements dans ce sens. Le conditionnement est un support de message, à ce titre il est là pour donner des informations fiables sur la pathologie et le traitement, il va venir renforcer l'argumentation du médecin ou celle du pharmacien et ainsi favoriser l'adhésion du patient à son traitement. Le « design » du conditionnement ainsi qu'un étiquetage adapté peuvent aider à l'atteinte d'une meilleure observance. Pour illustrer notre propos, on peut citer les étuis et plaquettes « *calendaires* » des médicaments contraceptifs. La notice a également un rôle essentiel dans l'observance, car elle est souvent accompagnée de schémas expliquant le mode d'utilisation, c'est le cas par exemple des stylos injecteurs d'insuline ou des dispositifs d'inhalation pour l'asthme. Un but de toutes ces optimisations est de diminuer au maximum le volume des MNU.

1.3.4 Protection des patients et populations vulnérables

Les améliorations visent à améliorer l'efficacité thérapeutique, l'observance, et à diminuer le volume des MNU.

1) Protection des enfants

Certains conditionnements possèdent des dispositifs permettant de prévenir et réduire le nombre d'accidents iatrogènes chez les enfants. Par exemple, le laboratoire Merck a développé pour son médicament Januvia®, un dispositif innovant qui est muni d'un dispositif de protection des enfants et dont le « design » a été conçu pour faciliter l'observance (Figure 11). Le patient doit presser les deux côtés de l'étui pour avoir accès à la plaquette de comprimés et le format calendrier facilite le suivi de l'avancée du traitement. Un autre dispositif plus connu pour les flacons est le bouchon de sécurité enfant.



Figure 11: Conditionnement Januvia® avec dispositif de sécurité enfants (120)

2) Protection des utilisateurs aveugles ou malvoyants

La directive 2004/27/EC précise la nécessité de placer sur le conditionnement des informations en braille qui sont indispensables au bon usage du médicament pour les patients aveugles ou malvoyants. Elle fixe les informations minimales requises pour garantir la sécurité d'utilisation du médicament notamment le nom, le dosage, la forme pharmaceutique et si nécessaire la population cible. Ainsi, les laboratoires pharmaceutiques travaillent en partenariat avec l'association HandiCapZéro. De son côté, elle a développé le service Pharmabaille permettant de lire les notices en braille, en caractères agrandis et audio mais aussi les étiquettes en braille pour environ 4 000 médicaments. (124)

1.3.5 Le conditionnement garant de la traçabilité et de l'authenticité

La traçabilité permet de suivre les mouvements du produit le long de différentes plates-formes d'approvisionnement. Ainsi, il est possible de suivre le parcours du médicament, de sa production à sa dispensation au patient. L'objectif est d'assurer la qualité des médicaments en sécurisant l'ensemble des étapes du circuit du médicament, cette traçabilité s'avère indispensable en cas de retrait de lots de médicaments et dans la lutte contre la contrefaçon. L'intégralité des informations indispensables à la traçabilité est inscrite de façon lisible et indélébile sur le conditionnement (code d'identification du produit à 13 chiffres, date de péremption, numéro de lot). Les données sont également encodées dans le data matrix de chaque spécialité pharmaceutique.

124. e-santé.fr. Les médicaments s'affichent en braille. [Internet]. 22/06/2019 [cité 10 juill 2019]. Disponible sur : <https://www.e-sante.fr/medicaments-s-affichent-en-braille/actualite/1600>

Pour renforcer la lutte contre la contrefaçon et consolider la traçabilité des médicaments, les industriels doivent, depuis le 9 février 2019, sérialiser les médicaments à prescription médicale obligatoire. En France, la sérialisation consiste à l'attribution d'un numéro de série unique sur chaque boîte de médicament qui est encodé dans le data matrix en plus des informations citées précédemment. Les pharmaciens hospitaliers ou officinaux devront scanner chaque boîte avant la délivrance au patient, ce système va permettre de vérifier l'authenticité du médicament et désactiver l'identifiant unique. Un médicament contrefait ou désactivé par un autre acteur ne pourra ainsi pas être délivré au patient. Ce dispositif empêche aussi désormais la possibilité d'une seconde délivrance de MNU intacts et non entamés par un pharmacien malveillant. (120, 125, 126)

En résumé, le conditionnement fait partie intégrante du médicament. Il doit répondre à de nombreuses attentes et satisfaire les différents utilisateurs. L'adéquation de sa taille aux indications, posologies et durées de traitement demeure essentielle pour des raisons de protection de la santé publique, du bon usage des médicaments, mais aussi pour des raisons économiques. À l'heure actuelle, l'industriel doit se conformer aux exigences prévues par la réglementation en matière de taille de conditionnement pour les médicaments soumis à prescription, mais cela ne semble pas être le cas pour les médicaments à prescription facultative. Il conviendrait ainsi que certains conditionnements de médicaments soient davantage optimisés.

Une autre solution qui est fréquemment avancée pour réduire la quantité des MNU et dont l'application impacte inévitablement le conditionnement par l'industriel porte sur le mode de dispensation qui se veut unitaire.

C. Réflexion sur la dispensation à l'unité

En France, la délivrance des médicaments aux patients est réalisée par l'intermédiaire de boîtes individuelles de contenance standardisée. La pratique met en évidence que le patient se retrouve avec un surplus de médicaments, car les quantités délivrées sont souvent supérieures aux quantités prescrites. Cela génère fatalement des MNU et par conséquent un gaspillage de médicaments. Ce constat invite à réfléchir sur la pertinence du mode actuel de dispensation des médicaments.

Nous reviendrons d'abord sur l'expérimentation de la dispensation à l'unité en réalisant une analyse des résultats de cette étude. Dans un second temps, nous nous interrogerons sur la faisabilité de la généralisation d'une telle mesure. Nous verrons que le pharmacien d'officine applique déjà une méthode en vue de faire correspondre les quantités prescrites et celles délivrées à travers la PDA et que celle-ci est en plein essor. Il s'agira également d'aborder les avantages, les inconvénients, les incertitudes et les risques potentiels de sa mise œuvre en France.

125. Cercle de réflexion de l'industrie pharmaceutique (CRIP). Les enjeux de la traçabilité des médicaments. [Internet]. 28/08/2018. [cité 10 juill 2019]. Disponible sur : <https://lecrip.org/2018/08/28/les-enjeux-de-la-tracabilite-des-medicaments/>

126. Cercle de réflexion de l'industrie pharmaceutique (CRIP). [Dossier] La sérialisation comme garantie de l'intégrité des médicaments. [Internet]. 28/08/2018. [cité 10 juill 2019]. Disponible sur : <https://lecrip.org/2019/03/14/la-serialisation-comme-garantie-de-lintegrite-des-medicaments/>

Pour terminer, nous irons voir la situation dans d'autres pays où la délivrance unitaire est la norme et nous recueillerons les avis des professionnels.

1. Retour sur l'expérience française de la délivrance à l'unité

À l'automne 2014, Marisol Touraine alors ministre de la Santé lançait à titre expérimental la délivrance à l'unité pour 14 antibiotiques. Cette expérimentation était par ailleurs incluse dans la loi de financement de la sécurité sociale pour 2014 qui prévoyait initialement une période de 3 ans pour mesurer l'impact médico-économique (Article 46, loi n° 2013-1203 du 23 décembre 2013). Cependant, sa durée a été ramenée à 1 an par la suite. Cette mesure était également inscrite dans les engagements du programme d'Emmanuel Macron, il souhaitait d'ailleurs lors de sa campagne présidentielle accélérer cette expérimentation et encourager les changements nécessaires côté industriels et pharmaciens. Cette étude dirigée par des chercheurs de l'Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (INSERM) s'est donc déroulée entre novembre 2014 et novembre 2015 sur 3 périodes d'un mois dans 4 régions (Ile-de-France, Lorraine, Limousin et Provence-Alpes-Côte-D'azur). Elle a concerné 100 pharmacies volontaires, 75 ont délivré à l'unité de manière à donner au patient le nombre exact prescrit par le médecin tandis que 25 autres ont servi de groupe contrôle en délivrant sous le conditionnement originel du laboratoire fabricant. Au total sur 1 185 patients inclus, 907 ont bénéficié de la dispensation à l'unité.

Les résultats des travaux ont été publiés en septembre 2017, ils montrent une réduction de 9,9 % du nombre de comprimés dispensés en faveur du groupe ayant reçu une dispensation unitaire par rapport au groupe contrôle, soit en moyenne 3 comprimés de moins par patient. La dispensation à l'unité a nécessité un déconditionnement pour 60 % des prescriptions. Le nombre de comprimés par boîte était parfaitement adapté dans 40 % des cas.

Une pharmacie faisant partie de l'expérimentation a cherché à comprendre en partie ce résultat :

La première explication porte sur le type de prescription utilisée par le médecin. En effet, les pharmaciens de cette officine ont constaté que lorsque le patient se présentait au comptoir avec une prescription informatisée, le déconditionnement était rarement nécessaire. Cette observation s'explique par le fait que lorsqu'un médecin utilise des moyens informatiques pour l'édition de son ordonnance, il a la possibilité d'utiliser des logiciels d'aide à la prescription. Ce type de logiciel a été développé pour le conseiller sur les durées de traitement tout en tenant compte des recommandations officielles. Il est aussi capable de lui fournir des indications sur les conditionnements disponibles en ville. Le taux de déconditionnement entre ordonnance manuscrite et ordonnance informatique aurait donc été également un élément pertinent à suivre lors de l'étude.

La seconde explication relevée est l'approximation de certaines ordonnances. En effet, il a été constaté que certains médecins ne mentionnent pas explicitement la durée du traitement, mais préfèrent prescrire en nombre de boîtes. D'autres médecins prescrivent des durées de traitement imprécises, par exemple 7 à 10 jours. En cas de généralisation de la dispensation à l'unité, il serait primordial de disposer d'ordonnances plus précises.

Enfin, la dernière hypothèse est celle relative au stock disponible dans la pharmacie et à sa gestion. En effet, la coexistence d'antibiotiques princeps et génériques, le rejet des génériques par certains patients et l'existence de différentes tailles de conditionnements pour le princeps et le générique ont complexifié cette tâche supplémentaire entraînant des déconditionnements évitables. La charge de travail supplémentaire a également pu entraîner des déconditionnements non voulus par manque de temps, par erreur ou bien tout simplement par oubli.

Dans le cadre de l'étude, les patients du groupe expérimental et du groupe contrôle ont eu la possibilité de participer à une enquête téléphonique à la fin de leur traitement. Elle avait pour but l'évaluation de plusieurs objectifs notamment l'acceptabilité du mode de dispensation, le devenir des possibles comprimés non utilisés (conservation, future automédication, élimination) ou encore l'adhésion au traitement. Il est important de souligner que seulement un patient sur 4 a accepté de participer à cet entretien téléphonique.

Malgré tout, l'analyse des résultats montre globalement une bonne acceptabilité du mode de dispensation, car 80 % des patients qui se sont vus proposer la dispensation unitaire ont accepté. Là encore, ce résultat mérite d'être nuancé, car il manque de rigueur scientifique, le recensement de l'ensemble des refus n'a pas été comptabilisé ce qui pose problème d'un point statistique. En effet, sur la feuille de recueil de consentement, le patient avait la possibilité de choisir entre l'acceptation et le refus de la dispensation à l'unité, mais sur le terrain certaines personnes ne voulaient pas la compléter ni la signer. De même, les pharmacies participantes à l'expérimentation expliquent que c'est parfois la pharmacie qui ne proposait pas la dispensation à l'unité, soit par faute de temps, soit par peur de la réaction de certains patients ou encore parce qu'il n'en avait tout simplement pas envie. Il est important de préciser que, malgré un recrutement des pharmacies basé sur le volontariat, la totalité des employés n'était pas obligatoirement favorable à l'expérimentation, notamment en raison de la charge de travail supplémentaire engendrée.

Concernant l'observance, les résultats sont très encourageants. En effet, le groupe expérimental montre un pourcentage d'adhésion stricte de 91,4 % contre 65,6 % dans le groupe contrôle. Pour les chercheurs, cette meilleure observance s'explique en partie par la simplification cognitive, c'est-à-dire que le traitement est considéré comme terminé lorsque plus aucun comprimé ne reste ainsi que par le souci de respecter le travail de personnalisation réalisé par le pharmacien. Malgré tout, il faut rester prudent face à ce résultat positif, car l'étude ne concerne qu'un nombre limité de patients.

De plus, il existe d'autres biais pouvant expliquer ce résultat. Pour la réalisation de l'étude, il a fallu des volontaires, c'est à dire des personnes intéressées par la démarche et donc le simple fait de vouloir participer à l'étude peut constituer un biais. De même, lors du recueil du consentement, les pharmaciens chargés du recrutement ont dû expliquer aux patients les objectifs de l'enquête, ils ont ainsi pu se sentir plus investis et faire preuve d'une plus grande attention afin de prendre correctement leur traitement comme on leur avait expliqué auparavant.

Pour la partie évaluation du devenir des comprimés en surnombre, 17,6 % des répondants ont déclaré conserver les médicaments, 10,7 % envisagent de les réutiliser en automédication sans l'avis du médecin. Enfin, 13,1 % des patients de chacun des groupes indiquent qu'ils les jettent à la fin du traitement. Ces données montrent qu'un travail d'information est essentiel pour réduire l'impact de ces mauvaises habitudes ainsi que les risques liés au mésusage. (127, 128, 129)

Après avoir procédé à une analyse des principaux résultats de cette expérience française. Il faut s'interroger plus profondément sur son éventuelle généralisation.

2. Vers une généralisation de la dispensation à l'unité ?

La dispensation à l'unité est actuellement pratiquée en France pour une certaine catégorie de la population à travers la Préparation des Doses à Administrer (PDA). Nous allons voir que certains industriels conditionnent déjà une partie de leurs gammes de médicaments afin qu'ils soient adaptés à ce mode de dispensation unitaire.

2.1 Le développement de la Préparation des Doses à Administrer (PDA)

La PDA consiste, pour le pharmacien officinal, à : « *préparer, à l'avance, au regard d'une ou plusieurs prescription(s) médicale(s), le traitement d'un patient donné, selon le séquençage des différents moments de prise et des jours, sur une période définie, le plus souvent une semaine. Elle peut donc se définir comme la réalisation, par anticipation, au regard d'une prescription médicamenteuse, d'un pilulier hebdomadaire, personnalisé et nominatif, en vue d'une administration différée* ». L'exercice de la PDA implique une opération de déconditionnement/reconditionnement des médicaments ou bien un surconditionnement. Pour ce dernier, la forme galénique reste conservée dans son conditionnement primaire sur lequel on ajoute un autre conditionnement. (130)

Le vieillissement de la population est un phénomène mondial et la population française n'est pas épargnée. Les projections démographiques de l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE) montrent qu'un habitant sur trois serait âgé de 60 ans ou plus à l'horizon 2050, contre un sur cinq en 2005. La France doit donc faire face à ce phénomène majeur.

