

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 13 décembre 2024
Par Mlle Sarah VIGNERON**

**IMPACTS RÉGLEMENTAIRES DU DÉCRET N°2021-835 DU 29 JUIN 2021
SUR L'INDUSTRIE DU MÉDICAMENT EN FRANCE**

Membres du jury :

Présidente et Directrice de thèse : Madame Anne-Catherine PERROY, Professeur des Universités en droit et économie pharmaceutique à la Faculté de Pharmacie de Lille

Membres extérieurs : Madame Astrid JEANNOT, Manager Affaires Réglementaires Senior chez Boehringer Ingelheim France, Paris et Monsieur Kélian BEYRAND, Responsable de gamme Affaires Réglementaires chez Boehringer Ingelheim France

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille 03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Bertrand DÉCAUDIN
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Damien CUNY
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENTHAU
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Valentin ROUSSEL

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable des Services
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Delphine ALLORGE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELI

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86

M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87

Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86

M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais

M.	OSTYN	Gaël	Anglais
----	-------	------	---------

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMAPGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	NDIAYE-BOIDIN	Maguette	Anglais
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques



UFR3S-Pharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

Tout d'abord,

À ma Présidente de jury et Directrice de thèse,

Madame la Professeure Anne-Catherine Perroy, je vous remercie d'avoir accepté de m'accompagner dans la réalisation de cette thèse et de m'avoir guidée au long de son écriture. Je vous remercie de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse et d'évaluer mon travail. Soyez assurée de mon respect et ma sincère reconnaissance pour votre présence aujourd'hui.

À mes assesseurs,

Madame Astrid Jeannot, merci pour ton accompagnement tout au long de ces deux dernières années chez Boehringer Ingelheim. J'ai énormément évolué et appris à tes côtés.

Monsieur Kélian Beyrand, merci d'avoir toujours été disponible pour répondre à mes questions et pour tes conseils toujours avisés.

Merci à vous deux d'avoir accepté de juger ce travail, je suis heureuse de pouvoir vous compter parmi les membres de ce jury.

Et enfin,

À mes parents, merci de m'avoir donné cette chance et d'avoir tout mis en œuvre pour que je puisse faire de belles études de pharmacie, même les jours où j'étais désagréable en PACES (*désolée*). Simplement, merci pour tout ce que vous faites pour moi, merci d'être là, je vous aime et j'espère vous rendre fiers.

À ma sœur et mon frère, grandir avec vous a fait la personne que je suis à l'heure actuelle alors on peut dire que vous avez un peu participé à cette thèse. Merci pour tous les souvenirs impérissables et les parties de Petropolis. En revanche, pas merci de m'avoir toujours mise au milieu dans la voiture lors des départs en vacances. Je vous aime quand même.

Aux Justicières, Alice et Sophia, merci d'être des personnes exceptionnelles et d'être une source de rigolade et un soutien au quotidien. Je suis heureuse d'avoir partagé ces dix dernières années avec vous, dans toutes les phases de nos vies. Et surtout, merci pour toutes ces heures de « révisions acharnées » à la BU, qui ont mené à cette thèse aujourd'hui. Je vous souhaite tout plein de bonheur et hâte de voir ce que nous amèneront les dix prochaines années.

À ma Maudouille, merci d'être un exemple et une inspiration quotidienne de ce que la détermination humaine peut faire, hâte de te voir à ton premier Iron Man dans quelques années (et merci de m'avoir réveillée quand je n'arrivais pas à me tirer du lit, Dieu sait combien de retards tu m'as évité).

À ma Lolorette, merci d'être un soleil dans la grisaille, tu es une inspiration quotidienne de créativité. Et surtout, merci pour cette merveilleuse reprise de Irreplaceable, sans laquelle rien n'aurait été possible. Merci donc également à Beyoncé.

Un dernier merci,

À l'équipe Affaires Réglementaires de Boehringer Ingelheim, Gaëlle, Fanny, Astrid, Kélian, Selin et Marie. Merci à toi Gaëlle de m'avoir offert cette opportunité de vous rejoindre, ces deux dernières années ont été un vrai plaisir pour moi et j'ai tant appris à vos côtés. Merci à tous d'être si stylés en plus d'être extraordinairement intelligents et bons cuisiniers, c'est littéralement un régal d'être avec vous.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	13
LISTE DES FIGURES	15
LISTE DES TABLEAUX	18
INTRODUCTION	19
<u>PARTIE 1 : LE CADRE RÉGLEMENTAIRE DES ARTICLES DE CONDITIONNEMENT DES MÉDICAMENTS EN FRANCE</u>	22
1. L'ÉVOLUTION DU CADRE RÉGLEMENTAIRE DES ARTICLES DE CONDITIONNEMENT AU FIL DU TEMPS	22
2. LES OBLIGATIONS RÉGLEMENTAIRES APPLICABLES AUX ARTICLES DE CONDITIONNEMENT EN FRANCE ..	30
2.1. OBLIGATIONS RÉGLEMENTAIRES EN MATIÈRE DE CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES	31
2.1.1. MENTIONS OBLIGATOIRES À FAIRE FIGURER SUR LES CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES	32
2.1.2. RECOMMANDATIONS DE L'ANSM	33
2.2. OBLIGATIONS RÉGLEMENTAIRES EN MATIÈRE DE NOTICE	37
2.2.1. MENTIONS OBLIGATOIRES À FAIRE FIGURER SUR LES NOTICES	37
2.2.2. RECOMMANDATIONS DE L'ANSM	38
2.3. OBLIGATIONS RÉGLEMENTAIRES EN MATIÈRE DE CONDITIONNEMENT SECONDAIRE	40
2.3.1. MENTIONS OBLIGATOIRES À FAIRE FIGURER SUR LES CONDITIONNEMENTS SECONDAIRES	40
2.3.2. RECOMMANDATIONS DE L'ANSM	44
3. LES PICTOGRAMMES OBLIGATOIRES EN FRANCE	47
3.1. LE PICTOGRAMME AUTOMOBILE.....	48
3.2. LE PICTOGRAMME "GROSSESSE"	51
3.3. LE PICTOGRAMME "PHOTOSENSIBILISATION"	55
3.4. LE PICTOGRAMME "PARACETAMOL"	56
3.5. LE PICTOGRAMME "COLCHICINE"	57
3.6. LE PICTOGRAMME "MÉDICAMENTS SOUS SURVEILLANCE RENFORCÉE"	58
3.7. AUTRES PICTOGRAMMES.....	59
4. LES DIFFÉRENCES ENTRE ARTICLES DE CONDITIONNEMENT LIÉS AUX PROCÉDURES D'ENREGISTREMENT DES AMM.....	63
4.1. PROCÉDURE NATIONALE (NAT).....	63
4.2. PROCÉDURE DE RECONNAISSANCE MUTUELLE (MRP)	65
4.3. PROCÉDURE DÉCENTRALISÉE (DCP)	67
4.4. PROCÉDURE CENTRALISÉE (CP).....	68
<u>PARTIE 2 : CONTEXTE ET DÉCRYPTAGE DE LA LOI AGECE ET DU DÉCRET D'APPLICATION N°2021-835 DU 29 JUIN 2021, DIT DÉCRET « TRIMAN »</u>	71
1. LE CONTEXTE ET LES OBJECTIFS DE LA LOI AGECE.....	71
1.1. LA RESPONSABILITÉ DES PRODUCTEURS : MIEUX PRODUIRE	71
1.1.1. HISTORIQUE DE LA REP EN FRANCE	71
1.1.2. LOI AGECE ET MODERNISATION DU CONCEPT DE REP	73
1.1.3. MISE EN PLACE DE LA REP EN FRANCE SOUS LA LOI AGECE	74
1.2. LA FIN DU PLASTIQUE JETABLE.....	75
1.3. LA LUTTE CONTRE LE GASPILLAGE, LA PRIORITÉ AU REEMPLOI SOLIDAIRE.....	76
1.4. L'INFORMATION DU CONSOMMATEUR : LE PICTOGRAMME TRIMAN	78
2. LES ECO-ORGANISMES DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	79
2.1.1. CRÉATION ET OBJECTIFS ^[62]	79
2.1.2. FONCTIONNEMENT DE CYCLAMED	80
2.1.3. INFO-TRI CYCLAMED	82
2.2. ADELPHÉ.....	82
2.2.1. CRÉATION ET OBJECTIFS	82

2.2.2.	FONCTIONNEMENT D'ADELPHE ^[70]	83
2.2.3.	INFO-TRI ADELPHÉ	85
2.3.	DASTRI	85
2.3.1.	CREATION ET OBJECTIFS	85
2.3.2.	FONCTIONNEMENT DE DASTRI ^{[78][79]}	89
2.3.3.	INFO-TRI DASTRI	91
3.	LES OBLIGATIONS IMPOSEES AUX INDUSTRIELS PAR LE DECRET D'APPLICATION N°2021-835 DU 29 JUIN 2021	92
3.1.	CALENDRIER D'APPOSITION	93
3.1.1.	MODALITES D'APPOSITION DE L'INFO-TRI	94
3.1.2.	INFO-TRI ADELPHÉ (CITEO)	94
3.1.3.	INFO-TRI CYCLAMED	97
3.1.4.	INFO-TRI DASTRI	97
3.2.	LES DEROGATIONS.....	100
3.3.	LES SANCTIONS ENCOURUES.....	100

PARTIE 3 : ENJEUX ET PROBLEMATIQUES LIEES A L'APPLICATION DU DECRET TRIMAN POUR L'INDUSTRIE DU MEDICAMENT 101

1.	AJOUT DE L'INFO-TRI SUR LES ARTICLES DE CONDITIONNEMENT DES MEDICAMENTS : UN ENJEU DE PLACE	101
1.1.	AJOUT DES INFO-TRI DANS LE CAS DE PRODUITS ENREGISTRES EN NP, MRP/DCP	103
1.1.1.	REORGANISATION DES MENTIONS FIGURANT SUR L'ETUI	103
1.1.2.	REDUCTION DE LA TYPOGRAPHIE	104
1.1.3.	SUPPRESSION DES MENTIONS NON OBLIGATOIRES	104
1.2.	AJOUT DES INFO-TRI DANS LE CAS DE PRODUITS ENREGISTRES EN CP	106
1.2.1.	REORGANISATION DES MENTIONS FIGURANT DANS LA BLUE-BOX.....	106
1.2.2.	REDUCTION DE LA TYPOGRAPHIE	107
1.2.3.	SUPPRESSION DES MENTIONS NON OBLIGATOIRES	108
1.2.4.	MODIFICATIONS DE LA BLUE-BOX	109
1.2.5.	SOLUTIONS DE DERNIER RECOURS NECESSITANT UNE AUTORISATION DE L'EMA.....	111
2.	AJOUT DE L'INFO-TRI : PROBLEMATIQUES DE RUPTURES ET D'ECOULEMENT DES STOCKS.....	114
3.	PACKAGING AND PACKAGING WASTE REGULATION : QUELS IMPACTS SUR L'INDUSTRIE DU MEDICAMENT ET QUEL FUTUR POUR LA LOI AGECE ?	122
3.1.	CONTEXTE DU PACKAGING AND PACKAGING WASTE REGULATION	122
3.2.	OBJECTIFS DU PPWR : LESQUELS SONT APPLICABLES AU MEDICAMENT ?	122
3.2.1.	LA PREVENTION DES DECHETS.....	122
3.2.2.	AUGMENTER LA RECYCLABILITE DES EMBALLAGES	123
3.2.3.	AUGMENTER LE CONTENU RECYCLE.....	125
3.2.4.	AMELIORER LA REUTILISATION DES EMBALLAGES.....	125
3.2.5.	"COMPOSTABILITE" DES EMBALLAGES.....	126
3.2.6.	RESPONSABILITE DU PRODUCTEUR	126
3.2.7.	INFORMATION DU CONSOMMATEUR	126
3.3.	LOI AGECE, TRIMAN ET PPWR : QUELLE ARTICULATION ENTRE LES DEUX TEXTES ? QUEL FUTUR POUR LE TRIMAN ?	127
3.3.1.	LA HIERARCHIE DES NORMES : QUELLE ARTICULATION POSSIBLE ENTRE PPWR ET LOI AGECE ?	127
3.3.2.	PPWR ET LOI AGECE : QUEL AVENIR POUR LE DECRET TRIMAN ET SON APPLICATION SUR LES ARTICLES DE CONDITIONNEMENT DES MEDICAMENTS ?	131
	CONCLUSION	135
	LISTE DES REFERENCES.....	136

LISTE DES ABREVIATIONS

AdC	Article de Conditionnement
ADEME	Agence de l'Environnement et de la Maîtrise de l'Energie
AFED	Association Française des Eleveurs, Embouteilleurs et Distributeurs de Vins et Spiritueux
AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
AMLIS	Association des moyens laboratoires et industries de santé
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
APR	Association de Pharmacie Rurale
CE	Commission Européenne
CHMP	Comité des médicaments à usage humain
CJUE	Cour de Justice de l'Union Européenne
CMDh	Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human
CMS	Concerned Member States
CP	Procédure Centralisée
CPD	Conditions de Prescription et de Délivrance
CRAT	Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
CSP	Code de la Santé Publique
CSRP	Chambre Syndicale de la Répartition Pharmaceutique
DAR	Draft Assessment Report
DASRI	Déchets d'Activités de Soins à Risque Infectieux
DCI	Dénomination commune internationale
DCP	Procédure Décentralisée
DGCCRF	Direction générale de la consommation, de la concurrence et de la répression des fraudes
DSD	Dual System Deutschland
EDQM	European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare

EEN	Excipients à Effet Notoire
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology
FSPF	Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France
IEC	Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion
IGAS	Inspection Générale des Affaires Sociales
LEEM	Les Entreprises du Médicament
LFSS	Loi de Financement de la Sécurité Sociale
LoOI	List of Outstanding Issues
LOQ	List of Questions
MITM	Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur
MNU	Médicaments Non Utilisés
MRP	Procédure de Reconnaissance Mutuelle
NAPQI	N-acétyl-p-benzoquinone imine
PAR	Preliminary Assessment Report
PPWR	Packaging and Packaging Waste Regulation
PRAC	Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
REP	Responsabilité élargie du producteur
RMS	Reference Member State
SFR	Société Française de Rhumatologie
SIDA	Syndrome Immunodéficience Acquise
UE / EU	Union Européenne / European Union
UNPF	Union Nationale des Pharmacies de France
UV	Ultraviolets
UVE	Unité de Valorisation Energétique
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Exemple d'articles de conditionnement de Dafalgan Codéine (étui, blister et notice)

Figure 2 : Exemple du blister d'Antadys (flurbiprofène) 100 mg

Figure 3 : Exemple d'un conditionnement unitaire optimal – *Prescrire (2019)*

Figure 4 : Exemple d'un blister d'origine indienne de Calaptin 40 mg – *PharmEasy (pas de date de publication)*

Figure 5 : Template ANSM d'étiquettes pour ampoules – *ANSM (2022)*

Figure 6 : Exemple du 1^{ère} cartouche d'une ampoule d'opioïdes (bandeau bleu) – *ANSM (2022)*

Figure 7 : Exemple d'étiquetage d'un médicament de Liste I non administré par voie orale – *ANSM (2022)*

Figure 8 : identification des faces d'un étui de médicament – *ANSM (2018)*

Figure 9 : Pictogramme automobile "neutre" – *Prev2R.fr (pas de date de publication)*

Figure 10 : Pictogramme conduite niveau 1 – *ANSM (2021)*

Figure 11 : Pictogramme conduite niveau 2 – *ANSM (2021)*

Figure 12 : Pictogramme conduite niveau 3 – *ANSM (2021)*

Figure 13 : Pictogramme grossesse – *Journal Officiel De La République Française (2017)*

Figure 14 : Schéma des effets sur le développement de l'embryon et du fœtus ou sur l'enfant à naître – *ANSM (2022)*

Figure 15 : Pictogramme grossesse "danger" – *Journal Officiel De La République Française (2017)*

Figure 16 : Pictogramme grossesse "danger" pour le valproate de sodium et ses dérivés – *Journal Officiel De La République Française (2017)*

Figure 17 : Pictogramme grossesse "interdit" – *Journal Officiel De La République Française (2017)*

Figure 18 : Pictogramme "photosensibilisation" – *ANSM (2021)*

Figure 19 : Pictogramme de "Danger" pour les spécialités contenant du paracétamol – *ANSM (2019)*

Figure 20 : Pictogramme à faire figurer sur la face arrière des spécialités contenant 500 mg de paracétamol – *ANSM (2019)*

Figure 21 : Pictogramme à faire figurer sur la face arrière des spécialités contenant 1000 mg de paracétamol – *ANSM (2019)*

Figure 22 : Pictogramme à faire figurer sur la face arrière des spécialités contenant du paracétamol associé à une autre substance active – *ANSM (2019)*

Figure 23 : Pictogramme à apposer sur les étuis de médicaments à base de

Figure 24 : Pictogramme « Médicaments sous surveillance renforcée » – *Commission Européenne (2013)*

Figure 25 : Pictogrammes de conservation des médicaments – *Pharmacovigilance Ile de France (pas de date de publication)*

Figure 26 : Exemple d'un pictogramme représentant la forme pharmaceutique – *Biogaran (pas de date de publication)*

Figure 27 : Pictogramme d'aide à la posologie – *Biogaran (pas de date de publication)*

Figure 28 : Pictogramme d'identification de la population cible

Figure 29 : Pictogramme "pharmabaille"

Figure 30 : Calendrier d'évaluation d'une AMM en procédure nationale – *ANSM (2021)*

Figure 31 : Chronologie des filières soumises à la REP – *Commissariat général au développement durable, direction du ministère de la Transition écologique (2023)*

Figure 32 : Schéma du principe de la REP – *Ademe (2022)*

Figure 33 : Illustration du système d'écocontributions

Figure 35 : Signalétique "Info-Tri" définie par le décret n°2021-835 – *Journal Officiel De La République Française (2021)*

Figure 36 : Carton Cyclamed de collecte des MNU – *Cyclamed (pas de date de publication)*

Figure 37 : Exemple d'une info-tri d'un médicament conditionné en flacon dans une boîte en carton – *Cyclamed (2021)*

Figure 38 : "Balles" de papiers et cartons – *Pena (pas de date de publication)*

Figure 39 : Exemple d'une info-tri d'un médicament conditionné en blister dans une boîte en carton – *Cyclamed (2021)*

Figure 40 : Schéma récapitulatif des produits faisant l'objet d'une déclaration à DASTRI

Figure 41 : Boîtes à aiguilles DASTRI 1L (à gauche) et 2L (à droite) – *Fédération des diabétiques (pas de date de publication)*

Figure 42 : Boîtes en carton DASTRI – *DASTRI (pas de date de publication)*

Figure 43 : Boîte violette de collecte des e-DASRI – *Le Quotidien du Pharmacien (2023)*

Figure 44 : Boîtes en carton e-DASRI – *DASTRI (pas de date de publication)*

Figure 45 : Exemple d'un pictogramme pour un produit contenant un DASRI conventionnel – *DASTRI (pas de date de publication)*

Figure 46 : Calendrier d'apposition du décret Triman

Figure 47 : Modalité d'apposition de l'info-tri en fonction de la surface de la face principale du médicament – *LEEM (2022)*

Figure 48 : Schéma récapitulatif issu du Guide de la nouvelle signalétique de tri des emballages ménagers – *Citeo (2022)*

Figure 49 : Exemples d'info-tri verticale (gauche) et en bloc (droite), issue du Guide de la nouvelle signalétique de tri des emballages ménagers – *Citeo (2022)*

Figure 50 : Exemples d'info-tri Cyclamed – *Cyclamed (2022)*

Figure 51 : Exemple BIMZELX seringues pré-remplies serties

Figure 52 : Exemple de construction d'un pictogramme pour un produit contenant un DASRI conventionnel – *DASTRI (pas de date de publication)*

Figure 53 : Exemple de construction d'un pictogramme pour un produit contenant un DASRI conventionnel et un e-DASRI – *DASTRI (pas de date de publication)*

Figures 54 et 55 : Exemple d'un médicament issu de NP/MRP/DCP dont la face arrière a dû être réorganisée pour l'ajout de l'Info-tri

Figures 56 et 57 : Exemple d'un étui pour lequel la suppression d'informations non-obligatoires est essentielle pour l'ajout de l'Info-Tri

Figures 58 et 59 : Exemple de réorganisation de la Blue-Box : réduction de l'encart Liste I et déplacement du pictogramme automobile pour y placer le pictogramme info-Tri

Figures 60 et 61 : Exemples de Viramune 200 mg : suppression des mentions non obligatoires de la Blue-Box et réorganisation générale des informations pour insérer l'Info-Tri – *Boehringer Ingelheim (2022)*

Figures 62 et 63 : Exemple de Jardiance 25 mg, suppression de mentions non obligatoires et agrandissement de la Blue-Box – *Boehringer Ingelheim (2022)*

Figure 64 : Exemple d'Azopt 10 mg/mL, collyre en suspension – *Pharmacie du Marché de Saint Priest (pas de date de publication)*

Figure 65 : Calendrier d'application du décret Triman au 29 juin 2021 – *Adelphe (2021)*

Figure 66 : Calendrier de mise en place du décret Triman au 15 septembre 2022 – *LEEM (2022)*

Figure 67 : Pyramide de Kelsen – *L'Ecole Jurixio (2020)*

Figure 68 : Hiérarchie des normes de l'Union Européenne au sein du bloc de conventionnalité de la pyramide de Kelsen – *Direction de l'information légale et administrative, rattachée aux services du Premier ministre (2024)*

Figure 69 : Exemple des Info-tri applicables au médicament - dans l'ordre : Adelphe, Cyclamed et DASTRI

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Exemples de conditionnements primaires du médicament

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des listes et étiquetages associés

Tableau 3 : Résumé des recommandations ANSM sur la disposition des informations obligatoires des articles de conditionnement secondaires

Tableau 4 : Charte des couleurs de l'Info-Tri Adelphe

Tableau 5 : Synthèse des règles d'apposition de l'Info-Tri

Tableau 6 : Evolution des signalements de risques de ruptures et ruptures de stocks de 2018 à 2023

INTRODUCTION

L'article L. 5111-1 du Code de la Santé Publique (CSP) définit le médicament à usage humain tel que :

« On entend par médicament à usage humain toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier ses fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ».

Ce médicament, lorsqu'il est fabriqué industriellement, est une "spécialité pharmaceutique", telle que définie par l'article L. 5111-2 du CSP :

*« On entend par spécialité pharmaceutique, tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un **conditionnement particulier** et caractérisé par une dénomination spéciale ».*

Cet article met en lumière la notion de conditionnement particulier des spécialités pharmaceutiques. Le conditionnement quant à lui répond à plusieurs définitions. C'est d'abord l'acte de conditionner les spécialités pharmaceutiques, comme décrit dans le Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication^[1] : *"Toutes les opérations, y compris le remplissage et l'étiquetage, que doit subir un produit vrac en vue de devenir un produit fini."*

La liste des termes standards de l'European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM)^[2] choisit une approche plus fonctionnelle de la définition du conditionnement : *"[le conditionnement du médicament] est utilisé pour la conservation, l'identification et/ou le transport des composants du médicament."* Cette définition fait apparaître la notion d'identification du médicament et est complétée par la définition de la revue médicale *Prescrire*^[3] : *"Le conditionnement d'un médicament est l'ensemble des éléments matériels (boîte, etc.) destinés à protéger ce médicament tout au long de son parcours. C'est aussi un support important d'informations dont la qualité contribue au bon usage du médicament"*.

Dès lors, il apparaît que le conditionnement d'une spécialité pharmaceutique est une notion multi-facette regroupant l'ensemble des matériaux permettant l'emballage du médicament, sa protection, son transport, son identification et par conséquent sa dispensation et le cas échéant, son administration.

A l'instar de sa définition plurielle, le conditionnement est en pratique lui-même multi-niveaux. A cet effet, la Directive 92/27/CEE du 31 mars 1992 concernant l'étiquetage et la notice des médicaments à usage humain^[4] et l'article R. 5121-1 du CSP distinguent deux niveaux de conditionnements :

- **Le conditionnement primaire**, le récipient ou toute autre forme de conditionnement avec lequel le médicament se trouve en contact direct ;
- **Le conditionnement extérieur**, l'emballage dans lequel est placé le conditionnement primaire.

Cette définition sert également, par extension, à définir ce qu'on appelle les "Articles de Conditionnement", comme prévu par le Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication :

« Tout élément utilisé lors du conditionnement d'un médicament, à l'exclusion de l'emballage destiné au transport ou à l'expédition. Les articles de conditionnement sont appelés primaires ou extérieurs selon qu'ils sont respectivement destinés ou non à être en contact direct avec le médicament ».

Dépendant de la forme galénique de la spécialité pharmaceutique qu'ils protègent, les articles de conditionnement prennent de multiples formes. L'exemple le plus courant de forme pharmaceutique étant le comprimé, son conditionnement primaire est généralement la plaquette aluminium (blister) et son conditionnement extérieur est son étui. Le champ des articles de conditionnement ne se limite pas aux conditionnements primaires et extérieurs mais s'étend également à la notice, support de l'information relative au médicament et participant à l'identification et au bon usage de celui-ci. De même, sont considérées comme articles de conditionnement les étiquettes apposées sur le conditionnement primaire d'une spécialité pharmaceutique (ex. : étiquette destinée à être apposée sur une seringue préremplie).



Figure 1 : Exemple d'articles de conditionnement de Dafalgan Codéine (étui, blister et notice)

L'ensemble de ces éléments ont des fonctions complémentaires. Comme vu précédemment, le conditionnement primaire protège le médicament, la notice est le support privilégié concernant les informations de sécurité et relatives à l'administration du médicament tandis que l'étui permet de renfermer et protéger le médicament et sa notice (et le cas échéant, son dispositif d'administration) en plus de participer à la bonne identification du produit et son transport.

Puisque les articles de conditionnement peuvent être séparés les uns des autres par le patient, il est obligatoire que chacun d'entre eux comporte de manière claire et lisible l'identification du médicament. Il ne s'agit pas de la seule obligation encadrant les articles de conditionnement, puisque chacun d'entre eux possède son propre réglementaire auquel il ne peut déroger. Afin de comprendre au mieux les impacts du décret n° 2021-835 sur les spécialités pharmaceutiques, il convient d'abord de décrire l'évolution de l'environnement réglementaire des articles de conditionnement.

Pour ce faire, dans le cadre de cette thèse, nous aborderons d'abord l'historique réglementaire des articles de conditionnement pour comprendre leurs enjeux actuels. La première partie de cette thèse examine le cadre réglementaire actuel entourant les articles de conditionnement (AdC) des médicaments en France. Cela inclut les obligations réglementaires des AdC en France, telles que les mentions sur la notice, l'étui et l'étiquetage, ainsi que les pictogrammes obligatoires en France. De plus, cette partie explore les différences entre les AdC liées aux procédures d'enregistrement, notamment entre les procédures centralisées et nationales/MRP/DCP (**Partie I**).

La deuxième partie se concentre sur le contexte et le décryptage du décret Triman 2021-835 du 29 juin 2021. Elle examine le but et le contexte de ce décret, notamment en relation avec la loi AGECE, la responsabilité élargie du producteur (REP) et l'apposition

obligatoire de l'Info-Tri sur les emballages à destination des ménages, incluant les médicaments. Cette partie présente également les acteurs clés dans le domaine pharmaceutique, à savoir les éco-organismes Cyclamed, Adelphe et DASTRI. Enfin, elle détaille les obligations imposées par ce décret aux industriels, y compris les modalités d'apposition de l'Info-Tri, les délais à respecter et les sanctions encourues (**Partie II**).

La troisième partie analyse les enjeux et les problématiques auxquels sont confrontés les industriels dans ce contexte. Cela inclut les difficultés réglementaires liées à l'apposition des pictogrammes sur les AdC, ainsi que les enjeux environnementaux et de production liés à la gestion des stocks de médicaments et aux cycles de production. Cette partie examine les enjeux de sécurité pour le patient, notamment en ce qui concerne la visibilité des pictogrammes et les risques potentiels associés à l'introduction de nouveaux pictogrammes sur les AdC. Enfin, cette partie évaluera le futur de la loi AGEC et du pictogramme Triman en France dans le contexte du projet de règlement européen « Packaging and Packaging Waste Regulation » (**Partie III**).

PARTIE 1

LE CADRE RÉGLEMENTAIRE DES ARTICLES DE CONDITIONNEMENT DES MÉDICAMENTS EN FRANCE

Dans cette partie, après un rappel historique sur l'évolution des textes (1) nous analyserons tout d'abord les obligations réglementaires applicables aux articles de conditionnement en France (2), avant d'identifier les pictogrammes obligatoires en France (3) puis de passer en revue les différences entre articles de conditionnements liées aux procédures d'enregistrement des AMM (4).

1. L'EVOLUTION DU CADRE REGLEMENTAIRE DES ARTICLES DE CONDITIONNEMENT AU FIL DU TEMPS

Historiquement, plusieurs directives se sont succédées afin de préciser le contenu obligatoire du conditionnement du médicament.

D'abord, **en 1965** a été établie la directive 65/65/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques. Cette directive a vu le jour dans le but de limiter les disparités existant alors entre les dispositions nationales des différents États membres et entravant ainsi le bon fonctionnement du marché commun européen. Concernant les articles de conditionnement, il n'est pas prévu en 1965 de rendre la fourniture d'une notice obligatoire dans le conditionnement d'un médicament, si l'on se réfère à l'article 4 concernant la demande d'AMM, point 9. : *“En vue de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché prévue à l'article 3, le responsable de la mise sur le marché introduit une demande auprès de l'autorité compétente de l'État membre. A cette demande doivent être joints les renseignements et les documents suivants : [...] 9. Un ou plusieurs échantillons ou maquettes du modèle-vente de la spécialité pharmaceutique et la notice **s'il est prévu qu'une notice sera annexée à celle-ci.**”* ^[5]

Au-delà de l'absence d'obligations relatives à la notice, l'article 13 de cette directive pose un premier référentiel de mentions à faire figurer sur le conditionnement primaire ou secondaire, à savoir :

« 1. **Dénomination de la spécialité** qui peut être ou un nom de fantaisie ou une dénomination commune assortie d'une marque ou du nom du fabricant, ou une dénomination scientifique assortie d'une marque ou du nom du fabricant.

2. Immédiatement auprès de la dénomination de la spécialité, la **composition qualitative et quantitative** en principes actifs par unité de prise ou en pourcentage selon la forme pharmaceutique.

Les dénominations communes internationales recommandées par l'Organisation mondiale de la santé doivent être employées, chaque fois que ces dénominations existent.

3. Le numéro de référence pour l'identification à la production (**numéro du lot** de fabrication).

4. Le **numéro de l'autorisation de mise sur le marché.**

5. Le **nom ou la raison sociale** et le domicile ou le siège social du responsable de la mise sur le marché et, le cas échéant, du fabricant.

6. Le **mode d'administration**.

7. La **date de péremption** pour les spécialités dont la durée de stabilité est inférieure à trois ans.

8. Les **précautions particulières de conservation**, s'il y a lieu.

La forme pharmaceutique et le contenu en poids, en volume ou en unités de prise peuvent n'être indiqués que sur les emballages extérieurs ».

De plus, les articles 14 et 15 viennent compléter l'information pour les médicaments en petits conditionnements primaires et ampoules, sur lesquels les informations requises sont réduites. De telles provisions sont toujours d'actualité comme on le verra dans la suite de cette thèse.

Enfin, l'article 16 fait apparaître un signe spécial constitué d'un double filet de couleur rouge que les stupéfiants devront comporter sur leur emballage extérieur et primaire, en plus des mentions de l'article 13. C'est plus tard en 1986, que la directive 87/21/CEE^[6] abrogera cet article 16, dans le but de "banaliser" l'emballage des stupéfiants afin qu'ils ne soient pas mis en évidence auprès des toxicomanes, et donc d'en limiter leur consommation. Ce double filet rouge apposé sur l'étui ou l'emballage primaire du médicament peut faire écho au filet rouge français actuel utilisé pour signaler les médicaments de Liste I des substances vénéneuses, délivrés uniquement sur ordonnance.

Comme développé dans les parties ci-après concernant les obligations réglementaires des articles de conditionnement primaires et secondaires, nous retrouvons encore à l'heure actuelle en partie les mêmes obligations, complétées par de nouvelles.

En 1975, la directive 75/319/CEE adapte différentes dispositions prévues par la directive 65/65/CEE. Elle fixe notamment en son article 6 les mentions obligatoires à faire apparaître sur la notice des médicaments, s'il est prévu qu'une notice soit jointe au médicament :

« La notice doit comporter au moins les indications suivantes :

a) **nom et domicile ou raison sociale et domicile ou siège social du responsable de la mise sur le marché** et, le cas échéant, du fabricant ;

b) **dénomination et composition qualitative et quantitative** de la spécialité pharmaceutique en principes actifs.

Les dénominations communes internationales recommandées par l'Organisation mondiale de la santé doivent être employées chaque fois que ces dénominations existent ;

c) *sauf décision contraire des autorités compétentes :*

— **indications thérapeutiques**,

— **contre-indications, effets secondaires et précautions particulières d'emploi**.

Les indications et décisions prévues aux premiers et deuxièmes tirets doivent tenir compte des résultats des essais cliniques et pharmacologiques prévus à l'article 4 deuxième alinéa point 8 de la directive 65/65/CEE ainsi que, pour les indications visées au deuxième tiret, de l'expérience acquise lors de l'emploi de la spécialité pharmaceutique après la commercialisation ;

d) toute indication relative à l'utilisation de la spécialité pharmaceutique (**mode et voie d'administration, durée du traitement** lorsqu'elle doit être limitée, **posologie usuelle**) ;

e) **précautions particulières de conservation** s'il y a lieu.

Les autres indications doivent être nettement séparées des indications visées ci-dessus.

Les États membres peuvent exiger qu'une notice soit jointe au conditionnement de la spécialité pharmaceutique. »^[7]

Qu'en est-il en droit français ? Des dispositions locales ont-elles été prévues quant aux notices ? L'article R. 5143 du CSP, dans sa 1^{ère} version en vigueur du 30 novembre 1972 au 21 novembre 1985, vient transposer en droit national les dispositions prises par l'article 13 de la directive 65/65/CEE. On y retrouve donc l'ensemble des éléments listés à l'article 13 décrit plus haut, auxquels est ajoutée l'obligation suivante :

« [...] Les mentions complémentaires précisées ci-après **devront obligatoirement figurer sur une notice jointe au conditionnement** de la spécialité pharmaceutique, **si elles ne sont pas portées sur l'étiquetage** :

- Toutes indications relatives à l'utilisation de la spécialité pharmaceutique, telles que voie d'administration, durée du traitement lorsqu'elle doit être limitée, posologie usuelle ;
- Sauf décision contraire des autorités compétentes, les indications thérapeutiques, contre-indications, effets secondaires et précautions particulières d'emploi déterminées lors de l'autorisation de mise sur le marché ou à la suite de l'expérience acquise. [...] »

Il apparaît donc qu'en France, **il n'existait pas d'obligation de fournir une notice, sauf si les mentions précédentes ne pouvaient être incluses sur l'emballage du médicament.** Auquel cas, il convenait alors au titulaire de se conformer aux requis de la directive européenne 75/319/CEE et à l'article R. 5143 du CSP pour établir quelles informations devaient figurer obligatoirement sur leur notice.

Plus tard, **en 1983**, la directive 83/570/CEE vient modifier la directive 65/65/CEE. Son but est de poursuivre l'objectif d'harmonisation des pratiques entre États membres afin d'assurer la libre circulation des médicaments entre pays de la communauté et ainsi qu'une spécialité puisse être autorisée de manière nationale dans un État membre, sur la base de l'autorisation initiale délivrée par un autre État membre.

De plus, c'est cette directive de 1983 qui vient créer le **Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)** dans sa forme initiale. Il en est fait une première mention dans l'article 4, point 9. précédemment mentionné et modifié comme suit : « 9. *Un résumé des caractéristiques du produit, conforme à l'article 4 bis, un ou plusieurs échantillons ou maquettes du modèle-vente de la spécialité pharmaceutique et la notice s'il est prévu qu'une notice sera annexée à celle-ci* »^[8]. La notice n'est toujours pas un élément obligatoire du conditionnement du médicament.

Comme mentionné dans l'article 4, c'est l'article 4 bis qui va établir précisément le contenu du RCP, tel que suit :

« 1. **dénomination de la spécialité** ;

2. **composition qualitative et quantitative** en principes actifs, en constituants de l'excipient dont la connaissance est nécessaire à une bonne administration du médicament ;

sont employées les dénominations communes internationales recommandées par l'Organisation mondiale de la santé chaque fois que ces dénominations existent ou, à défaut, les dénominations communes usuelles ou les dénominations chimiques;

3. **forme pharmaceutique** ;

4. **propriétés pharmacologiques** et, dans la mesure où ces renseignements sont utiles pour l'utilisation thérapeutique, **éléments de pharmacocinétique** ;

5. informations cliniques

5.1. **indications thérapeutiques**,

5.2. **contre-indications**,

5.3. **effets indésirables** (fréquence et gravité),

5.4. **précautions particulières d'emploi**,

5.5. **utilisation en cas de grossesse et de lactation**,

5.6. **interactions médicamenteuses et autres**,

5.7. **posologie et mode d'administration** pour les adultes et, dans la mesure où cela est nécessaire, pour les enfants,

5.8. **surdosage** (symptômes, conduites d'urgence, antidotes),

5.9. **mises en garde spéciales**,

5.10. **effets sur la capacité de conduite et l'usage de machines**;

6. informations pharmaceutiques

6.1. **incompatibilités** (majeures),

6.2. **durée de stabilité**, si nécessaire après reconstitution du produit ou lorsque le récipient est ouvert pour la première fois,

6.3. **précautions particulières de conservation**,

6.4. **nature et contenu du récipient**,

6.5. **nom ou raison sociale et domicile ou siège social du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché** ».

Ce format de RCP a depuis été revu et réorganisé dans sa forme actuelle aussi appelée "Annexe I de l'AMM", devenant par la suite le document de référence sur lequel vont s'appuyer les articles de conditionnement (Annexes IIIA et IIIB de l'AMM) et contenant l'ensemble des informations utiles pour les professionnels de santé. L'information contenue dans les articles de conditionnement doit être identique à celle fournie dans le RCP.

Concernant les mentions obligatoires à faire figurer sur le conditionnement, l'article 13 de la directive 65/65/CEE précédemment mentionnée est ainsi modifié aux articles 1, 2 et 7 :

« 1. *Dénomination de la spécialité qui peut être ou un nom de fantaisie ou une dénomination commune assortie d'une marque ou du nom du fabricant, ou une dénomination scientifique assortie d'une marque ou du nom du fabricant.*

Lorsque la dénomination spéciale d'un médicament ne contenant qu'un seul principe actif est un nom de fantaisie, celle-ci doit être suivie lisiblement de la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation mondiale de la santé, quand elle existe, ou, à défaut, de la dénomination commune usuelle.

2. *La composition qualitative et quantitative en principes actifs par unités de prise ou selon la forme d'administration pour un volume ou un poids déterminés, en utilisant les dénominations communes internationales recommandées par l'Organisation mondiale de la santé, quand elles existent, ou, à défaut, la dénomination commune usuelle (...)*

7. La date de péremption en clair ».

Il n'existe toujours pas dans cette directive d'obligation de fournir systématiquement une notice au niveau européen. Ces questions sont par ailleurs reflétées dans le British Medical Journal, volume 288 (1984) à l'article "Patient information leaflets"^[9]. Le document met en avant de nombreuses études visant à évaluer l'impact de l'information sur l'observance du patient, témoignant ainsi de la réelle problématique à laquelle font face les prescripteurs. La plupart des études de l'époque montrent alors que fournir une notice écrite aux patients permet de les aider à se remémorer les informations relatives à leur traitement, là où leurs médecins peuvent parfois manquer de temps ou de connaissances sur le produit. Cependant, le débat entre professionnels de santé sur les notices est alimenté par les nombreuses études contradictoires. Plusieurs études menées à l'époque constatent que l'information permet d'améliorer la satisfaction et l'observance chez certains patients, tandis qu'elles diminuent chez d'autres. Il apparaît qu'à l'époque, aucune étude ne permet alors de connaître précisément l'impact de l'information du patient sur son observance. Toutefois, l'auteur conclut qu'une discussion plus ouverte et transparente avec le patient est nécessaire mais également que les prescripteurs ont besoin de plus d'informations précises sur les traitements de la part des laboratoires.

La question de la fourniture d'une notice prend fin **en 1989** lorsque la directive 89/341/CEE^[10] modifie l'article 6 de la directive 75/319/CEE et **rend obligatoire au niveau européen l'inclusion d'une notice dans le conditionnement des médicaments, sauf si l'ensemble des informations exigées par l'article 6 est présent sur l'emballage primaire ou secondaire du médicament.**

En 1992, le conseil de l'Europe estime que les dispositions prises par les directives 65/65/CEE et 75/319/CEE (ainsi que les directives les modifiant) ne dressent pas une liste exhaustive des données devant figurer sur l'emballage des médicaments et leur notice. Ainsi, la directive 92/27/CEE voit le jour, dans le but de rassembler en une seule directive, les requis les plus complets concernant les articles de conditionnement des médicaments.

Conformément à l'article 2, les emballages extérieurs ou emballages primaires, s'il n'existe pas d'emballage extérieur, devront désormais comporter, lisible et dans la ou les langue(s) de l'État membre concerné, les éléments suivants :

« a) la **dénomination du médicament**, suivie de la dénomination commune lorsque le médicament ne contient qu'un seul principe actif, et que sa dénomination est un nom de fantaisie ; lorsque pour un médicament il existe plusieurs formes pharmaceutiques et/ou plusieurs dosages, la forme pharmaceutique et/ou le dosage (le cas échéant nourrissons, enfants, adultes) doivent figurer dans la dénomination du médicament ;

b) la **composition qualitative et quantitative** en principes actifs par unités de prise ou, selon la forme d'administration, pour un volume ou un poids déterminé, en utilisant les dénominations communes ;

c) la **forme pharmaceutique** et le contenu en poids, en volume ou en unités de prises ;

d) une **liste des excipients** qui ont une action ou un effet notoire et qui sont prévus dans les lignes directrices publiées au titre de l'article 12. Toutefois, s'il s'agit d'un produit injectable, d'une préparation topique ou d'un collyre, tous les excipients doivent être mentionnés ;

e) le **mode d'administration** et, si nécessaire, la **voie d'administration** ;

f) une **mise en garde spéciale selon laquelle le médicament doit être maintenu hors de portée des enfants** ;

- g) une **mise en garde spéciale**, si elle s'impose pour ce médicament ;
- h) la **date de péremption** en clair (mois/ année) ;
- i) les **précautions particulières de conservation**, s'il y a lieu ;
- j) les **précautions particulières d'élimination** des produits non utilisés ou des déchets délivrés de ces produits, s'il y a lieu ;
- k) le **nom et l'adresse du titulaire de l'autorisation de la commercialisation** ;
- l) le **numéro de l'autorisation de mise sur le marché** ;
- m) le **numéro du lot** de fabrication ;
- n) pour les **médicaments d'automédication, l'indication d'utilisation** ».

Le même article dispose que :

« L'emballage extérieur peut comporter des **signes ou des pictogrammes** visant à expliciter certaines des informations visées au paragraphe 1 ainsi que d'autres informations compatibles avec le résumé des caractéristiques du produit, utiles pour l'éducation sanitaire, à l'exclusion de tout élément pouvant présenter un caractère promotionnel. »^[11]

Ces requis ont été transposés en droit français à l'article R. 5143 du CSP. La mention f) est clairement explicitée : "**Ne pas laisser à la portée des enfants**". De plus, des dispositions locales sont ajoutées :

- « o) Le **prix limite de vente au public** lorsqu'un tel prix est fixé en application des lois et règlements en vigueur ;
- p) Les **conditions de remboursement** par les organismes d'assurance maladie ;
- q) La **classification en matière de délivrance du médicament**, mentionnée dans l'autorisation de mise sur le marché. »^[12]

Si ces dispositions sont en grande partie identiques à celles encore en vigueur à l'heure actuelle et posées par l'article R. 5121-138, on note toutefois quelques différences. En 1992, le braille n'est pas encore obligatoire sur les étuis. De plus, en 1992, il n'est obligatoire de faire figurer la forme pharmaceutique et le dosage du produit s'il existe plusieurs formes et/ou dosages. Les mentions o) et p) sur le prix limite de vente et conditions de remboursement sont désormais supprimées des obligations actuelles.

Concernant la notice, le chapitre III article 7 de la directive 92/27/CEE établit les mentions obligatoires à y faire figurer :

« 1 . La notice est établie en conformité avec le résumé des caractéristiques du produit ; elle doit comporter, dans cet ordre :

- a) pour l'identification du médicament :
 - la **dénomination du médicament**, suivie de la dénomination commune, lorsque le médicament ne contient qu'un seul principe actif et que sa dénomination est un nom de fantaisie;
 - lorsque pour un médicament il existe plusieurs formes pharmaceutiques et/ou dosages, la **forme pharmaceutique et/ou le dosage** (le cas échéant nourrissons, enfants, adultes) doivent figurer dans la dénomination du médicament,

— la **composition qualitative complète** (en principes actifs et excipients) ainsi que la composition quantitative en principes actifs, en utilisant les dénominations communes, pour chaque présentation du médicament,

— la **forme pharmaceutique et le contenu en poids**, en volume, ou en unité de prises, pour chaque présentation du médicament,

— la **catégorie pharmaco-thérapeutique**, ou le type d'activité dans des termes aisément compréhensibles pour le patient,

— **nom et adresse du titulaire de l'autorisation de la mise sur le marché et du fabricant** ;

b) les **indications thérapeutiques** ;

c) une énumération des informations nécessaires avant la prise du médicament :

— **contre-indications**,

— **précautions d'emploi** appropriées,

— **interactions médicamenteuses** et autres interactions (par exemple alcool, tabac, aliments), susceptibles d'affecter l'action du médicament,

— **mises en garde spéciales**,

cette énumération doit:

— tenir compte de la situation particulière de certaines catégories d'utilisateurs (enfants, femmes enceintes ou allaitant, personnes âgées, personnes présentant certaines pathologies spécifiques),

— mentionner, s'il y a lieu, les effets possibles du traitement sur la capacité à conduire un véhicule ou à manipuler certaines machines,

— une **liste des excipients** dont la connaissance est importante pour une utilisation efficace et sans risques du médicament et prévue par les lignes directrices publiées au titre de l'article 12;

d) les instructions nécessaires et habituelles pour une bonne utilisation, en particulier :

— la **posologie**,

— le **mode et, si nécessaire, la voie d'administration**,

— la **fréquence de l'administration**, en précisant, si nécessaire, le moment auquel le médicament peut ou doit être administré, et, le cas échéant, selon la nature du produit:

— la **durée du traitement**, lorsqu'elle doit être limitée,

— l'action à entreprendre en cas de **surdosage** (par exemple symptômes, conduites d'urgence),

— **l'attitude à adopter au cas où l'administration d'une ou plusieurs doses a été omise**,

— **indication, si nécessaire, du risque d'un syndrome de sevrage** ;

e) une **description des effets indésirables** pouvant être observés lors de l'usage normal du médicament, et, le cas échéant, l'action à entreprendre ; le patient est expressément invité à communiquer à son médecin ou à son pharmacien tout effet indésirable qui ne serait pas décrit dans la notice ;

f) un renvoi à la **date de péremption** figurant sur l'emballage, avec :

— une mise en garde contre tout dépassement de cette date,

— s'il y a lieu, les précautions particulières de conservation,

— le cas échéant, une mise en garde contre certains signes visibles de détérioration ;

g) la **date à laquelle la notice a été révisée pour la dernière fois**.

2. Par dérogation au paragraphe 1 point b), les autorités compétentes peuvent décider que certaines indications thérapeutiques ne soient pas mentionnées sur la notice, lorsque la diffusion de cette information est susceptible d'entraîner des inconvénients graves pour le patient.

3. La notice peut comporter des **signes ou des pictogrammes** visant à expliciter certaines des informations visées au paragraphe 1 ainsi que d'autres informations compatibles avec le résumé des caractéristiques du produit, utiles pour l'éducation sanitaire, à l'exclusion de tout élément pouvant présenter un caractère promotionnel ».

Ces dispositions sont transposées en 1994 telles quelles en droit français dans l'article R. 5143-5. Ces dispositions sont en grande partie identiques à celles en vigueur à l'heure actuelle et mentionnées à l'article R. 5121-149 du CSP. Toutefois, on note quelques différences. L'importance de la déclaration des effets indésirables est renforcée. Ainsi, le point 1 d'introduction est complété par cette phrase "*Elle comporte un texte standard, invitant expressément les patients à signaler tout effet indésirable suspecté à leur médecin, à leur pharmacien ou à tout autre professionnel de santé ou bien directement au centre régional de pharmacovigilance, et précisant les différents modes de notification à leur disposition*". Cette notion n'apparaît pas dans les textes de 1994 et souligne la prise de conscience plus contemporaine du rôle de la notice en termes de sécurité et d'information des patients.

Autre différence qu'on retrouve également sur l'étui : il n'est obligatoire de faire figurer la forme pharmaceutique et le dosage du produit que s'il existe plusieurs formes et/ou dosages. Le point 2 introduit également une différence importante à noter : certaines indications, si elles sont jugées comme pouvant porter préjudice au patient, peuvent ne pas être ajoutées à la notice, sur autorisation des autorités compétentes. L'Agence, dans son guide 1996, cite le cancer comme exemple d'indication pouvant ne pas apparaître^[13].

De manière générale, les dispositions de la directive 92/27/CEE de 1992 (et de l'article R. 5143-5 de 1994) sont encore quasi identiques aux dispositions actuelles. Toutefois, l'ordre obligatoire des mentions a depuis été modifié.

Jusqu'au début des années 2000, il n'existe pas un texte unique permettant de ressembler l'ensemble des requis européens concernant les médicaments. En effet, à l'image des requis concernant les articles de conditionnement, il existe de multiples directives se superposant et se complétant afin de fixer les dispositions relatives au médicament. En 2001, la commission européenne regroupe donc en un texte unique, l'ensemble des obligations relative au médicament. Ce texte est la directive actuelle 2001/83/CE du 6 novembre 2001^[14], également visée sous le nom de Code Communautaire du médicament. Cette directive est l'achèvement actuel du but poursuivi par la directive initiale 65/65/CEE de 1965, visant à réduire les disparités entre les dispositions nationales concernant le médicament et favoriser les échanges au sein de la Communauté.

A l'image de son historique en perpétuelle évolution, il convient de noter que le Code communautaire du médicament fait aujourd'hui l'objet d'un projet de révision. Ce projet, nommé "pharma package" prévoit en outre de :

- Améliorer l'accès aux médicaments innovants, en simplifiant et accélérant les procédures d'autorisation de mise sur le marché et en encourageant la disponibilité

des médicaments génériques ou biosimilaires. Le but est d'assurer le même niveau d'accès aux médicaments à l'ensemble des citoyens des États membres de l'UE.

- Proposer des incitations à l'innovation, telles qu'une protection réglementaire modulable jusqu'à 12 ans pour les médicaments innovants, afin de maintenir l'avantage concurrentiel de l'UE. Cette mesure, vivement critiquée, propose de réviser la période de protection réglementaire des données, qui est actuellement fixée à 10 ans pour tous les médicaments. Selon la proposition, cette période initiale serait réduite à 8 ans, mais les entreprises pourraient potentiellement étendre cette période jusqu'à 4 ans supplémentaires sous certaines conditions. Parmi ces conditions, il serait nécessaire de lancer le produit nouvellement autorisé dans les 27 États membres de l'Union européenne dans un délai de 2 ans (3 ans pour les petites et moyennes entreprises).
- Remédier aux pénuries de médicaments et garantir la sécurité de l'approvisionnement en renforçant la surveillance et en établissant une liste des médicaments critiques à l'échelle de l'UE.
- Renforcer la protection de l'environnement en appliquant mieux les normes environnementales pour limiter les effets néfastes des médicaments.
- Lutter contre la résistance aux antimicrobiens en offrant des incitations aux entreprises qui investissent dans de nouveaux antimicrobiens et en promouvant une utilisation prudente des antimicrobiens.

C'est dans le contexte du projet de révision de la directive 2001/83/CE, que de grandes avancées sont proposées en matière d'articles de conditionnement. En effet, l'article 63 de la proposition propose de remplacer la notice papier par une notice dématérialisée :

« Les États membres peuvent décider de mettre à disposition la notice sous forme papier ou électronique, voire les deux. En l'absence de telles règles spécifiques dans un État membre, une notice sous forme papier est incluse dans l'emballage d'un médicament. Si la notice n'est disponible que sous forme électronique, le droit du patient à une copie imprimée de la notice est garanti sur demande et gratuitement, et il convient de veiller à ce que les informations sous forme numérique soient facilement accessibles à tous les patients ».

Le projet de "e-notice" s'inscrit dans le contexte de la numérisation croissante de la société et vise à répondre aux besoins des patients et des professionnels de la santé en matière d'information sur les médicaments. Celui-ci présente plusieurs avantages potentiels, notamment une accessibilité accrue à l'information, une réduction de l'empreinte environnementale grâce à la diminution de l'utilisation de papier, et la possibilité d'inclure des fonctionnalités interactives pour une meilleure compréhension des informations médicales. Cependant, des défis subsistent, notamment en ce qui concerne l'accessibilité pour les populations qui ne disposent pas d'un accès facile à internet ou qui préfèrent encore les supports papier. Par conséquent, la mise en œuvre réussie du projet de e-notice nécessitera une approche équilibrée qui tienne compte des besoins et des préférences diversifiés des utilisateurs, tout en garantissant la sécurité et la qualité de l'information médicale fournie.

2. LES OBLIGATIONS REGLEMENTAIRES APPLICABLES AUX ARTICLES DE CONDITIONNEMENT EN FRANCE

Nous étudierons ici les obligations réglementaires en matière de conditionnements primaires (2.1), de notices (2.2) puis de conditionnements secondaires (2.3).

2.1. OBLIGATIONS REGLEMENTAIRES EN MATIERE DE CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Le conditionnement primaire est l'élément d'emballage directement au contact du médicament. Choisi en fonction des caractéristiques du médicament qu'il contient (forme galénique, stabilité et mode d'administration), il peut prendre plusieurs formes, les plus couramment rencontrées étant :

<p>La plaquette (blister)</p>		<p>Il s'agit d'un emballage plastique, généralement thermoformé, permettant de contenir des comprimés, gélules ou capsules. Les plaquettes sont scellées d'un film aluminium portant les mentions obligatoires.</p>
<p>Le sachet</p>		<p>Il s'agit d'emballages papier ou plastique contenant des doses individualisées de poudre, granulés ou de liquide pour préparation. Les sachets sont scellés hermétiquement afin de protéger le médicament.</p>
<p>Le flacon</p>		<p>Il s'agit de récipients en verre ou plastique contenant des solutions, suspensions, émulsions, poudres pour reconstitution, comprimés, gélules ou capsules. Les flacons sont fermés par un bouchon permettant de protéger le médicament des contaminations.</p>
<p>Le tube</p>		<p>Il s'agit d'emballages aluminium ou plastique contenant pommades, crèmes ou gels. Les tubes sont fermés par un bouchon permettant de protéger le médicament des contaminations.</p>
<p>La cartouche pour aérosol doseur</p>		<p>Il s'agit de cylindres en aluminium ou acier inoxydable remplis d'un mélange de gaz propulseurs et de médicament. Les cartouches sont fermées par une valve doseuse permettant de délivrer une dose précise de médicament à chaque pression.</p>

<p>La seringue préremplie</p>		<p>Il s'agit de seringues en verre ou plastique préremplies de solution ou suspensions stériles pour injection et équipées d'aiguilles également stériles protégées par un bouchon.</p>
<p>Les ampoules</p>		<p>Il s'agit de récipients en verre ou plastique contenant des solutions stériles pour injection ou infusion. Les ampoules sont scellées pour éviter tout risque de contamination mais disposent de points de ruptures permettant l'ouverture de celles-ci.</p>

Tableau 1 : exemples de conditionnements primaires du médicament

2.1.1. MENTIONS OBLIGATOIRES A FAIRE FIGURER SUR LES CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

En France, les dispositions fixées dans la directive européenne 2001/83/CE sont transposées dans l'article R. 5121-141 du CSP.

Ainsi, les conditionnements primaires de médicaments, lorsqu'ils sont emballés dans un conditionnement extérieur, doivent respecter les obligations fixées à l'article R. 5121-141 et doivent faire figurer *a minima* les mentions suivantes :

- **« Le nom du médicament ou du produit, le dosage, la forme pharmaceutique, le cas échéant la mention du destinataire ("nourrissons", "enfants" ou "adultes"), ainsi que, lorsque le médicament contient au maximum trois substances actives, la ou les dénominations communes ;**
- **Le nom du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament ou produit ;**
- **Le numéro du lot de fabrication ;**
- **La date de péremption ».**

A noter que l'ANSM, dans ses recommandations de janvier 2018 sur l'étiquetage des conditionnements des médicaments sous forme orale solide (hors homéopathie)^[15], complète ces points 1) et 2) pour les conditionnements primaires sous forme de blister :

« Lorsque le nom du médicament est composé de la dénomination commune assortie de la marque ou du nom de laboratoire, ceux-ci sont apposés à la suite de la dénomination commune.

Lorsque le nom du médicament est un nom de fantaisie, celui-ci est préférentiellement mentionné au-dessus de la dénomination commune ».

Les industriels doivent donc respecter les requis réglementaires énoncés à l'article R. 5121-141 en respectant également les recommandations de l'ANSM, et faire figurer l'ensemble des éléments mentionnés ci-dessus sur leurs conditionnements primaires. A titre d'illustration, voici ce qu'on retrouve sur le conditionnement primaire (blister) de la spécialité ANTADYS (Flurbiprofène) 100 mg, boîte de 15 comprimés :



Figure 2 : Exemple du blister d'Antadys (flurbiprofène) 100 mg

Au-delà de ces 4 requis réglementaires, d'autres mentions peuvent être apposées sur le conditionnement primaire, le cas échéant^[15] :

- **La mention “Uniquement sur ordonnance” assortie de la mention “Respecter les doses prescrites”** telle qu'illustrée ci-dessus, pour les médicaments appartenant aux listes I et II des substances dites “vénéneuses”. En vertu de l'article R. 5132-15, la mention “Uniquement sur ordonnance” est facultative pour les conditionnements primaires n'ayant qu'une dose d'utilisation (unitaires) et lorsque le conditionnement primaire est contenu dans un conditionnement secondaire conforme aux requis réglementaires. Également, l'ajout de la mention “Respecter les doses prescrites” est facultative si elle empêche la bonne lisibilité des informations et si son emballage extérieur est conforme. Dans ce cas, ces mentions peuvent être rapportées sur ce dernier.
- **La voie d'administration du médicament**, notamment si celle-ci diffère de la voie orale, afin d'éviter toute confusion (gélules pour inhalation, capsules pour voie vaginale, etc).
- **Les mises en gardes ou précautions d'emploi spéciales**, le cas échéant sur la face avant préférentiellement (mentions de type “*Bien agiter le flacon avant l'emploi*” ou, comme retrouvé sur les flacons d'Advil Enfants et Nourrissons, 20 mg/mL suspension buvable « *1 graduation de 1 kg = 7,5 mg d'ibuprofène* »).
- **La mention du destinataire**, le cas échéant (« *enfants* », « *nourrissons* »)
- **Les informations favorisant le bon usage du médicament** (modes de prise ou calendriers de prise).
- **Le contenu en poids** pour les sachets.
- **La liste des excipients à effet notoire** en utilisant le terme « *excipients à effets connus* », le cas échéant et si l'espace disponible le permet.
- **Le numéro de lot et date de péremption.**
- **Le code CIP**, en cas d'absence de conditionnement secondaire.

2.1.2.RECOMMANDATIONS DE L'ANSM

En plus de ces requis réglementaires, l'industriel doit également se conformer à un ensemble d'exigences concernant les conditionnements de formes orales solides, fixées par l'ANSM dans ses recommandations de janvier 2018 précédemment citées.

Police d'écriture

Celle-ci doit être facilement lisible et identique à celle utilisée sur le conditionnement secondaire. Il convient d'utiliser une police appropriée, en excluant les polices manuscrites ou stylisées. L'ANSM recommande que seule la première lettre soit en majuscule, l'écriture tout en majuscules ralentissant la lecture. En revanche, pour les éléments nécessitant d'être mis en avant, il conviendra d'utiliser une écriture en gras plutôt que l'italique ou le souligné, qui diminuent la lisibilité. La taille d'écriture utilisée devrait être la plus grande possible, néanmoins une taille minimale de 7 points est recommandée. La dénomination commune et le dosage auront une taille de police plus grande pour les mettre en avant.

Couleurs et matériaux du packaging

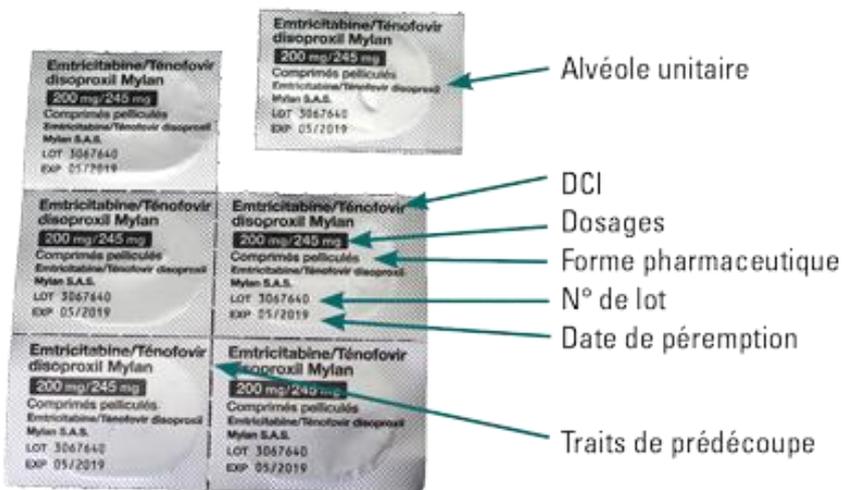
La couleur d'écriture doit s'adapter au matériau choisi et offrir un contraste suffisant pour permettre une lecture facile. L'ANSM recommande les matériaux mats, notamment pour les blisters, afin d'améliorer la lisibilité. Concernant les matériaux choisis pour les plaquettes et flacons, l'ANSM conseille un emballage transparent plastique qui permet de voir le médicament, si la stabilité du produit le permet.

Abréviations

Concernant les abréviations, certaines sont acceptées en cas de manque de place, notamment "EXP" en majuscules et "Lot". La date peut être abrégée avec les 3 premières lettres du mois et les 2 derniers chiffres de l'année.

Sens et disposition

Toutes les informations doivent être facilement lisibles par le patient et donc écrites dans le même sens. De plus, l'industriel devra se rapprocher autant que possible d'une disposition correspondant à un conditionnement unitaire, car les informations doivent rester lisibles jusqu'à la dernière prise du médicament. Un conditionnement unitaire correspond à des alvéoles prédécoupées, une alvéole constituant une unité de prise. Chaque mention obligatoire y figure et est répétée au dos de chaque alvéole unitaire. La lisibilité de chacune des informations par le patient est donc garantie jusqu'à la fin de son traitement :

<p>Conditionnement unitaire (optimal)</p> <p>Format optimal permettant la lecture de toutes les informations durant la durée de traitement du patient</p>	 <p>©Prescrire</p> <p><i>Figure 3 : Exemple d'un conditionnement unitaire optimal</i></p>
--	---

Exemple de blister ne respectant pas les recommandations européennes et françaises

Les informations ne sont pas lisibles tout au long de la prise de traitement

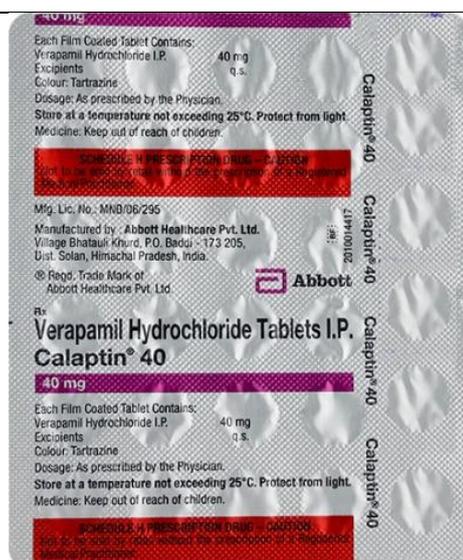


Figure 4 : Exemple d'un blister d'origine indienne de Calaptin® 40 mg

Pour les blisters de petite taille sur lesquels toutes les informations réglementaires ne pourraient être mentionnées par manque de place, l'ANSM accorde que seule la DCI, le nom de fantaisie, le nom de la marque, le nom du laboratoire et le dosage soient inscrits au dos de chaque alvéole. Le reste pourra figurer uniquement en haut et en bas du blister, sur les extrémités qui ne seront pas déchirées par le patient lors de la prise du médicament. Certains médicaments peuvent se présenter en petits conditionnements sur lesquels il n'est pas possible de faire figurer tous les éléments obligatoires tels que mentionnés aux articles R. 5121-138 du CSP.

La "Guideline On The Readability Of The Labelling And Package Leaflet Of Medicinal Products For Human Use"^[16] définit les petits conditionnements comme ayant une capacité inférieure à 10 millilitres. D'autres facteurs peuvent également rentrer en compte, notamment le nombre d'informations à faire figurer sur le conditionnement et peuvent donc parfois inclure des contenants jusqu'à 20 millilitres. Ces médicaments sont notamment les ampoules de solution injectable, couramment utilisées en milieu hospitalier. Afin de limiter les erreurs médicamenteuses liées à une mauvaise lecture de l'étiquetage, l'Afssaps avait donc débuté, dès 2004, une campagne d'harmonisation des étiquetages des ampoules de solution injectable. Dès 2005, ce premier projet avait abouti et était d'ores et déjà applicable aux ampoules de morphine. L'ANSM avait par la suite réactualisé le projet en 2021 face à la résurgence de cas d'erreurs médicamenteuses liées à des confusions entre spécialités, en instaurant l'utilisation d'un code couleur. L'ANSM propose désormais une dernière actualisation en date de ses recommandations, dans son guide « Harmonisation de l'étiquetage des ampoules et autres petits conditionnements de solutions injectables de médicaments » en version n°3 de décembre 2022^[17].

L'ANSM invite les industriels à l'utilisation d'étiquettes, qui permettent de faciliter le travail d'impression, augmenter la zone d'impression et d'utiliser des tailles et polices d'écritures plus lisibles que l'impression sur ampoule nue. Ainsi, il conviendra d'utiliser la taille

d'écriture la plus grande possible et au minimum 7 points pour une bonne lecture. Les mentions obligatoires à faire figurer sont organisées en 2 cartouches :

1^{ère} cartouche :

- Nom du médicament,
- DCI,
- Quantité totale en substance active,
- Volume total de solution,
- Expression de la concentration.
- Voie d'administration

Ces informations sont à mettre en exergue et doivent toutes présenter la même taille d'écriture pour assurer un même niveau de lecture de ces informations (même importance des informations).

2^{ème} cartouche :

- Forme pharmaceutique,
- Mode d'administration, le cas échéant,
- Date de péremption,
- N° lot,
- La mention « Respecter les doses prescrites », le cas échéant.