-
127. Le Moniteur des pharmacies.fr. Expérimentation sur la dispensation à l'unité : des résultats sans surprise - 29/09/2017 - Actu - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. [cité 10 juill 2019]. Disponible sur : <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-socio-professionnelles/170929-experimentation-sur-la-dispensation-a-l-unite-des-resultats-sans-surprise.html>
 128. Treibich C, Lescher S, Sagaon-Teyssier L, Ventelou B. The expected and unexpected benefits of dispensing the exact number of pills. PLOS ONE [Internet]. 19 sept 2017 [cité 10 juill 2019];12(9):e0184420. Disponible sur : <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0184420>
 129. Rousseau L. Retour d'expérience sur la délivrance à l'unité des antibiotiques à l'officine. [Internet]. [Thèse de doctorat]. [Nantes, France] : Université de Nantes. Unité de Formation et de Recherche de la faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques ; 2015. [cité 10 juill 2019]. Disponible sur : <http://archive.bu.univ-nantes.fr/pollux/fichiers/download/912b597d-3d0f-4fb0-8868-07dc4a7fec7b>
 130. Lapeyre C. La preparation des doses à administrer automatisée en officine à destination des établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes. [Internet]. [Thèse de doctorat]. [Marseille, France] : Université d'Aix-Marseille. Faculté de Pharmacie ; 2018. [cité le 10 juill 2019]. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01743516/document>

En effet, l'avancée en âge est à mettre en corrélation avec une élévation du nombre de pathologies et la survenue de maladies chroniques, c'est pourquoi les personnes âgées présentent le plus souvent plusieurs pathologies. Celles-ci sont habituellement accompagnées d'une polymédication issue de prescriptions complexes qui représentent une source potentielle de iatrogénie médicamenteuse et de mauvaise observance. (131)

Une étude menée par l'Union Régionale des Professionnels de Santé (URPS) Pharmaciens de Basse-Normandie, l'Agence Régionale de Santé, l'hospitalisation à domicile d'Alençon et Medissimo en 2014 montre que la PDA pourrait représenter une solution face au problème de mauvaise observance. Cette étude a porté sur 44 pharmacies d'officine approvisionnant 214 patients pendant une durée de 4 mois. L'objectif était d'évaluer l'influence de la PDA sur l'observance des patients âgés et polymédiqués à domicile. L'étude s'est déroulée selon le schéma suivant, le pharmacien a effectué la dispensation des médicaments classiquement le 1^{er} mois, par la suite, et pendant une durée de trois mois, il a dispensé les médicaments par la PDA lorsque cela était possible. À la fin de chaque mois de traitement, et avant chaque nouvelle délivrance, la personne chargée de la réalisation de la PDA réalisait le calcul des unités de médicaments restants à l'intérieur des piluliers ou des boîtes selon l'état de l'avancée de l'étude. L'observance a ainsi pu être déterminée au terme des 4 mois. Les résultats ont mis en évidence que, lors du premier mois de dispensation, l'observance par patient était de 77 %, tandis qu'elle s'élève à 98 % dès la mise en pilulier le deuxième mois. L'amélioration de l'observance doit s'accompagner d'une diminution des MNU. Par ailleurs, une enquête réalisée en sortie d'étude rapporte que 67 % des patients désirent poursuivre leur traitement en pilulier malgré le défaut de financement par la collectivité. (132)

En France, 4 000 officines approvisionneraient aujourd'hui les EHPAD en médicaments. Sachant que 60 % d'entre-elles, soit 2 400 pharmacies effectueraient cette activité en assurant la PDA. Celle-ci est majoritairement réalisée de manière manuelle ou semi-automatique. Cependant, il y aurait environ 350 officines qui procéderaient à la PDA de façon totalement automatisée. Des pharmaciens proposent même la PDA pour certains patients vivant à domicile. La PDA en ambulatoire est aujourd'hui pratiquée par des pharmaciens déjà investis dans la PDA en EHPAD. Elle s'adresse aux patients chroniques, soit environ 60 % de la clientèle officinale. (72, 133)

-
131. Insee Première. Projections de population pour la France métropolitaine à l'horizon 2050, n°1089. [Internet]. 07/07/2006 [cité 10 juill 2019]. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1280826>
 132. Baroukh C. Etude ARS - Basse-Normandie - URPS Pharmacien Basse-Normandie - Medissimo, menée du 01/09/2013 au 30/04/2014 chez les patients âgés et polymédiqués à domicile. Amélioration de l'observance médicamenteuse chez le sujet âgé en risque de dépendance. [Internet]. [cité 10 juill 2019]. Disponible sur : https://www.medissimo.fr/wp-content/uploads/2014/12/Poster_Fin_Detude_web2.pdf
 133. Chlebowsky A. La dispensation par PDA en officine : une solution adaptée au sujet âgé en EHPAD. [Internet]. [Thèse de doctorat]. [Lille, France] : Université de Lille 2. Unité de Formation et de Recherche de la faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques ; 2016. [cité le 10 juill 2019]. Disponible sur : <http://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/23a3403a-4530-44a9-ae53-9b2306bfa57>

2.2 Initiatives des industriels pour le conditionnement unitaire

Une partie des industriels a bien compris toute l'importance de la PDA ainsi que l'ensemble de ces enjeux. Le marché de la PDA est actuellement en plein essor, c'est pourquoi certains laboratoires proposent de plus en plus des conditionnements unitaires prédécoupés pour les formes orales solides. Ils permettent une meilleure faisabilité de l'exercice de la PDA pour le pharmacien, évitant ainsi les risques dus aux opérations de déconditionnements/reconditionnements. Ces Blisters Unitaires prédécoupés (BUD) possèdent sur chaque alvéole les informations nécessaires à la traçabilité ainsi qu'à l'identification, ils permettent de garantir une utilisation en toute sécurité jusqu'à l'administration au patient (Dénomination du médicament, la DCI, le dosage, la forme pharmaceutique, le numéro de lot et la date de péremption, voire la voie d'administration). (133, 134)

À ce jour, la présentation sous forme de conditionnement unitaire n'est pas inscrite dans les articles L 5123-2 à L 5123-6 du CSP régissant l'utilisation des médicaments destinés aux collectivités. Il n'est pas inclus dans les critères d'obtention d'une AMM pour un médicament, et ne fait pas partie des exigences nécessaires retenues par la HAS pour l'attribution d'un avis favorable à l'agrément aux collectivités des spécialités pharmaceutiques. L'obtention de ce dernier étant obligatoire pour la vente d'un médicament à l'hôpital ou ce type de conditionnement y est largement développé. (135)

Les laboratoires Mylan, Biogaran ou encore Arrow proposent déjà ce type de conditionnement en ville pour plusieurs de leurs spécialités pharmaceutiques et suivent ainsi les recommandations de l'ANSM. Par exemple, la gamme PDA de Mylan propose 236 BUD sur 269 présentations couvrant ainsi une importante partie des pathologies dont souffrent les personnes âgées polymédiquées. (136)

Pour résumer, la PDA est une des méthodes de dispensation à l'unité. Actuellement, elle est surtout un des moyens de réponse face aux problèmes posés par la polymédication des personnes âgées. En effet, elle renforce la sécurité de la prise en charge du patient tout en limitant le gaspillage de médicaments. Cette approche permet donc de réaliser aussi des économies de santé.

Maintenant, nous allons essayer de porter une vision globale sur l'ensemble des possibles retentissements positifs et négatifs de l'extension de la dispensation à l'unité à l'ensemble de la population française.

-
134. Revue Prescrire. Bilan Prescrire 2018 des conditionnements : des pistes pour limiter les dangers. [Internet]. Avril 2019. [cité 10 juill 2019]. Disponible sur : <https://www.prescrire.org/fr/3/31/57242/0/NewsDetails.aspx>
 135. Begert L. Le conditionnement des médicaments: un élément essentiel de protection des patients. [Internet]. [Thèse de doctorat]. [Nancy, France] : Université de Lorraine. Faculté de Pharmacie ; 2015. [cité 10 juill 2019]. Disponible sur : <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731903/document>
 136. Celtipharm. Interview de M. Philippe Bayon (Mylan) à propos de la préparation des doses à administrer en EHPAD. [Internet]. Mai 2015. [cité 10 juill 2019]. Disponible sur : <https://www.celtipharm.com/Pages/Interview/2015/05/Interview-de-M--Philippe-BAYON---MYLAN.aspx>

2.3 Avantages, inconvénients et incertitudes de la dispensation à l'unité

2.3.1 Les avantages

○ Amélioration de l'observance

L'expérimentation de la délivrance à l'unité pour les antibiotiques a mis en évidence une nette amélioration de l'adhésion au traitement des patients (91,4 % contre 65,6 %). Face à ce constat prometteur, il faut tout de même garder une certaine retenue et prendre en considération les biais énumérés dans l'analyse précédente (biais de sélection, données manquantes, problèmes de comparabilité et de répartition).

○ Lutte contre le gaspillage

C'est une des motivations premières qui avait conduit à l'expérimentation de la dispensation des antibiotiques à l'unité. En effet, en délivrant uniquement au patient le nombre exact de comprimés nécessaires au patient, il ne doit mathématiquement lui rester aucun médicament à la fin de son traitement. La suite logique de ce raisonnement serait qu'il n'y ait plus de MNU ou périmés stockés dans les armoires à pharmacie ou jetés dans la nature. La pratique a mis en évidence que cela n'est pas aussi simple. En effet, lors de l'expérimentation menée en France, il restait des reliquats de médicaments chez 9,58 % des patients ayant bénéficié de la délivrance à l'unité contre 48,70 % pour le groupe contrôle.

Ces résultats sont encourageants, mais ils soulèvent un autre problème majeur : la non-observance des patients. L'OMS évalue à 50 % l'inobservance moyenne dans les pays développés soit un patient chronique sur deux et la France présenterait un pourcentage encore plus élevé. Ce constat semble d'ailleurs se vérifier pour certaines recommandations thérapeutiques comme la vaccination. La question centrale reste donc l'adhésion au traitement, car si le patient ne prend pas son traitement ou bien qu'il oublie de le prendre, il lui restera un surplus de traitement qu'il devra rapporter à la pharmacie.

○ Limitation de l'automédication

En effet, dans le cas où cette mesure impliquerait les médicaments à prescription médicale obligatoire ou facultative, l'automédication se verrait réduite. Elle permettrait également d'empêcher certains comportements d'automédication particulièrement à risque pour les patients, notamment celui qui consiste à utiliser les reliquats des médicaments de leur armoire à pharmacie sans avis médical. En effet, sans reliquat de médicaments, le patient ne peut pas les reprendre pour un usage personnel ou pour les donner à son entourage.

○ Économies de santé

Un des objectifs poursuivis par l'expérimentation était l'évaluation de l'impact économique de la dispensation à l'unité pour les antibiotiques et notamment la mesure des éventuelles économies pour la sécurité sociale. Le ministère des Affaires sociales et de la Santé, aujourd'hui appelé ministère des Solidarités et de la Santé, annonçait le chiffre conséquent de 100 millions d'euros en 2013, soit une diminution de 15 % des dépenses attribuées aux antibiotiques.

Cependant, l'évaluation de l'impact économique de la dispensation à l'unité en situation réelle n'est pas aussi simple. Les chercheurs de l'INSERM le reconnaissent, l'étude n'a pas permis d'aborder cet aspect notamment en raison de sa complexité, mais aussi du fait de la taille de l'étude. En dehors, du constat positif effectué par la réduction du volume de comprimés et de son impact sous-jacent sur la diminution du coût des médicaments pour la sécurité sociale, de nombreuses autres interrogations restent en suspens concernant le coût global qu'entraînerait la mise en place d'une telle mesure. Le coût de ce travail supplémentaire pour le pharmacien officinal n'a pas été évalué au-delà du mode de rémunération fixé dans le cadre de l'étude. Elle nécessiterait aussi des investissements importants autant pour le pharmacien officinal que pour les industriels du médicament. Toutefois, les incertitudes concernant le prix général ne doivent pas constituer un motif de refus face à son éventuelle application en France, étant donné le surcoût global engendré par les MNU. Pour l'heure, il n'est donc pas possible d'évaluer le réel impact de cette méthode sur le plan financier.

2.3.2 Les inconvénients et incertitudes

○ Adaptation des lignes de conditionnement

Du point de vue des industriels, cette mesure nécessiterait des investissements au niveau de la chaîne de production. En effet, des modifications techniques seraient nécessaires, notamment une adaptation des lignes de conditionnement pour pouvoir livrer les médicaments en vrac à l'officine. D'autres changements devraient être réalisés pour adapter le conditionnement à la délivrance à l'unité et faciliter l'acte de déconditionnement pour le pharmacien officinal, à l'image des pays utilisant ce mode de dispensation.

○ Temps supplémentaire

Dans le cadre de l'expérimentation sur les antibiotiques, il a été fourni aux pharmacies un questionnaire afin de comparer le temps entre la délivrance à l'unité et une délivrance traditionnelle. Les résultats sont présentés dans le tableau II ci-dessous, ils révèlent que 12 % des personnes interrogées estiment que le temps est identique, mais la majorité estime ce temps supplémentaire à 25 % par rapport à une délivrance classique.

ESTIMATION DU TEMPS SUPPLÉMENTAIRE : VENTE À L'UNITÉ / VENTE TRADITIONNELLE (N=440)	
Même temps	12.27 %
25% supplémentaire	44.32 %
50% supplémentaire	20.45 %
75% supplémentaire	2.50 %
Deux fois plus de temps minimum	13.41 %
Pas de réponse / Ne sais pas	7.05 %

Tableau II: Estimation du temps supplémentaire par le personnel des pharmacies de la délivrance à l'unité versus la vente traditionnelle (inspiré de réf 129)

Un pharmacien ayant participé à l'expérimentation, explique que la question posée était ambiguë et trop large. En effet, pour ce pharmacien, il est possible que le temps soit identique entre les deux types de délivrance uniquement si la personne interrogée n'a pas eu à déconditionner les médicaments ou n'a pas pris en considération le temps nécessaire à l'explication de l'objet de l'étude ainsi que celui engendré par le recueil du consentement et celui lié à la bonne complétude des documents associés. En effet, il motive son argumentation en expliquant que le déconditionnement implique inévitablement un temps supplémentaire en s'appuyant sur l'exemple de la dispensation de stupéfiants. Mais il ajoute que cela dépend aussi du patient, car certaines personnes faisaient entièrement confiance et acceptaient directement, mais d'autres signaient uniquement lorsqu'ils avaient pris connaissance de la totalité des documents. Il souligne également que l'état de perfectionnement de la méthode mise en place dans chaque pharmacie est une autre variable non prise en compte.

Pour terminer, le pharmacien considère qu'une estimation en minutes aurait été plus appropriée étant donné qu'il est compliqué d'estimer le temps moyen passé par patient au comptoir en raison de son caractère aléatoire. Il évalue le temps supplémentaire associé uniquement au déconditionnement à 4-5 minutes et celui nécessaire à l'obtention du consentement entre 5 et 15 minutes, de l'explication de l'objet de l'étude à la complétude de l'ensemble des documents. Toutefois, ce dernier temps supplémentaire s'effacerait en cas de généralisation de la dispensation à l'unité. D'autres pharmaciens s'interrogent aussi sur la capacité d'attente de certains patients face à ce délai additionnel nécessaire pour préparer l'ordonnance.