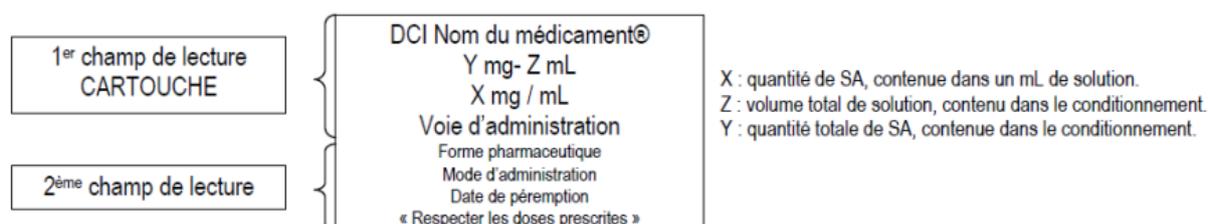


Figure 5 : Template ANSM d'étiquettes pour ampoules

De plus, afin d'améliorer la lisibilité des informations et réduire le risque d'erreurs médicamenteuses, l'ANSM, dans ses dernières recommandations de décembre 2022, incite les industriels à utiliser un code couleur caractérisé, soit par un bandeau, soit par un encadré autour du nom de la spécialité et de sa DCI :



Figure 6 : Exemple d'une 1^{ère} cartouche d'une ampoule d'opioïdes (bandeau bleu)

2.2. OBLIGATIONS REGLEMENTAIRES EN MATIERE DE NOTICE

Support privilégié de l'information au patient, la notice se trouve entourant le conditionnement primaire du médicament. La notice est un élément essentiel pour la compréhension du patient et est obligatoire depuis 1992 (directive 92/27/CE, article 6). Cette obligation est transposée en droit français dans l'article R. 5121-148 du CSP qui dispose que « *La présence d'une notice d'information pour l'utilisateur dans le conditionnement de tout médicament ou produit est obligatoire, sauf si les mentions citées à l'article R 5121-149 figurent directement sur le conditionnement extérieur ou le conditionnement primaire* ».

2.2.1. MENTIONS OBLIGATOIRES A FAIRE FIGURER SUR LES NOTICES

L'article R. 5121-149 du CSP transpose les dispositions relatives à la notice de la directive européenne 2001/83/CE, article 59. Ainsi, la notice des médicaments sur le marché français doit obligatoirement comporter dans l'ordre suivant les mentions ci-après :

« 1° Pour l'identification du médicament ou du produit :

a) **Le nom du médicament ou du produit, le dosage, la forme pharmaceutique, le cas échéant la mention du destinataire** (" nourrissons ", " enfants " ou " adultes ") ainsi que la dénomination commune lorsqu'il ne contient qu'une seule substance active et que son nom est un nom de fantaisie ;

b) La **catégorie pharmacothérapeutique** ou le type d'activité dans des termes aisément compréhensibles pour le patient ;

2° **Les indications thérapeutiques** ;

3° L'énumération des informations nécessaires avant la prise du médicament relatives aux **contre-indications, aux précautions d'emploi, aux interactions médicamenteuses** et autres interactions susceptibles d'affecter l'action du médicament et aux mises en garde spéciales. Cette énumération doit :

a) Tenir compte de la situation particulière des catégories suivantes d'utilisateurs : enfants, femmes enceintes ou allaitant, personnes âgées, personnes présentant certaines pathologies spécifiques ;

b) Mentionner, s'il y a lieu, les effets possibles du traitement sur la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser certaines machines ;

c) Comporter une liste des excipients dont la connaissance est nécessaire pour une utilisation efficace et sans risque du médicament ou du produit ;

4° Les instructions nécessaires à un bon usage, en particulier :

a) **La posologie** ;

b) Le **mode et, si nécessaire, la voie d'administration** ;

c) La **fréquence de l'administration**, en précisant, si nécessaire, le moment auquel le médicament ou produit peut ou doit être administré, et, le cas échéant, selon la nature du produit;

d) La **durée du traitement** ;

e) La **conduite à tenir en cas de surdosage** ;

f) La **conduite à tenir au cas où l'administration d'une ou plusieurs doses a été omise** ;

g) La **mention, si nécessaire, d'un risque de syndrome de sevrage** ;

h) La **recommandation de consulter un médecin ou un pharmacien** pour toute précision ou conseil relatif à l'utilisation du produit ;

5° Une **description des effets indésirables** pouvant être observés lors de l'usage normal du médicament ou du produit et, le cas échéant, la conduite à tenir ;

6° Un **renvoi à la date de péremption** figurant sur le conditionnement extérieur, avec :

a) Une **mise en garde contre tout dépassement de cette date** ;

b) S'il y a lieu, les **précautions particulières de conservation** ;

c) S'il y a lieu, une **mise en garde en cas de signes visibles de détérioration** ;

d) La **composition qualitative complète en substances actives et excipients ainsi que la composition quantitative en substances actives**, en utilisant les dénominations communes pour chaque présentation du médicament ou du produit ;

e) La **forme pharmaceutique et le contenu** en poids, en volume, ou en unités de prises, pour chaque présentation du médicament ;

f) Le **nom et l'adresse du titulaire** de l'autorisation de mise sur le marché et, le cas échéant, de l'entreprise exploitant le médicament ou le produit ;

g) Le **nom et l'adresse du fabricant** ;

7° Lorsque le médicament est autorisé conformément aux articles R. 5121-51 et suivants sous des noms différents dans les États concernés, une liste des noms autorisés dans chacun de ces États ;

8° La **date à laquelle la notice a été révisée pour la dernière fois**. [...]

La notice peut comporter, outre le signe distinctif de l'entreprise, des **signes ou des pictogrammes** explicitant certaines des informations ci-dessus ainsi que d'autres informations compatibles avec le résumé des caractéristiques du produit. Ces éléments doivent être utiles pour les patients et ne présenter aucun caractère promotionnel ».

2.2.2.RECOMMANDATIONS DE L'ANSM

Il est à noter que l'article R. 5121-147 du CSP indique que « *Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché se conforme aux bonnes pratiques de notice établies, par décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé* ». Il est donc impératif pour l'industriel de se conformer, tant aux obligations inscrites dans CSP à l'article R. 5121-149, qu'aux recommandations publiées par l'ANSM.

Les bonnes pratiques de notices nationales établies par l'ANSM prennent leur source dans les recommandations européennes. En effet, dans son guide "*Conseils pour l'élaboration des notices destinées aux patients et la conduite des tests de lisibilité*" du 11 juillet 2014, l'ANSM se réfère aux guidelines européennes publiées dès 1998 et révisées en 2009, "*Guideline on the readability of the labelling and package leaflet of medicinal products for human use*" pour les recommandations de présentation générale^[18].

Afin d'améliorer la lisibilité des notices et leur compréhension par les patients, l'ANSM et la Commission Européenne conseillent diverses mesures auxquelles les industriels doivent se conformer, notamment et de manière non exhaustive :

Police d'écriture

La police d'écriture doit être classique et au minimum équivalente à la police Times New Roman 9 points, avec un écart entre les lignes de minimum 3 millimètres. Les majuscules et ne doivent être utilisées que pour mettre en avant certains mots et les italiques pour les termes latins.

Contraste

Le contraste entre le fond (papier) et la couleur du texte doit être maximale. En règle générale, un texte écrit noir sur blanc doit être favorisé. Cependant, dans le but de mettre en avant des mises en garde spéciales, une impression « blanc sur noir » peut être autorisée.

Disposition des informations

Plusieurs niveaux de titres en caractères gras peuvent exister afin d'aider le patient à mieux situer les informations dans la notice.

Plusieurs niveaux de lecture (puces, tirets...) sont autorisés afin de faciliter le repérage des informations par le patient.

La classification des effets indésirables est recommandée par fréquence d'apparition (très fréquent, fréquent, rare...) et gravité et non par classe d'organes, cette classification étant moins familière des patients.

Contenu

Un vocabulaire simple excluant le jargon médical doit être utilisé afin de favoriser la compréhension de tous les patients. De même, des phrases courtes sont à préférer, les longs paragraphes ayant tendance à perdre en clarté d'information. Cette recommandation est en application directe de l'article 60 de la Directive 2001/83/CE "*La notice doit être rédigée en termes clairs et compréhensibles pour les utilisateurs, dans la ou les langues officielles de l'État membre de mise sur le marché et de manière à être facilement lisible.*" L'utilisation de pictogrammes est permise en vertu de l'article 62 de la Directive 2001/83/CE.

La voix active doit être utilisée plutôt que la voix passive : "prenez 2 comprimés" plutôt que "2 comprimés doivent être pris".

Ces recommandations ne sont pas les seules dispositions prises pour garantir la compréhension des patients. L'article 1. 45) de la directive 2004/27/CE modifie l'article 59 de la directive 2001/83/CE et instaure un test de lisibilité de la notice obligatoire à la demande d'AMM "*La notice doit refléter les résultats de la consultation de groupes cibles de patients, afin de garantir sa lisibilité, sa clarté et sa facilité d'utilisation.*"^[19]

Le guide ANSM "*Conseils pour l'élaboration des notices destinées aux patients et la conduite des tests de lisibilité*" du 11 juillet 2014 énonce la méthodologie étape par étape d'un test de lisibilité. Ce test peut être réalisé par le titulaire ou par un prestataire qualifié, sur une vingtaine de participants. L'échantillon de sujets se prêtant au test de lisibilité doit refléter la population utilisant le médicament et être divers : participants de toutes tranches d'âges et de tous niveaux d'éducation. Un interviewer pose au maximum quinze questions sur les informations contenues dans la notice, par exemple "*Puis-je prendre ce médicament si je suis enceinte ?*" ou "*Que dois-je faire en cas d'oubli de dose ?*". Le test sera considéré comme réussi si pour chaque question, 90% des participants réussissent à trouver l'information demandée et si 90% d'entre eux comprennent l'information qu'ils ont trouvée. Il faut donc avoir à la fin 80% de bonnes réponses (information trouvée et comprise). Le résultat de ce test

permet donc au titulaire de mettre en avant les messages de la notice qui ne sont pas compris et à la retravailler jusqu'à obtention du bon score. L'obtention du score minimal est une obligation réglementaire, en vertu de l'article 61(1) de la directive 2004/27/CE amendant la directive 2001/83/CE *"Sont, par ailleurs, fournis à l'autorité compétente les résultats des évaluations réalisées en coopération avec des groupes cibles de patients."*

Ainsi, les recommandations européennes reprises par l'ANSM permettent de répondre à l'obligation fixée à l'article 63(2) de la directive 2004/27/CE *"La notice doit être rédigée et conçue de façon à être claire et compréhensible, permettant ainsi aux utilisateurs d'agir de façon appropriée, si nécessaire avec l'aide de professionnels de santé. La notice doit être facilement lisible dans la ou les langues officielles de l'État membre où le médicament est mis sur le marché."* Par ailleurs, ces recommandations ont permis de poursuivre le but d'harmonisation des notices, non seulement par le déroulé de leur contenu mais aussi par leur présentation. Cela aide ainsi les patients à trouver les informations dont ils ont besoin plus rapidement et à mieux les comprendre. Le patient peut alors s'approprier son traitement et respecter le bon usage du médicament, ses précautions d'emploi et ses contre-indications, tout en réduisant le risque d'erreur médicamenteuse.

Par ailleurs, afin de poursuivre l'objectif de compréhension de la notice par la plus grande partie des patients, il convient de noter que l'article R. 5121-148 du CSP mentionne que *« Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce que la notice soit disponible, sur demande des organisations de patients, dans des formats appropriés pour les aveugles et les mal-voyants »*. En France, l'association HandiCapZero œuvre pour la mise à disposition à titre gratuit de notices de médicaments traduites en braille par envoi postal aux patients demandeurs ou sur leur site en caractères agrandis ou en lecture audio^[20]. Ce service est également mentionné dans l'accord-cadre conclu entre le CEPS (Comité Economique des Produits de Santé) et le Leem (représentant syndical des entreprises pharmaceutiques), qui prévoit que les contributions à la transcription d'une notice de médicament en braille par l'association HandiCapZéro sont compensées par des crédits de remises. Les entreprises du médicament peuvent alors bénéficier d'une exonération sur certaines taxes, d'un montant équivalent à celui des sommes versées pour la transcription des notices.

Cette transcription en braille est également nécessaire sur l'étui du médicament, afin que le patient aveugle ou ayant des troubles de la vision puisse identifier de la manière la plus autonome possible son traitement.

2.3.OBLIGATIONS REGLEMENTAIRES EN MATIERE DE CONDITIONNEMENT SECONDAIRE

2.3.1.MENTIONS OBLIGATOIRES A FAIRE FIGURER SUR LES CONDITIONNEMENTS SECONDAIRES

Le conditionnement extérieur est le premier élément d'identification du médicament par le patient et il est donc primordial de sécuriser les informations y figurant. L'article R. 5121-138 du CSP transpose les dispositions relatives au conditionnement secondaire de la directive européenne 2001/83/CE, article 54. Ainsi, les étuis des médicaments sur le marché français doivent obligatoirement comporter les mentions suivantes :

« 1° Le nom du médicament ou du produit, le dosage, la forme pharmaceutique, le cas échéant la mention du destinataire (" nourrissons ", " enfants " ou " adultes "), ainsi que, lorsque le médicament contient au maximum trois substances actives, la ou les dénominations

communes ; les modalités de l'inscription du **nom et du dosage en braille** ainsi que les modalités d'information de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé liée à cette inscription sont prévues par décision du directeur général de l'agence.

2° La **composition qualitative et quantitative en substances actives** par unité de prise ou, selon la forme d'administration, pour un volume ou un poids déterminé, en utilisant les dénominations communes ;

3° La **forme pharmaceutique et le contenu** en poids, en volume ou en unités de prise ;

4° La **liste des excipients qui ont une action ou un effet notable**. Toutefois, s'il s'agit d'un produit injectable, d'une préparation topique ou d'un collyre, tous les excipients sont mentionnés ;

5° Le **mode d'administration** et, si nécessaire, la **voie d'administration**, suivis d'un **espace prévu pour indiquer la posologie prescrite** ;

6° Une **mise en garde spéciale selon laquelle ce médicament doit être tenu hors de la portée et de la vue des enfants** ;

7° Une **mise en garde spéciale**, si elle s'impose pour ce médicament ;

8° Le **numéro du lot** de fabrication ;

9° La **date de péremption** en clair ;

10° Les **précautions particulières de conservation**, s'il y a lieu ;

11° Les **précautions particulières d'élimination** des produits non utilisés ou des déchets dérivés de ces produits s'il y a lieu, ainsi qu'une référence à tout système de collecte approprié mis en place ;

12° Le **nom et l'adresse du titulaire** de l'autorisation de mise sur le marché et, le cas échéant, de l'entreprise exploitant le médicament ou le produit ;

13° La mention : " **Médicament autorisé n°** " suivie du numéro national identifiant la présentation du médicament mentionné à l'article R. 5121-4 ;

14° **Pour les médicaments non soumis à prescription, l'indication thérapeutique** ;

15° (Abrogé) ;

16° (Abrogé) ;

17° Le **classement du médicament en matière de prescription et de délivrance**, mentionné dans l'autorisation de mise sur le marché ;

18° Pour les médicaments homéopathiques mentionnés au 5° de l'article R. 5121-28 la mention : " **Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans** " suivie de l'indication thérapeutique ».

Comme spécifié à l'article R. 5121-140 du CSP : « Les mentions prévues aux articles R. 5121-138 et R. 5121-139 sont rédigées en français. Elles peuvent en outre être rédigées dans d'autres langues, à condition que les mêmes mentions figurent dans toutes les langues utilisées. ». Il est donc obligatoire sur le marché français que toutes les mentions visées plus haut soient traduites en français, mais cet article introduit également la possibilité de commercialiser des médicaments dont le conditionnement est multilingue.

Au-delà de l'article R. 5121-138, des spécificités françaises en matière de conditions de délivrance sont à ajouter. Ces mentions sont énumérées à l'article R. 5132-15 du CSP et introduit la notion de filet coloré dans lequel le pharmacien dispensateur doit inscrire la

posologie prescrite. Dans le cas de stupéfiants, le pharmacien dispensateur doit en outre y inscrire son nom, adresse et numéro d'ordre.

Le liseré coloré mentionné à l'article R. 5132-15 du CSP est plus détaillé à l'article L. 5132-6 du même Code. En effet, la couleur du liseré est déterminée selon si le médicament concerné appartient à la Liste I ou la Liste II. Les médicaments listés I et II sont des médicaments dits à "*prescription médicale obligatoire*" et comprennent, toujours selon le même article :

« 2° Les médicaments à usage humain susceptibles de présenter directement ou indirectement un danger pour la santé ;

3° Les médicaments à usage humain contenant des substances dont l'activité ou les effets indésirables nécessitent une surveillance médicale ;

5° Tout autre produit ou substance présentant pour la santé des risques directs ou indirects ».

Par ailleurs, toujours selon le même article, nous distinguons les médicaments de la Liste I de ceux de la Liste II car la Liste I comprend "*les substances ou préparations, et les médicaments à usage humain et produits présentant les risques les plus élevés pour la santé.*". Ainsi, comme les médicaments de la Liste I sont considérés comme plus dangereux, leurs conditions de prescription et délivrance sont restreintes : ils ne pourront être délivrés que pour la durée de traitement mentionnée sur l'ordonnance, sauf si le médecin mentionne que l'ordonnance est renouvelable. Les médicaments de la Liste II peuvent être renouvelés sans mention spéciale, au maximum 12 mois, sauf s'il est explicité sur l'ordonnance que celle-ci n'est pas renouvelable.

Pour les différencier, les médicaments appartenant à la Liste I présenteront un liseré de couleur rouge, tandis que les médicaments appartenant à la Liste II auront un liseré de couleur verte :

<u>Liste et étiquetage</u>	<u>Type d'ordonnance</u>	<u>Durée de validité de la prescription</u>	<u>Quantité délivrable</u>
<p>Liste I</p> 	<p>Ordonnance simple</p> <p>La prescription est <u>non renouvelable</u> sauf mention contraire "<i>à renouveler x fois</i>"</p>	<p>12 mois sauf exceptions</p>	<p>Par fractions de 28 jours maximum sauf médicaments utilisés en pathologies chroniques et contraceptifs (délivrés par fractions de 3 mois)</p>
<p>Liste II</p> 	<p>Ordonnance simple</p> <p>La prescription est <u>renouvelable</u> sauf mention contraire "<i>à ne pas renouveler</i>"</p>	<p>12 mois</p>	<p>Par fractions de 28 jours maximum</p>

<p>Stupéfiants</p> <p>Stupéfiant - Uniquement sur ordonnance</p> <div style="border: 1px solid red; width: 100px; height: 15px; margin: 5px 0;"></div> <p style="background-color: red; color: black; padding: 2px;">Respecter les doses prescrites</p>	<p>Ordonnance sécurisée</p>	<p>Maximum 28 jours (réduite à 14 et 7 jours pour certains médicaments)</p>	<p>Pour 28 jours maximum</p>
--	------------------------------------	---	------------------------------

Tableau 2 : tableau récapitulatif des Listes et étiquetages associés

L'article R. 5132-15 du CSP ajoute également l'obligation d'apposer la mention "Respectez les doses prescrites" en lettres noires sur fond rouge et "Uniquement sur ordonnance" en lettres noires. De plus, lorsque le médicament n'est pas administré par voie orale, sublinguale, perlinguale ou injectable, la mention "Ne pas avaler" doit être apposée en lettres noires sur fond rouge.

Uniquement sur ordonnance



Figure 7 : Exemple d'étiquetage d'un médicament de Liste I non administré par voie orale

En outre, transposant l'article 56 bis de la directive 2001/83/CE, l'article R. 5121-138 du CSP dispose que "les modalités de l'inscription du nom et du dosage en braille ainsi que les modalités d'information de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé liée à cette inscription sont prévues par décision du directeur général de l'agence ». L'ajout de ces mentions en braille sur l'étui du médicament est donc obligatoire et permet la mise à disposition des éléments principaux d'identification aux aveugles et mal-voyants.

Par ailleurs, l'application Theia, développée par Sanofi en collaboration avec l'association Valentin Haüy, est disponible depuis janvier 2022. Celle-ci permet de scanner les code-barres ou les codes DataMatrix sur les étuis des médicaments disponibles en France, afin d'obtenir une lecture audio du nom du médicament, de son dosage, de son numéro de lot, de sa date d'expiration et obtenir un résumé des informations à connaître sur le médicament^[21].

Enfin, l'article R. 5121-139 du CSP dispose que « Le conditionnement extérieur peut comporter, outre le signe distinctif de l'entreprise, des signes ou des pictogrammes explicitant certaines des informations ci-dessus ainsi que d'autres informations compatibles avec le résumé des caractéristiques du produit. Ces éléments doivent être utiles pour les patients et ne présenter aucun caractère promotionnel. ». Cet article autorise l'utilisation de pictogrammes afin de mettre en avant auprès des patients les messages clés à prendre en compte lors de l'utilisation du médicament. La nature des pictogrammes autorisés à ce jour est très diversifiée, nous allons l'étudier dans les parties suivantes.

2.3.2.RECOMMANDATIONS DE L'ANSM

La disposition de ces informations doit répondre à des principes généraux fixés par l'ANSM dans son guide de 2018 "*Etiquetage des conditionnements des médicaments sous forme orale solide (hors homéopathie) Recommandations à l'attention des demandeurs et titulaires d'autorisations de mise sur le marché et d'enregistrements*" :

Disposition des informations

Afin d'améliorer la lisibilité et la compréhension par les patients des informations devant figurer sur le conditionnement extérieur, il conviendra de rassembler sur une même face ou champ de lecture, les informations répondant à la même idée afin qu'elles soient lues ensemble : par exemple le dosage et la forme pharmaceutique.

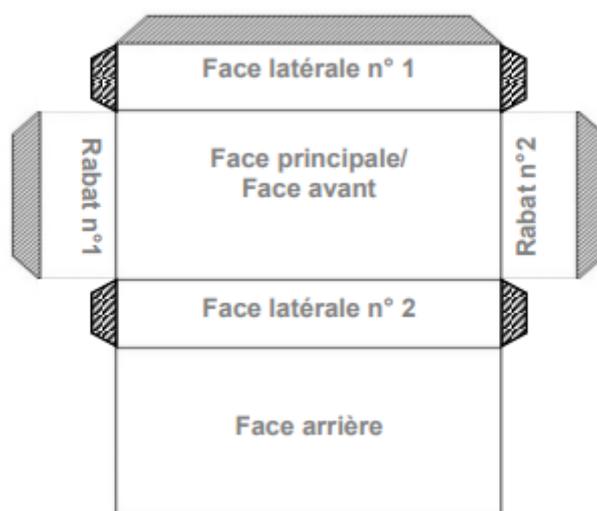


Figure 8 : identification des faces d'un étui de médicament

<p><u>Face avant</u></p>	<p><u>Obligatoirement sur la face avant :</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Dénomination commune internationale (DCI)• Nom de fantaisie• Dosage (de préférence en haut à droite vis-à-vis du nom du médicament)• Voie d'administration et mode d'administration si nécessaire (comprimé à sucer). La voie d'administration est suivie d'un espace vide permettant au pharmacien d'inscrire la posologie pour les médicaments à prescription obligatoire.• Mention "médicament générique de..." pour les génériques• Indication thérapeutique pour les médicaments en accès libre• Mention du destinataire (par exemple "nourrissons" avec seuils d'âge/poids) si applicable• Mises en garde spéciales le cas échéant• Forme pharmaceutique et contenu en unités de prise avec illustration d'une unité de prise
---------------------------------	--

	<p><u>Si possible sur la face avant :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Si le médicament présente un pictogramme automobile de niveau 3 ou un pictogramme grossesse (comme vus dans les parties suivantes), sinon elles seront reportées sur la face latérale 1 • Si le médicament dispose de conditions particulières de conservation (frigorifique), sinon elles seront reportées sur la face latérale 1 • Liste des Excipients à Effet Notoire (EEN), sinon elles seront reportées sur la face arrière
<p><u>Face latérale 1</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Précautions particulières de conservation. Si le médicament dispose de conditions de conservation strictes (exemple : frigorifique) et qu'elles figurent en face avant, elles ne seront pas reportées sur la face latérale 1 • Précautions particulières d'élimination des produits non utilisés (système de collecte) • Signalétique Info-Tri si l'espace est suffisant • Noms et adresses du titulaire et exploitant
<p><u>Face latérale 2 et rabat 1</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> • DCI • Nom de fantaisie • Dosage, de préférence en haut à droite vis-à-vis du nom du médicament • Voie d'administration • Forme pharmaceutique et contenu en unité de prise
<p><u>Face arrière</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> • DCI • Nom de fantaisie • Dosage, de préférence en haut à droite vis-à-vis du nom du médicament • Composition qualitative et quantitative de la ou des substance(s) active(s) • Mode d'administration, si non apposé sur la face avant • Mentions « Lire attentivement la notice avant utilisation » et « Tenir hors de la vue et de la portée des enfants » • Les pictogrammes automobiles et grossesses si non apposés en face avant • Le classement du médicament en liste I ou II pour les médicaments à prescription obligatoire assorti des mentions obligatoires • Pour les médicaments en accès libre, la posologie et durée de traitement (si fixes et uniques) sont apposées sur la face arrière. Un espace vide est laissé après pour que le pharmacien puisse y inscrire ses conseils de prise
<p><u>Rabat 2</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Mention "Médicament autorisé n°" suivie du numéro d'AMM • Numéro de lot • Date de péremption

	<ul style="list-style-type: none"> • Code barre ou datamatrix • Identifiant unique, numéro PC (CIP) et numéro SN (série)
--	--

Tableau 3 : Résumé des recommandations ANSM sur la disposition des informations obligatoires des articles de conditionnement secondaires

Le nom, la DCI, le dosage, la voie d'administration et la forme pharmaceutique figurent sur minimum 3 faces non opposées et apparaissant dans le même champ de vision.

Au-delà des recommandations de disposition, l'ANSM incite fortement les industriels à réserver des espaces vides sur la face avant pour que le pharmacien puisse y inscrire la posologie prescrite au-dessous de la DCI et du dosage ainsi que le nom du princeps en cas de substitution pour les génériques. Un espace vide, éventuellement sous forme d'encadré, sera également laissé au pharmacien sur la face arrière des médicaments en accès libre pour qu'il puisse y inscrire ses conseils de bon usage. Ces espaces vides doivent autant que possible posséder un fond blanc pour améliorer la lisibilité des informations écrites par le pharmacien et ne pas chevaucher les éléments en braille si l'espace le permet.

Par ailleurs, de même que sur les blisters, l'ensemble des mentions apposées sur l'étui devront être orientées dans la même direction et dans le sens de la longueur afin de faciliter la lecture et permettre au patient de prendre connaissance des informations utiles dans un sens de rotation de la boîte.

Police d'écriture

Concernant la police d'écriture, celle-ci doit être facilement lisible et indélébile. Ainsi, le choix d'une police appropriée est primordial, en excluant les polices manuscrites ou stylisées, qui ne permettraient pas une lecture adéquate par des patients âgés ou présentant des troubles de la vision. L'ANSM recommande que seule la première lettre soit en majuscule, l'écriture en majuscules ralentissant la lecture. En revanche, pour les éléments nécessitant d'être mis en avant, il conviendra d'utiliser une écriture en gras plutôt que l'italique ou le souligné, qui diminuent la lisibilité. Le texte sera aligné à gauche afin d'éviter les espaces irréguliers entre les mots, qui entraveraient la bonne lecture. La taille d'écriture utilisée devrait être la plus grande possible en regard de la taille de l'étui. Néanmoins, une taille minimale de 22 points est recommandée pour la DCI et le dosage du médicament en face avant. La dénomination commune internationale (DCI) et le dosage auront une taille de police plus grande afin de les mettre en avant.

Matériaux et couleurs

Les matériaux et couleurs utilisés doivent garantir une lecture adéquate de l'information. Il faudra privilégier les étuis à fond blanc mat, dans un matériau permettant au pharmacien d'écrire au stylo-bille dessus. Des couleurs peuvent être utilisées, afin de mettre en avant certaines mentions ou distinguer différents dosages. Néanmoins, les industriels sont invités à utiliser un nombre raisonnable de couleurs et à prendre en compte la situation des personnes souffrant de troubles de la vision. Le contraste de couleur entre écriture et fond doit être maximal, en utilisant une écriture foncée sur fond clair, ou inversement pour certaines informations importantes à faire ressortir.

D'autres recommandations sur les logos ont été publiées par l'ANSM dans ce guide, nous les aborderons en partie suivante.

En ce qui concerne les emballages de petite taille, l'ANSM a publié des recommandations additionnelles. Il est essentiel, pour ces emballages, de garantir la lisibilité

des informations pour l'ensemble des patients, y compris ceux ayant des déficiences visuelles. Il est accepté que la taille minimale de la police de caractères sur l'emballage soit réduite à 7 points, au lieu des 22 points requis pour les emballages plus grands. En ce qui concerne la disposition des informations obligatoires sur les emballages de petite taille, l'ANSM réorganise l'ordre et les faces sur lesquelles ces informations doivent être apposées. Ces informations obligatoires sont identiques à celles précédemment détaillées pour les emballages de plus grande taille, à l'exception de la signalétique "Info-Tri". En effet, bien que l'ANSM recommande généralement l'inclusion du pictogramme "Info-Tri" sur la face latérale n°1 des emballages de plus grande taille si l'espace le permet, aucune recommandation spécifique n'est formulée pour les emballages de petite taille. Pour améliorer la lisibilité, la priorité est accordée aux informations obligatoires et à d'autres pictogrammes relatifs à la sécurité.

De multiples pictogrammes de sécurité existent afin d'informer les patients des dangers existant avec la prise de leur traitement. Il existe par ailleurs de nombreux autres pictogrammes liés au bon usage du médicament. Nous allons les détailler dans la partie suivante.

3. LES PICTOGRAMMES OBLIGATOIRES EN FRANCE

Le Larousse définit le pictogramme comme un *“Dessin figuratif ou symbolique reproduisant le contenu d'un message sans se référer à sa forme linguistique.”*^[22]. L'EMA complète cette définition en ajoutant : *“Les pictogrammes sont définis comme des symboles standard approuvés qui transmettent sans ambiguïté un élément d'information ou une instruction. Ces pictogrammes se distinguent de toute autre image/représentation graphique définissant le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché, par exemple un logo ou des images spécifiques à une marque.”*^[23]

Comme vu au préalable, l'apposition des pictogrammes sur les conditionnements de médicaments est autorisée depuis 1992, par la directive 92/27/CE, article 2 (et 7 pour la notice) : *“L'emballage extérieur peut comporter des signes ou des pictogrammes visant à expliciter certaines des informations visées au paragraphe 1 ainsi que d'autres informations compatibles avec le résumé des caractéristiques du produit, utiles pour l'éducation sanitaire, à l'exclusion de tout élément pouvant présenter un caractère promotionnel.”*. Cette définition est ainsi reprise telle quelle en article 62 de la directive 2001/83/CE et inclut le conditionnement extérieur et la notice au sein de la même définition. L'article 62 est transposé en droit français :

- à l'article R. 5121-139 du CSP pour le conditionnement secondaire : *« Le conditionnement extérieur peut comporter, outre le signe distinctif de l'entreprise, des signes ou des pictogrammes explicitant certaines des informations ci-dessus ainsi que d'autres informations compatibles avec le résumé des caractéristiques du produit. Ces éléments doivent être utiles pour les patients et ne présenter aucun caractère promotionnel. »*
- à l'article R. 5121-149 pour la notice : *« La notice peut comporter, outre le signe distinctif de l'entreprise, des signes ou des pictogrammes explicitant certaines des informations ci-dessus ainsi que d'autres informations compatibles avec le résumé des caractéristiques du produit. Ces éléments doivent être utiles pour les patients et ne présenter aucun caractère promotionnel. »*.

Les pictogrammes peuvent s'avérer essentiels pour la sécurité d'emploi du médicament, pourvu que leur signification soit parfaitement explicite et que leur dimension

permette une bonne lisibilité. Ils devraient être exclusivement employés dans le but de clarifier ou de mettre en exergue certains éléments du texte, sans jamais se substituer à ce dernier.

Il existe plusieurs pictogrammes dont l'usage et la charte graphique sont contrôlés et approuvés par les autorités de santé. Toutefois, comme cela ressort de l'article R. 5121-139 du CSP, des pictogrammes favorisant le bon usage du médicament qui ne seraient pas déjà approuvés par les autorités ou encadrés par des textes peuvent être apposés sur le conditionnement des médicaments. Notons en tout état de cause que les articles de conditionnement, et donc les pictogrammes qu'ils portent le cas échéant, devront être préalablement autorisés par les autorités compétentes, cela dans le cadre de la demande d'AMM pour le médicament considéré. Pour ces pictogrammes, la nécessité d'établir des tests usagers peut se présenter afin de garantir que leur signification soit généralement comprise et qu'ils ne soient ni ambigus ni source de confusion. En cas d'incertitude concernant la signification d'un pictogramme particulier, il conviendra de le considérer comme inapproprié. Une vigilance accrue s'impose lorsque les pictogrammes sont transposés ou utilisés dans d'autres versions linguistiques du document, pouvant nécessiter des tests usagers additionnels.

Par ailleurs, bien que la notice prévoise à l'article R. 5121-149 du CSP l'utilisation de pictogrammes, ceux-ci sont généralement utilisés en priorité sur le conditionnement secondaire afin d'améliorer leur visibilité par le patient.

Parmi les pictogrammes favorisant le bon usage du médicament déjà contrôlés et autorisés par l'ANSM, plusieurs existent, nous allons les détailler ci-dessous : le pictogramme automobile, le pictogramme « grossesse », le pictogramme « photosensibilisation », le pictogramme « colchicine » et le pictogramme « triangle noir inversé ».

3.1. LE PICTOGRAMME AUTOMOBILE



Figure 9 : Pictogramme automobile "neutre"

Le pictogramme automobile est décrit et encadré au sein de l'article R. 5121-139 du CSP : « Lorsque le médicament ou produit a des effets sur la capacité de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines, mentionnés dans le résumé des caractéristiques du produit, son conditionnement extérieur comporte un pictogramme, dont le modèle est déterminé, sur proposition du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, par arrêté du ministre chargé de la santé ».