- Incertitude sur la rémunération du pharmacien

Lors de l'étude pour la délivrance à l'unité des antibiotiques, les chercheurs n'ont pas pris en considération l'ensemble des paramètres notamment d'un point de vue économique, de ce fait un certain nombre de questionnements restent sans réponse à ce jour. Le temps nécessaire à l'explication des objectifs de la dispensation à l'unité, celui passé à préparer les doses et gérer les stocks ont été très peu pris en considération. À cela s'ajoute la question relative au mode de rémunération du pharmacien pour cette nouvelle charge de travail. En effet, l'instauration d'un honoraire de déconditionnement devrait sûrement être envisagé en cas de généralisation.

- Inconvénients liés au déconditionnement relevés par le terrain

Dans le cadre de l'expérimentation, les travaux n'ont pas étudié l'impact sur l'organisation et le travail à l'officine. La mise en œuvre de la délivrance à l'unité a posé plusieurs difficultés d'ordre technique pour le pharmacien officinal. Un pharmacien expérimentateur souligne que le rôle du pharmacien n'est pas de découper les blisters et que cette perte de temps porte préjudice au patient dans le sens où ce temps disponible en moins devant le patient impacte celui destiné à la bonne explication du traitement.

Il précise également que cette opération supplémentaire est une source de risques d'erreurs en particulier pour la gestion du stock au sein de l'officine. En effet, la coexistence des princeps et des génériques pour un même antibiotique a compliqué le travail, d'autant plus que certains patients refusent encore de prendre le médicament générique. Sur les 14 molécules d'antibiotiques expérimentés, 9 d'entre elles possédaient déjà un générique. À cela venait s'ajouter l'existence de plusieurs tailles de conditionnement pour le médicament générique et le princeps. Parfois, c'est aussi le personnel qui ne vérifiait pas si une boîte du même antibiotique avait déjà été déconditionnée par manque de temps, avoue un pharmacien ayant participé à l'expérimentation, entraînant l'ouverture de plusieurs boîtes de la même spécialité. (129, 137)

Le pharmacien d'officine pourrait décider d'automatiser, à l'instar de ce qui est déjà réalisé avec la PDA dans le cadre de conventions avec les EHPAD. Cela nécessiterait des investissements dans des équipements permettant de garantir la sécurisation et le maintien de la traçabilité, et limitant des risques d'erreur. L'achat d'équipement de déconditionnement automatique pourrait être envisagé par le pharmacien afin de pallier cette perte de temps nouvelle et ainsi gagner en efficacité.

Un autre pharmacien s'inquiète sur la possibilité pour les patients, de se retrouver avec des boîtes de médicaments identiques sans aucune distinction possible, car les risques de confusion sont alors nombreux pour le pharmacien, mais aussi pour le malade. En effet, ces erreurs qui sont possibles peuvent être dramatiques pour la santé des patients. Il s'interroge aussi sur la disparition des mentions en braille pour les aveugles et malvoyants. Il émet également ses craintes par rapport aux conditions d'hygiène applicables et les frais d'adaptation de locaux nécessaires en cas de retrait du médicament de son conditionnement primaire. Pour ce pharmacien, cela lui semble difficilement réalisable au sein des petites et moyennes officines françaises. (138)

Par ailleurs, ces opérations supplémentaires de déconditionnement et reconditionnement comportent également des risques plus importants. Nous allons voir maintenant de quelle manière elles viennent porter atteinte à la traçabilité, mais aussi à la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament.

2.4 Risques liés au déconditionnement et reconditionnement

Le conditionnement est un « scellé » apposé par le laboratoire pharmaceutique permettant de garantir un ensemble de caractéristiques essentielles (qualité, sécurité, efficacité et traçabilité) et participe au bon usage du médicament. Dans cette partie, nous allons voir que le retrait de celui-ci comporte des risques pour le patient.

137. Guillou P. Délivrance à l'unité et PDA : émergence d'un nouveau mode de dispensation à l'officine ? Exemple de l'expérimentation de dispensation unitaire des antibiotiques. [Internet]. [Thèse de doctorat]. [Rouen, France]: Université de Rouen. Unité de Formation et de Recherche de médecine et de pharmacie ; 2017. [cité le 10 juill 2019]. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01639773/document>

138. Journal International de Médecine. Dispensation à l'unité : l'avis d'une pharmacienne de terrain [Internet]. 04/07/2017 [cité 10 juill 2019]. Disponible sur : http://www.jim.fr/e-docs/dispensation_a_lunite_lavis_dune_pharmacienne_de_terrain_166358/document_jim_tube_phtml

2.4.1 Sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament

Le conditionnement forme une véritable barrière empêchant tout type d'interactions préjudiciables. Le déconditionnement brise entièrement cet isolement, rendant la forme pharmaceutique plus vulnérable et l'exposant à un ensemble de risques susceptibles d'altérer sa stabilité.

- Risque d'instabilité physico-chimique

Lorsque le déconditionnement du médicament est effectué, la forme pharmaceutique se retrouve alors dans un environnement qui n'est pas contrôlé. Aujourd'hui, les conditions présentes à l'officine ne garantissent pas un environnement de qualité comparable à celui institué en industrie lors de la mise sous conditionnement primaire. La température, l'humidité et la lumière sont autant de facteurs externes pouvant dégrader les caractéristiques physico-chimiques du médicament.

Par ailleurs, les conditionnements sélectionnés par le laboratoire pharmaceutique doivent être en conformité avec les normes ICH et leur rôle de protection de la forme galénique envers l'environnement a été démontré lors des études de stabilité. Actuellement, il n'existe aucune étude équivalente permettant de vérifier les conditionnements utilisés pour la PDA par exemple. L'éventuelle perméabilité des piluliers expose la forme pharmaceutique à un risque d'altération physico-chimique.

Pour illustrer notre propos, prenons l'exemple d'une étude australienne publiée en 2010 dans le Journal of pharmacy and pharmacology. Cette étude met en évidence l'instabilité physique du valproate de sodium (antiépileptique) après son reconditionnement en blister. Lors de cette étude, les chercheurs ont tout d'abord déconditionné plusieurs comprimés de valproate de sodium à libération immédiate de leurs blisters d'origine. Ensuite, ils ont été tout de suite reconditionnés dans un deuxième blister composé de polyéthylène et d'aluminium et scellés. Les blisters ont ensuite été placés dans trois environnements tests : conditions normales (incubateur à 25 °C), conditions accélérées (45 °C, HR 75%), conditions réfrigérées (5 °C). La teneur en principe actif, le gain de poids cumulé et le profil de dissolution ont été contrôlés et comparés à plusieurs comprimés témoins et sur plusieurs jours de stockage différents. Au 56^e jour, les chercheurs ont constaté une instabilité physique avec une modification du poids et du profil de dissolution pour les trois environnements de stockage testés. Ils ont ainsi observé un gain de poids des comprimés, celui-ci s'explique par une absorption d'humidité, avec notamment un gain de poids de 12,36 % à J56 dans les conditions de stockage accélérées. Ils ont aussi enregistré une augmentation du temps de dissolution et une incapacité de dissolution à 100 %.

Les résultats montrent le risque de non-conformité des comprimés reconditionnés par rapport aux standards en vigueur de la pharmacopée. Les travaux de recherche mettent en évidence une dissolution plus lente et donc une absorption ralentie ainsi qu'une diminution de la quantité libérée de principe actif dans le tube digestif pouvant modifier la quantité réelle de principe actif absorbée. Cette réduction de taux de valproate de sodium dans le sang du patient va ainsi pouvoir diminuer l'effet thérapeutique et déclencher une crise d'épilepsie. Des études *in vivo* réalisées avec d'autres antiépileptiques tels que la phénytoïne ou la carbamazépine ont permis

d'observer cette diminution du temps de dissolution avec déclenchement de crises confirmant ainsi cet impact clinique. Cet exemple montre bien que la connaissance de la stabilité du médicament dans son nouveau conditionnement s'avère primordiale pour garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments à chaque patient. Mais alors qui va entreprendre ces études afin de sécuriser la PDA ? (139)

- Risque de contamination

Le déconditionnement expose aussi la forme pharmaceutique à un risque de contamination qui peut être de diverses natures : microbiologique, particulière, chimique ou croisée. Avant de libérer un lot de médicament, une série d'analyses est réalisée sur les échantillons de produit fini afin de s'assurer que les médicaments sont conformes aux normes qualité de la Pharmacopée européenne. Une fois retirée de son compartiment confiné, plusieurs facteurs peuvent faciliter la croissance microbienne : l'humidité, la température, le pH ainsi qu'une contamination particulière ou croisée. Dans le cadre de la production industrielle, le respect des bonnes pratiques de fabrication et la mise en place d'un plan de gestion des risques permet de limiter ce risque de contamination. La réalisation du déconditionnement ainsi que les manipulations supplémentaires et l'éventuelle perméabilité des matériaux de reconditionnement vont ainsi majorer le risque de contamination.

- Risque d'incompatibilité physico-chimique

- *Incompatibilité entre spécialités*

La PDA peut être réalisée en unidose, c'est-à-dire que le compartiment contient une seule spécialité pharmaceutique ou en multidoses, le compartiment comporte alors un mélange de plusieurs médicaments. Dans ce dernier cas, les médicaments se retrouvent en contact rapproché sur une certaine période. Il est donc intéressant de s'interroger sur les possibles interactions physico-chimiques pouvant avoir lieu entre spécialités lorsqu'elles sont reconditionnées ensemble. Pour illustrer notre propos, une étude réalisée en 2007 a exploré la stabilité entre l'aténolol et l'aspirine. L'objectif de l'étude était d'analyser la stabilité physico-chimique de deux marques de génériques d'aténolol dans différents piluliers et stockés conjointement avec l'aspirine en conditions normales (température ambiante) et dans des conditions accélérées (40 °C et 75 % HR).

La stabilité physico-chimique des comprimés d'aténolol a été évaluée après 28 jours de stockage et comparée aux témoins en évaluant : l'aspect visuel, le poids, la désintégration, la dissolution, la friabilité, la dureté ainsi que le dosage par HPLC. Les résultats mettent en évidence que la stabilité chimique est conservée dans toutes les conditions de stockage réalisées. Par contre, la stabilité physique des comprimés a été modifiée notamment lors du co-stockage avec l'aspirine. Les chercheurs ont mis en évidence la présence de taches de couleur jaune-orange sur les comprimés d'aspirine dans les conditions accélérées. L'analyse des comprimés atteints n'a pas mis en évidence d'impact sur la cinétique de dissolution, mais on peut s'interroger sur la conséquence de cette modification d'aspect pour le patient.

139. Llewelyn VK, Mangan MF, Glass BD. Stability of sodium valproate tablets repackaged into dose administration aids. J Pharm Pharmacol. Juill 2010 ;62(7) :828-43. [Internet]. [cité 10 juill 2019]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20636871>

L'étude montre également une diminution de la dureté des comprimés pour l'un des deux génériques d'aténolol quels que soient le type de pilulier et les conditions de température avec une réduction plus significative pour un type de pilulier. (140)

- *Incompatibilité avec le nouveau conditionnement*

Il existe différents types d'interactions possibles entre la forme pharmaceutique et les matériaux du conditionnement (figure 12). L'adsorption (1a) est un phénomène réversible correspondant à l'adhésion de molécules à la surface d'un matériau. L'absorption (1b) représente l'entrée des molécules adsorbées dans la paroi du matériau. La perméation (1c) est le passage de molécules du contenu ou de l'environnement extérieur à travers le matériau de conditionnement. Le relargage (2) est la migration de molécules du contenant vers le contenu. La perméabilité (3) est l'aptitude que possède un matériau à se laisser traverser par un fluide (liquide ou gaz).

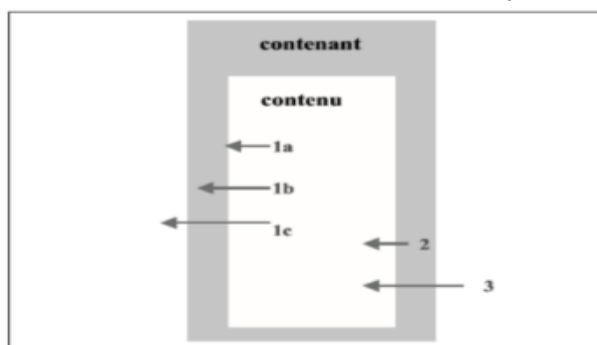


Figure 12: Les différentes interactions contenant-contenu possibles entre la forme galénique et le conditionnement (119)

Les interactions éventuelles avec le nouveau conditionnement peuvent donc impacter négativement la stabilité du médicament. Les manifestations de cette instabilité peuvent être une dégradation du principe actif, une modification du pH ou des caractères organoleptiques ou encore une interférence analytique lors des différents tests. Le fabricant du médicament est le seul à disposer d'une maîtrise parfaite de l'ensemble de ces paramètres. L'étude des différentes interactions possibles montre bien que l'association d'une forme galénique avec son conditionnement n'est pas une opération anodine. La présence d'une éventuelle incompatibilité peut constituer un risque sanitaire pour le patient par la prise d'un médicament dont l'efficacité thérapeutique se verrait réduite ou altérée. L'administration peut aussi représenter un véritable danger si la galénique est trop dégradée ou que la forme pharmaceutique renferme des molécules nocives nouvellement acquises lors de la modification de la stabilité ou consécutives à une contamination avec le conditionnement ou l'extérieur. Celles-ci pourraient alors déclencher des réactions d'intolérance ou des phénomènes toxiques.

L'étude de l'impact des opérations de déconditionnement et reconditionnement sur la qualité du médicament permet de démontrer que les risques sont bien réels pour le patient, autant d'éléments à intégrer dans la réflexion sur la réduction des MNU par la mise en place de la PDA.

140. Donyai P. Quality of medicines stored together in multi-compartment compliance aids. J Clin Pharm Ther. Oct 2010 ;35(5) :533-43. [Internet]. [cité 10 juill 2019]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20831678>

2.4.2 Sur la traçabilité

Le déconditionnement peut engendrer la perte d'informations réglementaires essentielles telles que le numéro de lot, la notice d'utilisation, la date de péremption. La chaîne de traçabilité des médicaments est ainsi rompue, le principal risque est la perte de traçabilité des lots et leur chevauchement. La pharmacovigilance est également remise en cause, car sans information sur le numéro de lot, le patient ne peut pas être prévenu en cas de retrait de lot. D'autres informations essentielles sont aussi perdues lorsque l'on ne donne pas les conditionnements originaux. Le braille et les dates de péremption en sont des exemples parmi tant d'autres. (119)

La forme galénique déblistérée est un médicament « *nu* », il est ainsi difficile, voire impossible, de l'identifier et de le distinguer des autres spécialités tant pour le pharmacien que pour le patient. Le risque de confusion est alors bien réel et les causes sont nombreuses : erreurs d'identification, de posologie, de dosage, etc. Ces erreurs peuvent elles-mêmes aboutir à un risque d'erreur d'administration et engendrer de la iatrogénie médicamenteuse. Par ailleurs, le reconditionnement entraîne aussi un risque supplémentaire d'inexactitude lors de la réalisation du nouvel étiquetage.

Pour résumer, le fait de retirer le médicament de son conditionnement en particulier celui dit « *primaire* » supprime tout ou partie de l'ensemble des garanties indispensables assurés par le fabricant. Qui est alors responsable de ce médicament ? Quelle en est la traçabilité ? Le déconditionnement des médicaments pose aussi un problème au niveau de la chaîne de responsabilité. Mais alors comment les pays où la dispensation unitaire est la norme procèdent-ils ? Quel est son impact réel sur les MNU ?

2.5 Comparaison avec d'autres pays ayant adopté cette démarche

Au-delà de l'expérimentation menée en France, les regards se tournent donc vers les pays qui ont déjà mis en place cette pratique : le Royaume-Uni, les États-Unis, le Canada, l'Australie, etc.

Par exemple, aux États-Unis, la dispensation à l'unité est en vigueur depuis des années. Le pharmacien reçoit les comprimés en vrac par les laboratoires. Il remet au patient le nombre exact inscrit sur l'ordonnance dans des flacons en plastiques (figure 13). Chaque flacon mentionne le nom du patient, celui du prescripteur et identifie le pharmacien (nom, adresse et numéro de téléphone) ainsi que le détail de la prescription pour éviter les erreurs (date du service, numéro de l'ordonnance, nom commun ou commercial, quantité et concentration du médicament, posologie, et s'il y a lieu mode d'administration et mode particulier de conservation du médicament, renouvellement autorisé ou non, précautions particulières, date de péremption du médicament). Le flacon dispose également d'un numéro de lot afin de garantir sa traçabilité.



Figure 13: Exemple de présentation de médicament délivré aux États-Unis (137)

Au Royaume-Uni, ce mode de dispensation existe depuis 1948. Si un médecin vous prescrit un traitement antibiotique de 5 jours, un comprimé par jour, le pharmacien va alors prendre la boîte de médicament concernée et découper le blister avec le nombre d'unités requises. Il reconditionnera ensuite le tout dans une boîte blanche vide en mettant uniquement les n comprimés. Enfin, il apposera une étiquette détaillée dessus comportant le nom du patient, la prescription et la date de péremption. Les pharmacies reçoivent donc à la fois des médicaments en vrac ainsi que sous forme de boîtes telles que nous les connaissons pour les spécialités pharmaceutiques qui sont disponibles sur ordonnance.

Au Canada, on ajoute aussi, au besoin, une étiquette colorée avec des instructions du type : « *prendre en mangeant* », « *ne pas boire d'alcool* », etc. sur le flacon. La notice, elle, est imprimée à la première prescription et donnée aux patients. (141)

Le conditionnement par l'industriel permettant la vente de médicaments aux patients par les pharmaciens d'officine pour faire correspondre exactement les quantités prescrites aux quantités délivrées pourrait présenter l'avantage théorique de réduire le gaspillage en unités des MNU. Malgré tout, il est difficile de démontrer l'impact réel de la dispensation à l'unité. Dans la littérature, on ne trouve pas d'étude permettant de quantifier cette réduction ni de bilan sanitaire et économique pour les pays ayant cette démarche.

De plus, notre système de soin ainsi que notre politique du médicament sont différents des autres pays cités précédemment. Aux États-Unis, les médicaments sont assez coûteux et mal remboursés. En France, des médicaments se vendent aussi en libre-service (OTC) : paracétamol, sirops, etc. Ils sont en général vendus par boîtes. Par contre, au Canada, il est possible de se procurer des conditionnements de 350 comprimés à 500 mg soit 175 g de paracétamol en vente libre en pharmacie et seuls les médicaments prescrits par le médecin sont vendus en pharmacie et à l'unité. (142)

141. Institut International de Recherche Anti Contrefaçon de Médicaments (IRACM). Vente de médicaments à l'unité, Vrai ou faux danger ? [Internet]. 09/01/2018 [cité 10 juill 2019]. Disponible sur : <https://www.iracm.com/2018/01/vente-de-medicaments-lunite-vrai-ou-faux-danger/>

142. Moulinet F. Usage et mésusage du paracétamol dans la population générale : comment les patients l'utilisent ? [Internet]. [Thèse de doctorat]. [Rouen, France]. Unité de Formation et de Recherche de Médecine-Pharmacie de Rouen ; 2014. [cité le 10 juill 2019]. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01075835/document>

Par ailleurs, il semble relativement plus fréquent qu'une spécialité soit délivrée à la place d'une autre quand une partie des médicaments arrive en gros sachets, sans couleur ni conditionnement permettant de le reconnaître au premier coup d'œil comme par exemple aux États-Unis. (137)

Ainsi, il est compliqué de comparer la situation française avec celle d'autres pays, où les médicaments sont en accès libre pour certains et en partie vendu à l'unité pour d'autres, mais non remboursés sauf si le patient souscrit à une assurance privée comme au Royaume-Uni. On peut toutefois essayer de trouver des éléments de réponses au sein de cet autre pays européen. Le « *York Health Economics Consortium* » et la « *School of Pharmacy University of London* » ont publié le rapport « *Evaluation of the Scale, Causes and Costs of Waste Medicines* » en 2010 afin d'étudier le gaspillage associé aux médicaments prescrits au Royaume-Uni. Dans le cadre de ce rapport, une enquête téléphonique nationale ainsi qu'un audit des pharmacies communautaires ont été conduits afin d'évaluer le volume et le coût de ce gaspillage. Après ce sondage réalisé auprès de 1 185 personnes, les résultats suggèrent que 20 % des Anglais détiennent chez eux des MNU et plus de la moitié des répondants envisage de les réutiliser. L'analyse révèle que la moitié du gaspillage associé aux MNU qui ont été identifiés au domicile des particuliers pourrait être évitable soit environ 45 millions de livres sterling. L'extrapolation des résultats de cette étude montre qu'il y aurait 90 millions de livres sterling de médicaments sur ordonnance non utilisés qui seraient conservés à tout moment chez les particuliers.

L'audit des 114 pharmacies communautaires révèle qu'il y a eu 8 626 produits pharmaceutiques rapportés dans l'ensemble des pharmacies sur une durée de 1 mois représentant un montant de 107 000 £. Le résultat moyen est de 75 retours mensuels de médicaments dans chaque pharmacie. Les conclusions de l'audit des pharmacies communautaires suggèrent qu'entre 50 et 70 % des médicaments retournés pourraient être considérés comme évitable. (Entre 56 et 78 millions de livres sterling par an).

En considérant que ce constat est généralisable, l'estimation du coût associé aux différents retours de médicaments dans les pharmacies communautaires est évaluée à 110 millions de livres sterling par an. Ainsi, il y aurait environ 1 médicament dispensé sur 100 qui serait potentiellement retourné à la pharmacie ou délivré inutilement ou uniquement utilisé partiellement en Angleterre. À ce chiffre, il faut ajouter 50 millions de livres sterling de MNU et éliminés dans les centres de soins. Au total, le rapport met en évidence que le gaspillage associé aux médicaments prescrits est évalué à environ 300 millions de livres sterling par an soit 0,3 % du total des dépenses de la NHS et cette estimation serait toujours d'actualité. (143)

143. York Health Economics Consortium, School of Pharmacy, University of London. Evaluation of the Scale, Causes and Costs of Waste Medicines, Final Report. [Internet]. November 2010 [cité 10 juill 2019]. Disponible sur : http://discovery.ucl.ac.uk/1350234/1/Evaluation_of_NHS_Medicines_Waste_web_publication_version.pdf

Les causes identifiées de ce gaspillage sont répertoriées dans le graphique ci-dessous (figure 14) et elles semblent similaires à celles observées en France à l'exception près de celle liée au conditionnement.

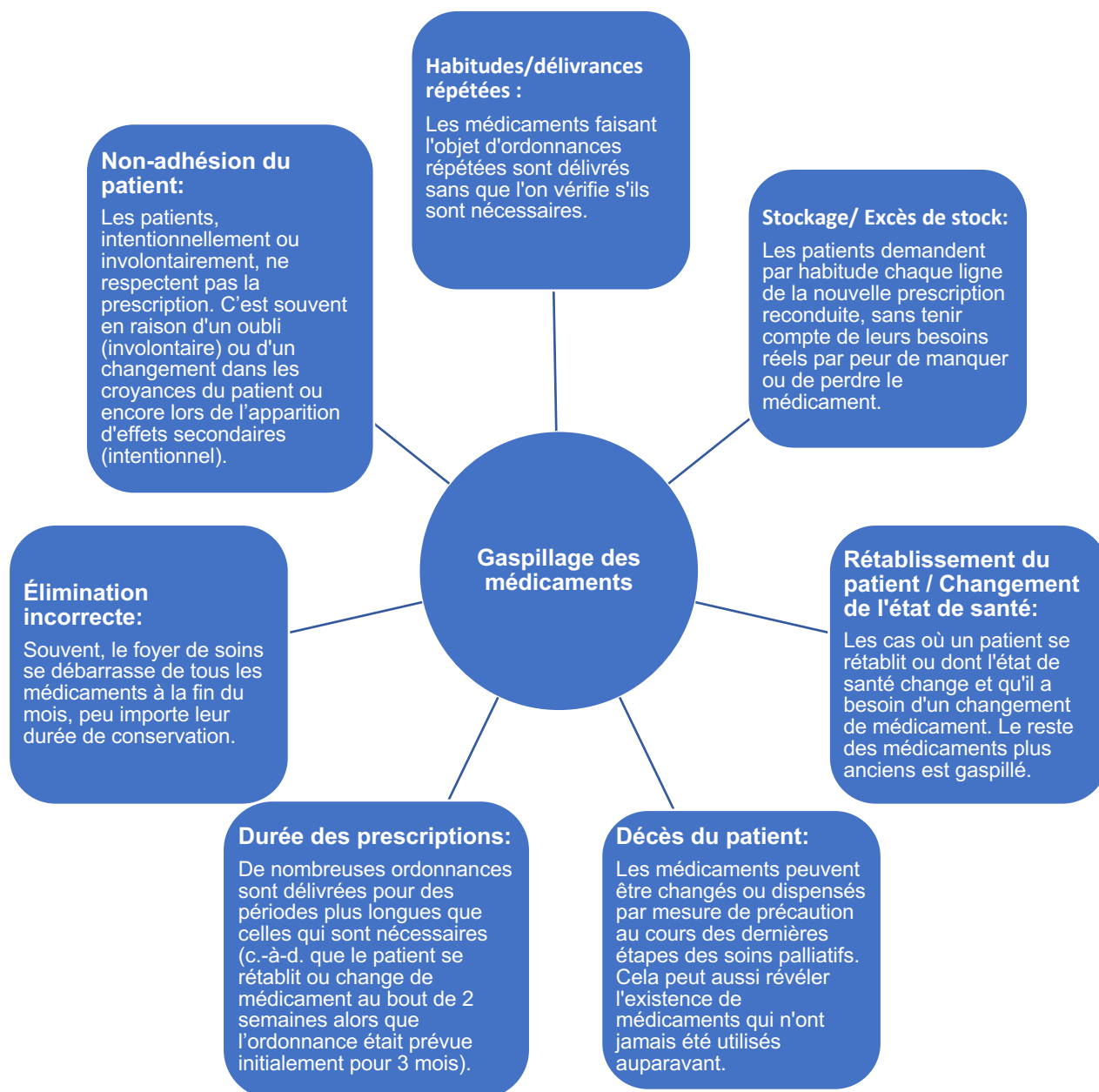


Figure 14: Les causes du gaspillage de médicaments au Royaume-Uni (inspiré de réf 144)

Il ressort clairement de cet examen que le prescripteur, le dispensateur et le patient sont impliqués dans l'existence des MNU au Royaume-Uni, mais ce constat est tout aussi valable pour la France. L'Espagne propose une autre vision de la dispensation à l'unité. (144)

144. Bertie Hazell and Ross Robson (NHS BSA). Pharmaceutical waste reduction in the NHS. [Internet]. June 2015 [cité 10 juill 2019]. Disponible sur : <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2015/06/pharmaceutical-waste-reduction.pdf>

2.6 Exemple du laboratoire One dose Pharma

En Espagne, le laboratoire One Dose Pharma achète des médicaments génériques à d'autres laboratoires et les reconditionne ensuite en sachets unitaires. Les pharmacies travaillant avec ce laboratoire reçoivent ainsi leurs commandes sous forme de boîtes de 28 ou 30 comprimés ou gélules, de la même manière qu'en France, à la différence près que chacune d'entre elles contient 28 ou 30 sachets individuels à l'intérieur duquel est présente une unité pharmaceutique. Et chaque sachet comporte l'ensemble des informations essentielles au bon usage du médicament. (Figure 15) (137)



Figure 15: Conditionnement en sachets unitaires des laboratoires Onedose Pharma (137)

2.7 Les avis des professionnels

Concernant l'avis des industriels sur la dispensation à l'unité comme solution de lutte contre le gaspillage des médicaments, Éric Baseilhac qui est l'actuel directeur des affaires économiques du LEEM a donné son avis sur la question dans une vidéo intitulée « *La vente de médicaments à l'unité, une fausse bonne idée ?* ». Pour lui, cette proposition est typiquement une fausse bonne idée et il ne pense pas que le problème se situe au niveau du conditionnement. En effet, il considère qu'« *il n'y a pas de gaspillage de médicaments parce qu'il y aurait trop de comprimés dans chaque boîte* », mais « *parce que nous arrêtons les traitements trop tôt sans aller au bout de la prescription de notre médecin* ».

Il ajoute également qu'« *en obligeant le pharmacien à déconditionner les médicaments de chaque boîte pour les reconditionner à l'unité, on génère une manipulation supplémentaire* » qui est synonyme d'une diminution de la sécurité pour les patients. Il explique aussi que ce mode de dispensation est contraire à la directive européenne sur la sérialisation permettant de lutter contre la contrefaçon, effective depuis le 9 février 2019. En effet, celle-ci vise à imposer la traçabilité des médicaments boîte par boîte, il se pose donc la question de sa faisabilité dans le cas où le pharmacien serait contraint de déconditionner les comprimés de chaque boîte. Pour terminer, il préconise de suivre les recommandations de l'OCDE, c'est-à-dire « *insister sur la juste prescription et la sensibilisation des patients au bon suivi du traitement* ».

Le président de Cyclamed, Thierry Moreau Defarges, rejoint l'avis du LEEM sur plusieurs points. Il considère également que la mauvaise observance est responsable de la plus grande partie des MNU. Il précise au passage que la consommation des médicaments baisse en France et que *« l'immense majorité des médicaments prescrits et délivrés concerne des pathologies chroniques pour lesquelles les conditionnements sont adaptés »*. Il trouve que la délivrance à l'unité est également dangereuse pour la sécurité du patient, complexe pour son organisation et qu'elle va dans le sens inverse à celui de la directive européenne sur la sérialisation. Il préconise également *« l'éducation thérapeutique du patient, l'explication de la prescription par le médecin et par le pharmacien »*. (145)

Les pharmaciens officinaux sont aussi très majoritairement contre la dispensation à l'unité. Pour autant, lors d'un sondage réalisé dans le cadre de l'expérimentation pour les antibiotiques, les résultats révélaient que 82 % du personnel officinal (préparateurs et pharmaciens) était très favorable ou favorable à ce mode de dispensation, mais cette enquête portait uniquement sur le personnel des officines volontaires.