Les effets du produit sur la capacité de conduire des véhicules ou utiliser des machines sont décrits en section 4.7 du RCP "Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines". Plusieurs classes thérapeutiques sont d'emblée concernées de par leur mécanisme d'action. Sans prétendre à l'exhaustivité, citons par exemple les anxiolytiques, somnifères, antidépresseurs, anesthésiques mais aussi certains antihistaminiques, antalgiques et antihypertenseurs. L'apposition de ce pictogramme n'est pas laissée à la seule discrétion du titulaire car les médicaments devant présenter ce pictogramme sont listés par l'arrêté du 8 août 2008 en application de l'article R. 5121-139. Cette liste a par ailleurs été

modifiée par arrêté le 13 mars 2017 et étend le nombre de médicaments concernés à 30 nouvelles substances actives^[24].

La consommation de certains médicaments peut engendrer des altérations sur les aptitudes du patient à conduire, se manifestant par des symptômes tels que la somnolence, la perte de coordination motrice, des anomalies de comportement, des troubles de l'équilibre, ainsi que des problèmes visuels. L'intégration de pictogrammes spécifiques sur l'emballage des médicaments vise à sensibiliser les patients à ces risques, afin qu'ils soient informés des conséquences liées à la prise de leur traitement. Il est important de sensibiliser les patients à la lecture et la prise en compte de ces pictogrammes afin de prévenir tout accident éventuel survenant à la suite de la prise du médicament. En 2010, une étude de l'INSERM a déterminé qu'environ 3% des accidents de la route sont attribuables à la prise d'un médicament et que le risque d'accident augmenterait de 14 % avec la prise d'un seul médicament, de 30 % avec deux et de 86 % avec trois^[25].

L'arrêté du 8 août 2008 précise également les modalités concernant l'apposition du pictogramme conduite sur les articles de conditionnement. Ainsi, le pictogramme est décliné en trois niveaux de risques différents.

Le niveau 1 correspond à un risque faible car dépendant de la susceptibilité individuelle du patient au médicament. Dans la majeure partie des cas, la prise du médicament ne remet pas en cause la capacité du patient à conduire un véhicule ou opérer une machine, mais il est important que le patient soit sensibilisé aux risques et informé avant d'entamer son traitement.



Figure 10 : Pictogramme conduite niveau 1

Le décret précise également que ce pictogramme doit avoir la forme d'un triangle équilatéral aux bords noirs sur un fond jaune de référence pantone 108C dans lequel se trouve une voiture noire. Le pictogramme est obligatoirement accompagné des mentions "Soyez prudent" et "Ne pas conduire sans avoir lu la notice". On retrouve généralement classés en niveau 1 les antihypertenseurs et certains antitussifs.

Le niveau 2 correspond à un risque avéré sur la conduite car les effets pharmacodynamiques du médicament l'emportent sur la susceptibilité individuelle du patient. Les effets du médicament sont dangereux pour la conduite et, dans certains cas, remettent en cause les capacités de conduite et nécessitent l'avis d'un professionnel de santé.



Figure 11 : Pictogramme conduite niveau 2

Il est précisé dans le décret que ce pictogramme doit avoir la forme d'un triangle équilatéral aux bords noirs sur un fond orange de référence pantone 151C dans lequel se trouve une voiture noire. Le pictogramme est obligatoirement accompagné des mentions "Soyez très prudent" et "Ne pas conduire sans l'avis d'un professionnel de santé". On retrouve généralement classés en niveau 2 des antidépresseurs, antalgiques codéinés, et certains antihistaminiques. Par ailleurs, il convient de faire attention aux "cocktails de médicaments" : les effets additionnés de plusieurs niveaux 1, de niveaux 1 et 2 ou de plusieurs niveaux 2 entre eux peuvent correspondre à des effets de niveau 3.

Enfin, le niveau 3 correspond à un risque très élevé sur la conduite car les effets pharmacodynamiques du médicament rendent la conduite dangereuse. Pour les substances auxquelles un pictogramme conduite de niveau 3 est assigné, la conduite est formellement déconseillée et proscrite. Pour certains médicaments possédant un effet résiduel (hypnotiques), un délai supplémentaire après la fin du traitement est applicable. Aussi, le médecin conseillera au patient le délai à prendre en compte avant de pouvoir reprendre de nouveau la conduite de véhicules.



Figure 12 : Pictogramme conduite niveau 3

Il est précisé dans le décret que ce pictogramme doit avoir la forme d'un triangle équilatéral aux bords noirs sur un fond orange de référence pantone 151C dans lequel se trouve une voiture noire. Le pictogramme est obligatoirement accompagné des mentions "Soyez très prudent" et "Ne pas conduire sans l'avis d'un professionnel de santé". Environ 5 % des médicaments sont classés en risque de niveau 3 et on y retrouve généralement les somnifères et tranquillisants.

Enfin, il existe un quatrième cas de figure concernant l'apposition du pictogramme conduite. En effet, la liste attribuant le niveau de prudence à respecter pour chaque substance active n'est que très rarement mise à jour et ne prend pas en compte l'ensemble des médicaments ayant un effet pharmacodynamique sur la conduite répertorié en section 4.7 de leur RCP. Concernant ces produits pour lesquels un risque sur la conduite existe mais

auxquels aucun niveau de pictogramme n'a été attribué, le titulaire pourra choisir d'apposer le pictogramme automobile "neutre" par défaut :



3.2. LE PICTOGRAMME "GROSSESSE"



Figure 13 : Deux types de pictogrammes grossesse, ANSM

Tout comme le pictogramme automobile, le pictogramme grossesse est décrit et encadré au sein de l'article R. 5121-139 du CSP : "Lorsqu'un médicament ou un produit a des effets tératogènes ou foetotoxiques mentionnés dans son résumé des caractéristiques du produit, son conditionnement extérieur comporte un pictogramme dont le modèle est déterminé, après avis du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, par arrêté du ministre chargé de la santé.". Ainsi, le décret du 14 avril 2017 (n°2017-550), complété par deux arrêtés (5 mai 2017 et 9 août 2017)^[26, 27, 28], impose aux industriels d'apposer un pictogramme "grossesse" sur le conditionnement extérieur des médicaments.

Les effets des médicaments sur la reproduction, la grossesse et l'allaitement sont décrits en section 4.6 du RCP "Fertilité, grossesse et allaitement". On estime qu'il existe 4 types d'effets des médicaments sur le développement au cours de la grossesse : les effets tératogènes, foetotoxiques, néonataux et ceux dits "à distance".

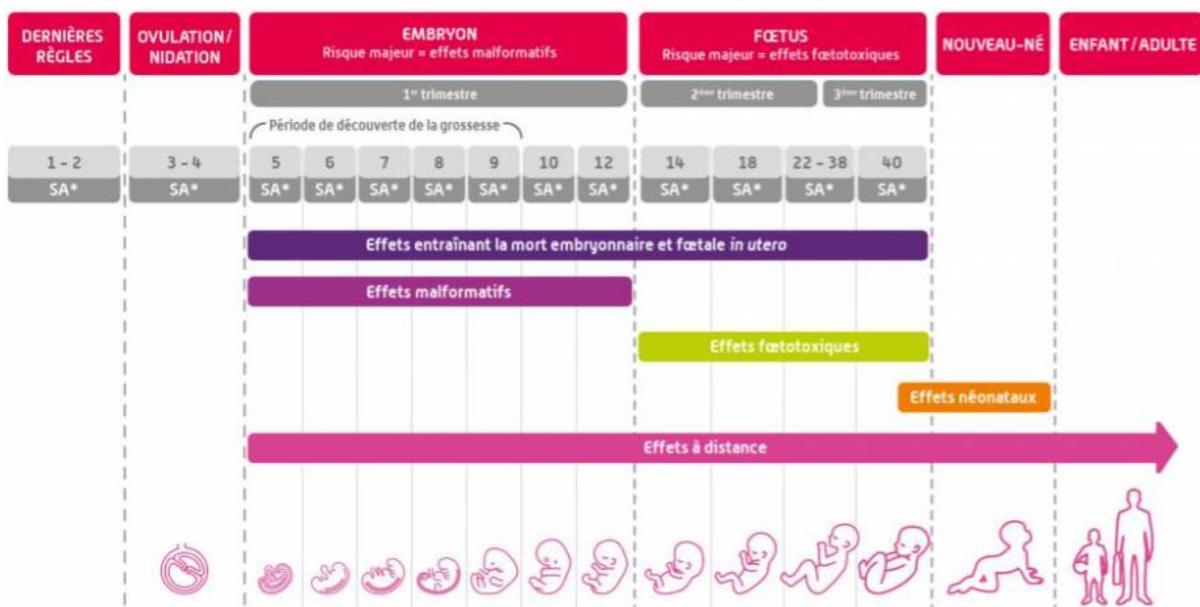


Figure 14 : Schéma des effets sur le développement de l'embryon et du fœtus ou sur l'enfant à naître

Le ministère de la santé définit les substances **tératogènes** en ces termes : *“une substance ou un médicament est dit « tératogène » lorsqu’il est susceptible de provoquer des malformations chez l’embryon lors de son développement in-utero”*. Le risque tératogène est accru au cours du premier trimestre de la grossesse et il est estimé qu’environ 2% des enfants naissent avec une malformation congénitale majeure, indépendamment d’une exposition à un médicament tératogène. Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) met à disposition une liste des médicaments tératogènes avérés et dont l’usage est proscrit durant la grossesse. Les principaux médicaments concernés sont l’acide valproïque, le diéthylstilbestrol, les rétinoïdes oraux, le misoprostol, le mycophénolate, la thalidomide et le méthotrexate. Le CRAT liste également les médicaments tératogènes utilisables au cours de la grossesse en absence d’alternative thérapeutique : le lithium, les anticoagulants oraux de la famille des AVK (anti-vitamine K) et certains antiépileptiques dont la carbamazépine et le topiramate^[29].

D’après le CRAT, l’effet est dit **foetotoxique** lorsque le médicament induit des effets toxiques irréversibles sur la maturation et/ou la croissance du fœtus/nouveau-né, sans malformations. La phase foétale commençant après le 3ème mois de grossesse, les médicaments foetotoxiques sont à proscrire à partir du début du second trimestre de grossesse. Tout comme les médicaments tératogènes, le CRAT a établi une liste des médicaments foetotoxiques. Ceux-ci concernent principalement deux classes thérapeutiques : les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) / inhibiteurs sélectifs de Cox2 (aspirine, diclofénac, ibuprofène...) et les Inhibiteurs de l’Enzyme de Conversion (IEC)/Antagonistes de l’angiotensine 2 (captopril, enalapril, losartan...). De plus, il existe une troisième classe thérapeutique à effets foetotoxiques : les cyclines (doxycycline, minocycline...) qui seront donc à utiliser uniquement en cas d’absence d’alternatives thérapeutiques.

L’effet d’un médicament est dit **néonatal** lorsqu’on identifie deux types d’évènements : l’imprégnation médicamenteuse et/ou le syndrome de sevrage, suite à la prise d’un médicament par la mère peu de temps avant l’accouchement. Ces effets peuvent durer jusqu’à plusieurs semaines chez le nouveau-né. A l’accouchement, le nouveau-né ne peut plus utiliser le système d’élimination des médicaments de sa mère. Il doit désormais utiliser ses propres fonctions excrétoires qui ne sont pas encore matures. De fait, la demi-vie d’élimination du médicament est allongée et les concentrations plasmatiques du produit sont augmentées. On retrouve alors des effets pharmacologiques similaires à ceux obtenus chez l’adulte et ces effets sont transitoires et réversibles à l’élimination complète du médicament, qui dépend de sa demi-vie d’élimination. On retrouve des effets d’imprégnation de type sédatifs chez les nouveau-nés lors de la prise d’anxiolytiques (benzodiazépines...) par la mère. De même, la prise de bêta-bloquants par la mère pourra entraîner des effets bradycardiques et/ou hypoglycémiant chez l’enfant. Les effets de sevrages sont retrouvés chez l’enfant lorsque la mère aura consommé des substances entraînant des syndromes de sevrage chez l’adulte, tels que les morphiniques, le tramadol, les antidépresseurs... Cet effet est dépendant de la durée de prise du médicament et non de la dose reçue par la mère.^[30]

Enfin, il existe des effets dits **“à distance”**, provoquant des effets à distance de la naissance, sans qu’une période particulièrement à risque durant la grossesse soit identifiée. Le risque persiste tout au long de la grossesse et concerne des troubles cognitifs, du comportement, troubles apparaissant à la seconde génération... L’ANSM a ainsi communiqué en 2022 sur le fait que la prise de topiramate engendre un risque accru de troubles du spectre autistique (multiplié par 2,77) et de déficience intellectuelle (multiplié par 3,47)^[31].

Toutefois, bien qu'il existe quatre types d'effets pouvant affecter les nouveau-nés, l'apposition du pictogramme ne concerne que les médicaments provoquant des effets tératogènes ou foetotoxiques. Il est estimé par le CRAT qu'environ 10% des spécialités commercialisées en France sont à l'origine de tels effets de manière certaine et avérée et devraient donc comporter le pictogramme grossesse "interdit". Or, en France, 60% des spécialités se sont vues apposées un pictogramme grossesse, conformément au rapport du ministère de la santé et de la prévention : "des spécialités renseignées par les entreprises pharmaceutiques, 60% comportent un pictogramme grossesse, dont un tiers le pictogramme « interdit » et deux tiers le pictogramme « danger »"^[32]. Il est à noter que contrairement au pictogramme automobile, il n'est pas prévu à ce jour qu'une liste des médicaments devant faire l'objet d'un pictogramme grossesse soit publiée par les autorités de santé. Il est laissé au titulaire/exploitant la responsabilité de conduire une analyse interne permettant de qualifier le niveau de risque de la prise du médicament sur la fertilité, grossesse et allaitement, sur la base des données de la section 4.6 du RCP. L'apposition d'un pictogramme et son niveau de risque sont réévalués par l'industriel à chaque mise à jour de cette section. Ainsi, en l'absence d'une liste définie par les autorités, ce décalage entre les 10% de médicaments dont les effets sont avérés et les 60% de médicaments disposant actuellement d'un pictogramme peut s'expliquer par une proactivité des laboratoires visant à éviter tout risque médico-juridique.

Dans son article, le CRAT déplore un système de pictogrammes qui ne permet pas aux femmes enceintes d'identifier précisément les médicaments interdits de ceux à éviter. Trois pictogrammes existent à ce jour avec deux niveaux de risque : le niveau "danger" et le niveau "interdit".

Le niveau "danger" correspond au niveau le plus "faible" de risque. Sa charte graphique est définie par l'arrêté du 5 mai 2017 et est constituée d'un triangle équilatéral rouge sur fond blanc d'au moins 1 centimètre de côté, avec une silhouette noire de femme enceinte à l'intérieur :



Figure 15 : Pictogramme grossesse "danger"

Le pictogramme est accompagné dans un cartouche inférieur de la mention "Ne pas utiliser chez [mentionner les personnes concernées], sauf en l'absence d'alternatives thérapeutiques.". Les personnes concernées peuvent être :

- L'adolescente ou la femme en âge de procréer, et sans contraception efficace;
- La femme enceinte ;
- La femme enceinte à compter du [X]e mois de grossesse ;

- La femme enceinte avant le [X]e mois de grossesse.

Une seconde version du pictogramme “danger” existe pour les médicaments à base de valproate de sodium et ses dérivés. Sa charte graphique est identique :



Figure 16 : Pictogramme grossesse “danger” pour le valproate de sodium et ses dérivés

Le cartouche inférieur comporte toutefois une mention différente et non adaptable : « *Ne pas utiliser chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer ou enceintes, sauf en cas d'échec des autres traitements* ».

L'utilisation de médicaments présentant un pictogramme “danger” n'est pas strictement prohibée, mais elle doit être envisagée uniquement lorsque d'autres options thérapeutiques ne sont pas disponibles et lorsque la situation clinique l'exige chez certaines patientes enceintes. La décision d'utiliser ce médicament repose sur le médecin prescripteur, qui doit évaluer le rapport bénéfice/risque en fonction de l'état de santé de la patiente et des données disponibles sur le médicament.

Le niveau “interdit” correspond au niveau le plus élevé de risque. Il est constitué d'un rond rouge barré sur fond blanc d'au moins 1 centimètre de diamètre, avec une silhouette en noir de femme enceinte à l'intérieur.



Figure 17 : Pictogramme grossesse “interdit”, Journal Officiel (5 mai 2017)

Le pictogramme est accompagné dans un cartouche inférieur de la mention “*Ne pas utiliser chez [mentionner les personnes concernées]*”. Les personnes concernées sont identiques à celles décrites plus haut pour le pictogramme danger. Il s'agit d'une proscription complète de l'utilisation du médicament chez les femmes enceintes, que ce soit pendant la totalité ou une partie de la grossesse.

Le CRAT a attiré l'attention sur le fait que le grand nombre de médicaments portant un de ces pictogrammes risque d'entraîner une confusion chez les médecins et les patientes qui

ne distinguent pas la différence entre le niveau “danger” et “interdit”. L’absence de distinction peut engendrer de l’inquiétude chez les patientes et entraver la prescription des traitements nécessaires. Face à ces préoccupations, l’ANSM a constitué un Comité Scientifique Temporaire visant à réévaluer les modalités d’apposition du pictogramme. Ces discussions sont encore en cours à l’heure actuelle.

3.3. LE PICTOGRAMME “PHOTOSENSIBILISATION”

La photosensibilisation est une réaction anormale de la peau à la lumière, se caractérisant par des réponses cutanées, et est provoquée par l'absorption de rayons lumineux par des substances photosensibilisantes présentes dans la peau.^[33]

Les rayons ultraviolets (UV) interagissent avec des composés appelés chromophores qui se trouvent naturellement dans la peau. Certains de ces chromophores sont présents de manière physiologique dans la peau et, par conséquent, leur exposition à la lumière solaire provoque des réactions biologiques normales (érythème, pigmentation, bronzage...).

Lorsqu’un chromophore est présent de manière exogène par l’application locale ou l’administration orale d’un médicament photosensibilisant, cela induit des réactions anormales voire disproportionnées : c’est la photosensibilisation médicamenteuse. Celle-ci va augmenter la sensibilité du patient aux UV et peut provoquer sur la peau exposée des rougeurs, érythèmes, brûlures sévères, vésicules bulleuses...^[34]

Les médicaments photosensibilisants ne font pas l’objet d’une liste établie par les autorités de santé. Toutefois, la Société Française de Dermatologie a mis au point une liste des photosensibilisants en 2011^[35]. Les principaux médicaments concernés sont les antibiotiques (cyclines), les anti-infectieux (chloroquine, quinine) les AINS (notamment le kétoprofène), certains antipsychotiques et antidépresseurs (phénothiazines, alprazolam), l’isotrétinoïne et certains diurétiques (furosémide, thiazides). Leurs effets photosensibilisants sont décrits en section 4.8 “Effets indésirables” de leur RCP et dans la liste des effets indésirables au sein de leur notice. De plus, bien qu’aucune obligation ne figure dans le CSP concernant l’apposition d’un pictogramme “photosensibilisation”, un pictogramme est validé par les autorités de santé pour les spécialités topiques contenant du kétoprofène en gel :



Figure 18 : Pictogramme “photosensibilisation”, ANSM

Le pictogramme est un triangle équilatéral rouge sur fond blanc dans lequel on trouve un soleil partiellement recouvert d’un nuage. Il est accompagné de la mention “*Ne pas exposer les zones traitées au soleil, même voilé, ni aux UVA*”.

Ce pictogramme est apposé en complément des informations présentes dans les notices. Ceci permet d’identifier facilement les médicaments exposant à un risque élevé de photosensibilisation et de prendre les mesures préventives adaptées.

3.4. LE PICTOGRAMME “PARACETAMOL”

Le paracétamol est un antalgique et antipyrétique couramment utilisé chez l’adulte et l’enfant. Toutefois, en cas de surdosage (dose trop importante administrée, posologie mal adaptée ou espace entre les prises non respecté), le paracétamol peut entraîner des lésions graves du foie. Dans certains cas, ces lésions sont irréversibles et nécessitent une greffe hépatique.

Une fois administré, le paracétamol est métabolisé par les cytochromes P450 en son principal métabolite, le N-acétyl-p-benzoquinone imine (NAPQI). Le glutathion, stocké dans le foie, permet de détoxifier ce métabolite dans des conditions d’administration normales. Cependant, en conditions de surdosage, le glutathion s’épuise et le NAPQI s’accumule dans les hépatocytes, causant une nécrose hépatocellulaire. Le traitement repose sur la N-acétylcystéine qui peut bloquer ou réduire l’hépatotoxicité du paracétamol.^[36]

Le paracétamol étant un médicament en vente libre, les intoxications sont fréquentes. En France, les intoxications au paracétamol représentent la première cause de greffe hépatique d’origine médicamenteuse. En 2019, afin de renforcer la prévention sur les risques du paracétamol souvent trop méconnus des patients, l’ANSM a imposé aux laboratoires de faire figurer un message d’alerte spécifique sur les étuis des médicaments contenant du paracétamol, concernant plus de 200 spécialités commercialisées en France.^[37]

Ainsi, pour les médicaments contenant uniquement du paracétamol, le pictogramme suivant devra apparaître sur le devant de l’étui.



Figure 19 : Pictogramme de “Danger” pour les spécialités contenant du paracétamol

Ce message d’avertissement sera également accompagné d’un encart d’information supplémentaire sur la face arrière de l’étui. Pour les spécialités contenant 500 mg de paracétamol, les informations à faire figurer sont les suivantes :

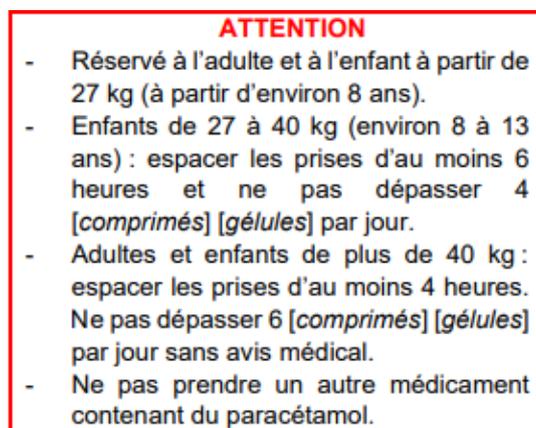


Figure 20 : Pictogramme à faire figurer sur la face arrière des spécialités contenant 500 mg de paracétamol

Pour les spécialités contenant 1000 mg de paracétamol, le pictogramme à faire figurer sur la face arrière est le suivant :

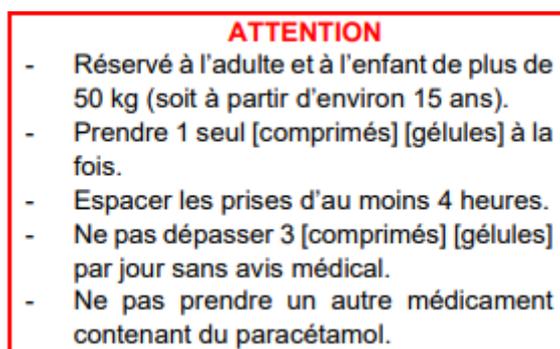


Figure 21 : Pictogramme à faire figurer sur la face arrière des spécialités contenant 1000 mg de paracétamol

Un autre pictogramme existe pour les spécialités contenant du paracétamol associé à une autre substance active. Celui-ci avertit sur les dangers de multiplier la prise de plusieurs médicaments à base de paracétamol :

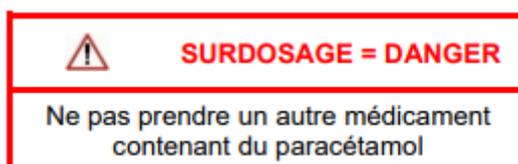


Figure 22 : Pictogramme à faire figurer sur la face arrière des spécialités contenant du paracétamol associé à une autre substance active

3.5. LE PICTOGRAMME "COLCHICINE"

La maladie de la goutte est liée à la formation de cristaux d'urate monosodique dans une articulation, provoquant son inflammation douloureuse. Le traitement usuel de la crise de goutte est la colchicine. Elle est également indiquée en prévention de la crise de goutte, dans la maladie de Behçet et d'autres accès aigus microcristallins.

La colchicine est un alcaloïde extrait du colchique. Elle diminue l'inflammation locale en réduisant l'afflux leucocytaire et en inhibant la phagocytose des microcristaux d'urate. La colchicine diminue également la production d'acide lactique dans l'articulation (l'acidité favorise la précipitation des cristaux d'urate) et maintient le pH local normal. Etant donné que la colchicine est un « poison du fuseau », elle agit également comme antiméiotique en bloquant la division cellulaire. Ce mécanisme d'action explique sa toxicité digestive et hématologique, les cellules gastriques et de la moelle osseuse étant à forte division cellulaire.

De plus, la colchicine est un médicament à marge thérapeutique étroite, signifiant que la dose efficace thérapeutique est proche de la dose toxique. En d'autres termes, une augmentation même légère de la concentration de la colchicine peut entraîner des effets indésirables et l'apparition de signes de toxicité digestive et hématologique.^[38]

En réponse à l'augmentation du nombre de cas d'intoxications à la colchicine, l'ANSM a publié le 10 octobre 2023 ses nouvelles recommandations. En coordination avec l'European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) et la Société Française de Rhumatologie (SFR), l'ANSM recommande désormais, en plus d'une diminution de la posologie de la

colchicine, d'apposer un nouveau pictogramme sur les étuis des médicaments à base de colchicine^[39] :



Figure 23 : Pictogramme à apposer sur les étuis de médicaments à base de colchicine

Ces mesures sont effectives sur les étuis de Colchimax[®] et Colchicine Opocalcium[®] depuis le 1^{er} juillet 2023. Ce message d'alerte rappelle en outre que le traitement par la colchicine doit être réduit ou arrêté en cas de diarrhées, nausées ou vomissements, signes de surdosage potentiel en colchicine.

3.6. LE PICTOGRAMME “MÉDICAMENTS SOUS SURVEILLANCE RENFORCÉE”

En 2010, l'Union Européenne a décidé de renforcer son système de pharmacovigilance et édicté la Directive 2010/84/UE visant, entre autres, à élargir la notion d'effet indésirable et harmoniser les procédures de notification et de gestion des risques des médicaments à usage humain. Celle-ci instaure également l'obligation pour les industriels d'identifier les médicaments pour lesquels les autorités de santé exigent une surveillance supplémentaire, par l'apposition d'un “symbole” noir et d'une phrase explicative : “*Les médicaments soumis à une surveillance supplémentaire devraient être identifiés comme tels par un symbole noir et une phrase explicative standard appropriée dans le résumé des caractéristiques du produit et dans la notice. Une liste des médicaments sous surveillance supplémentaire, accessible au public, devrait être tenue à jour par l'Agence européenne des médicaments*”^[40]. Cette obligation est ajoutée aux articles 11 et 59 de la directive.

Cette obligation européenne est transposée en droit français à l'article R. 5121-149 du CSP : “*Pour les médicaments figurant sur la liste visée à l'article 23 du règlement (CE) n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004, la notice doit, outre les renseignements mentionnés ci-dessus, comporter la mention : "Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire". Cette mention est précédée du symbole noir mentionné à l'article 23 du règlement (CE) n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 et suivie d'une phrase explicative déterminée par la Commission européenne.*”.

Le symbole noir mentionné à l'article 23 du règlement (CE) n°726/2004 est précisé le 7 mars 2013 dans le règlement (EU) n°198/2013 : “*Le symbole noir visé à l'article 23, paragraphe 4, du règlement (CE) no 726/2004 est un triangle équilatéral renversé. Il est conforme au modèle et aux dimensions indiqués à l'annexe du présent règlement.*”^[41]. Il est prévu aux annexes du règlement que ce symbole soit conforme au modèle suivant :



Figure 24 : Pictogramme “Médicaments sous surveillance renforcée”

Celui-ci devra être accompagné de la courte phrase : « *Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire* ». La taille du pictogramme est adaptable à la taille des caractères qu'il précède dans la notice et doit mesurer au minimum 5 mm de côté (triangle équilatéral).

Ainsi, les médicaments concernés par l'apposition de ce pictogramme à leur notice sont listés par l'EMA et comprend les produits ayant une AMM nationale ou centralisée. Cette liste est disponible sur le site internet de l'EMA et est mise à jour tous les mois par le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC). Depuis le 1^{er} janvier 2011, les médicaments devant faire l'objet de cette apposition doivent correspondre à au moins un des critères suivants^[42] :

- Les médicaments qui contiennent une nouvelle substance active qui n'a pas été précédemment autorisée dans l'UE depuis le 1^{er} janvier 2011 ;
- Les médicaments biologiques autorisés après le 1^{er} janvier 2011. Cela s'applique à tous les médicaments biologiques, y compris les biosimilaires ;
- Les médicaments pour lesquels le titulaire de l'AMM doit effectuer une étude de sécurité post-autorisation (PASS) ;
- Les médicaments ayant obtenu une approbation conditionnelle ou une autorisation des circonstances exceptionnelles ou les médicaments autorisés avec des obligations spécifiques concernant le suivi des effets indésirables.

La surveillance renforcée des médicaments ne signifie pas qu'ils sont dangereux, mais qu'ils font l'objet d'une surveillance plus rapprochée que d'autres médicaments. Cela est nécessaire car les essais cliniques, menés sur un nombre limité de patients dans des conditions contrôlées, ne permettent pas toujours de détecter tous les effets indésirables. En situation réelle, les patients peuvent présenter d'autres maladies ou prendre d'autres médicaments, ce qui rend essentiel de surveiller la sécurité des médicaments après leur commercialisation. Si c'est précisément l'objectif de la pharmacovigilance applicable à tous médicaments, une surveillance renforcée peut toutefois parfois se justifier.

Les professionnels de la santé et les patients sont encouragés à signaler tout effet indésirable suspect lié à un médicament sous surveillance renforcée. Cette surveillance vise à collecter des informations sur les médicaments déjà sur le marché, contribuant ainsi à la réévaluation de leur rapport bénéfice/risque et à d'éventuelles mises à jour de leur conditionnement.

Les modalités de signalement des effets indésirables sont fournies dans la notice de chaque médicament, et la liste des médicaments sous surveillance renforcée est régulièrement révisée par le PRAC et disponible sur le site de l'EMA.

3.7. AUTRES PICTOGRAMMES

Comme décrit à l'article R. 5121-139 du CSP, « *Le conditionnement extérieur peut comporter, outre le signe distinctif de l'entreprise, des signes ou des pictogrammes explicitant certaines des informations ci-dessus ainsi que d'autres informations compatibles avec le résumé des caractéristiques du produit. Ces éléments doivent être utiles pour les patients et ne présenter aucun caractère promotionnel.* ».

En vertu de cet article, les industriels peuvent proposer d'apposer sur leurs articles de conditionnement des pictogrammes non réglementairement encadrés, dans le but de favoriser la compréhension des informations importantes par le patient. Ces pictogrammes doivent être

en accord avec les informations contenues dans le RCP et ne doivent en aucun cas se substituer à celles-ci. Ces pictogrammes ne peuvent pas contribuer à véhiculer des messages promotionnels en faveur du médicament. Ces pictogrammes sont en outre autorisés s'ils n'empêchent pas la bonne lisibilité des informations et si l'espace le permet. La réalisation de tests usagers est alors nécessaire afin de prouver et garantir que leur signification est généralement comprise et qu'ils ne sont ni ambigus ni source de confusion. En cas d'incertitude concernant la signification d'un pictogramme particulier, il conviendra de le considérer comme inapproprié.

Le champ des pictogrammes apposables sur le conditionnement de médicaments devient alors large. Parmi les plus courants, on rencontre néanmoins les pictogrammes de conditions de conservation, de forme pharmaceutique, de posologie et de population cible.

Pictogramme de conservation du médicament

Les conditions de conservation des médicaments sont décrites au RCP en section 6.4 "Précautions particulières de conservation". Certains médicaments ont des conditions de conservation particulières et nécessitent d'être conditionnés et stockés de manière à préserver la substance active de toute dégradation ou de prévenir la formation d'impuretés toxiques. Afin de mettre en exergue les conditions particulières de conservation, un pictogramme peut être apposé :



Figure 25 : Pictogrammes de conservation des médicaments

Ces pictogrammes ne sont pas obligatoires mais permettent d'aider les patients à conserver au mieux leurs médicaments sensibles aux températures et humidités élevées et ainsi s'assurer que le médicament garde toutes ses propriétés thérapeutiques tout au long du traitement. Ces pictogrammes sont généralement retrouvés sur les étuis des médicaments mais peuvent être apposés sur les notices en cas de manque de place.

Pictogramme d'identification d'une unité de prise / forme pharmaceutique

Dans sa guideline de 2018, "Étiquetage des conditionnements des médicaments sous forme orale solide", l'ANSM incite les industriels à ajouter à la face avant des étuis des médicaments "une photographie (ou à défaut une illustration) en couleurs et si possible en taille réelle d'une unité de prise (pour les comprimés, capsules, gélules)". L'ajout d'une telle illustration répond alors à la définition d'un pictogramme et favorise le bon usage du médicament par le patient.



Figure 26 : Exemple d'un pictogramme représentant la forme pharmaceutique

Ce pictogramme n'est pas obligatoire mais est fortement encouragé par l'ANSM. La visée de ce pictogramme est de limiter le risque d'erreur médicamenteuse par la bonne identification du médicament par tous les patients. Celui-ci sera apposé sur l'étui du médicament, accolé à la forme pharmaceutique et le nombre d'unités de prises.

Pictogramme d'aide à la posologie

Concernant les conseils posologiques du pharmacien, l'ANSM ne prévoit dans sa guideline de 2018 sur l'étiquetage des conditionnements des médicaments sous forme orale solide qu'un "espace prévu pour permettre au pharmacien d'écrire la posologie prescrite" après la voie d'administration. Toutefois, sur l'initiative de certains laboratoires, un pictogramme visant à aider l'inscription de la posologie par le pharmacien a fait son apparition sur des étuis de médicaments :



Figure 27 : Pictogramme d'aide à la posologie

Ce pictogramme vise à aider tant le patient à mieux comprendre la posologie de son traitement mais aussi au pharmacien à inscrire rapidement et lisiblement la posologie sur l'étui du médicament.

Pictogramme d'identification de la population cible

Certains médicaments sont réservés à une population cible particulière et ne doivent pas être administrés à d'autres catégories d'âges. En effet, certains médicaments sont réservés à l'adulte et leur administration peut être dangereuse pour les nouveau-nés et enfants. A l'inverse, un médicament peut être destiné aux enfants et ne pas avoir l'effet

thérapeutique escompté chez l'adulte. Afin que les patients puissent identifier rapidement si ce médicament doit être réservé à une catégorie d'âge particulière, certains laboratoires ont mis au point un pictogramme d'aide à l'identification de la population cible :



Figure 28 : Pictogramme d'identification de la population cible

Apposé sur les étuis, ce pictogramme n'est pas obligatoire mais renforce le bon usage du médicament par le patient.

Pictogramme "pharmabaille"

Comme nous avons déjà pu l'évoquer plus haut dans cette partie, l'association HandiCapZéro permet la mise à disposition de notices de médicaments en braille, en caractères agrandis ou encore en lecture audio pour les patients atteints de troubles visuels. Certains laboratoires en partenariat avec l'association mettent en avant la disponibilité de leurs notices sous format adapté via l'apposition du pictogramme "pharmabaille" :



Figure 29 : Pictogramme "pharmabaille"

Ce pictogramme non-obligatoire est généralement retrouvé sur la notice de ces médicaments.

Les modalités d'apposition de pictogrammes sur les articles de conditionnement dépendent également de la procédure d'enregistrement de ceux-ci. Je vous propose de détailler les différents cas dans la sous-partie suivante.

4. LES DIFFERENCES ENTRE ARTICLES DE CONDITIONNEMENT LIEES AUX PROCEDURES D'ENREGISTREMENT DES AMM

Chaque médicament doit impérativement obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) avant d'être commercialisé, conformément à l'article 6 de la directive 2001/83/CE, qui établit un cadre communautaire pour les médicaments à usage humain. Cette disposition a été transposée à l'article L. 5121-8 du CSP.

En pratique, l'octroi de l'AMM peut se faire selon quatre procédures d'enregistrement distinctes : la procédure centralisée, la procédure de reconnaissance mutuelle (MRP), la procédure décentralisée (DCP) ou la procédure nationale. Il est important de noter que, dès lors que les critères de qualité, de sécurité et d'efficacité sont harmonisés au niveau européen, les autorités compétentes les appliquent de manière identique, quelle que soit la procédure suivie.

L'AMM est un document constitué d'une décision d'octroi d'AMM et des annexes suivantes :

- L'annexe I : le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP),
- L'annexe II, contenant les informations suivantes
 - Le ou les fabricant(s) de la ou des substance(s) active(s) d'origine biologique
 - Nom et adresse du ou des fabricant(s) responsables de la libération des lots
 - Conditions de prescription et de délivrance
 - Autres conditions et obligations de l'autorisation de mise sur le marché (ex : PSUR)
 - Conditions ou restrictions en vue d'une utilisation sûre et efficace du médicament
 - Obligation spécifique relative aux mesures post-autorisation concernant l'autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles »
 - Composition qualitative et quantitative en excipients
- L'annexe IIIa : l'étiquetage (conditionnements primaire et secondaire),
- L'annexe IIIb : la notice ou information du patient

La demande d'AMM est accompagnée d'un dossier qui inclut les informations et les documents requis, conformément aux dispositions de l'annexe I de la directive 2001/83/CE. Une fois octroyée, la durée initiale de l'AMM est de 5 ans, qui pourra ensuite être renouvelée de manière illimitée.

Nous verrons donc dans un premier temps les spécificités des AdC de médicaments issus de procédures nationales (4.1), puis dans un second temps les AdC issus de procédures de reconnaissance mutuelle (4.2), dans un troisième temps, ceux issus de procédures décentralisées (4.3) et enfin, dans un quatrième temps nous verrons les spécificités des AdC de médicaments issus de procédures centralisées (4.4).

4.1. PROCEDURE NATIONALE (NAT)

La procédure nationale d'obtention d'une AMM est encadrée dès 1965, par la directive 65/65/CEE du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques. Il est inscrit dans son article 3 qu'« *Aucune spécialité pharmaceutique ne peut être mise sur le marché d'un État membre sans qu'une autorisation n'ait été préalablement délivrée par l'autorité compétente de cet État membre.* ». Elle a été transposée en droit français dès 1967, par l'ordonnance n°67-

827 du 23 septembre 1967, publiée au Journal Officiel n°0226 du 28 septembre 1967. On retrouve le principe de l'AMM à l'article L. 601 du CSP, livre V, titre II, chapitre II, section II : "Aucune spécialité ne peut être débitée à titre gratuit ou onéreux si elle n'a reçu, au préalable, une autorisation de mise sur le marché délivrée par le ministre des affaires sociales."^[43].

A l'heure actuelle, la demande d'AMM nationale est encadrée par l'article R. 5121-21 du CSP et prévoit que "la demande d'autorisation de mise sur le marché est adressée au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.". Cette procédure était historiquement la seule voie possible d'enregistrement des médicaments avant la mise en place des procédures européennes.

La procédure nationale est restreinte aux demandes visant à obtenir une AMM pour des médicaments dont la commercialisation est limitée au territoire national et qui n'ont pas été autorisés dans un autre État membre de l'Union européenne. Elle est désormais très peu utilisée car il n'est plus possible de faire plusieurs demandes d'AMM nationale dans plusieurs pays européens. Il faut dès lors utiliser une procédure européenne dite de MRP ou de DCP (la procédure nationale est limitée à la phase initiale de la MRP depuis le 1^{er} janvier 1998). Les procédures nationales encore existantes concernent essentiellement le maintien des AMM historiquement délivrées avant la mise en place de d'AMM européennes ou l'enregistrement de médicaments génériques et extensions de gamme de médicaments déjà autorisés par voie nationale. Pour obtenir une AMM nationale, une demande doit être déposée auprès de l'autorité compétente de l'État membre concerné. Chaque autorité compétente nationale établit, dans le respect des dispositions européennes, ses propres règles s'agissant des processus pour l'octroi des AMM.

Les délais d'octroi d'une AMM varient d'un pays à l'autre. Les procédures à suivre et les documents à fournir sont déterminés par chaque autorité compétente nationale. En France et depuis le 1^{er} octobre 2019, les étapes de l'instruction d'une demande d'AMM en procédure nationale suivent le calendrier défini pour la procédure décentralisée. Les étapes peuvent être résumées selon le schéma suivant :

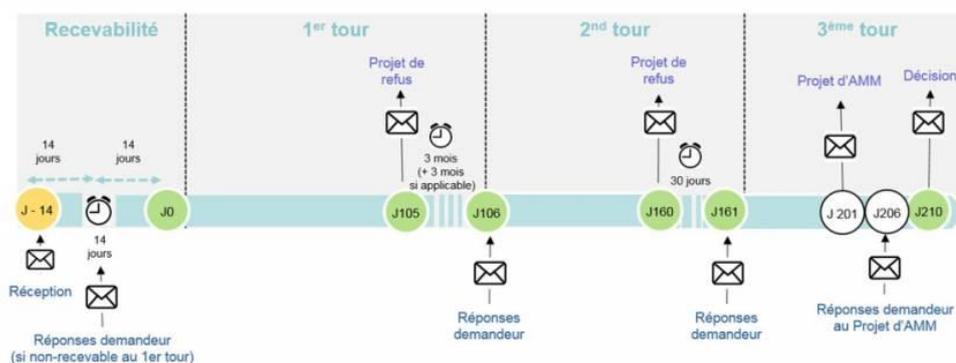


Figure 30 : Calendrier d'évaluation d'une AMM en procédure nationale

L'ANSM a donc fixé un délai maximal de 210 jours à compter de la réception d'un dossier de demande complet pour l'examen de la demande. Ce délai peut être suspendu si des informations complémentaires sont nécessaires de la part du demandeur. À l'issue de l'évaluation des données contenues dans le dossier, la décision d'octroyer ou de refuser l'AMM est prise par le Directeur Général de l'ANSM^[44].

A l'issue de la procédure et lorsque celle-ci est accordée par l'autorité compétente concernée, la décision d'octroi est accompagnée des quatre annexes d'AMM dont l'annexe

IIIa fixant les mentions à faire figurer sur les conditionnements primaires et secondaires et l'annexe IIIb fixant les mentions à faire figurer sur la notice. Les articles de conditionnement résultant d'une AMM nationale seront donc propres au pays concerné.

4.2. PROCEDURE DE RECONNAISSANCE MUTUELLE (MRP)

La Procédure de Reconnaissance Mutuelle (MRP) a été mise en place le 1er janvier 1995 par la Directive 93/39/EEC et est obligatoire depuis le 1er janvier 1998. Son champ actuel d'application a été encadré par la directive 2001/83/CE, article 28, modifiée par la directive 2004/27/CE. Le champ d'application de la procédure s'applique aux médicaments ne relevant pas obligatoirement de la procédure centralisée. Cette procédure a été instaurée dans le but de diminuer les entraves à la libre circulation des marchandises qui se posent lorsque les autorités compétentes des États membres, en l'absence d'une harmonisation législative, imposent aux produits légalement commercialisés dans d'autres États membres des réglementations techniques supplémentaires portant notamment sur la désignation, la forme, la taille, le poids, la composition, la présentation, l'étiquetage et l'emballage. En droit français, l'obligation d'utiliser les procédures de MRP ou DCP pour les industriels souhaitant obtenir une AMM pour un produit dans plus d'un État membre est transcrit à l'article R. 5121-51 du CSP.

Le principe de la MRP repose sur la reconnaissance mutuelle d'une AMM nationale entre États membres. Cette procédure permet au titulaire d'une AMM nationale de solliciter une AMM dans un ou plusieurs autres États membres de l'Union Européenne. L'État membre détenant l'AMM nationale initiale agit alors en tant que "*Reference Member State*" (RMS). Les États membres dans lesquels le titulaire souhaite étendre son AMM agiront en tant que "*Concerned Member States*" (CMS).

Le temps d'instruction d'une MRP dure 420 jours (210 + 90 + 90 + 30) et se décompose en 3 phases : une phase nationale, une phase de reconnaissance mutuelle et une dernière phase nationale. La première phase nationale dure au maximum 210 jours et correspond à l'obtention de l'AMM nationale dans le RMS. Une fois l'AMM nationale octroyée, le titulaire envoie au RMS une demande de reconnaissance mutuelle. Le RMS a alors 90 jours pour rédiger un Rapport d'Évaluation du dossier, qui sera transmis aux CMS.

Une fois ce rapport rédigé, la seconde phase européenne de reconnaissance mutuelle peut commencer. Le RMS et CMS ont 90 jours émettre des commentaires et questions au titulaire et arriver à un avis final. Si le consensus est atteint, le RMS peut clore l'étape. Si des objections persistent, une demande d'arbitrage ("*referral*") est demandée au *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human* (CMDh) et dure jusqu'à 7 jours. À l'issue de la procédure d'arbitrage, soit un consensus a été obtenu et l'étape est close par le RMS, soit des objections persistent et une demande d'arbitrage est demandée auprès du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA (*Committee for Medicinal Products for Human Use*).

Si un consensus a été atteint, la MRP arrive à sa dernière phase nationale qui dure 30 jours. Sous 5 jours à compter de la clôture de la phase européenne, le titulaire doit envoyer à chaque CMS et au RMS la traduction des annexes d'AMM : le RCP, l'annexe II, l'étiquetage et la notice. Chaque CMS dispose alors de 25 jours afin de vérifier et de commenter les traductions fournies. À l'issue de ces 25 jours, la phase nationale arrive à échéance : chaque CMS délivre une AMM nationale.

Bien que chaque AMM délivrée à l'issue d'une MRP soit nationale, toutes les annexes d'AMM des États membres sont harmonisées entre elles. Cela implique que le contenu des annexes soit harmonisé et que donc les mentions figurant obligatoirement sur les articles de conditionnement soient également harmonisées entre pays. Toutefois, cette harmonisation n'exige pas que les textes soient strictement identiques. Il peut exister entre pays quelques déviations mineures de type éditoriales ou de reformulation. Plus rarement, des modifications peuvent être issues de commentaires et recommandations des autorités compétentes nationales. De plus, les titulaires et les noms de fantaisie peuvent différer entre États membres.

Afin de pouvoir apposer des spécificités locales sur les articles de conditionnement, les articles 57 et 62 de la directive 2001/83/CE prévoient de pouvoir ajouter des "mentions additionnelles" qui peuvent être requises au niveau national. Le CMDh tient à disposition des titulaires une centralisation des requis "Blue-Box" de chaque pays "Blue-Box Requirements".^[45]

Contrairement à la procédure centralisée où les requis de la Blue-Box se manifesteront physiquement dans un cadre bleu, les requis locaux sur les articles de conditionnement issus d'une MRP ne seront pas contenus dans un tel cadre. En France, les requis locaux correspondent à ceux déjà évoqués précédemment en sous parties A et B de cette présente partie, à savoir :

- L'appartenance du médicament à la Liste I ou II des substances vénéneuses, ainsi que le cadre rouge ou vert correspondant et les recommandations "Uniquement sur ordonnance" et "Respecter les doses prescrites" ;
- La mention "Ne pas avaler" si applicable ;
- Pour les médicaments stupéfiants, les mentions "stupéfiant", "prescription sur ordonnances sécurisées", "prescription limitée à X jours de traitement" et si applicable, "délivrance fractionnée par périodes de X jours" ;
- Pour les médicaments sujets à des restrictions de prescription, les mentions "*médicament réservé à l'usage hospitalier*", "*médicament soumis à prescription hospitalière*", "*médicament soumis à prescription initiale hospitalière*", "*médicament à prescription réservée aux spécialistes en ...*", "*médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement*", "*médicament réservé à l'usage professionnel selon l'article R.5121-80 du code de la santé publique*" et "*Usage en situation d'urgence selon l'article R 5121-96 du code de la santé publique*" selon applicabilité ;
- Le code CIP du médicament "Médicament autorisé n°..." ;
- Pour les médicaments dérivés du sang, la mention "Médicament dérivé du sang humain" ;
- Les pictogrammes automobile, femme enceinte, paracétamol et photosensibilité selon applicabilité.

Ainsi, les différents pays inclus dans la procédure de MRP auront tous des étuis et notices harmonisés, mais qui pourront présenter des informations additionnelles locales. Contrairement aux articles de conditionnement issus de procédures centralisées, il n'existe pas d'encart spécifique dans lequel contenir ces informations nationales. Ainsi, elles pourront être disposées sur l'étui selon l'espace disponible et de manière à conserver une lisibilité optimale des informations par le patient, conformément à la guideline de la CE "*Guideline on the readability of the labelling and package leaflet of medicinal products for human use*" déjà étudiée précédemment dans cette thèse. Des mentions locales pourront être apposées sur la notice en cas de manque de place sur l'étui.

4.3. PROCEDURE DECENTRALISEE (DCP)

La procédure décentralisée dite "DCP" a été instaurée par l'article 28 de la directive 2001/83/CE modifiée par la directive 2004/27/CE du 31 mars 2004. Son champ d'application est identique à celui de la MRP et s'applique aux médicaments ne relevant pas obligatoirement de la procédure centralisée. En droit français, l'obligation d'utiliser les procédures de MRP ou DCP pour les industriels souhaitant obtenir une AMM pour un produit dans plus d'un État membre est transcrit à l'article R. 5121-51 du CSP.

Le principe de la procédure décentralisée est similaire à celui de la MRP excepté qu'aucune AMM initiale n'a précédemment été délivrée dans un État membre. Le demandeur choisit donc son RMS et les autres pays dans lequel le demandeur souhaite enregistrer son produit sont appelés CMS, à l'image du principe de la MRP. Comme aucune AMM initiale n'a été délivrée, l'évaluation est d'emblée partagée entre le RMS et les CMS.

Le principe de la DCP possède plusieurs avantages par rapport à celui de la MRP, car il est plus flexible et plus rapide : 240 jours au maximum contre 420 jours pour la MRP. Ce processus se découpe en trois phases, deux phases d'évaluation séparées par un "clock-stop" et une phase nationale.

La première phase d'évaluation dure 120 jours. Sous 70 jours après le début de la procédure, le RMS établit un Preliminary Assessment Report (PAR) et l'envoie aux CMS avec le projet de RCP, d'étiquetage et de notice. A J100, les CMS envoient leurs commentaires au RMS. Suite à la réception de ces commentaires, le RMS et le demandeur peuvent se consulter au J105 sur les questions ayant émané de l'étude du dossier. Un clock-stop peut être mis en place pour laisser plus de temps au demandeur de préparer ses réponses. La procédure redémarre lorsque le demandeur soumet ses réponses. Le RMS prépare un Draft Assessment Report (DAR) et au J120, si un consensus est adopté, le RMS clôt la procédure et démarre la phase nationale.

Si le consensus n'a pas été atteint, une seconde phase d'évaluation démarre et dure 90 jours. Le DAR est envoyé aux CMS avec le projet de RCP, d'étiquetage et de notice. Les CMS envoient leurs commentaires finaux au RMS. Au J150, si un consensus a été atteint, le RMS clôt la procédure et la phase nationale débute. Si le consensus n'a pas été atteint, le RMS communique au demandeur la nature des "outstanding issues" et au J205 une break-out session est organisée entre États membres et un consensus doit être trouvé. Au J210, soit un consensus a été atteint lors de la break-out session et la procédure est close, soit la procédure part en arbitrage auprès du CMDh. De même que pour la MRP, si le CMDh ne parvient pas à arbitrer, le CHMP prendra la décision finale.

La dernière phase nationale de 30 jours peut alors débiter. Le demandeur envoie les traductions du RCP, de l'étiquetage et de la notice au RMS et CMS sous 5 jours. Les AMM nationales sont octroyées dans les 25 jours suivants si la traduction est jugée acceptable[46].

De la même manière que lors d'une MRP, les différents pays inclus à la DCP auront tous des étuis et notices harmonisés, mais qui pourront présenter des informations additionnelles locales. Il n'existe pas d'encart spécifique dans lequel contenir ces informations nationales, elles seront ainsi disposées sur l'étui selon l'espace disponible et de manière à conserver une lisibilité optimale des informations par le patient, conformément à la guideline de la CE "Guideline on the readability of the labelling and package leaflet of medicinal products

for human use” déjà étudiée précédemment dans cette thèse. Des mentions locales pourront être apposées sur la notice en cas de manque de place sur l'étui.

4.4. PROCEDURE CENTRALISEE (CP)

La procédure centralisée a été instaurée par le règlement n°2309/93/CEE, modifié par le règlement 726/2004 du 31 mars 2004. Son principe repose sur l'évaluation d'un dossier unique par tous les 28 États membres. A l'issue de l'évaluation par les États membres et sur la base d'une opinion favorable du CHMP, la Commission Européenne octroie une AMM unique valable dans les 28 États membres. Il y a ainsi un seul titulaire d'AMM, un seul nom commercial (nom de fantaisie), un seul RCP, étiquetage et notice, communs aux États Membres.

Son champ d'application est défini par le règlement 726/2004.

La procédure centralisée est obligatoire pour^[47] :

- les médicaments à usage humain contenant une nouvelle substance active pour traiter :
 - le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) ;
 - le cancer ;
 - le diabète ;
 - les maladies neurodégénératives ;
 - les maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires ;
 - les maladies virales.
- les médicaments dérivés de procédés biotechnologiques, tels que le génie génétique ;
- les médicaments de thérapie avancée, tels que la thérapie génique, la thérapie cellulaire somatique ou les médicaments issus de l'ingénierie tissulaire ;
- les médicaments orphelins (médicaments pour les maladies rares) ;
- les médicaments vétérinaires utilisés comme facteurs de croissance ou de rendement.

Elle est facultative pour les médicaments :

- contenant de nouvelles substances actives pour des indications autres que celles mentionnées ci-dessus ;
- qui constituent une innovation thérapeutique, scientifique ou technique importante ;
- dont l'autorisation serait dans l'intérêt de la santé publique ou animale au niveau de l'UE.

Les médicaments ne répondant pas aux critères ci-dessus ne peuvent accéder à la procédure centralisée. Ils pourront néanmoins passer par une procédure de MRP ou DCP. La procédure centralisée dure au plus 277 jours : 210 jours d'évaluation + 67 jours pour obtenir la décision CE.

Sept mois avant le début de la procédure, le demandeur notifie l'EMA de son intention de déposer un dossier. Six mois avant la soumission du dossier, le CHMP désigne un État membre "Rapporteur" et un second État membre "Co-Rapporteur". Il informe le demandeur des éléments à fournir aux experts du CHMP et le montant des redevances.

Le demandeur soumet son dossier complet ainsi que ses redevances. Si le dossier est jugé recevable, la première phase d'évaluation peut commencer et dure 120 jours. Au J80 de

la procédure, l'EMA transmet le Rapport d'évaluation du rapporteur et co-rapporteur au demandeur et autres membres du CHMP. Au J100, les membres du CHMP émettent leurs commentaires sur le rapport. Au J120, le CHMP se réunit et établit une "List of Questions" (LOQ) qui sera envoyée au demandeur. Le CHMP réalise déjà une première évaluation du bénéfice/risque du produit.

Le demandeur bénéficie d'un "clock-stop" de 3 à 6 mois afin de préparer son dossier de réponse. Le jour de la soumission du dossier est considéré comme le J121, la procédure redémarre. Nous entrons alors dans la seconde phase d'évaluation qui dure au maximum 90 jours. Les réponses du demandeur sont examinées par le Rapporteur et Co-Rapporteur qui établissent de nouveau un rapport d'évaluation. Ce rapport est envoyé aux autres membres du CHMP et au demandeur au J150. Les membres du CHMP ont 20 jours, soit jusqu'au J170 pour émettre leurs commentaires. Au J180, le CHMP fait un premier vote en vue de l'octroi de l'AMM au demandeur. Si la majorité absolue est obtenue pour l'octroi de l'AMM, la CE est informée de l'opinion positive du CHMP et celle-ci délivre l'AMM. Dans le cas où le CHMP ne parvient pas à réunir une majorité absolue, la procédure continue et le CHMP édite une "List of Outstanding Issues" (LoOI). Afin de répondre à cette liste, le demandeur bénéficie d'un second clock-stop de 2 mois maximum pendant lequel il prépare ses réponses. Le demandeur peut également bénéficier d'une "oral explanation", une audition pendant laquelle le laboratoire peut présenter directement ses réponses devant le CHMP. Le jour de l'audition est prévu comme le J181. Jusqu'au J210, le demandeur transmet son projet d'information produit (RCP, étiquetage et notice) à l'EMA. Enfin, au J210, le CHMP effectue son second et dernier vote, qui se concrétise par l'adoption d'un avis favorable ou défavorable. A l'issue de ce dernier, le Rapporteur et Co-Rapporteur finalisent le rapport européen public d'évaluation du médicament ou *European Public Assessment Report (EPAR)*. Celui-ci est publié avec les motifs ayant justifié l'octroi ou le refus de l'AMM.

Au plus tard au J215, le demandeur envoie à l'EMA les traductions finalisées de l'information produit dans l'ensemble des langues officielles de l'UE. L'EMA envoie ses traductions aux États membres, qui pourront faire leurs commentaires sur la proposition de traduction du demandeur. Au plus tard au J232, le demandeur envoie les traductions finalisées avec l'approbation des États membres à l'EMA. Le demandeur transmettra également au plus tard au J246 les maquettes ou "mock-up" de l'étiquetage primaire et secondaire. Au J277 soit au plus tard 67 jours après avis du CHMP au J210, la CE rend sa décision et donne son approbation finale. Ces AMM sont directement applicables au niveau national.

A l'issue de la procédure centralisée, l'ensemble des États membres auront une seule information produit, strictement unique dans tous les pays : un seul RCP, étiquetage et notice. Toutefois, il est possible d'introduire des spécificités propres aux réglementations nationales dans le cadre entouré d'un filet bleu dit "Blue-Box" prévu sur le conditionnement extérieur.

Les informations obligatoires à faire figurer sont déterminées par les autorités nationales de chaque État membre. En France, l'ANSM impose de faire figurer *a minima* :

- Le numéro national d'identification administrative (code CIP),
- Les conditions de prescription et de délivrance (CPD) et phrases types associées (substances vénéneuses),
- Les pictogrammes relatifs à la conduite automobile, aux effets tératogènes ou fœtotoxiques du médicament ou à sa phototoxicité.

Les mentions exactes à apposer dans la "Blue-Box" de chaque médicament sont fixées par l'ANSM et notifiées au titulaire^[48]. Contrairement aux étuis de médicaments issus de

procédures NAT, MRP ou DCP, l'ensemble des mentions locales applicables au produit devront être apposées strictement dans ce cadre bleu et ne pourront être disposées ailleurs. De plus, la taille de la Blue-Box est fixée lors de la validation des mock-ups envoyés à J246 de la procédure. Il conviendra au titulaire de s'assurer que l'ensemble des mentions locales puissent être apposées et tenir dans le cadre. Quant à la notice, celle-ci est commune à tous les États membres et ne dispose pas d'une Blue-Box, il est donc impossible d'y faire figurer des éléments (signes ou pictogrammes) nationaux.

Comme nous avons pu le décrire en cette partie 1 de thèse, la réglementation encadrant les articles de conditionnement en France est essentielle pour garantir la sécurité des produits et la protection des patients. Cependant, le paysage réglementaire français est en constante évolution afin de répondre non seulement aux enjeux de sécurité des patients mais aussi aux enjeux actuels de la gestion des déchets et de la responsabilité environnementale. À ce titre, le décret Info-Tri, qui impose la signalétique de tri sur les produits de consommation, représente une avancée significative dans la promotion de la gestion responsable des déchets d'emballage et dans la sensibilisation des consommateurs. Cette transition de la réglementation des emballages à une approche plus globale de gestion des déchets est une illustration de l'adaptation constante de la législation française pour promouvoir une économie circulaire et un meilleur respect de l'environnement. Bien qu'il ne soit pas un simple objet de consommation, le médicament fait partie des emballages concernés par l'apposition obligatoire de cette nouvelle signalétique. Afin de mieux comprendre et détailler les impacts du décret Info-Tri sur l'industrie du médicament en France, il convient d'abord de décrire en partie suivante le contexte et but de ce décret.

PARTIE 2 :

CONTEXTE ET DECRYPTAGE DE LA LOI AGECE ET DU DECRET D'APPLICATION N°2021-835 DU 29 JUIN 2021, DIT DECRET « TRIMAN »

Dans cette seconde partie, nous nous attacherons dans un premier temps à décrire le contexte et les objectifs de la loi AGECE en France (1), puis, dans un second temps, nous présenterons les éco-organismes auxquels adhère l'industrie pharmaceutique (2). Enfin, dans un troisième temps, nous mettrons en avant les obligations imposées aux industriels par le décret « Triman » n°2021-835 du 29 juin 2021, décret d'application de l'article 17 de la loi AGECE (3).

1. LE CONTEXTE ET LES OBJECTIFS DE LA LOI AGECE

La loi AGECE (Anti-Gaspillage pour une Économie Circulaire) vise à promouvoir une économie circulaire et à réduire le gaspillage en France. Le ministère de la transition écologique et de la cohésion des territoires définit l'économie circulaire en ces termes : *“L'économie circulaire consiste à produire des biens et des services de manière durable en limitant la consommation et le gaspillage des ressources et la production des déchets. Il s'agit de passer d'une société du tout jetable à un modèle économique plus circulaire.”*^[49]. La loi AGECE a été promulguée le 10 février 2020 et a été publiée au Journal officiel du 11 février 2020.

La loi s'articule autour de plusieurs grandes orientations. Nous allons d'abord étudier les mesures autour de l'axe intitulé « mieux produire » (1.1), puis nous décrirons les mesures relatives à « réduire les déchets et sortir du plastique jetable » (1.2). Ensuite, nous approfondirons l'axe « agir contre le gaspillage et renforcer le réemploi solidaire » (1.3). Enfin, nous nous attacherons à examiner les mesures incombant à l'axe « mieux informer le consommateur », dont est issu le décret Triman (1.4).

1.1. LA RESPONSABILITE DES PRODUCTEURS : MIEUX PRODUIRE

1.1.1. HISTORIQUE DE LA REP EN FRANCE

Le concept de prise en charge de la gestion des déchets par les acteurs économiques (fabricants, distributeurs, importateurs, exploitants) date de 1975. Plus précisément, le principe de "Responsabilité Élargie du Producteur" (REP) en France a été formellement introduit dans la législation environnementale avec la loi du 15 juillet 1975 relative à l'élimination des déchets et à la récupération des matériaux. Cette loi a été un jalon important dans la gestion des déchets en France : elle a établi le cadre de base et a introduit le concept de la REP en France. On retrouve ce principe décrit à l'article 6 :

« La fabrication, la détention en vue de la vente, la mise en vente, la vente et la mise à la disposition de l'utilisateur, sous quelque forme que ce soit, de produits générateurs de déchets peuvent être réglementées en vue de faciliter l'élimination desdits déchets ou, en cas de nécessité, interdites.

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.

Il peut être fait obligation à ces mêmes producteurs, importateurs et distributeurs de prêter leur concours, moyennant une juste rémunération, à l'élimination des déchets provenant de produits identiques ou similaires mis en vente ou distribués antérieurement à l'entrée en vigueur de la présente loi.

Il peut être prescrit aux détenteurs des déchets desdits produits de les remettre aux établissements ou services désignés par l'administration, dans les conditions qu'elle définit ».
[50]

Ce principe a ensuite été codifié dans les mêmes termes à l'article L. 541-10 du Code de l'environnement le 21 septembre 2000. Le dispositif de REP s'est précisé avec le décret n°92-377 du 1er avril 1992 afin de répondre au besoin de mieux organiser la gestion des flux de certains déchets spécifiques. En raison de la grande quantité de déchets engendrés, ce sont les emballages ménagers qui inaugurent la première filière en 1993.^[51]

La REP a ensuite évolué au fil des décennies, avec l'élargissement de son champ d'application à différents types de produits, tels que les médicaments, les pneumatiques, les produits électriques et électroniques, etc. Chaque type de produit forme sa filière. Il existe en 2023 vingt filières soumises à la REP :

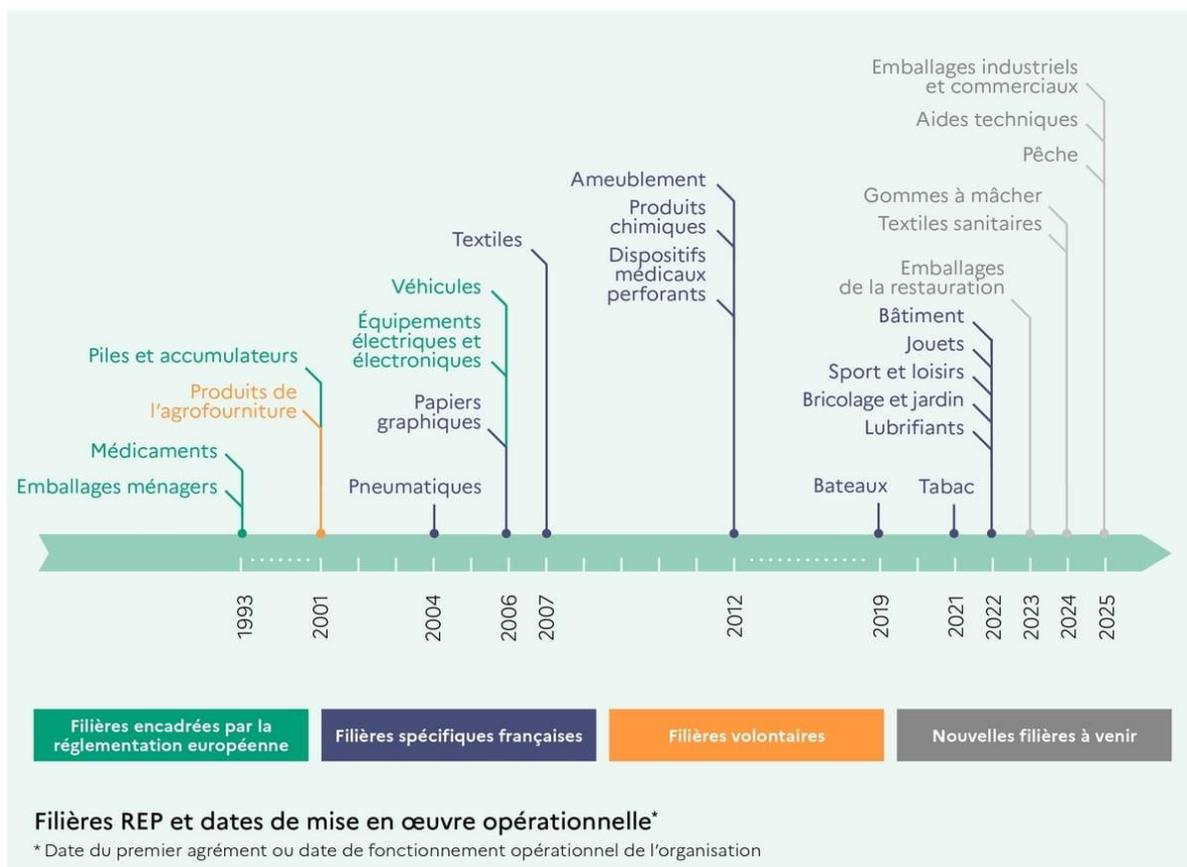


Figure 31 : Chronologie des filières soumises à la REP

Le médicament a été soumis à la REP dès 1993 afin d'organiser au mieux la gestion des médicaments non utilisés (MNU). L'association Cyclamed est alors créée la même année dans le but d'assurer la collecte et le recyclage des MNU.

1.1.2.LOI AGECE ET MODERNISATION DU CONCEPT DE REP

La loi AGECE permet de moderniser et élargir le concept de REP en France. Les objectifs de la REP sont donc désormais :

- d'inciter les producteurs à concevoir des produits plus respectueux de l'environnement, et de promouvoir le recyclage et la réutilisation.
- d'internaliser les coûts de gestion des déchets.