Un autre sondage réalisé en France par Occurrence Healthcare en novembre 2013 indiquait que sur un panel de 313 titulaires, 92 % des pharmaciens interrogés étaient contre le projet de dispensation à l'unité. La moitié d'entre eux mettait en avant la surcharge de travail que cela occasionnerait dans leur officine. Un pharmacien sur cinq, émettait des inquiétudes concernant l'assurance de la traçabilité ou les risques d'erreur à la délivrance. Enfin, un pharmacien sur dix évoquait l'appréhension sur les risques d'erreur pour les patients. (146)

Pour les deux syndicats représentatifs de la pharmacie d'officine, les avis divergent. Ainsi Gilles Bonnefond, le président de l'Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine (USPO) déclare : *« Outre les problèmes de traçabilité, d'information et de date de péremption des médicaments, la dispensation à l'unité aurait des conséquences économiques importantes pour les officines. Les pharmaciens ne sont pas responsables du gaspillage. La dispensation à l'unité ne réglerait pas le problème de l'observance. »* (147, 148)

-
145. Journal International de Médecine. Délivrance des médicaments à l'unité : le LEEM se range parmi ses opposants [Internet]. 16 juin 2017. [cité 10 juill 2019]. Disponible sur : http://www.jim.fr/en_direct/pro_societe/e-docs/delivrance_des_medicaments_a_lunite_le_leem_se_range_parmi_ses_opposants_166035/document_actu_pro.phtml?reagir=1
 146. Le Quotidien du Pharmacien. 9 pharmaciens sur 10 sont contre [Internet]. [cité 10 juill 2019]. 16/01/2014 Disponible sur : https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite/breve/2014/01/16/9-pharmaciens-sur-10-sont-contre_165036
 147. USPO. L'USPO défavorable à la dispensation à l'unité [Internet]. 2013 [cité 10 juill 2019]. Disponible sur : <https://uspo.fr/uspo-defavorable-a-la-dispensation-a-lunite/>
 148. Le Moniteur des pharmacies.fr. Dispensation à l'unité : les syndicats divergent - 02/05/2019. [Internet]. [cité 10 juill 2019]. Disponible sur : <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-socio-professionnelles/190502-dispensation-a-l-unite-les-syndicats-divergent.html>

L'avis du président de la Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France (FSPF), Philippe Besset est moins tranché, il se dit favorable à la dispensation à l'unité pour certains médicaments en rappelant qu'elle existe déjà pour les stupéfiants, mais il reste clairement opposé à sa généralisation pour tous les traitements. Pour lui, la dispensation à l'unité pourrait être réalisée dans certains cas précis pour les traitements courts notamment pour les antibiotiques dits « *critiques* », à l'origine d'antibiorésistance. En revanche, il considère que c'est un non-sens économique et un non-sens en termes de santé publique que de l'appliquer à tous les autres médicaments, en particulier aux traitements chroniques. Il considère que c'est totalement déraisonnable de remplacer le système industriel actuel peu coûteux et fiable par un processus artisanal encore plus onéreux pour la collectivité. (149)

En effet, l'intérêt est moindre dans les traitements chroniques comme l'hypertension, le diabète ou bien l'hypercholestérolémie. L'industriel a développé spécifiquement pour le traitement de ces pathologies des conditionnements de trois mois plus économiques et permettant d'obtenir une meilleure observance. La dispensation à l'unité apparaît comme non pertinente pour certains traitements de maladies aiguës. En effet, il est impossible de déterminer précisément le nombre de comprimés antalgiques à délivrer, car la fréquence de prise est dépendante des pics douloureux. Il en est de même pour les traitements nécessitant une adaptation régulière (changement de dosage, modulation en fonction des résultats biologiques, etc.).

À l'heure actuelle, le gouvernement ne semble pas avoir non plus l'intention de modifier la façon de dispenser de l'ensemble des médicaments. La ministre de la Santé, Agnès Buzyn se montre « *très* » favorable à ce dispositif « *pour les médicaments qui ont des prescriptions de durée courte, comme les antibiotiques* », en soulignant la difficulté technique que représente la vente à l'unité pour les officinaux : « *Ça nécessite de la part des pharmaciens des équipements particuliers pour assurer la traçabilité des médicaments.* » Elle partage aussi l'opinion de Philippe Besset sur le fait que la dispensation à l'unité ne présente aucun intérêt pour les traitements chroniques. (150, 151)

Par ailleurs, un autre enjeu des MNU, mais aussi des médicaments en général qu'il est important de relever et qui n'a pas été évoqué jusqu'ici est l'enjeu écologique.

149. Le Pharmacien de France - Magazine. « Je veux rénover le syndicalisme » [Internet]. 01/04/2019 [cité 10 juill 2019]. Disponible sur : <http://www.lepharmaciendefrance.fr/article-print/je-veux-renover-le-syndicalisme>

150. Le Moniteur des pharmacies.fr. Vente à l'unité : Agnès Buzyn toujours « très » favorable - 18/03/2019. [Internet]. [cité 10 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/190318-vente-a-l-unite-agnes-buzyn-toujours-tres-favorable.html>

151. Le Quotidien du Pharmacien. Vente à l'unité : Agnès Buzyn souligne les difficultés techniques [Internet]. 18/03/2019 [cité 10 juill 2019]. Disponible sur: https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite-pharmaceutique/article/2019/03/18/vente-unite-agnes-buzyn-souligne-les-difficultes-techniques_277297

D. Réflexion sur la prise en compte de l'impact environnemental

Il s'agit d'apprécier le degré d'évaluation actuel concernant l'environnemental exigé par les autorités compétentes auprès des fabricants lors du dépôt d'AMM. Ensuite, nous aborderons deux concepts permettant de réduire l'impact environnemental : l'éco-conception et le concept de médicaments verts. Enfin, nous concluons par une initiative industrielle européenne prometteuse : l'Eco-Pharmaco-Stewardship.

1. L'évaluation des risques pour l'environnement : partie intégrante du dossier d'AMM

La procédure d'AMM en vigueur comporte déjà une évaluation des risques pour l'environnement (ERA : Environmental Risk Assessment) que ce soit pour un médicament à usage humain ou vétérinaire. Concernant les médicaments à usage humain, celle-ci est obligatoire depuis 2004, c'est la directive 2004/27/CE qui l'impose pour toute nouvelle demande d'AMM, associée à la détermination, au cas par cas, des mesures destinées à en limiter l'impact, quelle que soit la procédure d'enregistrement, mais aussi pour toute extension d'AMM ou variation de type II à l'origine d'une augmentation de l'exposition environnementale. Malgré tout, l'impact environnemental ne constitue pas aujourd'hui un critère de refus pour délivrer l'AMM, contrairement aux médicaments à usage vétérinaire.

Cette directive a été complétée par la publication d'une ligne directrice par l'Agence européenne des médicaments (EMA) en décembre 2006 qui en a précisé le cadre et la méthodologie. L'évaluation est ainsi réalisée par molécule active et ne tient que très rarement compte des métabolites. Elle est ainsi constituée de deux grandes phases qui sont résumées dans la figure 16 ci-dessous :

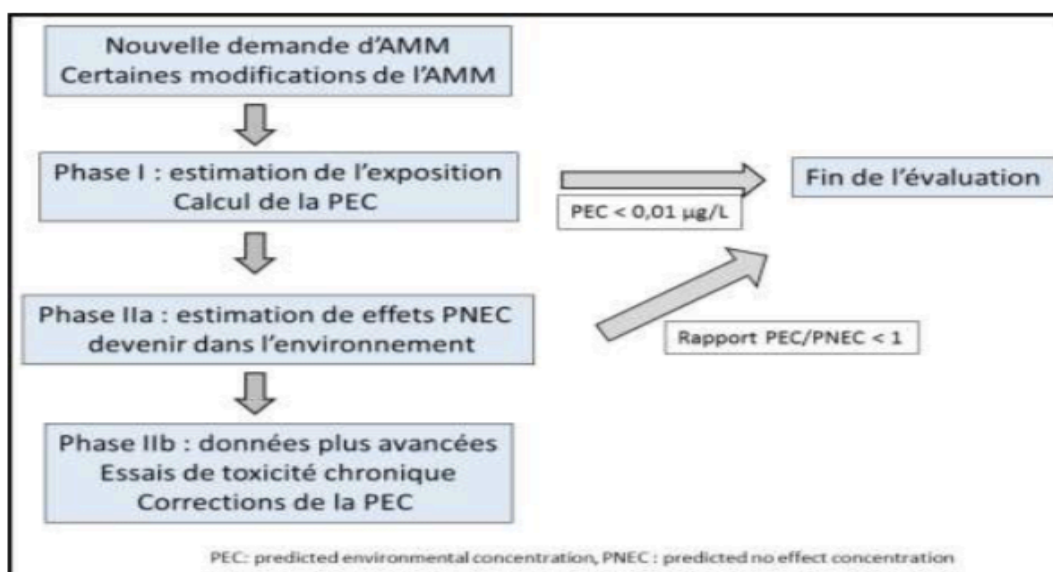


Figure 16: Méthode d'évaluation des risques pour l'environnement des médicaments à usage humain (152)

La phase I vise à déterminer l'exposition avec le calcul de la concentration prévisible de la molécule dans l'environnement plus connu sous son acronyme anglais PEC pour Predicted Environmental Concentration dans les eaux de surface. Le calcul prend en compte les consommations présumées de la molécule et envisage comme source de contamination les effluents des stations d'épuration des eaux usées. L'évaluation est effectuée pour le pire cas, c'est-à-dire que l'on considère que la molécule active ne subit aucune métabolisation ni dégradation lors du traitement en stations d'épuration et qu'elle est rejetée de manière inaltérée dans l'environnement. Durant cette phase, certaines molécules possédant des propriétés physico-chimiques spécifiques ($\log K_{ow} > 4,5$) ou ayant une activité hormonale (seuil PEC non applicable) impliquent d'autres études additionnelles afin d'évaluer la Persistance, la Bioaccumulation et la Toxicité (ou PBT). Lorsque l'analyse de la PEC met en évidence un résultat inférieur à 0,01 µg/L, il est consenti qu'il soit peu probable que la molécule représente un risque pour l'environnement après utilisation par les patients.

La phase II s'applique dans le cas contraire, c'est-à-dire lorsque l'on obtient une valeur de PEC > 0,01 µg/L. Elle se termine par le calcul du rapport PEC/PNEC, la PNEC ou Predicted No Effect Concentration étant la plus forte concentration de la molécule sans risque pour l'environnement. Elle définit donc la toxicité de la substance dans l'environnement. Son évaluation est réalisée à partir de tests d'écotoxicité standardisés (Normes OCDE) qualifiés de long terme sur trois taxons distincts : daphnies, algues et poissons et en affectant des facteurs d'incertitudes. Cette seconde phase comporte aussi la détermination du caractère biodégradable de la molécule, mais aussi ses propriétés de bioaccumulation dans les tissus adipeux des organismes aquatiques lorsqu'elles sont soupçonnées. À la fin de la phase dite IIA, lorsque le rapport PEC/PNEC de la molécule étudiée est inférieur à 1, il est peu probable qu'elle présente un risque pour l'environnement. À l'inverse, lorsque le rapport est supérieur à 1, la procédure nécessite de passer à la phase dite IIB impliquant d'autres analyses complémentaires sur le métabolisme de la molécule. La poursuite de la procédure concerne les métabolites dits « *pertinents* », c'est-à-dire que leur pourcentage est supérieur à 10 % dans la fraction excrétée. Ces investigations sont aussi réalisées dans les eaux souterraines et dans les sols lorsque la molécule possède un pouvoir de sorption élevé ($\log K_{oc} > 3$).

En résumé, la démarche d'évaluation des risques pour l'environnement permet de calculer un quotient de risque molécule par molécule (PEC/PNEC), mais elle reste encore imparfaite. L'une des principales limites est qu'elle ne tient pas compte du contexte global environnemental, ni des produits de dégradation des médicaments ou de l'effet cocktail des différentes substances présentes dans l'environnement pouvant agir sur des cibles biologiques similaires. Une évaluation des lignes directrices européennes de la démarche ERA requise dans le cadre de l'AMM est en cours de consultation. (152)

152. Académie Nationale de Pharmacie. « Médicaments et environnement ». [Internet]. Mars 2019 [cité 10 juill 2019]. Disponible sur : https://www.acadpharm.org/avis_propositions/rapports.php

Toutefois, les fabricants de médicaments ont aussi la possibilité de s'engager volontairement dans une démarche plus vertueuse en développant des médicaments à faible impact environnemental.

2. Croissance de l'éco-conception

Ce concept a pour objectif la fabrication de conditionnement plus éco-responsable. En effet, pour réduire la quantité d'emballages de médicaments à la source et par conséquent prévenir celle des MNU, les entreprises du médicament doivent prendre en compte l'objectif d'éco-conception et la placer au cœur de leur stratégie de développement du médicament. L'éco-conception peut aussi être envisagée comme une méthode d'amélioration continue en optimisant le conditionnement pharmaceutique existant. Cependant, il est plus complexe d'agir sur le conditionnement d'un médicament déjà commercialisé notamment en cas de modification du conditionnement primaire, car cela implique la réouverture d'une procédure d'autorisation de mise sur le marché.

Pour l'industriel, il s'agit donc de préserver les fonctions essentielles du conditionnement pharmaceutique vues précédemment en respectant les contraintes réglementaires du secteur, tout en intégrant l'objectif de réduction de son impact environnemental. Les emballages représentent en moyenne 10 % des impacts environnementaux du produit. Pour faire face à cet enjeu grandissant, le LEEM et l'organisme Adelphe chargé du tri, de la collecte et du recyclage de l'emballage des médicaments ont réalisé conjointement un guide d'éco-conception des emballages de médicaments à destination des industriels. Concrètement, l'industriel peut, par exemple, diminuer le grammage d'aluminium d'une gamme de sachets de médicaments ou optimiser celui des étuis en carton, cet allègement de l'emballage permet de générer moins de déchets, mais également de réduire la consommation de ressources naturelles. (153, 154)

Dans cet objectif, l'entreprise pharmaceutique Sanofi Pasteur a développé, en association avec la société Campack, un emballage de vaccin monomatériau se substituant à l'étui en carton combiné au blister en polychlorure de vinyle (PVC). Le nouveau conditionnement présente les avantages suivants : réduction de la moitié du volume de l'emballage, obtention d'un meilleur recyclage, abaissement de l'empreinte carbone de la boîte, usage simplifié du vaccin tout en conservant la sécurité de l'utilisateur. À l'échelle d'une campagne de vaccination, ce conditionnement dispose donc de nombreux atouts permettant de limiter les impacts écologiques. (120)

Chaque année, plus de 70 000 tonnes d'emballages de médicaments passent entre les mains des Français. Pour atteindre l'objectif national d'un taux de recyclage des emballages de 75 %, l'ensemble des industriels sont sollicités y compris les professionnels du médicament.

153. Adelphe, LEEM. Éco-conception des emballages : Comment aller plus loin ? – Guide pratique acteurs du médicament. [Internet]. 2013 [cité 10 juill 2019]. Disponible sur : <https://www.leem.org/guide-eco-conception-des-emballages-comment-aller-plus-loin>

154. Adelphe. Emballage et responsabilité sociétale des entreprises : Comment démontrer votre engagement ? [Internet]. 2018 [cité 10 juill 2019]. Disponible sur : https://www.adelphe.fr/sites/default/files/documentation/emballages_et_rse_2018.pdf

En contrepartie, pour soutenir les efforts des industriels du médicament engagés dans la démarche d'écoconception et du déploiement du dispositif de tri des médicaments, les entreprises peuvent bénéficier d'un bonus sur le montant de leur contribution pour les emballages de médicaments qu'ils ont mis sur le marché. A contrario, les entreprises refusant de s'impliquer sont sanctionnées par le paiement d'un malus. La contribution des entreprises pour leurs emballages peut ainsi évoluer à la hausse ou à la baisse, ce système d'éco-modulation a pour but d'inciter à l'utilisation et à la conception d'emballages plus responsables par les entreprises, mais il a aussi pour but d'encourager les consommateurs patients à trier. (76)

Cependant, le problème de la pollution par les médicaments réside avant tout au niveau de la forme pharmaceutique qui contamine l'environnement. L'industriel a la possibilité d'intervenir en amont des rejets en recherchant et développant des médicaments présentant un intérêt thérapeutique, mais aussi écologique.

3. Développement du concept de médicaments verts

Cette approche vise à réduire la persistance, la bioaccumulation et les impacts des médicaments dans l'environnement en promouvant le remplacement des substances préoccupantes par des molécules avec un profil plus respectueux de l'environnement. L'enjeu de cette stratégie pour les industriels est de concevoir de nouvelles molécules à la fois efficaces sur le plan thérapeutique et biodégradable dans l'environnement ou présentant un taux élevé d'élimination dans les stations d'épuration.

Par ailleurs, il est régulièrement prétendu que le développement de médicaments plus écologiques pose de grands défis techniques et économiques, en particulier dans le contexte de l'externalisation croissante de la recherche et de la pression accrue pour trouver de nouveaux candidats. La modification de structures de substance active dont l'efficacité sur la santé a été démontrée peut parfois être un vecteur potentiel de progrès vers des médicaments plus écologiques en utilisant des candidats déjà existants. Cette démarche a été proposée en Allemagne, dans le cadre du rapport START avec l'application du concept « *benign by design* » dont le Glufosfamide en est le parfait exemple. Ce médicament plus respectueux de l'environnement a été optimisé à partir de l'Ifosfamide, un anticancéreux non biodégradable. Le principe actif a été conservé, mais le reste de la molécule a été modifié en greffant des molécules de sucre. Le médicament renommé Glufosfamide est ainsi devenu biodégradable tout en conservant son mode d'action thérapeutique. (25,155)

Le développement de médicaments plus écologiques est donc une stratégie prometteuse à long terme. À l'échelle européenne, le LEEM qui représente les entreprises du médicament en France s'est engagé dans la mise en place d'un modèle plus globale dénommée « *Eco-Pharmaco-Stewardship* » visant à traiter les questions environnementales tout au long du cycle de vie des médicaments. (79)

155. Mudgal S, De Toni A, Lockwood S, Salès K, Backhaus T, Halling Sorensen B. Study on the environmental risks of medicinal products FINAL REPORT. [Internet]. 12/12/2013. [cité 10 juill 2019]; Disponible sur: https://www.academia.edu/37716994/Study_on_the_environmental_risks_of_medicinal_products_FINAL_REPORT

4. Eco-Pharmaco-Stewardship (EPS) :

Cette initiative a été lancée par la Fédération Européenne des Industries et Associations Pharmaceutiques (EFPIA). Elle couvre l'ensemble du cycle de vie du médicament, de l'étape de recherche et développement à l'élimination des MNU ou périmés. Elle traite des rôles et des responsabilités de toutes les parties prenantes, autorités, industries pharmaceutiques, experts en environnement, médecins, pharmaciens et patients. Les industriels se sont engagés dans cette démarche volontaire pour davantage évaluer et prévenir les risques environnementaux liés à la fabrication et proposent un programme fondé sur trois piliers distincts :

Pilier I — R&D, Intelligence-led Assessment of pharmaceuticals in the Environment. Le projet iPiE est réalisé dans le cadre du partenariat public-privé « *Innovative Medicines Initiative* » entre l'EFPIA et la commission Européenne. Il a pour objet l'identification des risques potentiels pour l'environnement des substances pharmaceutiques actives (API), grâce à des stratégies d'évaluation intelligentes et ciblées. Le but est de mieux comprendre les risques relatifs posés par les produits pharmaceutiques dans l'environnement avec l'utilisation d'outils pour classer par ordre de priorité les produits nouveaux et existants.

Pilier II — Fabrication : Gestion des effluents industriels. Il concerne la mise en commun des meilleures pratiques industrielles permettant aux fabricants de minimiser les risques pour l'environnement. L'objectif de ce second groupe de réflexion est d'accroître la sensibilisation, partager les pratiques et transmettre des recommandations en vue de perfectionner les systèmes de contrôle des effluents.

Pilier III — eERA : extension de l'évaluation du risque environnemental afin qu'il soit constamment actualisé. Il s'agit d'ajuster les prévisions d'expositions en fonction des données d'utilisation de manière à mieux refléter la réalité, cela doit inclure la totalité des produits pharmaceutiques possédant le même principe actif, mais également de réévaluer le profil des effets lorsque des informations plus récentes sont disponibles. Ainsi, le but est de considérer l'ensemble des produits contenant la même substance active et il implique une veille des nouveaux risques connus afin de mettre en place une gestion de risque adaptée à la situation réelle.

En dehors de ces trois groupes de travail bien identifiés, cette initiative inclut également l'élimination appropriée des MNU ou périmés. La législation européenne sur les médicaments contient déjà des dispositions permettant aux États membres d'établir des mécanismes de collecte et d'élimination adaptés pour les médicaments non utilisés sans en préciser la nature exacte. Cela permet une certaine flexibilité dans l'implémentation par les États membres afin d'adapter la mise en œuvre aux besoins nationaux et aux infrastructures existantes. Conformément à la législation, presque tous les États membres ont ainsi mis en œuvre des programmes nationaux avec des dispositifs adaptés aux situations locales, chacun d'entre eux présente ses différences et ses spécificités. (156)

156. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA). Eco-Pharmaco Stewardship (EPS): A holistic environmental risk management program. [Internet]. 2018. [cité 10

En résumé, l'industrie pharmaceutique est bien consciente qu'elle a un rôle important à jouer et que la mise en place d'un système de collecte ne suffira pas à elle seule à résoudre le problème des MNU. Les fabricants savent aussi que l'efficacité du dispositif de récupération des MNU repose sur l'éducation des patients et sur leur sensibilisation. Des discussions collaboratives et des actions avec l'ensemble des parties prenantes à l'échelle nationale et européenne sont donc nécessaires. Il est temps désormais de voir quelles sont les solutions dont disposent les autres professionnels de santé.

III. Solution du côté des prescripteurs : Prescrire autrement

La prescription est un moment clé de l'accès au médicament, elle constitue donc une action à privilégier pour limiter les MNU. En France, 90 % des consultations se termineraient par une prescription médicamenteuse d'après une étude de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM) publiée en 2005. Elle met aussi en évidence que seulement 43 % des consultations aux Pays-Bas ou encore 72 % en Allemagne donnent lieu à une prescription. Les médecins français semblent trop prescrire comparativement à leurs confrères européens. Malgré une inflexion depuis 2013 du nombre moyen de médicaments prescrits sur ordonnance qui atteint 2,10 et une augmentation de la part des ordonnances sans produit qui est de 25 % en 2015. Il y a encore 5 % des ordonnances qui comportent plus de 6 produits et 10 % plus de quatre. Ces résultats atténuent le rapport systématique « *consultation-prescription* », mais doivent néanmoins être interprétés avec prudence. Ainsi, il convient de poursuivre les efforts et de développer davantage les réflexions sur les pratiques de prescription afin d'en améliorer la qualité. (157, 158)

Dans cette partie, il s'agira d'aborder différentes solutions qui se présentent aux prescripteurs de manière à limiter les MNU et leurs conséquences. Nous allons voir que la qualité des prescriptions pourrait être améliorée par un mode de prescription plus sobre et efficient grâce à différents dispositifs : liste de médicaments les plus efficaces, indices de classifications environnementales, déprescription ou prescription à la semaine, accentuation vers des modes de prises en charge non médicamenteuses.

1. Établissement d'une liste de médicaments recommandés

Cette proposition repose sur la création d'une courte liste de médicaments les plus efficaces sur la base d'un travail scientifique d'évaluation et de priorisation. L'objectif est de mettre à disposition des prescripteurs un outil de tri simple face à la multitude des médicaments présents sur le marché. Il se veut complémentaire aux recommandations de la HAS. Cette mesure figure parmi les recommandations du rapport de l'Inspection Générale des Finances (IGF) et de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) publié en 2012. Cette idée émane de la « *Wise List* » qui existe en Suède dans laquelle figurent 200 médicaments essentiels ayant prouvé leur efficience. Cette liste de référence est consultable par les médecins généralistes et les spécialistes, mais aussi par le public. Dans ce pays, elle est utilisée par près de neuf prescripteurs sur dix, ce qui démontre son utilité. La transposition de cette liste de référence pourrait constituer un élément central en France, afin de modifier les comportements de prescription. Cette approche conduirait aussi à réguler l'offre de médicaments utiles en amont par un tri plus intransigeant des médicaments présents sur le marché. (157)

157. Commissariat général à la stratégie et à la prospective. Les médicaments et leurs usages : comment favoriser une consommation adaptée ? [Internet]. 2014. [cité 10 juill 2019]; Disponible sur: <https://www.strategie.gouv.fr/sites/strategie.gouv.fr/files/atoms/files/2014-03-04-Medicaments-Usages2.pdf>

158. Sécurité sociale. Programme de qualité et d'efficience « maladie », PLFSS 2018. [Internet]. 2018. [cité 10 juill 2019]; Disponible sur: http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/pqe_maladie_0410.pdf

2. Indices de classification environnementale

Une autre classification des médicaments permettrait cette fois-ci de prendre davantage en compte l'impact des médicaments sur l'environnement dans les pratiques. Ce second classement provient aussi de la Suède, il est régulièrement actualisé depuis sa création en 2004. Cette classification est le fruit d'un travail collectif réalisé par le Stockholm County Council (Municipalité de Stockholm) en collaboration avec le LIF (Association suédoise des industries pharmaceutiques), le MPA (Agence suédoise des produits médicaux), le SKL (Association suédoise des régions et autorités locales) et Apoteket AB (une chaîne de pharmacies d'officine suédoise). La transposition de ce système de classification est aujourd'hui à l'étude en France dans le cadre du plan micropolluant 2016-2021. Les principes actifs sont ainsi classés à partir de deux indices. Le premier est un « *indice de risque environnemental* » calculé par le ratio entre la PEC et la PNEC.

L'appréciation de cet indice repose sur un système de cotation permettant d'évaluer si le risque est insignifiant, faible, modéré, fort. Le second est l'« *indice PBT* » (Persistance, Bioaccumulation, Toxicité), il permet d'estimer le danger. La valeur de cet indice varie sur une échelle de 0 à 9 en additionnant les trois notes (sur 3) déterminées pour chaque paramètre.

En réponse à la demande de la Direction Générale de la Santé (DGS), l'Académie nationale de Médecine (AnM), l'Académie nationale de Pharmacie (AnP) et l'Académie Vétérinaire de France (AVF) ont constitué un groupe d'expertise collective. Dans leur avis, les académies consultées confirment l'intérêt de la démarche, mais émettent certaines réserves notamment sur le manque de données écotoxicologiques. L'indice PBT a pu être calculé pour 58 % de l'ensemble des molécules listées. Pour l'indice de risque, un seul PA (0,13 %) présente un risque « *élevé* » et 8 molécules actives (1,05 %) ont un risque « *modéré* ». De plus, l'expertise s'est concentrée uniquement sur le risque pour l'environnement aquatique sans prendre en compte celui du risque de santé publique pour lequel les données lacunaires sont encore plus importantes.

Enfin, elles insistent sur le fait que ces indices ainsi que les éléments chiffrés n'ont fait l'objet d'aucune approbation externe, c'est pourquoi ils réclament une validation indépendante des résultats donnés à chaque molécule à l'échelon européen ou international. Elles appellent également à la prudence quant à la mise à disposition d'un tel outil et recommandent de mettre en œuvre au préalable une communication nationale qui soit claire et didactique pour les prescripteurs et les dispensateurs, et non anxiogène pour le grand public. Elle doit être basée sur des conclusions scientifiques solides attestant que ces molécules sont réellement dangereuses pour l'environnement. (159)

159. Batista R, Géraut C, Hugnet C, Juillet Y, Laplace J-P, Lévi Y, Liebermann P, Madec J-Y, Rousselot J-F. Avis de l'Académie nationale de Médecine, de l'Académie nationale de Pharmacie et de l'Académie Vétérinaire de France en réponse à la saisine de la Direction Générale de la Santé. [Internet]. 8 décembre 2015. [cité 10 juill 2019]; Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2016/01/15.12.8-LEVI-LAPLACE-information-v-16.1.5.pdf>

En résumé, cette démarche reste très prometteuse malgré ses limites, elle est pour l'instant unique au monde. Elle permettrait une réelle prise en compte de l'impact environnemental par les médecins, les vétérinaires et les pharmaciens qui veulent intégrer cette problématique dans leur choix thérapeutique et constitue une aide pour leurs décisions. Le professionnel de santé pourrait ainsi choisir un médicament efficace et possédant un impact environnemental faible. Cette classification environnementale soutient la demande du marché pour des médicaments plus verts et encouragerait la conception de médicaments plus respectueux de l'environnement.

3. Appliquer la déprescription

À un certain moment, la prise de médicaments qui était au préalable justifiée ne le devient plus, la prescription médicamenteuse doit alors être réévaluée. La déprescription est un élément indispensable à la bonne réalisation du processus de prescription. En effet, il est parfois tout à fait légitime de faire marche arrière et d'arrêter intentionnellement la prescription d'un médicament lorsque l'on s'aperçoit que les doses ne sont pas adaptées, ou qu'il n'est plus nécessaires, ou encore potentiellement dangereux pour le patient.