En effet, la loi AGECE reconnaît que les producteurs, en tant qu'acteurs clés de la chaîne d'approvisionnement, ont une responsabilité plus large que la simple fabrication et commercialisation de leurs produits. Ils sont également responsables de la gestion des déchets générés par ces produits une fois qu'ils atteignent la fin de leur vie utile. C'est le concept de "pollueur-payeur".

L'écocontribution : intégrer le recyclage dans l'ADN de son produit



Figure 32 : Schéma du principe de la REP

Par ailleurs, le concept de "pollueur-payeur" vise à encourager la conception de produits plus durables, incitant ainsi les producteurs à réfléchir aux impacts environnementaux de leurs produits dès la phase de conception. Cela peut conduire à des produits plus faciles à recycler, à réutiliser ou à réparer, ce qui réduit la quantité de déchets générés. En outre, la REP cherche à réduire la pression sur les décharges et à minimiser l'incinération de déchets, deux pratiques qui ont un impact environnemental négatif. Elle promeut le recyclage des matériaux, favorisant ainsi la préservation des ressources naturelles et la réduction des émissions de gaz à effet de serre liées à la production de nouveaux matériaux.

1.1.3.MISE EN PLACE DE LA REP EN FRANCE SOUS LA LOI AGECE

La REP peut prendre différentes formes, notamment la mise en place de systèmes de collecte sélective, de points de collecte pour les produits en fin de vie et de programmes de recyclage. Les producteurs sont généralement tenus de financer ces programmes ou de participer financièrement à leur mise en place. Cela encourage les producteurs à innover en matière de conception de produits, de logistique et de gestion des déchets, dans le but de minimiser leurs coûts.

En effet, le producteur a le choix, soit de mettre en place un système individuel, soit d'utiliser une structure collective (éco-organisme) pour la gestion des déchets issus de ses produits. La solution la plus utilisée est la structure collective d'éco-organisme, à laquelle les producteurs doivent verser des écocontributions, autrement dit, des cotisations financières. Il ne s'agit pas d'une taxe car l'Etat ne perçoit pas les contributions, n'en fixe pas les montants et les consommateurs ne les paient pas ; il s'agit d'une contrepartie financière à la charge du producteur pour le traitement de ses déchets.

Le montant de l'écocontribution est déterminé par un barème fixé par chaque éco-organisme. Il varie en fonction du coût de traitement du déchet : plus le produit est polluant, plus les coûts augmentent. Une fois les écocontributions récoltées, les éco-organismes peuvent les utiliser selon deux types de modèles. D'abord, le modèle contributif (également appelé « financier ») consiste à redistribuer les cotisations perçues aux collectivités territoriales (ou autres opérateurs) assurant la collecte et le tri des déchets concernés, sur leur demande. Le second modèle est le modèle opérationnel. Il consiste à utiliser les cotisations pour financer directement et contractualiser avec des prestataires qui assureront la collecte et gestion des déchets. Ces deux modèles peuvent être utilisés conjointement par les éco-organismes.^[52]

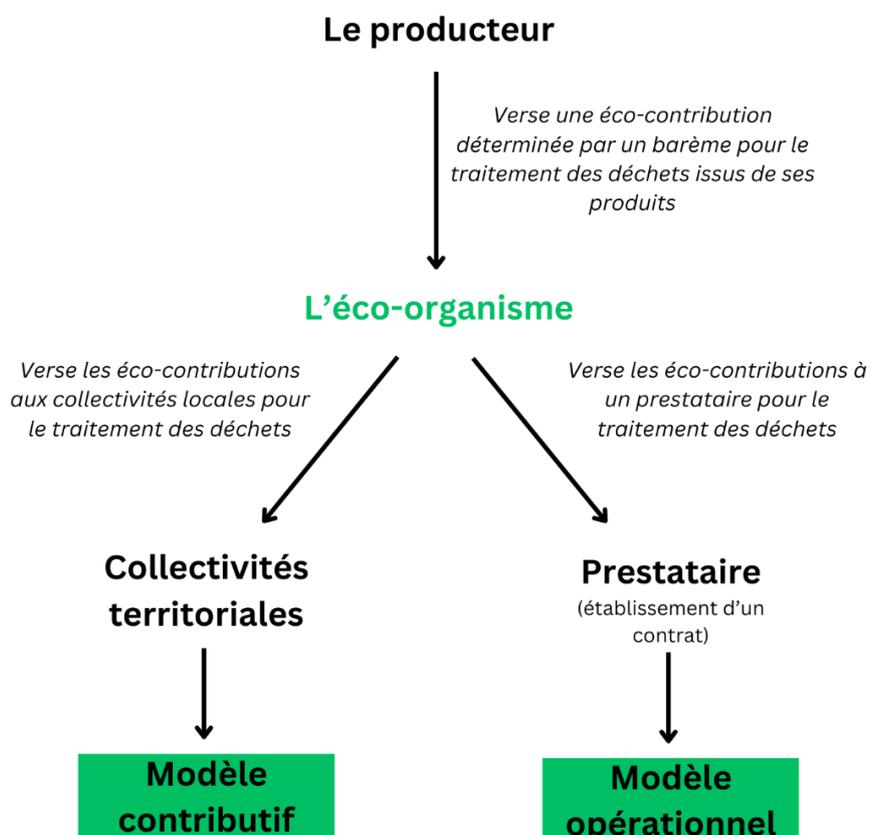


Figure 33 : Illustration du système d'écocontributions

Enfin, la loi AGEC met en place un système de bonus-malus. Si le produit est écologique, le producteur recevra une prime sur la contribution versée à son éco-organisme, c'est-à-dire que le montant de son écocontribution sera réduit. Si, au contraire, le produit est polluant, le producteur recevra une pénalité pouvant être supérieure au montant de son écocontribution. Il s'agit de l'«écomodulation». Au-delà d'inciter le producteur à concevoir des produits écologiques, le but est également de rendre cette information publique au consommateur. Ce dernier pourra alors choisir de consommer des produits plus écologiques.^[53]

Afin de tendre à l'objectif de «mieux produire», la loi AGEC a prévu de multiplier par deux le nombre de filières soumises à la REP d'ici 2025. En effet, avant promulgation de la loi AGEC en 2020, on comptait en France treize filières soumises à la REP, avec entre autres les emballages ménagers, papiers, équipements électriques et électroniques, éléments d'ameublement, piles, produits chimiques... La loi AGEC a prévu de créer onze filières supplémentaires d'ici 2025 avec notamment les jouets, déchets du bâtiment, articles de sport et loisirs, chewing-gums, tabac, huiles minérales, emballages de restauration... Les producteurs, importateurs et distributeurs de ces nouveaux produits devront donc désormais financer leur fin de vie.

Par ailleurs, à travers la loi AGEC, l'Etat entend également modifier le fonctionnement des éco-organismes. Ceux-ci devront atteindre des objectifs chiffrés en termes de réemploi, réparation et éco-conception des produits dont ils ont la charge. Ils seront également soumis à des sanctions dans le cas où la rétribution perçue par les collectivités, lorsqu'elles assurent la gestion des déchets, n'est pas jugée adéquate (sur la base des données économiques détenues par les producteurs et éco-organismes).

De plus, à partir de 2023, la loi AGEC impose aux producteurs soumis aux filières pollueur-payeur d'élaborer des plans quinquennaux d'action d'écoconception pour que leurs produits soient plus recyclables. Ces plans, individuels ou communs à plusieurs producteurs, dressent un bilan du plan quinquennal précédent et définissent les objectifs et actions à mettre en place pour les cinq années à suivre. Ils sont envoyés aux éco-organismes et une synthèse de ces plans sera rendue publique.

Pour conclure, en renforçant le système de REP, la loi AGEC vise à créer une boucle plus circulaire pour les produits, où les matériaux et les produits en fin de vie sont récupérés, réutilisés ou recyclés plutôt que d'être simplement jetés. Cette approche contribue à la réduction de l'empreinte environnementale des produits de consommation et à la transition vers une économie plus durable.

1.2. LA FIN DU PLASTIQUE JETABLE

La loi AGEC a pour objectif la réduction significative de l'utilisation des plastiques jetables. Elle reconnaît les impacts environnementaux négatifs associés à la production et à l'élimination des plastiques, notamment la pollution marine et les déchets plastiques qui mettent en péril les écosystèmes terrestres et aquatiques. Ainsi, elle vise à limiter la production de déchets plastiques en encourageant l'adoption de substituts durables.

Pour ce faire, la loi AGEC fixe l'objectif pour 2040 d'atteindre la fin de la mise sur le marché des emballages en plastique à usage unique. Pour y parvenir, des objectifs de réduction, de réutilisation et de recyclage seront fixés par décret, tous les 5 ans. Le premier décret quinquennal «3R» (Réduire-Réutiliser-Recycler) n°2021-517 du 29 avril 2021, fixe les

objectifs pour 2025 : 20% de réduction des emballages à usage unique, 100% de réduction des emballages plastiques à usage unique “inutiles” (blisters autour des piles) et 100% de recyclage des emballages en plastique à usage unique.^[54]

Afin de remplir cet objectif global, plusieurs objectifs transitoires ont été fixés d’ici 2040 :

- Dès le 1^{er} janvier 2021, plusieurs produits sont devenus interdits à la vente dont les pailles, les couverts jetables, les touillettes, les couvercles des gobelets à emporter, les piques à steak, les tiges pour ballons, les confettis en plastique, les boîtes en polystyrène expansé et tous les objets en plastique oxodégradables. Le vrac se déploie et oblige les vendeurs à accepter les contenants apportés par leurs clients. Le système de bonus-malus expliqué en partie 1.1 ci-dessus est mis en place et permet la limitation du suremballage plastique. Il devient interdit de distribuer gratuitement des bouteilles en plastique dans les entreprises.
- Dès le 1^{er} janvier 2022, des produits additionnels deviennent interdits à la vente dont les suremballages plastiques pour les fruits et légumes de moins de 1,5 kg, des sachets de thé en plastique et des jouets en plastique distribués gratuitement dans les fast-food. Par ailleurs, les établissements recevant du public sont désormais dans l’obligation de disposer de fontaines à eau.
- Dès le 1^{er} janvier 2023, la vaisselle jetable dans les fast-food devient interdite pour les repas servis sur place.
- Dès le 1^{er} janvier 2024, les dispositifs médicaux contenant des microplastiques deviennent interdits. Les microplastiques sont des petites particules de 5 millimètres à quelques centaines de nanomètres, composés de matière plastique et pouvant être porteurs d’additifs et de bactéries. Contaminants chimiques et biologiques, ceux-ci sont dispersés dans l’environnement et impactent la faune et la flore aquatique^[55].
- Dès le 1^{er} janvier 2025, les lave-linges neufs devront tous être dotés d’un dispositif retenant les microfibres plastiques issus du lavage des vêtements, empêchant ainsi le relargage de ces microplastiques dans les océans.
- Enfin, à partir du 1^{er} janvier 2026, les produits cosmétiques visant à être rincés et contenant des microplastiques (shampooings, colorations, gels douches, démaquillants...) seront interdits à la vente.

Un nouveau décret 3R sera pris dès 2026 pour la période 2026-2030, fixant de nouveaux objectifs pour cette période. Plusieurs objectifs sont déjà annoncés. Ainsi, d’ici à 2030, le nombre de bouteilles en plastique à usage unique sera réduit de 50% et 20% de la surface des magasins de grande et moyenne distribution seront consacrés à la vente en vrac. Sont également prévus d’ici 2030 : -15% de déchets ménagers par habitant et -5% de déchets d’activités économiques. Enfin, la fin du plastique jetable et la fin de la mise sur le marché d’emballages en plastique à usage unique sont des objectifs d’ici 2040.

1.3. LA LUTTE CONTRE LE GASPILLAGE, LA PRIORITE AU REEMPLOI SOLIDAIRE

La loi AGECE entend également renforcer les mesures de lutte contre le gaspillage alimentaire et non-alimentaire.^[56]

Ainsi, une des premières mesures est l’interdiction de la destruction des invendus non alimentaires neufs, marquant ainsi une initiative pionnière à l’échelle mondiale. L’objectif central de cette mesure consiste à promouvoir le don de ces produits à des associations dédiées à la lutte contre la précarité et aux structures relevant de l’économie sociale et

solidaire (coopératives). En l'absence de don, le recyclage est présenté comme une alternative encouragée. Cette disposition requiert des acteurs industriels une gestion plus efficace de leurs stocks afin d'éviter la surproduction. Entrée en vigueur le 1^{er} janvier 2022 pour les produits inclus au système de REP, elle sera applicable au plus tard le 31 décembre 2023 pour les autres catégories de produits.

La seconde mesure de la loi AGECE est le renforcement des mesures de lutte contre le gaspillage alimentaire, déjà prises en 2016 par la loi n° 2016-138 relative à la lutte contre le gaspillage alimentaire puis en 2019 par la loi EGALIM. En 2016, l'Agence de l'Environnement et de la Maîtrise de l'Energie (ADEME) a publié les résultats d'une étude "*Pertes et gaspillages alimentaires : l'état des lieux et leur gestion par étapes de la chaîne alimentaire*". Selon ce rapport, les pertes et gaspillages alimentaires représenteraient 10 millions de tonnes de produits par an, dont la valeur commerciale atteindrait 16 milliards d'euros.^[57]

Avec la loi AGECE, les secteurs de la distribution alimentaire et de la restauration collective, englobant les supermarchés et les cantines, doivent réduire leur gaspillage alimentaire de 50 % par rapport à leur niveau de 2015 d'ici à 2025. De même, les secteurs impliqués dans la production ou la transformation d'aliments ainsi que la restauration commerciale sont tenus de réduire leur gaspillage alimentaire de 50 % par rapport à 2015 d'ici à 2030.

La législation introduit des obligations supplémentaires, imposant aux grossistes de donner leurs produits alimentaires invendus aux associations. Les sanctions à l'encontre de ceux qui détruisent ou détériorent les denrées alimentaires invendues sont renforcées, avec des amendes plus élevées et ajustées en fonction de la taille des commerces. En parallèle aux dates de péremption, une mention informant le consommateur que le produit reste consommable après cette date pourra être apposée.

Par ailleurs, des fonds permettant le financement du réemploi solidaire sont créés. Les structures bénéficiant de ces fonds regroupent les recycleries, ressourceries et autres structures de l'économie solidaire. Ces fonds sont financés par les entreprises produisant des produits électriques ou électroniques, meubles, articles de bricolage et jardinage. Ils contribuent à ces fonds à hauteur de 5% de leur écocontribution.

Enfin, concernant les médicaments, l'article 40 de la loi AGECE entend favoriser la vente à l'unité des médicaments dont la forme pharmaceutique le permet (comprimés, gélules...). La liste des médicaments doit encore être fixée par arrêté des ministres de la Santé et de la Sécurité Sociale. En France, en 2019, selon Cyclamed, 10 675 tonnes de MNU ont été collectés avant revalorisation et représentent seulement 62% des médicaments jetés.^[58] Une vente à l'unité permettrait donc de diminuer le potentiel gâché de médicament en ne distribuant strictement que le nombre nécessaire d'unités au patient. La distribution à l'unité n'est pas nouvelle puisqu'elle est déjà bien mise en œuvre dans le système anglo-saxon et qu'en France, celle-ci a fait l'objet d'une expérimentation en 2014 dans 75 officines de ville et concernait la vente d'une dizaine d'antibiotiques.^[59] Par ailleurs, la vente à l'unité reste d'actualité car elle est identifiée par l'article 53 de la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) 2024 en tant que mesure visant à réduire les ruptures de médicaments.^[60]

1.4. L'INFORMATION DU CONSOMMATEUR : LE PICTOGRAMME TRIMAN

C'est dans l'optique de mieux informer le consommateur que s'inscrit l'article 17 de la loi AGECE modifiant l'article L541-9-3 du Code de l'environnement et obligeant les industriels à apposer une signalétique de tri sur leurs emballages :

« Tout produit mis sur le marché à destination des ménages soumis au I de l'article L. 541-10, à l'exclusion des emballages ménagers de boissons en verre, fait l'objet d'une signalétique informant le consommateur que ce produit fait l'objet de règles de tri.

Cette signalétique est accompagnée d'une information précisant les modalités de tri ou d'apport du déchet issu du produit. Si plusieurs éléments du produit ou des déchets issus du produit font l'objet de modalités de tri différentes, ces modalités sont détaillées élément par élément. Ces informations figurent sur le produit, son emballage ou, à défaut, dans les autres documents fournis avec le produit, sans préjudice des symboles apposés en application d'autres dispositions. L'ensemble de cette signalétique est regroupé de manière dématérialisée et est disponible en ligne pour en faciliter l'assimilation et en expliciter les modalités et le sens.

L'éco-organisme chargé de cette signalétique veille à ce que l'information inscrite sur les emballages ménagers et précisant les modalités de tri ou d'apport du déchet issu du produit évolue vers une uniformisation dès lors que plus de 50 % de la population est couverte par un dispositif harmonisé.

Les conditions d'application du présent article sont précisées par décret en Conseil d'Etat ».

Le décret n°2021-835 du 29 juin 2021 vient préciser les modalités d'application de l'article L. 541-9-3 mentionné ci-dessus. L'apposition du logo Triman, accompagné d'une information sur le geste de tri, devient obligatoire à partir du 1^{er} janvier 2022 sur les produits ménagers, leurs emballages ou les documents fournis avec ces produits lorsqu'ils sont soumis au principe de responsabilité élargie du producteur. De plus, le décret impose à tous les éco-organismes d'élaborer, dans un délai de 3 mois à compter de la publication du décret pour les éco-organismes déjà agréés ou dans un délai de trois mois à compter de leur agrément, l'information tri à apposer sur les produits relevant de leur compétence. La proposition d'information de tri doit ensuite être approuvée par le ministère de l'environnement et de la consommation. Lorsqu'il existe plusieurs éco-organismes pour une même catégorie de produits, ceux-ci devront proposer une information tri conjointe. Une fois validée par les ministres, l'information tri est réputée "acquise" : l'éco-organisme la publie sur son site internet et en informe ses adhérents le jour même. Les industriels ont alors un délai maximum de douze mois à partir de la date où l'information tri est acquise pour l'appliquer sur leurs produits. Un délai d'écoulement des stocks de maximum 6 mois est accordé aux produits fabriqués ou importés avant cette date. Le décret n°2021-835 accorde également qu'une information encadrée réglementairement par l'Union Européenne puisse être utilisée dès lors que cette signalétique "informe le consommateur que les produits concernés font l'objet de règles de tri et qu'elle est d'application obligatoire."^[61] Enfin, le décret définit la signalétique prévue à l'article L. 541-9-3 cité plus haut :



Figure 35 : Signalétique "Info-Tri" définie par le décret n°2021-835

Comme détaillé à l'article L. 541-9-3, paragraphe 2, cette signalétique devra être accompagnée d'éléments d'information, visuels ou textuels, visant à préciser les modalités de tri du produit, élément par élément pour les produits séparés en plusieurs déchets.

Il convient maintenant de détailler les différents éco-organismes responsables de la gestion des déchets issus des médicaments en France ainsi que leurs signalétiques respectives.

2. LES ECO-ORGANISMES DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

Dans cette partie, nous nous attacherons à présenter les éco-organismes relatifs à l'industrie du médicament. Ainsi, nous présenterons dans un premier temps Cyclamed garant de la gestion des MNU (2.1). Dans un second temps, nous verrons Adelphi, gérant les emballages ménagers (2.2) et enfin, dans un troisième temps, nous étudierons DASTRI, garant de la gestion des déchets d'activités de soins à risques infectieux (2.3).

2.1.1. CREATION ET OBJECTIFS^[62]

Comme précédemment détaillé en partie 2, section 1.1, le principe de REP "pollueur-payeur" a été codifié à l'article L. 541-10 du Code de l'environnement le 21 septembre 2000. Le décret n°92-377 du 1^{er} avril 1992 a fait application du dispositif de REP selon le système allemand dit "Dual System Deutschland" (DSD) de 1991 prévoyant que tous les producteurs de déchets soient tenus de contribuer ou de pourvoir à l'élimination des déchets d'emballages. Les entreprises contribuant au DSD peuvent alors apposer un "point vert" ("Grüne Punkt") sur leurs emballages pour attester de leur écocontribution financière à la gestion de leurs déchets.

Le décret n°92-377 du 1^{er} avril 1992 donne ainsi deux alternatives :

- L'article 4 rend possible la contribution financière à une société agréée pouvant gérer le traitement des déchets,
- L'article 10 rend possible la gestion directe des déchets par l'industriel via son réseau propre de collecte et d'élimination.

Face à ces deux possibilités, l'industrie pharmaceutique (le Syndicat national de l'industrie pharmaceutique – SNIP, devenu Les Entreprises du Médicament – LEEM), considère qu'en vertu de l'article 10, une solution collective peut être mise en place pour répondre aux besoins du secteur pharmaceutique. La création d'un système de collecte spécifique à l'industrie pharmaceutique est nécessaire étant donné que le conditionnement primaire n'est généralement pas dissociable du médicament. Ainsi, une filière prenant en charge les cartons (conditionnement secondaire) ainsi que les conditionnements primaires et les MNU doit être mise en place et répondre à ces spécificités.

C'est dans cet objectif, qu'en conjonction avec la Chambre Syndicale de la Répartition Pharmaceutique (CSRP) représentant les grossistes-répartiteurs et la Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France (FSPF), l'Union Nationale des Pharmacies de France (UNPF) et l'Association de Pharmacie Rurale (APR) représentant les pharmaciens d'officine de France, l'association Cyclamed est créée le 20 septembre 1993, après approbation des

pouvoirs publics. Cyclamed va ainsi au-delà des objectifs de traitement des emballages posés par le décret du 1^{er} avril 1992 puisqu'il organise aussi la collecte des MNU.

Toutefois, depuis sa création en 1993, le dispositif a été modifié, notamment au vu des pauvres performances de Cyclamed dans la gestion des emballages secondaires. Le rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) sur le dispositif Cyclamed en 2005 dresse le constat suivant :

*« Les performances environnementales du dispositif s'avèrent médiocres : **CYCLAMED a réalisé en 2003 un taux de collecte des emballages de 11,6 %, soit 6 fois moins que l'objectif de 75 % qui lui était fixé** (taux que le système Eco-Emballages a en revanche atteint). Le taux de valorisation de CYCLAMED est équivalent à un dixième de la performance d'Eco-emballages. Au bout du compte, ce sont presque 90 % des déchets d'emballages de médicaments qui sont aujourd'hui pris en charge par la filière des ordures ménagères (et donc soumis au financement des collectivités locales). Le report de charges de l'industrie pharmaceutique aux collectivités locales peut s'évaluer entre 4 et 7 M€.*

S'agissant des médicaments, CYCLAMED recueille dans ses cartons 5,7 % des médicaments vendus chaque année, soit une faible part des médicaments non consommés ».

Concernant les conclusions de l'IGAS sur la gestion des emballages secondaires des MNU, celle-ci propose comme axe d'amélioration "[...] un retour au droit commun pour la gestion de ses emballages extérieurs des médicaments, c'est à-dire une adhésion à Eco-Emballages à hauteur de ce gisement". Cette modification proposée par l'IGAS implique alors pour les entreprises du médicament une adhésion à Cyclamed pour le traitement des MNU ainsi qu'une adhésion à Eco-Emballages (désormais appelé Citeo) pour la gestion des conditionnements secondaires. L'industrie du médicament rejoindra Adelphe, filiale de Citeo, pour la valorisation de ses emballages secondaires, comme nous le verrons par la suite.

2.1.2.FONCTIONNEMENT DE CYCLAMED

Cyclamed est présidée depuis 2008 par Monsieur Thierry Moreau-Defarges. Au-delà de la valorisation des MNU, l'association possède une double mission de protection de l'environnement et de sécurité sanitaire.

Sa mission environnementale cible particulièrement les médicaments jetés dans les poubelles, évier ou toilettes pouvant polluer les sols et les rivières en raison de leurs principes actifs. Cette pollution environnementale peut survenir par différentes voies : l'excrétion humaine et animale, le dépôt inapproprié (toilettes, poubelles...), l'utilisation agricole et les inefficacités des traitements des eaux usées. La dégradation des médicaments dans l'environnement peut former des composés toxiques, mettant en danger la santé humaine. Pour minimiser ces risques, il est crucial de collecter et d'éliminer correctement les médicaments via des associations telles que Cyclamed.

Sa mission de santé publique quant à elle vise les erreurs de manipulation et d'ingestion accidentelle de médicaments, notamment par les enfants, ainsi que les risques de confusion médicamenteuse chez les personnes âgées. Un tri systématique des médicaments non utilisés est essentiel pour garantir leur utilisation appropriée et pour prévenir les dangers potentiels d'intoxication ou de confusion pour les membres du ménage.^[64]

Conformément au système de REP dans lequel Cyclamed s'inscrit, les industriels du médicament en France doivent verser des écocontributions permettant de financer l'ensemble de la chaîne de revalorisation des MNU. Ces contributions sont calculées en fonction du

nombre de boîtes de médicaments à usage humain vendues en pharmacie d'officine. En 2019, le barème appliqué était de 0,0032€/boîte.^[65]

Le fonctionnement de Cyclamed se décompose ensuite en 6 étapes et commence par le patient^[65] :

1. Après avoir terminé son traitement, le patient identifie les boîtes de médicaments faisant l'objet d'une collecte Cyclamed, c'est à dire les MNU à usage humain de toutes formes galéniques (comprimés, pommades, sirops, ampoules, aérosols, inhalateurs...). Le patient veille à ne pas rapporter de produits cosmétiques, lunettes, thermomètres, produits vétérinaires, compléments alimentaires, dispositifs médicaux, produits chimiques et DASRI (Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux) qui font l'objet de consignes de tri propres à leur filière de valorisation et qui ne sont pas pris en charge par Cyclamed.

Une fois les boîtes de médicaments faisant l'objet d'une collecte Cyclamed identifiées, le patient a la charge d'opérer un tri des emballages. Seuls les MNU dans leur emballage primaire seront revalorisés par l'association (uniquement les emballages au contact du médicament). Les emballages secondaires (cartons et par extension les notices) sont à trier selon les modalités imposées par l'éco-organisme Adelphe.

2. Le patient rapporte ses MNU triés à son pharmacien. A titre d'illustration, en 2022, la collecte des MNU représente 2,31 boîtes par habitant et par an. En 2022, le taux de collecte atteint son objectif fixé au cahier des charges et représente une collecte de 70% des MNU.^[66]
3. Le pharmacien récolte les MNU : depuis le 26 février 2007, l'article L.4211-2 du CSP impose à toutes les officines et PUI de collecter gratuitement les MNU apportés par les particuliers. Le pharmacien, garant du médicament de sa dispensation jusqu'au retour des MNU, doit vérifier que le sac rapporté par le patient ne contient bien que des MNU à usage humain. Afin de collecter en toute sécurité les MNU, les pharmaciens les placent dans des cartons mis à disposition gratuitement par Cyclamed auprès des grossistes-répartiteurs. Ils indiquent dessus le nom de leur officine pour des raisons de traçabilité.



Figure 36 : Carton Cyclamed de collecte des MNU

4. Une fois les cartons pleins et n'excédant pas 15 kilogrammes, ceux-ci sont récupérés par les grossistes-répartiteurs au cours de leur tournée quotidienne. Ils stockent l'ensemble des MNU qui leur sont rapportés par les officines dans une benne cadencassée.

5. Une fois la benne pleine, un prestataire de transport spécialisé se charge d'amener les bennes à une des 53 unités de valorisation énergétique (UVE) ayant un partenariat avec Cyclamed en France.
6. Afin d'être valorisés, les MNU sont incinérés entre 800 et 1000°C. La vapeur et l'électricité dégagées sont récupérées afin de chauffer et d'éclairer des milliers de foyers selon les estimations de Cyclamed. A titre d'exemple, les UVE de Saint-Amand-sur-Fion et Pesmes permettent de chauffer et d'éclairer environ 1 100 foyers (de 2,5 personnes) pendant 6 ans grâce à la valorisation des MNU.^[66]

2.1.3.INFO-TRI CYCLAMED

Afin de répondre aux exigences de l'article 17 de la loi AGEC telles qu'étudiées précédemment, visant à informer le patient et inciter le tri, les pouvoirs publics ont validé la nouvelle Info-Tri Cyclamed le 7 février 2022. Etant donné que l'industrie pharmaceutique relève de plusieurs éco-organismes, et qu'en vertu du décret n° 2021-835 du 29 juin 2021 "Lorsque plusieurs éco-organismes sont agréés pour une même catégorie de produits, ils se coordonnent afin de formuler une proposition conjointe", Cyclamed et Adelphe ont mis au point une Info-Tri commune. Ainsi, l'Info-Tri Cyclamed complète la signalétique Adelphe relative aux emballages secondaires du médicament et ajoute les informations de tri relatives aux MNU. Celle-ci est donc toujours associée au Triman, et est apposée sur les boîtes de médicaments à la suite de l'Info-Tri Adelphe lorsque l'espace est suffisant ou sur les notices lorsque la procédure d'enregistrement le permet (médicaments enregistrés en procédure nationale ou en MRP/DCP).

L'Info-Tri validée par les pouvoirs publics répond à une charte graphique, similaire à celle utilisée par Adelphe :



Figure 37 : Exemple d'une info-tri d'un médicament conditionné en flacon dans une boîte en carton

Nous retrouvons sur l'exemple ci-dessus le pictogramme Triman (à gauche), l'Info-Tri Adelphe concernant les emballages secondaires et primaires vides (au centre) et l'Info-Tri Cyclamed (à droite) donnant les consignes de gestion des MNU, à rapporter à la pharmacie. Tous les médicaments devront comporter une Info-Tri similaire de manière à être visible par le patient, exceptés les médicaments disposant d'une dérogation, tel que nous le verrons en partie 3 de cette thèse, relative aux modalités d'application du décret Triman.

2.2. ADELPHE

2.2.1.CREATION ET OBJECTIFS

Tout comme Cyclamed, en vertu de l'article 10 du décret n°92-377 du 1^{er} avril 1992, les entreprises de vins et spiritueux s'associent aux verriers pour organiser le recyclage du verre. C'est ainsi qu'Adelphe est créée afin de répondre aux besoins spécifiques de ces déchets, le 28 janvier 1993.

En 2005, la PME Adelphe rejoint Citeo et devient sa filiale à 85%. Citeo est né de la fusion d'Eco-Emballages créé en 1992, gérant le recyclage des emballages ménagers et d'Ecofolio, créé en 2007, dédié au recyclage des papiers graphiques. Dans le cadre de la REP, Citeo est l'éco-organisme responsable de la gestion des papiers et emballages ménagers. [67]

Les 15% restants sont détenus par l'Association Française des Eleveurs, Embouteilleurs et Distributeurs de Vins et Spiritueux (AFED) et NET V&S France. [68] NET V&S FRANCE est une association de veille réglementaire sur les vins et spiritueux et est constituée de la Fédération des Exportateurs de Vins et Spiritueux de France, la Fédération Française des Vins d'Apéritif, la Fédération Française des Spiritueux et l'Union des Maisons et Marques de Vin. [69]

Toujours en 2005, le rapport de l'IGAS sur le dispositif Cyclamed est publié. Celui-ci avait préconisé à l'industrie du médicament d'adhérer à Eco-Emballages pour la gestion de ses emballages extérieurs. Cette mesure sera mise en place la même année, par l'adhésion de la filière médicament à Adelphe pour la gestion de ses emballages extérieurs. Une convention tripartite entre Adelphe, Cyclamed et le LEEM est mise en place pour que les entreprises versant déjà des écocontributions à Cyclamed pour la gestion de leurs MNU, versent également des contributions à Adelphe pour la gestion de leurs emballages extérieurs. [70]

Aujourd'hui, Adelphe est présidé par Patrick Deschamps, cela depuis décembre 2022. [71] En 2017, Adelphe compte plus de 12 000 clients ayant versé 56 millions d'euros de contribution au recyclage de leurs déchets. Sur ces 56 millions, 47% sont issus des contributions de la filière Vins et Spiritueux, 38% de l'industrie du médicament et 15% d'autres secteurs (hygiène et beauté, agro-alimentaire...). Les principaux emballages recyclés par Adelphe sont le verre (86%), le papier et carton (8%) et le plastique (4%) auxquels l'industrie du médicament participe (flacons en verre, emballages extérieurs, blisters...). [72] D'après les données déclaratives d'Adelphe datant de 2021, l'industrie de la santé représente environ 80 000 tonnes d'emballages ménagers sur les 3,6 millions de tonnes d'emballages ménagers recyclés en France par Adelphe.

Les emballages en carton et papier (dont emballages secondaires et notices des médicaments) représentent 1,1 million de tonnes de déchets à valoriser. En 2021, leur taux de recyclage est de 72%.

2.2.2.FONCTIONNEMENT D'ADELPHE [70]

Les étapes de recyclage des emballages des médicaments, réalisées par Adelphe (Citeo) sont les suivantes :

- 1) Après avoir terminé son traitement, le patient opère le tri des emballages et notices de ses boîtes de médicaments. Ces derniers doivent être jetés dans la poubelle de tri et ne doivent pas comporter de MNU.
- 2) Les poubelles sont collectées et sont acheminées aux centres de tri. Les centres de tri réalisent la séparation des emballages en papier et carton des autres emballages (tels que les blisters). Les papiers et cartons sont mis en "balle" :



Figure 38 : "Balles" de papiers et cartons

- 3) Les balles sont ensuite transportées à l'une des 31 usines papetières de France. Celles-ci sont traitées dans un "pulpeur" : ce brassage à l'eau permet de séparer entre elles les fibres de cellulose et d'obtenir une "pâte" de papier.
- 4) La pâte de papier est ensuite filtrée et épurée afin d'en retirer tout métal (agrafes), colles, vernis, encres, plastiques...
- 5) La pâte est séchée, compressée entre des cylindres et mise en bobines (rouleaux) de papier recyclé.
- 6) Enfin, ces matières recyclées seront utilisées pour la fabrication de nouveaux emballages (emballages en cartons ondulé, en cellulose moulée (boîtes d'œufs), sacs en papiers...). Il est estimé par Citeo que les emballages en papier-carton contiennent en moyenne 74% de matières recyclées.

Si les blisters, lorsqu'ils ne contiennent pas de MNU, sont également à jeter dans la poubelle de tri, leur recyclage ne suit toutefois pas cette voie. En effet, le blister est composé d'une coque en PVC de 250 à 300 μm d'épaisseur et d'un film d'aluminium d'environ 20 μm d'épaisseur, afin de répondre aux normes concernant la conservation des médicaments. Toutefois, cette composition complexe le rend incompatible avec la filière de recyclage des papiers et cartons. L'origine de cette incompatibilité est l'utilisation peu courante du PVC en tant qu'emballage ménager : étant donné qu'il n'existe pas de gisement suffisant de PVC, il n'existe pas de filière permettant son recyclage.

Par ailleurs, le PVC est une résine plastique libérant des composés chlorés et des dioxines, générant de fortes perturbations dans la chaîne de recyclage : diminution de la qualité de la matière recyclée et dégradation accélérée des machines. Du fait de sa composition non recyclable, le blister ne possède donc pas de filière de tri et est donc orienté vers les "refus de tri".^[73]

Afin de répondre aux exigences de l'article 61 de la loi AGECE, prévoyant que tous les matériaux doivent intégrer une filière de recyclage au plus tard au 1^{er} janvier 2030, un groupe de travail réunissant les laboratoires pharmaceutiques, les producteurs d'emballages et les représentants des filières de recyclage a été réuni par Adelphi. Ce groupe de travail a exploré plusieurs matériaux alternatifs permettant de répondre aux obligations réglementaires des emballages primaires : coque PET/ film Alu, Alu/Alu, PVC/PCC et le pilulier PEHD. Après évaluation par le groupe de travail, aucune de ces alternatives ne peut à la fois garantir la protection du médicament et avoir un impact environnemental plus faible que le standard PVC/Alu.

Les conclusions du groupe de travail “blister” montrent la difficulté d’obtenir une alternative permettant à la fois de satisfaire des critères de recyclabilité, de protection du médicament, de maîtrise des coûts, d’adaptabilité à la chaîne de production d’un médicament et de diminution de l’impact environnemental significatif. Par ailleurs, il est à noter les délais longs à prévoir pour la mise en place d’une alternative en raison de la nécessité de conduire des tests de compatibilité des matériaux avec la substance active et les excipients et des tests de stabilité. Compte tenu de ces délais, Adelphe considère la date butoir de 2030 (article 61 de la loi AGEC) comme un “horizon de temps réaliste”. Il est ainsi prévu qu’Adelphe publie, en 2024, un guide d’éco-conception sur le blister, avec de nouvelles alternatives.^[74]

2.2.3.INFO-TRI ADELPHÉ

Afin de répondre aux exigences de l’article 17 de la loi AGEC tel qu’étudié précédemment, visant à informer le patient et inciter le tri, les pouvoirs publics ont validé la nouvelle Info-Tri Adelphe le 9 septembre 2021. Comme vu plus haut dans la sous-partie dédiée à l’Info-Tri Cyclamed, étant donné que l’industrie pharmaceutique répond à plusieurs éco-organismes, Cyclamed et Adelphe ont mis au point une Info-Tri commune.

La signalétique Adelphe relative aux consignes de tri des emballages secondaires du médicament est toujours associée au Triman, et est obligatoirement apposée sur les boîtes de médicaments, sans dérogation au regard de leur procédure d’enregistrement.

L’Info-Tri validée par les pouvoirs publics répond à la charte graphique suivante :

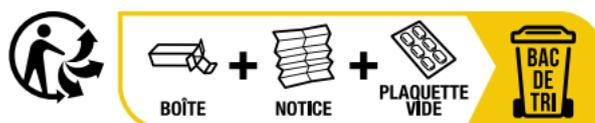


Figure 39 : Exemple d'une info-tri d'un médicament conditionné en blister dans une boîte en carton

Nous retrouvons sur l'exemple ci-dessus le pictogramme Triman (à gauche), et l'Info-Tri Adelphe concernant les emballages secondaires et primaires vides dans l'encart jaune. Tous les médicaments devront comporter une Info-Tri similaire de manière à être visible par le patient, exceptés les médicaments disposant d'une dérogation, tel que nous le verrons en partie 3 de cette thèse.

2.3. DASTRI

2.3.1.CREATION ET OBJECTIFS

L'article R. 1335-8-1 du CSP définit les déchets d'activités de soins produits par les patients en auto-traitement et les utilisateurs d'autotests (DASRI) tels que :

« 1° Déchets d'activités de soins à risques infectieux perforants : tous déchets d'activités de soins à risques infectieux répondant au a du 2° de l'article R. 1335-1 :

1° Les déchets d'activités de soins sont les déchets issus des activités de diagnostic, de suivi et de traitement préventif, curatif ou palliatif, dans les domaines de la médecine humaine et vétérinaire.

2° Soit, même en l'absence de risque infectieux, relèvent de l'une des catégories suivantes : a) Matériels et matériaux piquants ou coupants destinés à l'abandon, qu'ils aient été ou non en contact avec un produit biologique ; [...]

2° Médicament : tout médicament au sens de l'article L. 5111-1 associé ou non à des dispositifs médicaux perforants au sens du 3° du présent article, ou à des équipements électriques ou électroniques au sens du 4° du présent article, dont l'utilisation conduit directement à la production de déchets d'activités de soins et dont la dénomination ou la forme pharmaceutique induit qu'il est administré par injection ou par voie parentérale, incluant ou non le matériel ou le dispositif d'injection, pouvant être auto-injecté par le patient lui-même ou être administré par son entourage sans l'intervention d'un professionnel de santé et utilisé dans le traitement d'une des pathologies figurant sur une liste fixée par arrêté du ministre chargé de la santé après avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ;

3° Dispositifs médicaux perforants : tous dispositifs médicaux et tous dispositifs médicaux de diagnostic in vitro perforants au sens du 9° de l'article L. 541-10-1 du code de l'environnement, y compris ceux incorporant comme partie intégrante une substance qui utilisée séparément serait considérée comme un médicament, associés ou non à des équipements électriques ou électroniques, et dont l'utilisation par les patients en auto-traitement et les utilisateurs d'autotests mentionnés à l'article L. 3121-2-2 du présent code conduit à la production de déchets d'activités de soins à risques infectieux perforants au sens du présent 1° ; [...]

S'agissant des produits conduisant à la production de DASRI, il est important de noter la dimension d'auto-traitement. Les produits de santé requérant l'intervention d'un professionnel de santé ne sont pas considérés comme produisant des DASRI.

La liste des pathologies concernées par la filière DASRI est fixée par l'arrêté du 23 août 2011 complété par l'arrêté du 22 avril 2022 et dénombre 37 pathologies conduisant à la production de DASRI :

- Acromégalie.
- Algies vasculaires de la face et migraines.
- Anémie secondaire à l'insuffisance rénale chronique.
- Arthrite juvénile idiopathique systémique.
- Arthrite goutteuse.
- Choc anaphylactique.
- Déficits immunitaires traités par immunoglobulines par voie sous-cutanée.
- Diabète.
- Dysfonction érectile d'origine organique.
- Hémophilie sévère A et B.
- Hépatites virales.
- Hypercholestérolémie.
- Infection à VIH.
- Infertilité ovarienne.
- Insuffisance rénale chronique.
- Insuffisance surrénale aiguë.
- Maladie de Parkinson.
- Maladie veineuse thrombo-embolique.
- Maladies auto-immunes.
- Ostéoporose.
- Retard de croissance de l'enfant et déficit en hormone de croissance.
- Achondroplasie.

- Amylose à transthyrétine.
- Asthme sévère.
- Dermatite atopique modérée.
- Episode de purpura thrombotique thrombocytopénique acquis (PTTa) conjointement à un traitement par
- Échanges plasmatiques et par immunosuppresseurs.
- Hypertension artérielle pulmonaire idiopathique ou héréditaire.
- Hypoparathyroïdie.
- Hypophosphatasie.
- Hypophosphatémie liée à l'X.
- Maladie de Willebrand.
- Maladies chroniques inflammatoires de l'intestin (rectocolite hémorragique et maladie de Crohn).
- Neutropénies et incidence des neutropénies fébriles chez les patients adultes traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques).
- Phénylcétonurie.
- Polypose naso-sinusienne.
- Psoriasis.

Le principe de la REP précédemment établi s'applique également aux DASRI. A ce titre, et conformément à l'article L. 4211-2-1 du CSP (art. 89 de la loi AGECS), sont tenus de financer la collecte et le traitement des DASRI :

« Les exploitants ou importateurs de médicaments, les fabricants ou leurs mandataires, distributeurs ou importateurs de dispositifs médicaux ou de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro qui fabriquent, importent ou introduisent sur le marché national des matériels ou matériaux, associés ou non à un médicament ou à un dispositif médical ou à un dispositif médical de diagnostic in vitro dont l'utilisation conduit directement à la production de déchets d'activités de soins à risque infectieux perforants par les patients en auto-traitement et les utilisateurs des autotests mentionnés à l'article L. 3121-2-2 ».

Les industriels sont donc tenus de déclarer à DASTRI tout produit :

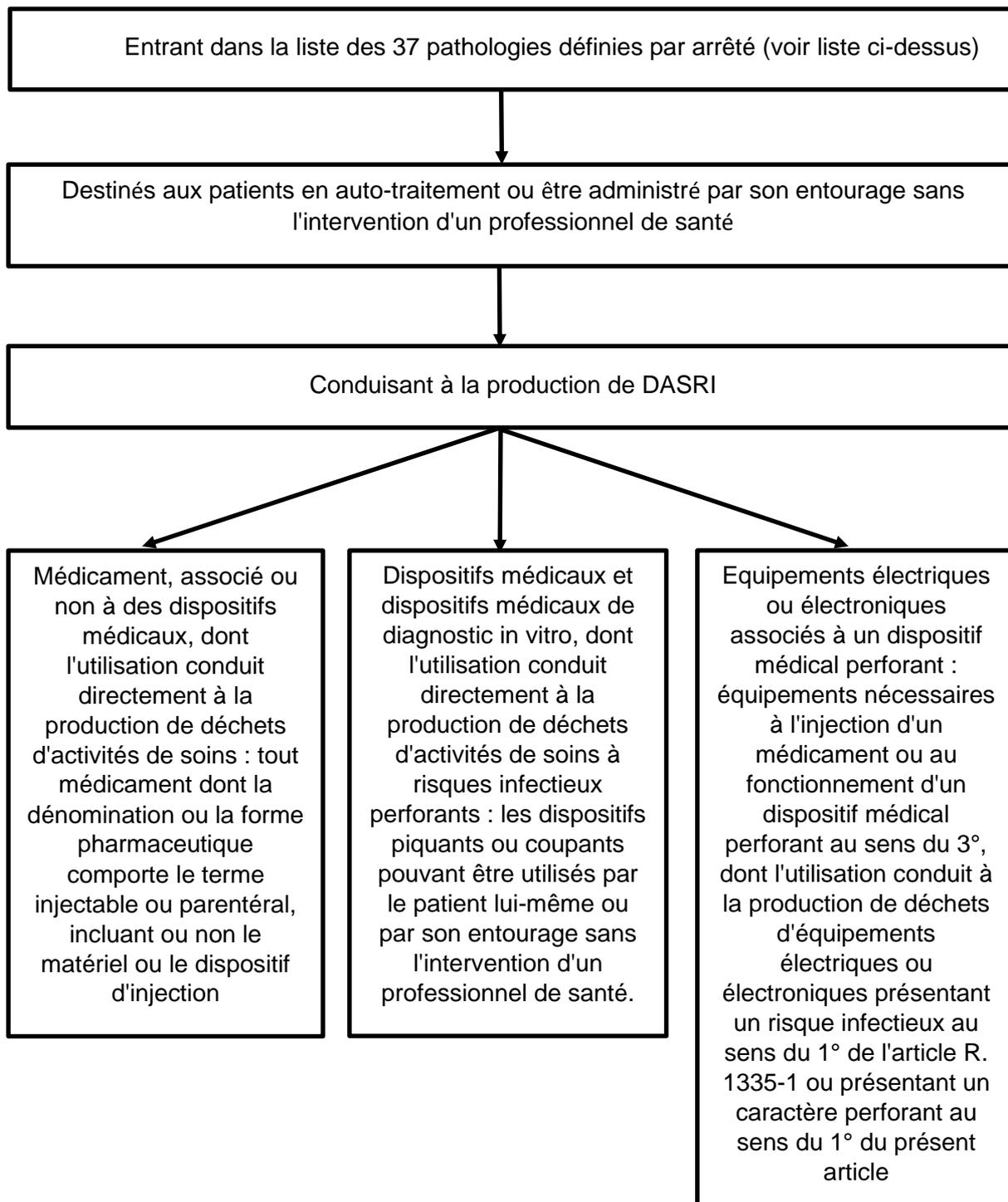


Figure 40 : Schéma récapitulatif des produits faisant l'objet d'une déclaration à DASTRI

L'éco-organisme DASTRI a été fondé dans le but de mettre en place un système collectif pour la gestion de ces déchets et a d'abord été agréé le 12 décembre 2012, en application des articles R. 1335-8-7 à R. 1335-8-11 du CSP, pour une durée de 4 ans. Les missions de son premier agrément sont alors "l'enlèvement et le traitement des déchets d'activités de soins à risques infectieux perforants produits par les patients en auto-traitement mentionnés à l'article R. 1335-8-2 du même Code pour le compte de ses adhérents".^[75]

Le 31 décembre 2016, à l'issue de son premier agrément, l'éco-organisme DASTRI est renouvelé pour 6 ans, par arrêté du 27 décembre 2016. Ses missions sont élargies : "prendre

en charge la gestion des DASRI perforants non associés à une pile ou un composant électronique non aisément séparable (dits DASRI « complexes »), produits par les patients en auto-traitement ou par les utilisateurs des autotests de diagnostic pour lesquels les exploitants ou importateurs de médicaments, les fabricants ou leurs mandataires, distributeurs ou importateurs de dispositifs médicaux et de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro ont contracté avec ladite association, conformément aux dispositions des articles L. 4211-2-1 et R. 1335-8-7 à R. 1335-8-11 du CSP et de l'article L. 541-10 du Code de l'environnement, et dans le respect du cahier des charges figurant en annexe de l'arrêté du 5 septembre 2016 susvisé.^[76]

Enfin, par arrêté du 23 décembre 2022, DASTRI est renouvelé pour 6 ans, soit jusqu'au 31 décembre 2028. Son périmètre d'action est précisé : « *pour les dispositifs médicaux perforants utilisés par les patients en auto-traitement et les utilisateurs des autotests mentionnés à l'article L. 3121-2-2 du CSP, y compris les équipements électriques ou électroniques associés à un tel dispositif et qui ne sont pas soumis au 5° de l'article L. 541-10-1 du Code de l'environnement* ». ^[77]

De cet arrêté découlent les 3 principales missions actuelles de DASTRI :

- 1) La mise à disposition à titre gratuit des boîtes à aiguilles auprès des patients pour les 37 pathologies concernées par la filière
- 2) La collecte et l'élimination des boîtes à aiguilles
- 3) La sensibilisation et l'information de l'ensemble des acteurs de la filière

Aujourd'hui, DASTRI est présidé par Monsieur Yannick Jegou et dispose de 77 adhérents en 2022. La même année, selon leur rapport annuel, DASTRI a mis disposition plus de 4 millions de boîtes à aiguilles aux pharmacies, permettant un taux de collecte de 83% des DASRI. ^[78]

2.3.2.FONCTIONNEMENT DE DASTRI^{[78][79]}

Les étapes de collecte et traitement des DASRI conventionnels sont les suivantes :

- 1) DASTRI met à disposition à titre gratuit des boîtes à aiguilles dans toutes les pharmacies.
- 2) Lorsque le patient vient chercher son traitement en pharmacie pour au moins une des 37 pathologies concernées par la filière, le pharmacien remet gratuitement une boîte à aiguille au patient. Il existe 2 types de boîtes à aiguilles, la 1L et la 2L.



Figure 41 : Boîtes à aiguilles DASTRI 1L (à gauche) et 2L (à droite)

La “grande boîte” de 2L est donnée aux patients nécessitant de stocker une plus grande quantité de DASRI, notamment les patients à traitement longue durée, ou traités par stylos injecteurs nécessitant une plus grande hauteur de stockage.

La “petite boîte” de 1L est donnée en priorité aux utilisateurs d’autotests (VIH) ou traitement de courte durée.

- 3) Au cours de son traitement, le patient stocke ses DASRI dans la boîte. Lorsqu’elle est pleine ou que son traitement est terminé, le patient enclenche la fermeture définitive de la boîte et l’apporte dans l’un des 20 380 points de collecte en France (officines, déchetteries...). Les boîtes sont collectées par le point de collecte dans des boîtes en cartons prévues à cet effet :



Figure 42 : Boîtes en carton DASTRI

- 4) Les opérateurs DASTRI collectent les contenants pleins qu’ils échangent contre des boîtes à aiguilles vides.
- 5) Les opérateurs DASTRI achemine les contenants pleins vers un site de pré-traitement par broyage et désinfection ou d’incinération. Les boîtes sont détruites avec les DASRI qu’elles contiennent.

En raison des enjeux sanitaires liés aux DASRI conventionnels collectés, ceux-ci ne peuvent être recyclés et sont voués à être éliminés. Après prétraitement (désinfection), les déchets sont incinérés en unité de valorisation énergétique (UVE) pour déchets ménagers ou

enfouis dans des installations de stockage des déchets non dangereux. Les enjeux sanitaires de cette filière lui permettent de déroger à l'objectif de recyclage de la loi AGEC.

Quant aux "e-DASRI" (Déchets d'Activités de Soins à Risque Infectieux avec électronique), correspondant aux pompes patch et capteurs de glucose en continu, ceux-ci sont à récolter selon le même parcours dans des boîtes violettes prévues à cet effet :



Figure 43 : Boîte violette de collecte des e-DASRI

Ces boîtes sont ensuite stockées par les points de collecte dans des boîtes en carton prévues à cet effet :



Figure 44 : Boîtes en carton e-DASRI

Une fois récupérés par les opérateurs DASTRI, les e-DASRI seront regroupés au centre technique de la filière (DASTRI LAB) où ils seront désinfectés puis séparés pour recyclage en 4 fractions selon les matériaux (plastiques, piles, métaux et cartes électroniques). Lancé en 2022, la collecte de e-DASRI a permis de recycler 15 tonnes de e-DASRI et 1,7 million de piles la même année.

2.3.3.INFO-TRI DASTRI

Afin de répondre aux exigences de l'article 17 de la loi AGEC visant à informer le patient et inciter le tri, les pouvoirs publics ont validé la nouvelle Info-Tri DASTRI le 23 février 2022.

Celle-ci inclut obligatoirement le pictogramme Triman, apposé à gauche du cartouche DASTRI.



Figure 45 : Exemple d'un pictogramme pour un produit contenant un DASRI conventionnel

3. LES OBLIGATIONS IMPOSEES AUX INDUSTRIELS PAR LE DECRET D'APPLICATION N°2021-835 DU 29 JUIN 2021

Le décret n°2021-835 du 29 juin 2021 relatif à l'information des consommateurs sur la règle de tri des déchets issus des produits soumis au principe de responsabilité élargie du producteur, aussi appelé "Décret Triman", a été publié le 29 juin 2021 au JORF et applique l'article 17 de la loi AGECE.

Toutefois, le pictogramme Triman n'est pas récent. Ce logo a fait son apparition sur certains produits et emballages depuis janvier 2015. Il indique que le produit ou l'emballage ne doit pas être jeté dans la poubelle des ordures ménagères, mais doit être trié ou rapporté dans un point de collecte (bacs en magasins, déchèteries...) pour être recyclé. Son apposition par les industriels a été progressive mais elle est désormais obligatoire depuis le 1^{er} janvier 2022, ainsi que prévu à l'article 17 de la loi AGECE.

Ainsi, le décret impose d'associer le pictogramme Triman aux consignes de tri pour chaque produit soumis à la REP emballages ménagers. Ce décret s'applique ainsi à tous les emballages à destination des ménages, incluant les médicaments à destination des patients :

« Pour les emballages mentionnés au 1° de l'article L. 541-10-1 [emballages ménagers] ainsi que pour ceux mis à disposition des consommateurs dans le cadre d'une activité de restauration visés au 2° du même article, cette signalétique est apposée sur l'emballage, à l'exclusion des emballages de boissons en verre ».^[80]

Ainsi, les médicaments à destination des professionnels de santé (médicaments de réserve hospitalière) ne sont pas concernés. Par ailleurs, sont également exclues les bouteilles en verre de boissons, ce qui exclue donc les médicaments conditionnés en flacon de verre.

Il est prévu que cette signalétique soit harmonisée et systématiquement associée au Triman, que l'emballage se recycle ou non. En vue de cette harmonisation, et conformément à l'article R. 541-12-18 du Code de l'environnement, les éco-organismes devront élaborer une proposition de signalétique de tri dans un délai de trois mois à compter de la date de son premier agrément. Cette proposition est transmise aux ministres chargés de l'environnement et de la consommation qui pourront donner leur accord sous 2 mois. En cas de désaccord, l'éco-organisme transmet une proposition révisée tenant compte de leurs observations dans le délai d'un mois. Par ailleurs, l'article prévoit que : "Lorsque plusieurs éco-organismes sont agréés pour une même catégorie de produits, ils se coordonnent afin de formuler une proposition conjointe". L'exemple des signalétiques harmonisées d'Adelphe et Cyclamed illustrent cette disposition.

3.1. CALENDRIER D'APPOSITION

Bien que l'entrée en vigueur du décret soit fixée au 1^{er} janvier 2022, la mise en œuvre de ce décret sur les articles de conditionnement démarre à la date de validation de la dernière signalétique par le ministère de l'économie et de la transition écologique. Concernant l'industrie du médicament, la dernière validation est celle de l'Info-Tri DASTRI en date du 23 février 2022. En vertu de l'article R. 541-12-18 du Code de l'environnement, modifié par le décret n°2022-975 du 1er juillet 2022, les industriels disposeront d'un délai d'un an pour l'apposition des signalétiques Adelphe, Cyclamed et DASTRI sur les emballages concernés par ces signalétiques, soit jusqu'au 23 février 2023. Pour les emballages non concernés par la signalétique DASTRI, c'est la date de validation de la signalétique Cyclamed qui conditionne le délai de mise en conformité des emballages, soit jusqu'au 7 février 2023.

Ainsi, tous les emballages des médicaments concernés par le décret Triman devront être mis en conformité avant le 7 ou 23 février 2023. Toutefois, toujours en vertu de l'article R. 541-12-18 du Code de l'environnement, un délai de six mois d'écoulement des stocks est alloué aux emballages fabriqués ou importés avant le 7 ou 23 février 2023 :

*« L'éco-organisme publie cette information sur son site internet et en informe ses adhérents à compter de la date à laquelle celle-ci est acquise. Sous réserve qu'ils décident de l'appliquer avant cette échéance, les producteurs qui ont transféré l'obligation de responsabilité élargie à un éco-organisme appliquent la signalétique et cette information **au plus tard douze mois après la date à laquelle celle-ci est acquise**. Cette information peut également prévoir que les produits fabriqués ou importés avant cette échéance bénéficient d'un **délai d'écoulement des stocks n'excédant pas six mois à compter de celle-ci**. S'agissant des emballages mentionnés à l'article R. 543-43, le **délai d'écoulement des stocks s'applique aux emballages fabriqués ou importés avant qu'ils n'aient été utilisés pour l'emballage des produits** ».*

Il faut donc appliquer ces délais aux emballages non encore utilisés, et non aux produits finis.

Ainsi, l'exploitant de produits finis destinés aux ménages peut continuer à mettre sur le marché ses produits avec un emballage non porteur de l'Info-Tri sans date limite, si ces emballages ont été fabriqués avant la fin de la période de 12 mois susvisée, et cédés à l'exploitant avant la fin du délai d'écoulement de 6 mois.

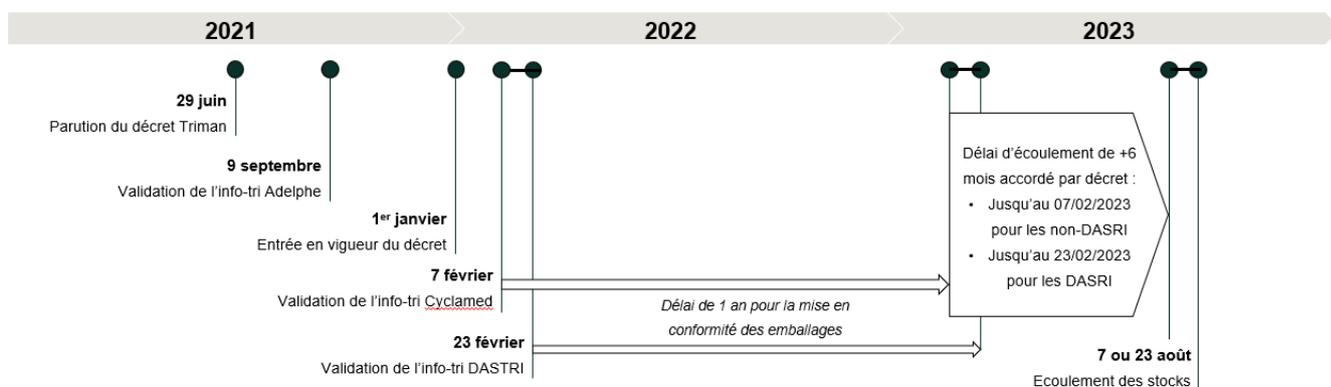


Figure 46 : Calendrier d'apposition du décret Triman

3.1.1. MODALITES D'APPOSITION DE L'INFO-TRI

Concernant les modalités d'apposition, le décret introduit une distinction en termes de déclinaison en fonction de la surface de la face principale de la boîte. En effet, l'article R. 541-12-21 du Code de l'Environnement prévoit les dispositions suivantes :

« Lorsque la surface du plus grand des côtés d'un produit ou de son emballage est inférieure à dix centimètres carrés et qu'aucun autre document n'est fourni avec le produit, la signalétique et l'information peuvent figurer sur un support dématérialisé. Lorsque la surface est comprise entre dix centimètres carrés et vingt centimètres carrés, seule l'information peut figurer sur un support dématérialisé.

S'agissant des produits ou emballages cylindriques ou sphériques, les surfaces de dix et vingt centimètres carrés mentionnées au précédent alinéa sont portées à vingt et quarante centimètres carrés ».

Concernant le médicament, celui-ci est toujours accompagné d'un document joint, la notice. L'Info-Tri ne peut donc pas être dématérialisée et en cas de manque de place, celle-ci devra être rapportée sur la notice. Seuls le logo Triman et l'Info-Tri Adelphe sont obligatoires sur les emballages, l'Info-Tri Cyclamed est optionnelle sur les emballages et à défaut, obligatoire sur la notice. On retient donc les cas suivants :

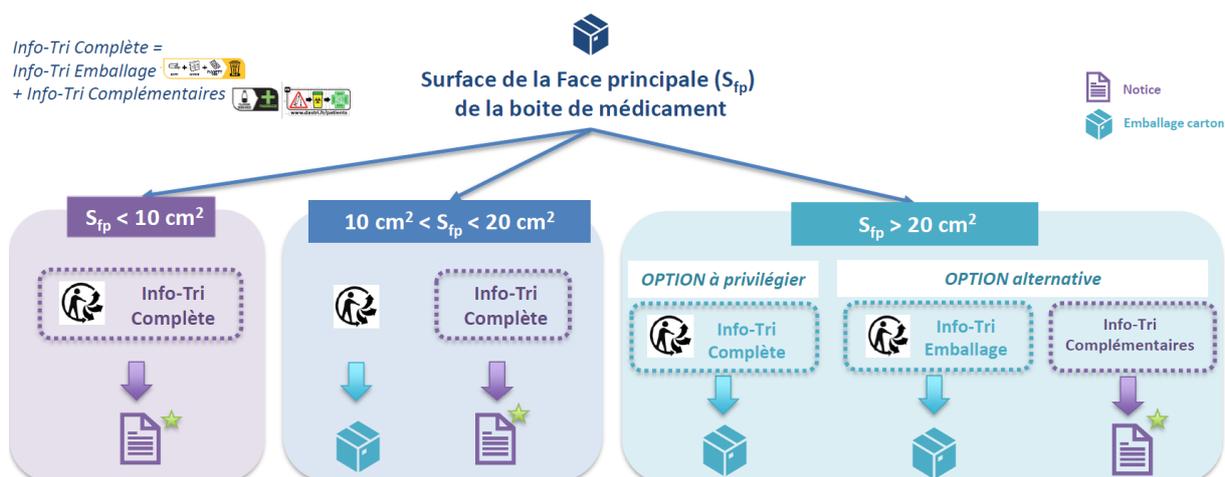


Figure 47 : Modalité d'apposition de l'info-tri en fonction de la surface de la face principale du médicament

Une fois les modalités d'apposition définies par l'industriel en fonction de la surface de la face principale de son médicament, celui-ci devra construire son Info-Tri, à l'aide des signalétiques correspondant au médicament en question. L'industriel devra *a minima* apposer les signalétiques Adelphe et Cyclamed sur l'emballage de ses médicaments concernés et la signalétique DASTRI pour les médicaments relevant de cet éco-organisme.

3.1.2. INFO-TRI ADELPHÉ (CITEO)

L'Info-Tri Adelphe se construit selon 3 étapes :

- 1) Choix des couleurs. Celui-ci devra respecter la charte établie par Adelphe (Citeo) et répondre au code couleur suivant : vert pour les emballages en verre, jaune pour les autres. Les industriels pourront aussi opter pour une Info-Tri noire pour les emballages hors verre et verre.

	Emballages en verre	Emballages hors verre	Emballages hors verre + verre
Couleurs autorisées			

Tableau 4 : Charte des couleurs de l'Info-Tri Adelphe (Figures issues du Guide Citeo de juillet 2022)

2) Composition de l'Info-Tri formant le cartouche final. Cette seconde étape se décline elle-même en 5 sous-étapes :

- a. **Le logo Triman.** Comme déjà évoqué, celui-ci doit impérativement figurer sur tous les conditionnements secondaires qui font l'objet d'une règle de tri ou d'apport, qu'ils soient recyclables ou non. Celui doit être toujours apposé en noir (sauf si illisible) et à gauche des règles de tri. Il doit respecter des tailles minimales : 10 mm en taille minimale standard et pour les plus petits emballages, une taille minimale compacte de 6 mm doit être respectée.
- b. **L'accroche "Le tri + facile".** Elle peut être apposée en amorce des consignes de tri, celle-ci est optionnelle et a pour vocation d'améliorer la visibilité de l'Info-Tri et d'inciter le consommateur à faire un geste de tri.
- c. **Les éléments d'emballage à trier.** A côté de l'accroche, figurent les emballages faisant l'objet de cette consigne de tri : ceux-ci peuvent être représentés soit par un texte seul, soit par un pictogramme de l'élément à tri seul, soit par un texte associé à un pictogramme. Lorsque l'emballage est composé de plusieurs éléments, ceux-ci devront être séparés entre eux par un signe "+". Pour les emballages composés de 3 éléments ou plus, il est admis d'utiliser le terme « éléments d'emballage ».
- d. **La destination du déchet.** Enfin, à droite des éléments à trier, figure la destination de ce déchet, qui peut être représentée par un pictogramme seul ou un pictogramme accompagné d'un texte.
- e. **Consignes supplémentaires.** Il est possible d'apposer sous le cartouche une mention complémentaire optionnelle, demandant au consommateur de séparer les éléments avant de trier ou au contraire de ne pas le faire pour en faciliter le recyclage.

Pour tous les pictogrammes, Adelphe (Citeo) met à disposition une bibliothèque de pictogrammes représentant la plupart des emballages existants (alimentaires et non-alimentaires) mais il est néanmoins possible de créer de nouvelles silhouettes d'emballages si elles ne sont pas déjà prévues.

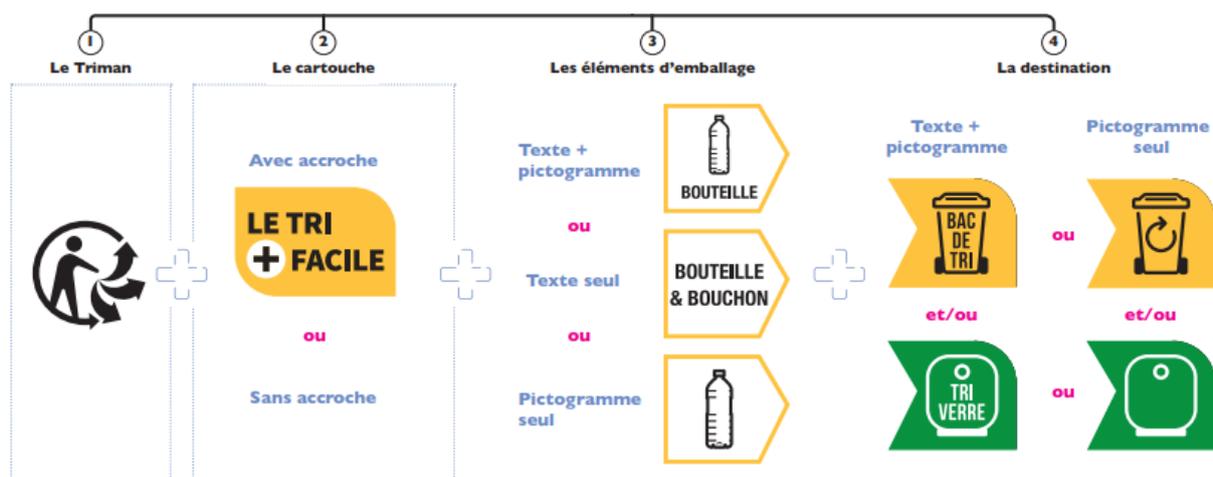


Figure 48 : Schéma récapitulatif issu du Guide de la nouvelle signalétique de tri des emballages ménagers

3) Choix du format. Une fois le cartouche final assemblé, son format peut être adapté selon les contraintes de place sur l'emballage. Deux paramètres peuvent être adaptés : la taille et la disposition.