L'utilisation de certains médicaments en particulier chez les personnes avec des problèmes de santé complexes ou les personnes âgées souvent polymédiquées peut parfois aggraver la situation et *in fine* provoquer plus de tort que de bien. L'optimisation des médicaments et la déprescription sont d'une importance capitale lors de la gestion de maladies chroniques voire même vitale dans certaines situations. Elles permettent d'éviter des effets indésirables et d'améliorer l'état de santé du patient. (160)

4. Prescription à la semaine

Le président de Cyclamed émet lui une autre solution pour limiter les MNU, elle concerne la modification des règles de prescription existantes en France. Alors que des discussions sont en cours au niveau des autorités pour réduire la durée de prescription des antibiotiques à 7 jours, il propose de généraliser cette mesure et imposer la prescription en multiples de semaines : 4, 8 à 12 semaines à la place de 1, 2 ou 3 mois de la même façon que dans d'autres pays qui l'appliquent déjà. Pour Thierry Moreau Defarges, le fait d'ordonner cette prescription ainsi que des boîtes de médicaments en multiples de semaines (14-28-56-84 jours de traitement) au lieu de 1, 2 mois ou 3 mois de traitement permettrait de prévenir les délivrances de 2 boîtes de 28 jours pour un mois de traitement et les incompréhensions des patients qui s'interrogent sur le fait que le pharmacien ne leur délivre qu'une seule boîte de 28 comprimés pour 1 mois de traitement. Cependant pour être réaliste pour les industriels, il faudra harmoniser les pratiques entre les pays pour simplifier le travail des chaînes de production. (161)

160. El Kolli R. Gestion des médicaments non utilisés: sur-stockage et danger de l'automédication. [Internet]. [Thèse de doctorat]. [Grenoble, France] : Université Grenoble Alpes. Faculté de Pharmacie de Grenoble. 2017. [cité le 10 juill 2019]. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01499587>

161. Moreau Desfarges T. Fin du cycle de vie des médicaments et données sur les pratiques des usagers envers les MNU. Environ Risque Santé 2018 ;17(S1) : 100-103 doi :

5. Prescription non médicamenteuse

L'ordonnance est un élément clé de la relation patient-médecin, elle gagnerait parfois à être utilisée autrement, notamment au profit de modes de prise en charge non médicamenteuses en vue d'améliorer l'état de santé des patients. Avant d'aboutir à la ressource médicamenteuse, elle pourrait se traduire, plus systématiquement qu'aujourd'hui, par d'autres thérapies (psychologue, etc.), mais aussi par de conseils hygiéno-diététiques (sport, alimentation équilibrée et variée).

Après avoir passé en revue différentes pistes d'amélioration se présentant aux prescripteurs, voyons maintenant quelles sont celles s'offrant aux dispensateurs.

10.1684/ers.2017.1071. [Internet]. 2018 [cité 10 juill 2019]. Disponible sur: https://www.jle.com/fr/revues/ers/e-docs/fin_du_cycle_de_vie_des_medicaments_et_donnees_sur_les_pratiques_des_usagers_en_vers_les_mnu_310763/article.phtml

IV. Solution du côté des dispensateurs : Implication et proactivité du Pharmacien

Le pharmacien en tant que dispensateur représente un acteur de prévention des MNU, mais il est aussi un relai indispensable auprès des patients-consommateurs afin d'obtenir une gestion adaptée des MNU. Il est aussi contraint par la réglementation de répondre à ses obligations de reprise des MNU. Malgré tout, une minorité de pharmaciens récalcitrants refusent de se conformer à la réglementation. En effet, l'étude barométrique réalisée chaque année par Cyclamed révèle que 5 % des personnes interrogées essuient un refus de la part des pharmaciens. Ce chiffre semble constant ces dernières années. Ainsi, le pharmacien pourrait renforcer son implication ce qui valoriserait pleinement son rôle de garant du bon usage du médicament. (95)

La réflexion sur les MNU va porter sur diverses propositions d'amélioration permettant d'en limiter le volume, les conséquences, mais aussi d'en améliorer la gestion. Tout d'abord, il s'agira de voir comment le management par la qualité peut représenter une piste envisageable à l'officine. Par la suite, nous verrons quelles sont les missions actuelles du pharmacien qui pourraient être plus exploitées. Pour terminer, nous verrons que la coopération du pharmacien avec les autres professionnels de santé mériterait d'être plus étendue en France ce qui profiterait à la fois au patient et à la diminution des MNU.

1. La démarche qualité à l'officine comme outil de prévention et de gestion des MNU

À l'image de l'industrie pharmaceutique, où la qualité est largement répandue et obligatoire, la mise en place d'une démarche qualité à l'officine est autant nécessaire, car elle permet, outre l'aspect économique et fonctionnel, d'améliorer la santé publique en assurant aux patients les meilleurs soins. L'utilisation des outils de la qualité va permettre d'accompagner le pharmacien officinal dans l'accomplissement de ses différentes missions ainsi que dans la réalisation de l'ensemble des activités quotidiennes propres à chaque personne de l'équipe officinale.

Cette assurance de la qualité passe par la rédaction de procédures qui garantissent une homogénéité et une sécurité dans le travail, ainsi que l'évitement de dérives qui peuvent être dues à l'installation d'une certaine routine. Par exemple, la rédaction de procédures de délivrance, de gestion des MNU et des exceptions (cas des MNU stupéfiants), ou d'autres permettant d'optimiser la détection des médicaments périmés au domicile des patients ainsi que dans la pharmacie sont autant de procédures qui permettraient une réduction du gaspillage médicamenteux ainsi qu'une meilleure gestion des MNU.

Ce travail d'équipe va permettre de garantir la traçabilité et la détection de non-conformités ou écarts dans les pratiques journalières, mais il va aussi être indispensable pour y remédier grâce à la mise en place d'actions correctives et préventives.

La démarche qualité est un projet d'entreprise qui renforce la cohésion de groupe, elle doit être constamment recherchée et bien qu'elle soit parfois contraignante et difficile à mettre en œuvre. (162)

2. Renforcement des missions du pharmacien

Outre sa mission de collecte, le pharmacien pourrait consolider plusieurs aspects de ses missions. Lors de la délivrance de médicaments au patient, le pharmacien est tenu de lui rappeler la posologie, l'informer sur les effets secondaires potentiels ainsi que sur les interactions avec d'autres médicaments. Cependant, il est aussi essentiel, vis-à-vis du patient, de veiller à lui donner ou recommander uniquement le nécessaire, il ne doit pas y avoir de place pour le superflu. La nécessité ou l'urgence doivent être vérifiées pour chaque situation. Le pharmacien se doit aussi de constamment rechercher et s'assurer de la bonne compliance de son patient, de s'enquérir de la totale utilisation des médicaments précédemment délivrés.

Par ailleurs, sa mission de conseil et d'information de l'utilisateur qui est déjà inscrite dans le Code de déontologie pourrait encore être renforcée dans un contexte marqué par une simplification de l'accès aux médicaments non soumis à prescription obligatoire. En effet, il est indispensable de fournir au patient les règles du bon usage des médicaments qu'ils soient sur prescription ou d'automédication. Le recours à l'automédication peut être dangereux et contestable dans certains cas, c'est pourquoi le pharmacien se doit de surveiller une automédication raisonnable et raisonnée dans l'intérêt du patient et de la collectivité. Les préconisations doivent exclure l'utilisation de restes de médicaments des traitements précédents sans avis médical. Il est également indispensable que le pharmacien informe ses patients des modalités de retour des MNU à la pharmacie afin de promouvoir Cyclamed. Pour le pharmacien, il est parfois également pertinent de prodiguer, dans certaines situations ou stratégies thérapeutiques, des conseils d'éducation à la santé (hygiène alimentaire, sportive, etc.) avant le recours au médicament conseil. (157, 159)

L'ensemble de ces conseils et informations peuvent être fournis oralement (comme le Code de la Santé Publique le prévoit) ou par écrit par l'intermédiaire de supports d'informations simples, explicites et standardisés. Pour le soutenir dans cette démarche de prévention du patient, d'éducation thérapeutique et plus globalement d'éducation à la santé, le CESPARM (Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française) met régulièrement à disposition du pharmacien des fiches d'informations pertinentes. Il peut s'agir par exemple de brochures rappelant les conditions de conservation des médicaments (à l'abri de la lumière, de l'humidité et de la chaleur, hors de portée des enfants), lesquels peuvent être conservés dans une armoire à pharmacie et rapportés au pharmacien à la fin du traitement, mais aussi rappeler qu'il ne faut surtout pas se débarrasser de ses MNU par le biais des poubelles, des éviers ou encore des toilettes.

162. Hamm B. Mise en place d'une démarche qualité à l'officine, exemple de la pharmacie Carpentier à Saint-Nicolas-De-Port. ? [Internet]. [Thèse de doctorat]. [Nancy, France] : Université de Lorraine. Unité de Formation et de Recherche de la faculté de pharmacie ; 2015. [cité 10 juill 2019]. Disponible sur : http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2015_HAMM_BENOIT.pdf

D'autres brochures proposées concernent les réflexes à adopter afin de se prémunir des accidents domestiques en particulier les intoxications médicamenteuses chez les enfants. Elles rappellent que les médicaments doivent être rangés dans une armoire à pharmacie fermée à clé et non pas laissés dans un sac ou sur une table. Elles précisent aussi qu'il ne faut jamais présenter un médicament comme un bonbon. Ainsi, la remise personnalisée de brochures d'information peut s'avérer tout à fait profitable pour le patient afin d'accentuer le message transmis par le pharmacien et faciliter sa bonne compréhension. (16)

3. Élargissement de la coopération avec les autres professionnels de santé

Pour que le pharmacien fournisse au patient des conseils adaptés et personnalisés, cela implique plus de partage d'informations avec le médecin, mais aussi avec les autres professionnels de santé notamment les infirmières intervenant au domicile des personnes âgées. En effet, le pharmacien ne détient souvent qu'un nombre restreint d'informations, souvent incomplètes. Il serait ainsi tout à fait pertinent de proposer des outils permettant d'intégrer un ensemble d'informations appropriées sur le patient qui serait collecté par le médecin ou d'autres professionnels de santé.

Un autre axe de travail pourrait être la participation du pharmacien d'officine dans les discussions sur les pratiques de prescription à la manière de ce qui est réalisé aux Pays-Bas. Là-bas, des groupes d'échanges regroupant des médecins généralistes et des pharmaciens officinaux sont constitués et se concertent régulièrement autour des pratiques. Ces groupes de réflexion permettent d'améliorer la prise en charge des patients, en particulier les personnes polymédiquées. En France, ces échanges sont encore trop peu fréquents et restent dépendants de l'action individuelle de quelques acteurs. L'efficacité d'un travail interprofessionnel est pourtant reconnue notamment pour la révision des prescriptions. Cependant, la situation semble changer positivement dernièrement avec la mise en œuvre du bilan partagé de médication. (157,160)

Pour terminer notre prospection de solutions, il apparaît essentiel de clôturer par la principale personne concernée : le patient.

V. Solution du côté de l'utilisateur : Stratégies d'information et d'éducation à la santé du patient

En effet, le patient est aussi l'utilisateur final et lui seul est libre de prendre ou non son médicament. Il est aussi l'unique décisionnaire dans le choix de rapporter ou non ses MNU à la pharmacie, de réaliser leur tri au préalable et de ne pas les éliminer de manière inadéquate. Ainsi, malgré la mise en œuvre et l'efficacité de l'ensemble des propositions d'amélioration énoncées précédemment, un certain nombre d'actions reste entre les mains du patient et est indépendant de la volonté des professionnels de santé et du médicament.

Malgré tout, l'atteinte de sa responsabilisation doit constamment être recherchée par l'ensemble des acteurs et nous allons voir dans cette dernière partie de quelles façons nous pouvons tendre vers cet objectif.

À l'heure actuelle, les modalités d'accès au médicament s'assouplissent et l'autonomie du patient est fréquemment prônée. Dans cette situation, il devient essentiel que l'utilisateur soit bien informé de la problématique des MNU et clairement averti de l'ensemble des risques inhérents pour l'Homme et l'environnement. Cet objectif devrait être inscrit dans une démarche globale d'éducation à la santé afin que la collectivité soit sensibilisée à la cause des MNU et ses conséquences sanitaires, économiques, mais aussi environnementales. Cette éducation à la santé doit aboutir à la responsabilisation du patient et de ses proches pour qu'ils prennent uniquement l'indispensable. Elle devrait aussi s'appuyer sur divers supports : campagnes nationales, brochures d'information établies par des autorités publiques reconnues telles que la HAS et diffusées dans les cabinets médicaux ainsi que dans les officines, etc.

Idéalement, l'éducation à la santé devrait débuter dès le plus jeune âge pour permettre l'intégration des informations concernant le bon usage des médicaments. Des informations simples concernant le médicament pourraient être délivrées : quand y a-t-on recours, comment l'utiliser, que faire du médicament une fois utilisé ? Elles pourraient être intégrées dans le cadre de programmes scolaires, des écoles et des collèges, sous forme de rencontres avec des pharmaciens diplômés ou en cours d'apprentissage. On pourrait également envisager des journées d'information dédiées au bon usage des médicaments. En effet, plus la prévention est réalisée auprès d'un public jeune, plus nous pouvons penser qu'elle aura des impacts durables sur les comportements futurs et sur leurs aînés. Ainsi, on éviterait l'adoption de comportements inadaptés qui entraînent une surconsommation et un gaspillage de médicaments. (157, 160)

Pour limiter le nombre de MNU, le patient doit aussi adhérer complètement à son traitement et être parfaitement observant. En Grande-Bretagne, les 278 pharmacies de l'enseigne Boots à Londres ont mené une expérimentation auprès de 16 191 patients chroniques (asthmatiques, diabétiques de type 2 ou hypertendus) visant à améliorer leur observance. Pour ce faire, les patients ont été répartis en quatre groupes distincts :

- Le premier groupe était informé par le pharmacien des conséquences néfastes sur leur santé de la non-observance et ils devaient inscrire leur signature sur un autocollant contenant la mention « *je veux faire tout ce que je peux pour améliorer ma santé, c'est pourquoi je m'engage à prendre le médicament comme prescrit* » apposé sur l'emballage de leurs médicaments, démontrant ainsi leur engagement.
- Le second groupe devait également parapher un autocollant mais cette fois-ci son attention était uniquement attirée sur le surcoût de santé de la non-observance pour l'assurance maladie britannique.
- Les patients du troisième groupe devaient signer de la même manière que les deux autres groupes un autocollant avec une mention mais cette fois-ci ils s'engageaient simplement à prendre le médicament « *comme prescrit* ».
- Enfin, le 4^{ème} groupe représentait le groupe témoin et les patients ne signaient aucun document. Au bout d'une à deux semaines, le pharmacien a analysé l'adhésion au traitement en soumettant les patients à un questionnaire. La figure 17 ci-dessous représente les différents autocollants placés sur les boîtes de médicaments.

Not taking my medication as prescribed could risk my health. NHS I want to do all I can to improve my health, so I commit to taking this medication exactly as prescribed, or I will speak to my GP or pharmacist if I have a concern. Signed: Date:	I will take this medication as prescribed. NHS I commit to taking this medication exactly as prescribed, or I will speak to my GP or pharmacist if I have a concern. Signed: Date:	The NHS loses £300 million per year from wasted medication. NHS I want to do my bit to support the NHS, so I commit to taking this medication exactly as prescribed, or I will speak to my GP or pharmacist if I have a concern. Signed: Date:
--	--	--

Figure 17: Design des autocollants. De gauche à droite : sensibilisation aux conséquences sur la santé "groupe 1", à l'observance uniquement "groupe 3", au surcoût pour la société "groupe 2" (163)

Les résultats montrent que seuls les patients du premier groupe ayant reçu les informations sur les conséquences négatives de la non-observance sur leur propre santé présentent un score d'adhésion supérieur à celui du groupe témoin (87,92% contre 82,12%). Par contre, l'information sur les répercussions économiques de la non-adhésion au traitement a peu motivé les patients. Il a même eu un effet contre-productif, car le groupe 2 présente un score d'adhésion de 77,02%. Enfin, les patients du groupe 3 ayant signé sans recevoir d'information complémentaire de la part du pharmacien démontrent avec un taux d'adhésion de 80,59% qu'un paraphe à lui seul ne suffit pas pour renforcer l'observance. (163)

163. Le quotidien du pharmacien.fr. En Grande-Bretagne, la signature qui engage l'observance. [Internet]. 12/07/2019 [cité 13 juill 2019]. Disponible sur : https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite-pharmaceutique/article/2019/07/12/en-grande-bretagne-la-signature-qui-engage-lobservance_279288

Il est aussi impératif que le patient soit alerté des dangers associés aux médicaments dont les MNU font partie, sensibilisé au sur-stockage et à la bonne gestion de l'armoire à pharmacie. L'association Cyclamed mène de nombreuses actions en ce sens en communiquant sur l'importance du tri régulier des armoires à pharmacie familiale et la récupération des MNU par les pharmacies.

À titre d'exemple, elle réalise des campagnes de sensibilisation auprès du grand public (diffusion de spots TV, films courts sur les réseaux sociaux, infographies, etc.). Elle a également développé des outils pour faciliter le recyclage. En effet, Cyclamed a, en partenariat avec l'agence Fosbury, créé l'application mobile « *Mon Armoire à Pharmacie* ». Celle-ci a pour but de donner aux patients et à leurs aidants toutes les informations utiles sur l'organisation, la gestion et le tri de leurs MNU. L'application gratuite permet entre autres d'avoir un aperçu rapide et en temps réel de tous ses médicaments, mais elle met aussi en avant les médicaments susceptibles d'être non utilisés depuis trop longtemps, périmés ou non, à rapporter en pharmacie. Il est également possible de partager son armoire à pharmacie virtuelle avec son médecin ou son aidant et géolocaliser les pharmacies les plus proches. Ces nouveaux médias sont un apport très utile pour convaincre les jeunes.

En cas de doute sur la nature de « *médicament* » ou non d'un produit, Cyclamed a mis à disposition un moteur de recherche sur son site internet qui est aussi présent sur l'application mobile pour faciliter le tri. Concernant les professionnels de santé, une lettre d'information leur est affectée et l'association met à leur disposition des brochures, flyers ou encore une bande dessinée afin de les sensibiliser et de les soutenir. (164, 165)

Au niveau national, le réflexe Cyclamed doit devenir un réflexe pour tous. Les industriels adhérents à l'association soutiennent ses efforts de communication ainsi que les campagnes de sensibilisation destinées aux patients et au public sur l'utilisation, le stockage et l'élimination appropriés des médicaments. À l'échelle européenne, une campagne sur les réseaux sociaux dénommée « *#medsdisposal* » avait été lancée en juin 2015. Il s'agissait d'une initiative commune entre les soins de santé européens, l'industrie pharmaceutique et des organisations étudiantes. (156)

Le LEEM, Adelphe et Cyclamed ont aussi élaboré ensemble la signalétique « *Info-Tri Médicaments* » (figure 18) que les fabricants peuvent apposer sur l'emballage des médicaments qu'ils commercialisent ou sur la notice. L'objectif est de sensibiliser les patients au recyclage des médicaments et de fournir des consignes de tri claires et exhaustives en indiquant les bons gestes à adopter tout en tenant compte des spécificités liées à la fin de vie des médicaments et de leur emballage. La signalétique comporte deux messages incitatifs : le premier sollicite les patients à rapporter leurs MNU en pharmacie et le deuxième les invite à trier les emballages vides, en dessous duquel les mentions « *à jeter* » ou « *à recycler* » sont présentes.

164. Cyclamed. Rapport d'activité 2018. [Internet]. 2019 [cité 13 juill 2019]. Disponible sur : <https://www.cyclamed.org/rapport-dactivite-2018-cyclamed-8878/>

165. Cyclamed. Découvrez « Mon Armoire à pharmacie » la nouvelle application mobile Cyclamed [Internet]. 2015 [cité 13 juill 2019]. Disponible sur : <https://www.cyclamed.org/decouvrez-mon-armoire-a-pharmacie-la-nouvelle-application-mobile-cyclamed-5210/>

Le patient a ainsi une information éclairée lui rappelant l'importance de restituer ses MNU au pharmacien et lui permettant de correctement effectuer le tri des emballages en l'aidant à identifier ce qui peut être recyclé et ce qui ne l'est pas. Il est encouragé à déposer par exemple l'étui en carton dans le bac de tri en vue de leur recyclage ou à placer le blister plastique vide avec les ordures ménagères. (166)



Figure 18: Signalétique Info-tri médicament (166)

Une note spécifique en bas d'ordonnance pourrait être un autre moyen d'améliorer et de transmettre l'information aux patients sur l'importance de vérifier les stocks, avant une nouvelle délivrance de médicaments. Par exemple, il serait utile de faire figurer une mention de ce type : « *Avant de vous rendre à la pharmacie, faites la liste des médicaments dont vous avez besoin, et précisez à votre pharmacien les médicaments qu'il ne faut pas délivrer.* » Le but étant une prise de conscience de chacun à la problématique des MNU et ainsi obtenir une meilleure sécurité sanitaire et protection de l'environnement. De la même manière Cyclamed a mené récemment une expérimentation dans le Bassin d'Arcachon visant à sensibiliser la population locale sur la question des MNU avec la mention « *Avec Cyclamed, je fais ma BA, je rapporte mes médicaments en pharmacie* » (figure 19) qui était apposée sur les ordonnances médicales. (164, 167)



Figure 19: Tampon utilisé par les médecins et pharmaciens (164)

-
166. Adelphe. Le guide de l'Info-tri. [Internet]. Septembre 2018 [cité 13 juill 2019]. Disponible sur : https://www.adelphe.fr/sites/default/files/documentation/guide_info-tri_adelphe_0.pdf
167. Leveau A. Les facteurs favorisant le stockage des médicaments: analyse descriptive et étude qualitative au domicile de patients de plus de 65 ans. ? [Internet]. [Thèse de doctorat]. [Bordeaux, France]. Université de Bordeaux. U.F.R des sciences médicales ; 2016. [cité le 13 juill 2019]. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01343202>

CONCLUSION

La surconsommation de médicaments et les MNU touchent la France ainsi que de nombreux autres pays dans le monde, majoritairement des pays développés. La question des MNU n'est pas récente, ce questionnement perdure depuis plusieurs dizaines d'années mais il a été réactivé par la protection de l'environnement et par l'arrêt des dons humanitaires. Ce dernier a rendu d'autant plus visible le gaspillage que représentent les MNU, car ils sont désormais systématiquement détruits par incinération.

Une quantité beaucoup trop importante de médicaments n'est pas utilisée chaque année par les Français. Ces MNU sont la conséquence d'une chaîne de santé, depuis la conception des médicaments (industriel), la prescription (médecin), la délivrance, le conseil, l'ETP, le BPM (pharmacien), jusqu'à l'administration (patient-infirmier). Ils constituent certes un surcoût financier pour la société, mais également un danger sanitaire et environnemental.

Les différents constats réalisés doivent nous pousser à la réflexion et nous amener à chercher des solutions variées et complémentaires. La mise en place d'un circuit de récupération des MNU s'est imposée à l'industriel par l'application du principe de Responsabilité Élargie au Producteur et plusieurs travaux de recherche réclament son extension aux établissements de soins, aux produits vétérinaires ou encore à certains médicaments changeant de statuts. Malgré tout, ces propositions restent des actions en bout de chaîne. Il faut désormais agir en amont pour limiter l'accumulation de MNU.

L'industriel en tant que fabricant peut potentiellement agir sur plusieurs paramètres. L'expérience américaine sur l'allongement des durées de péremption démontre que le médicament pourrait être plus durable, il faudrait donc s'assurer au préalable que cela soit vrai au sein de l'UE et entamer une réflexion à l'échelle nationale et européenne avec les autorités d'enregistrement du médicament pour modifier les exigences médico-légales. Le conditionnement est également régulièrement cité comme source de MNU. Il est indéniable que la taille de certains conditionnements mériterait d'être davantage en adéquation avec les indications, posologies et durées de traitement. Aujourd'hui, la réglementation actuelle l'impose pour les médicaments à prescription médicale obligatoire. Ainsi, il conviendrait que les industriels réalisent de plus amples efforts afin d'optimiser au mieux les conditionnements des autres médicaments non soumis à prescription et modifient en conséquence tous les conditionnements suspectés d'être inadaptés.

Une autre proposition est fréquemment avancée, elle permettrait de réduire en théorie le gaspillage en unités de MNU et réglerait également les problèmes de conditionnements inappropriés : la dispensation à l'unité. Cette solution présente des avantages et des inconvénients comme toutes propositions, mais elle possède surtout des risques liés au déconditionnement. En effet, le retrait du conditionnement peut potentiellement affecter la qualité, la sécurité, l'efficacité et la traçabilité du médicament rendant difficile la sérialisation et mettant en danger le patient.

Ce mode de dispensation unitaire apparaît, pour certains, comme une réponse évidente à la problématique des MNU. Pour autant, il est compliqué de démontrer son impact réel pour les pays l'ayant adoptée. Dans la littérature, il ne semble pas non plus y avoir d'étude quantifiant une réduction ni de bilan sanitaire ou économique.

Les pharmaciens et les professionnels du médicament ne sont pas favorables à l'application de ce mode de dispensation en France. À l'heure actuelle, le gouvernement ne semble pas non plus vouloir changer totalement la manière de dispenser l'ensemble des médicaments. Cependant, la ministre de la Santé s'est dite favorable à sa mise en œuvre pour certains médicaments à prescription de courte durée en citant les antibiotiques comme exemple. En revanche, elle s'est positionnée contre son déploiement pour les médicaments qui concernent des traitements chroniques.

Concernant la réduction de l'impact environnemental des médicaments dont les MNU sont une source non négligeable. Une réévaluation des lignes directrices européennes visant à renforcer la démarche ERA requise dans le cadre de l'AMM est actuellement à l'examen. Toutefois, les industriels ont aussi la possibilité d'amplifier leur R&D vers des médicaments plus écologiques par le biais de l'éco-conception et du développement du concept de médicaments verts. À l'échelle européenne, le concept d'« *Eco-Pharmaco-Stewardship* » semble très prometteur et l'engagement du LEEM dans ce modèle démontre sa volonté d'agir sur la pollution médicamenteuse. Les industriels sont conscients qu'ils ont un rôle essentiel à remplir, l'unique mise en œuvre d'un système de collecte ne permettra pas de résoudre le fond du problème des MNU. Ainsi, des discussions collaboratives et des actions avec la totalité des parties prenantes à l'échelle nationale et européenne doivent être organisées. L'éducation des patients et leur sensibilisation à la problématique des MNU doivent faire partie des lignes directrices.

Cependant, chaque acteur du médicament doit réaliser qu'il a un rôle essentiel à tenir, car c'est avant tout une responsabilité collective. De plus, le système de santé français repose sur une prise en charge des soins par la collectivité. Dans cette organisation solidaire, les abus et gaspillages sanctionnent l'ensemble des acteurs. Pour y arriver, les efforts et la responsabilisation de chacun sont nécessaires : tant dans les pratiques de prescription des médecins (temps d'écoute, de conseil sans prescription automatique) que celles de dispensation des pharmaciens (éducation et sensibilisation du patient, vigilance, responsabiliser vis-à-vis des MNU) ou encore dans les habitudes et mode de consommation des usagers.

L'utilisateur reste libre de prendre ou non son médicament mais aussi de rapporter ses MNU à la pharmacie. Malgré tout, le renforcement de sa participation dans la prise en charge de sa maladie, un accompagnement, une meilleure information par le biais de l'éducation du patient doivent être recherchés. Ils représentent les principales modalités pour réduire les pratiques de mauvaise observance et d'automédication avec mésusages. Ainsi, le patient doit changer son rapport avec le médicament, l'objectif est de montrer que le médicament n'est pas un produit de consommation comme les autres afin que le consommateur adopte un comportement responsable et citoyen pour ne pas faire encourir de risques pour lui-même mais aussi pour la société et l'environnement.

Vu, le Président du jury,

Signature

Jean-Michel ROBERT

Vu, le Directeur de thèse,

Signature

Alain PINEAU

Vu, le Directeur de l'UFR,

Signature

Nom - Prénoms : TANGUY François, Marie, Clément

Titre de la thèse : Les Médicaments Non Utilisés dans la chaîne de soins : Analyse des causes, évaluation des conséquences et réflexion sur des solutions.

Résumé de la thèse :

De nombreux français restituent à leur pharmacien les médicaments dont ils n'ont pas fait usage ou Médicaments Non Utilisés (MNU). Ils se comptent chaque année en milliers de tonnes et ils sont désormais détruits par incinération. Outre l'aspect économique lié au gaspillage, les MNU peuvent être une source d'effets néfastes pour la santé publique et l'environnement. En effet, ces déchets particuliers sont avant tout des produits pharmaceutiques renfermant des molécules actives pouvant ainsi constituer un véritable danger pour l'Homme et la nature. La bonne gestion des médicaments, afin de limiter les MNU, touche la France, mais aussi de nombreux autres pays dans le monde, majoritairement des pays développés. Elle concerne autant les médicaments sur ordonnance que ceux en accès libre et implique donc l'ensemble des acteurs de santé : fabricants, prescripteurs, dispensateurs et patients. Dans ce contexte, il apparaît essentiel de mener une lutte contre ce gisement de médicaments. L'industriel est un acteur essentiel, concerné depuis la conception du médicament, jusqu'à la mise en place du circuit de récupération des MNU à travers le principe de Responsabilité Élargie au Producteur (REP).

Ce travail sur les MNU s'attache essentiellement à analyser les causes de ce gisement, à en évaluer les conséquences et à proposer des solutions (dispensation à l'unité, optimisation du conditionnement, allongement de la date de péremption). Cette thèse positionne chacun des acteurs de la chaîne de santé, de l'industriel à l'utilisateur face à ses responsabilités.

MOTS CLÉS : MÉDICAMENTS NON UTILISÉS, INDUSTRIELS, RESPONSABILITÉ ÉLARGIE AU PRODUCTEUR, DISPENSATION À L'UNITÉ, CONDITIONNEMENT

JURY :

PRÉSIDENT : M. Jean-Michel ROBERT, PU de Chimie Thérapeutique

ASSESSEURS : M. Alain PINEAU, PU-PH de Toxicologie, Directeur de thèse
M. Marc BUQUET, Docteur en Pharmacie, Nantes

Adresse de l'auteur : 13 Impasse des Feuillus Locoal-Camors 56330 CAMORS