- a. **La taille du cartouche.** Deux versions sont possibles : standard, à utiliser en priorité si l'espace disponible le permet, et compacte, à utiliser lorsque la place disponible est restreinte. La version standard est à utiliser avec le Triman standard de 10 mm et la hauteur du cartouche mesure 16 mm (19 mm avec la mention optionnelle). La version compacte est à utiliser avec le Triman compact de 6 mm et la hauteur du cartouche mesure 8 mm (10,8 mm avec la mention optionnelle).
- b. **La disposition.** Trois versions sont possibles, en horizontale, verticale ou en bloc. La disposition horizontale est celle communément rencontrée et déjà précédemment illustrée dans cette thèse. La disposition verticale et en bloc reprennent les éléments du cartouche tels que suivent :



Figure 49 : Exemples d'info-tri verticale (gauche) et en bloc (droite), issue du Guide de la nouvelle signalétique de tri des emballages ménagers

Une fois l'ensemble de ces étapes réalisées, l'Info-Tri Adelphe est finalisée. Tel qu'abordé précédemment, Adelphe et Cyclamed ont mis au point une Info-Tri harmonisée, tel que prévu à l'article R. 541-12-18 du Code de l'environnement, imposant la mise en œuvre de signalétiques harmonisées pour les produits relevant de plusieurs éco-organismes. Pour le médicament, nous complétons donc cette Info-Tri Adelphe par la signalétique Cyclamed.

3.1.3.INFO-TRI CYCLAMED

L'Info-Tri pour les MNU vient ainsi compléter l'Info-Tri pour les emballages ménagers selon le même principe qu'Adelphe. Ainsi, les mêmes options sont disponibles :

- **Disposition** : Horizontale, verticale ou à la suite du bloc Adelphe
- **Taille** : Standard ou compacte, l'Info-Tri des MNU doit avoir la même taille que le cartouche Adelphe dont il dépend.
- **Pictogrammes du MNU** : pictogramme seul, texte seul ou pictogramme accompagné de texte

L'apposition du logo sur l'emballage du médicament, la notice ou un document qui accompagne le produit reste au choix du laboratoire, selon les enjeux d'espace disponible et contraintes réglementaires. En cas d'apposition avec une autre signalétique qui dispose du Triman sur le même élément d'emballage, il n'y a pas d'obligation de l'apposer une seconde fois. En revanche, dans le cas où l'Info-Tri Adelphe serait apposée sur l'emballage et l'Info-Tri Cyclamed sur la notice, les deux signalétiques devront disposer d'un pictogramme Triman annonçant qu'il s'agit d'une consigne de tri.

Pour rappel, l'Info-Tri Cyclamed concerne uniquement les emballages non vides contenant encore des MNU et ne sera adressée qu'aux emballages primaires contenant le médicament, les emballages secondaires (et primaires vides) seront pris en charge par Adelphe.

L'Info-Tri Cyclamed est composée de deux cartouches, d'abord la consigne de tri : l'emballage primaire non vide est représenté par pictogramme seul, texte seul ou pictogramme accompagné de texte. Le second cartouche représente la destination de tri, c'est-à-dire une croix représentant le symbole de la pharmacie complété du texte "pharmacie" où le MNU devra être rapporté pour être revalorisé selon les étapes que nous avons abordé en partie précédente.

Pour plus de visibilité, deux choix de couleurs sont proposés par Cyclamed :

- Une version noire et blanche de la signalétique
- Une version noire, blanche et verte de la signalétique



Figure 50 : Exemples d'info-tri Cyclamed

3.1.4.INFO-TRI DASTRI

De la même manière, l'Info-Tri de l'éco-organisme DASTRI à destination des DASRI est harmonisée avec la signalétique Adelphe et Cyclamed et est donc à apposer en complément pour les médicaments :

1. Entrant dans la liste des 37 pathologies fixées par arrêté
2. Dont l'administration ne nécessite pas l'intervention d'un professionnel de santé

3. Produisant un DASRI

Pour les médicaments conditionnés dans une forme pharmaceutique ne permettant pas de désolidariser le piquant ou coupant du médicament (exemple des seringues préremplies serties), l'apposition du pictogramme Cyclamed est non applicable. En effet, même en cas de non-utilisation du médicament, celui-ci est contenu dans un piquant/coupant et donc suivre exclusivement la filière DASTRI. Ces médicaments font l'objet de l'apposition du pictogramme Adelphe pour l'emballage secondaire et notice et DASTRI pour l'élimination du médicament, utilisé ou non. Il faudra alors trier les éléments d'emballage secondaire et notice au bac de tri et placer le médicament, utilisé ou non, dans une boîte jaune DASTRI sécurisée, à rapporter dans un point de collecte DASTRI.



Figure 51 : Exemple BIMZELX seringues pré-remplies serties

En revanche, pour les médicaments conditionnés dans une forme pharmaceutique permettant de désolidariser le piquant ou coupant du médicament (exemple d'un médicament en kit injectable avec d'une part le flacon de l'injectable et de l'autre la seringue), l'apposition des 3 pictogrammes Adelphe, Cyclamed et DASTRI est obligatoire. Il faudra alors trier les éléments d'emballage secondaire et notice au bac de tri, porter le flacon non vide en officine pour qu'il suive la filière Cyclamed et placer la seringue dans une boîte jaune DASTRI sécurisée, à rapporter dans un point de collecte DASTRI.

La signalétique DASTRI répond aux mêmes règles de taille et de disposition. Sa construction est toutefois différente et on distingue deux cas : les DASRI dits "conventionnels" et les "e-DASRI".

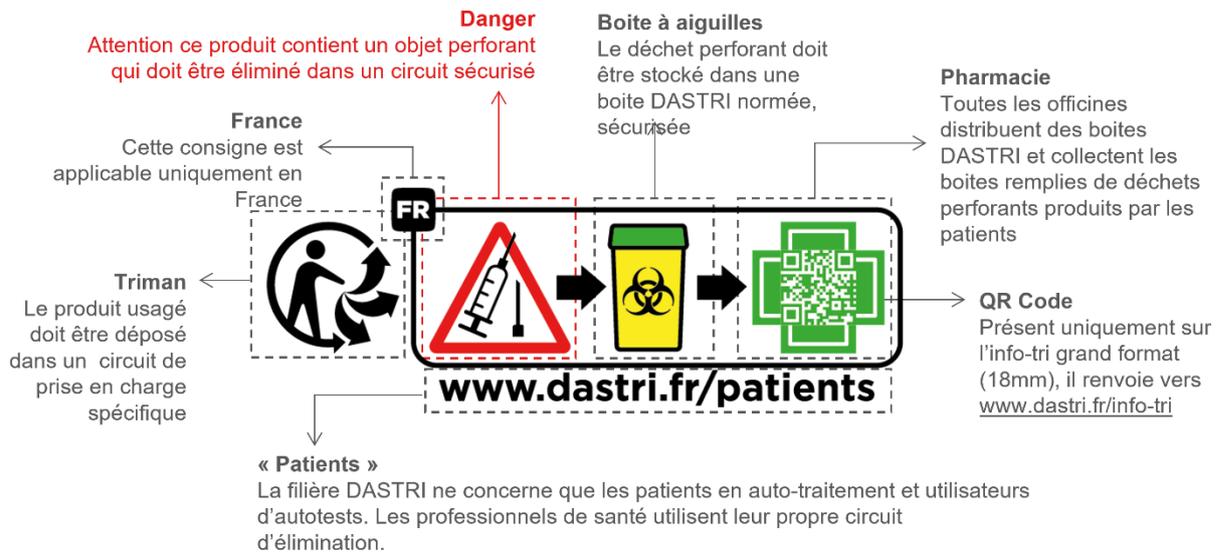


Figure 52 : Exemple de construction d'un pictogramme pour un produit contenant un DASRI conventionnel

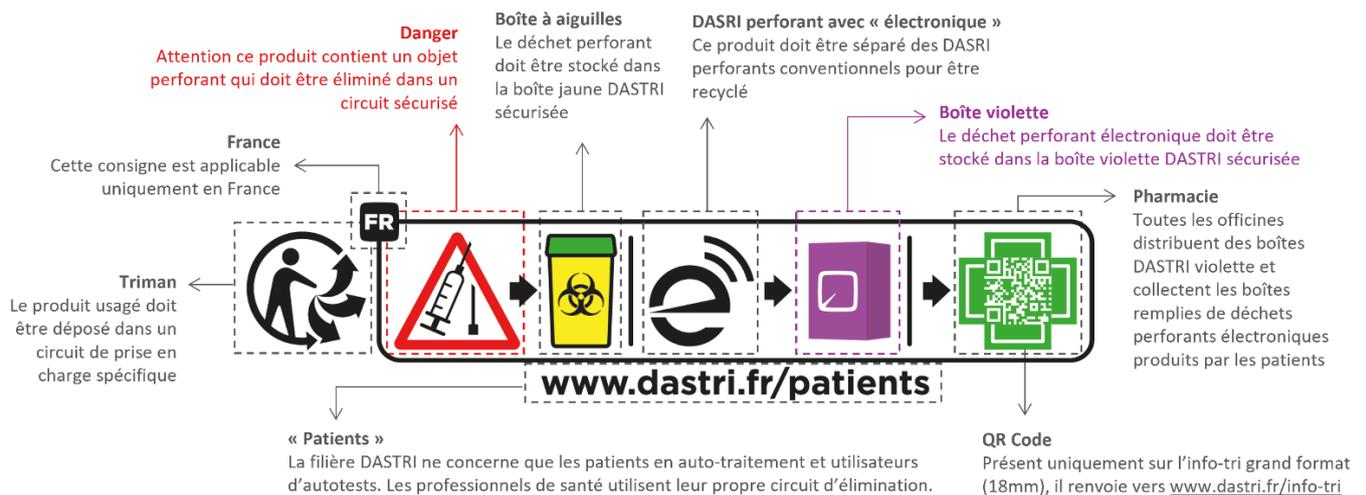


Figure 53 : Exemple de construction d'un pictogramme pour un produit contenant un DASRI conventionnel et un e-DASRI

La taille de l'Info-Tri DASTRI est harmonisée avec celles de Cyclamed et Adelphe et peut également être apposée à l'horizontale ou la verticale. Les options disponibles permettent d'apposer le logo en couleur ou en noir et blanc sur les étuis ou notices.

De la même manière, en cas d'apposition avec une autre signalétique qui dispose du Triman sur le même élément de packaging : pas d'obligation de l'apposer une seconde fois.

3.2. LES DEROGATIONS

Le décret d'application de l'article 17 de la loi AGEC présente des mesures spécifiques concernant les emballages de petite taille, en distinguant deux situations :

- 1) Pour les emballages de moins de 10 cm² (le plus grand côté ou surface totale) sans documentation physique associée, sont dispensés de l'obligation d'afficher la signalétique et les informations sur le produit sur l'emballage, à condition que ces informations soient accessibles sous forme numérique
- 2) Pour les emballages mesurant entre 10 et 20 cm² (le plus grand côté ou surface totale) sans documentation physique associée, doivent porter le logo Triman mais sont exemptés de l'obligation d'afficher les informations sur le produit sur l'emballage, à condition que ces informations soient accessibles sous forme numérique.

Ces dérogations ne sont pas applicables aux médicaments, car ceux-ci sont systématiquement accompagnés d'une documentation associée, la notice.

On notera également les dérogations accordées aux emballages de boissons en verre qui sont exemptés de l'obligation d'apposer une signalétique de tri et les petits emballages cylindriques ou sphériques dont la surface du plus grand des côtés de l'emballage est inférieure à 20cm², pour lesquels une dématérialisation totale est possible. Ces cas ne sont pas applicables à l'industrie du médicament.

3.3. LES SANCTIONS ENCOURUES

L'autorité chargée de la supervision des contrôles est la Direction générale de la consommation, de la concurrence et de la répression des fraudes (DGCCRF). Conformément à l'article L. 541-9-4 du Code de l'environnement, les amendes administratives sont fixées selon les conditions définies dans le chapitre II du titre II du livre V du Code de la consommation. Ainsi, les inspecteurs de la DGCCRF sont habilités à imposer des amendes en cas de non-respect des obligations réglementaires.

Ainsi, selon l'article L. 541-9-4 du Code de l'environnement :

« Tout manquement aux obligations d'information mentionnées aux articles L. 541-9-2 et L. 541-9-3 est passible d'une amende administrative dont le montant ne peut excéder 3 000 € pour une personne physique et 15 000 € pour une personne morale ».

Ces amendes peuvent être infligées en cas de manquement à l'obligation d'affichage du pictogramme Triman et des informations relatives au tri sur les produits. Il convient cependant de noter que les montants des amendes prévus dans le Code de l'environnement représentent des montants maximaux et qu'ils sont à ce jour peu ou pas appliqués.

Suite à l'étude des modalités d'application du décret Triman sur les articles de conditionnement des médicaments, il est impératif de désormais nous pencher sur les défis réglementaires que cette exigence d'étiquetage impose aux industriels du médicament.

PARTIE 3 :

ENJEUX ET PROBLEMATIQUES LIEES A L'APPLICATION DU DECRET TRIMAN POUR L'INDUSTRIE DU MEDICAMENT

Il convient désormais dans cette troisième partie d'explorer les impacts du décret Triman sur l'industrie du médicament en France. Pour ce faire, nous aborderons les enjeux réglementaires de l'ajout de l'Info-Tri sur les emballages des médicaments (1), puis nous décrirons les problématiques de production et risques de ruptures engendrés par ce décret (2). Enfin, nous étudierons le futur de la loi AGECE en France, dans le contexte du projet de règlement européen "Packaging and Packaging Waste Regulation" (3).

1. AJOUT DE L'INFO-TRI SUR LES ARTICLES DE CONDITIONNEMENT DES MEDICAMENTS : UN ENJEU DE PLACE

Dans le cadre de la mise en application du décret Triman, une des premières problématiques pour l'industriel est l'ajout de l'ensemble des cartouches Info-Tri applicables à son portefeuille de médicaments sur ses articles de conditionnement.

Il existe en effet souvent une problématique de manque de place sur les emballages secondaires, dû à l'ensemble des mentions obligatoires y figurant déjà, comme nous l'avons décrit précédemment en partie 1 de cette thèse. On y trouve donc les mentions obligatoires (DCI, forme pharmaceutique, dosage...) ainsi que les pictogrammes obligatoires (pictogramme grossesse, pictogramme automobile...), qui doivent se conformer aux conventions de dispositions et d'écriture définies par les autorités de santé (police minimale d'écriture, disposition des informations sur certaines faces uniquement...). Nous trouvons donc sur le marché français des médicaments dont les articles de conditionnement sont déjà bien souvent chargés d'informations essentielles pour le patient.

Au-delà des enjeux d'espace disponible, nous ajoutons des contraintes réglementaires liées à la procédure d'enregistrement du médicament, telles que nous avons pu le décrire en partie 1 de cette thèse :

- Pour les produits enregistrés par procédure nationale : les AdC sont nationaux et les spécificités nationales peuvent être ajoutées sur l'étui et éventuellement la notice du médicament si l'étui ne peut accueillir l'Info-Tri.
- Pour les produits enregistrés par procédure dites de MRP et DCP : les AdC bien qu'harmonisés entre États membres, sont nationaux. Il est donc possible d'ajouter les spécificités nationales sur l'étui et éventuellement la notice du médicament si l'étui ne peut accueillir l'Info-Tri.
- Pour les produits enregistrés par procédure centralisée : les AdC sont identiques entre États membres concernés et aucune spécificité locale ne peut être incluse sur les notices et étuis, en dehors de la Blue-Box, souvent déjà surchargée.

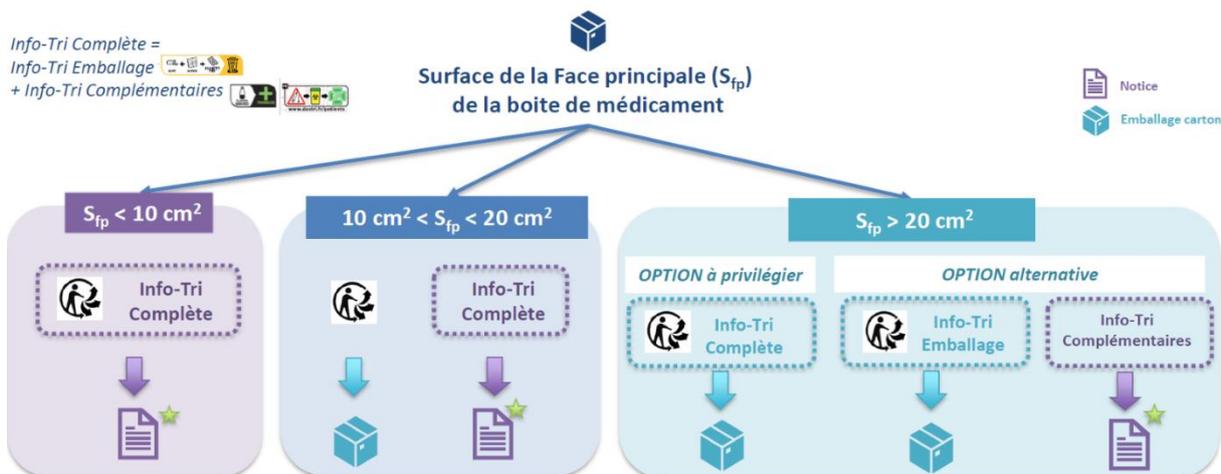


Figure 47 (déjà présentée) : Modalités d'apposition de l'Info-Tri selon la surface de la face principale de la boîte du médicament.

Comme vu en partie 2 de cette thèse, il n'existe pas de dématérialisation possible (ajout d'un QR-Code) pour le médicament car il existe un document joint (la notice). L'Info-Tri sera donc à apposer systématiquement sur les AdC des médicaments concernés. Voici toutefois une synthèse des cas de figure possibles :

Procédure Nationale	Procédure MRP/DCP	Procédure centralisée
<ul style="list-style-type: none"> Pour une $S_{fp} < 10 \text{ cm}^2$: apposition possible de l'Info-Tri complète à la fin de la notice. Pour une S_{fp} comprise entre 10 cm^2 et 20 cm^2 : apposition du Triman sur l'étui et apposition des cartouches Info-Tri complètes à la fin de la notice. Il faudra toutefois inclure de nouveau le Triman sur la notice avant d'y ajouter les cartouches de consignes de tri. Pour une $S_{fp} > 20 \text{ cm}^2$: apposition de préférence de l'Info-Tri complète sur l'étui. A défaut, l'Info-Tri Adelphe sera apposée sur l'étui et les Info-Tri complémentaires en fin de notice. <p><u>Apposition en fin de notice</u> : après les mentions obligatoires indiquant la date de révision de la notice.</p> <p><u>Apposition sur l'étui</u> : sur une autre face que la face principale, idéalement sur les faces latérales si l'espace le permet.</p>		<p>Pour toutes les S_{fp} : apposition uniquement possible dans la Blue-Box, sur l'étui.</p>

Tableau 5 : synthèse des règles d'apposition de l'Info-Tri

Dans cette partie s'attachant à l'ajout de l'Info-Tri sur les AdC des médicaments, nous explorerons les difficultés rencontrées par les industriels et solutions pouvant être mises en place en premier lieu dans le cas de produits enregistrés en NP, MRP/DCP (1.1) puis en second lieu dans le cas de produits enregistrés en CP (1.2).

1.1. AJOUT DES INFO-TRI DANS LE CAS DE PRODUITS ENREGISTRES EN NP, MRP/DCP

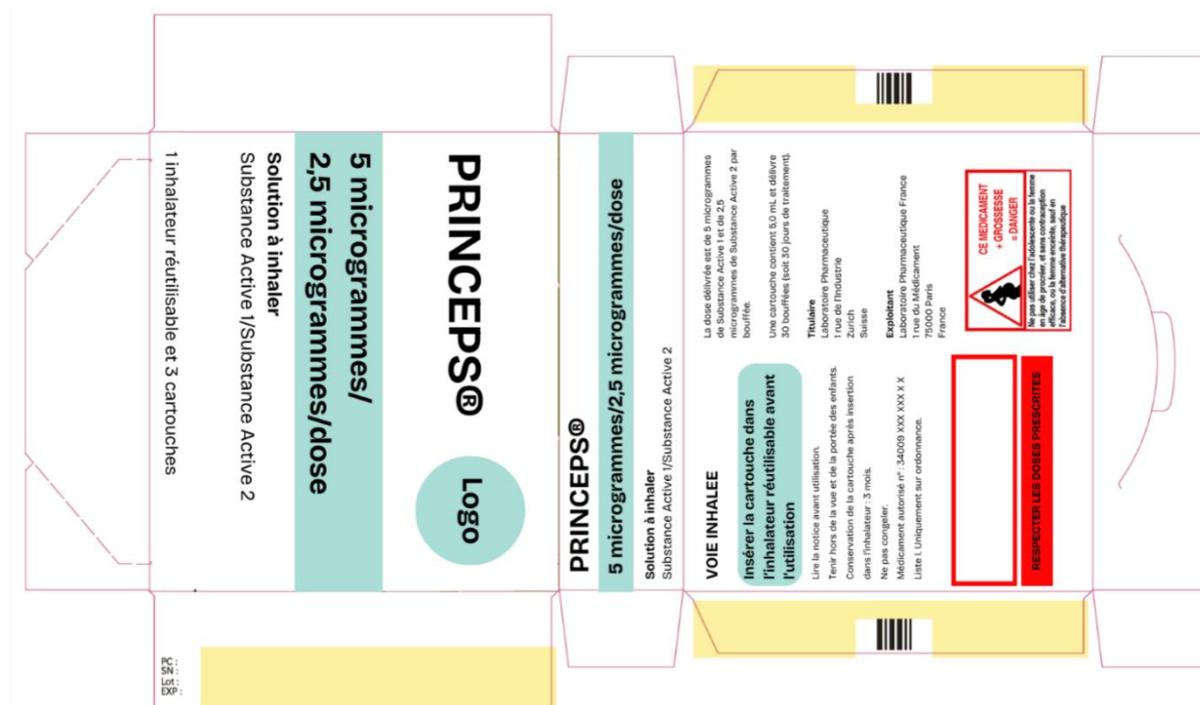
L'ajout de l'Info-Tri pour les produits issus de procédures dites de NP/MRP/DCP est souvent considérée comme étant la moins problématique pour l'industriel. En effet, l'apposition de l'Info-Tri sur les AdC de médicaments issus de telles procédures est autorisée sur les étuis ainsi que sur la notice. Pour ces produits, il est *a minima* obligatoire de faire figurer l'Info-Tri Adelphe sur les étuis, les Info-Tri complémentaires (Cyclamed et DASTRI) pourront être, soit apposées sur l'étui si l'espace le permet, soit sur la notice.

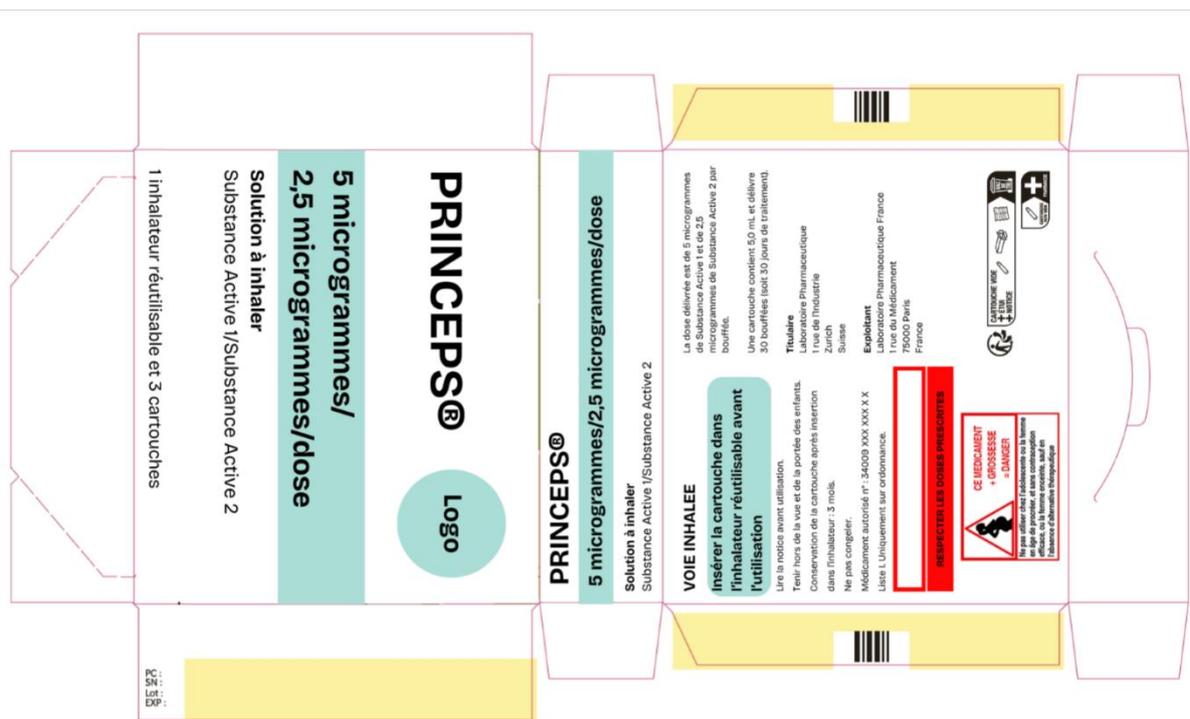
S'il n'existe pas à ce jour de chiffres officiels publiés, une enquête menée par le Leem en 2022 auprès de 13 laboratoires français révèle que les difficultés d'apposition de l'Info-Tri sur les AdC issus de procédures NP/MRP/DCP sont minoritaires. La problématique majeure pour ces AdC est le manque d'espace sur les étuis. On peut recenser 3 voies d'amélioration pouvant être mises en œuvre par ces laboratoires.

1.1.1. REORGANISATION DES MENTIONS FIGURANT SUR L'ETUI

Il est possible pour le laboratoire de réorganiser les mentions présentes sur ses étuis afin de dégager suffisamment d'espace pour y apposer *a minima* l'Info-Tri Adelphe. Il devra cependant s'assurer de suivre les recommandations de disposition édictées par l'ANSM dans son guide "Étiquetage des conditionnements des médicaments sous forme orale solide (hors homéopathie)" tel que nous l'avons vu en partie 1 de cette thèse (tableau 3).

Prenons l'exemple d'une face arrière d'un médicament issu de NP/MRP/DCP, nécessitant la réorganisation des pictogrammes et des mentions obligatoires afin d'y apposer l'Info-Tri.





Figures 54 et 55 : exemple d'un médicament issu de NP/MRP/DCP dont la face arrière a dû être réorganisée pour l'ajout de l'Info-tri

Sur l'exemple présenté ci-dessus, l'encadré rouge de Liste I et les mentions relatives ont été réduits au minimum autorisé. Le pictogramme grossesse a été déplacé en-dessous de l'encadré rouge de Liste I. L'Info-Tri a été insérée à droite, dans l'espace nouvellement créé. On remarque que l'espace est suffisant pour l'insertion de l'Info-Tri Cyclamed sur l'étui. En cas de manque de place, celle-ci aurait pu être introduite à la fin de la notice du produit.

Ce changement ne fait pas l'objet d'une autorisation préalable de l'ANSM.

1.1.2. REDUCTION DE LA TYPOGRAPHIE

Pour les laboratoires utilisant des tailles d'écritures supérieures au minimum autorisé de 7 points, tel que décrit dans les recommandations de l'ANSM^[15] et recommandations de la « *Guideline On The Readability Of The Labelling And Package Leaflet Of Medicinal Products For Human Use* »^[16] vues en partie 1 de cette thèse, il est autorisé de réduire la taille de l'écriture au minimum afin de libérer de l'espace. De la même manière, le laboratoire peut réduire à la taille minimale autorisée les pictogrammes figurant sur ses étuis.

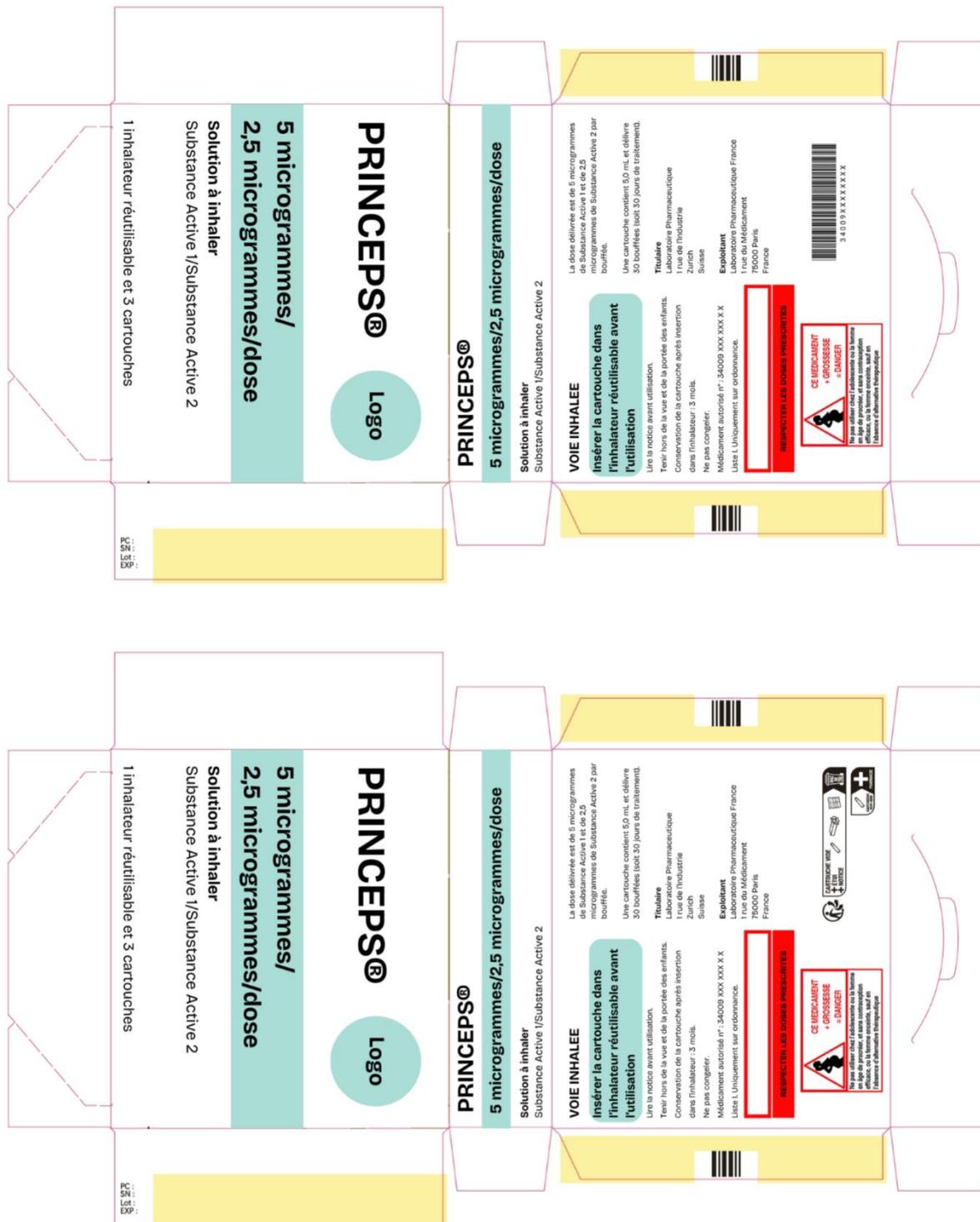
Ce changement ne fait pas l'objet d'une autorisation préalable de l'ANSM.

1.1.3. SUPPRESSION DES MENTIONS NON OBLIGATOIRES

Nous avons pu décrire en partie 1 de cette thèse l'ensemble des mentions obligatoires devant figurer sur les AdC. Outre ces informations, il est autorisé pour les laboratoires d'ajouter des données additionnelles, pour autant que celles-ci visent à renforcer le bon usage du médicament par le patient (pictogramme d'aide à la prise) ou faciliter l'acte de délivrance par

le pharmacien (code barre reprenant le CIP en plus du Datamatrix). D'autres éléments répondant à la charte graphique du laboratoire peuvent être ajoutés, mais ne peuvent diminuer la lisibilité des informations présentes sur l'étui. Ces éléments peuvent être supprimés si nécessaire, sans devoir faire l'objet d'une autorisation préalable de l'ANSM.

Prenons exemple d'un étui pour lequel la suppression d'informations non-obligatoires est essentielle pour l'ajout de l'Info-Tri.



Figures 56 et 57 : Exemple d'un étui pour lequel la suppression d'informations non-obligatoires est essentielle pour l'ajout de l'Info-Tri

Dans cet exemple, le code barre, couramment retrouvé sur les étuis de médicaments, a pu être supprimé car il est rendu obsolète par la mise en place des Datamatrix, qui sera ici imprimé en ligne.

1.2. AJOUT DES INFO-TRI DANS LE CAS DE PRODUITS ENREGISTRÉS EN CP

Contrairement à l'ajout de l'Info-Tri pour les produits issus de NP/MRP/DCP, l'ajout de l'Info-Tri pour les produits issus de procédures centralisées est souvent considéré comme la plus problématique pour l'industriel. En effet, l'apposition de l'Info-Tri sur les AdC de médicaments issus de telles procédures n'est possible que dans la Blue-Box figurant sur l'étui du médicament. Pour ces produits, il faudra donc faire figurer l'Info-Tri Adelphi ainsi que les Info-Tri complémentaires (Cyclamed et DASTRI) dans la Blue-Box. Compte tenu des contraintes réglementaires liées aux AdC issus de CP, l'industriel ne pourra pas apposer les Info-Tri complémentaires à la fin de la notice.

Selon l'enquête menée par le Leem en 2022 auprès de 13 laboratoires français, les difficultés d'apposition de l'Info-Tri sur les AdC issus de CP sont majoritaires : dans environ 90% des cas, lorsqu'un produit présente des difficultés pour l'ajout de l'Info-Tri, celui-ci est enregistré par CP.

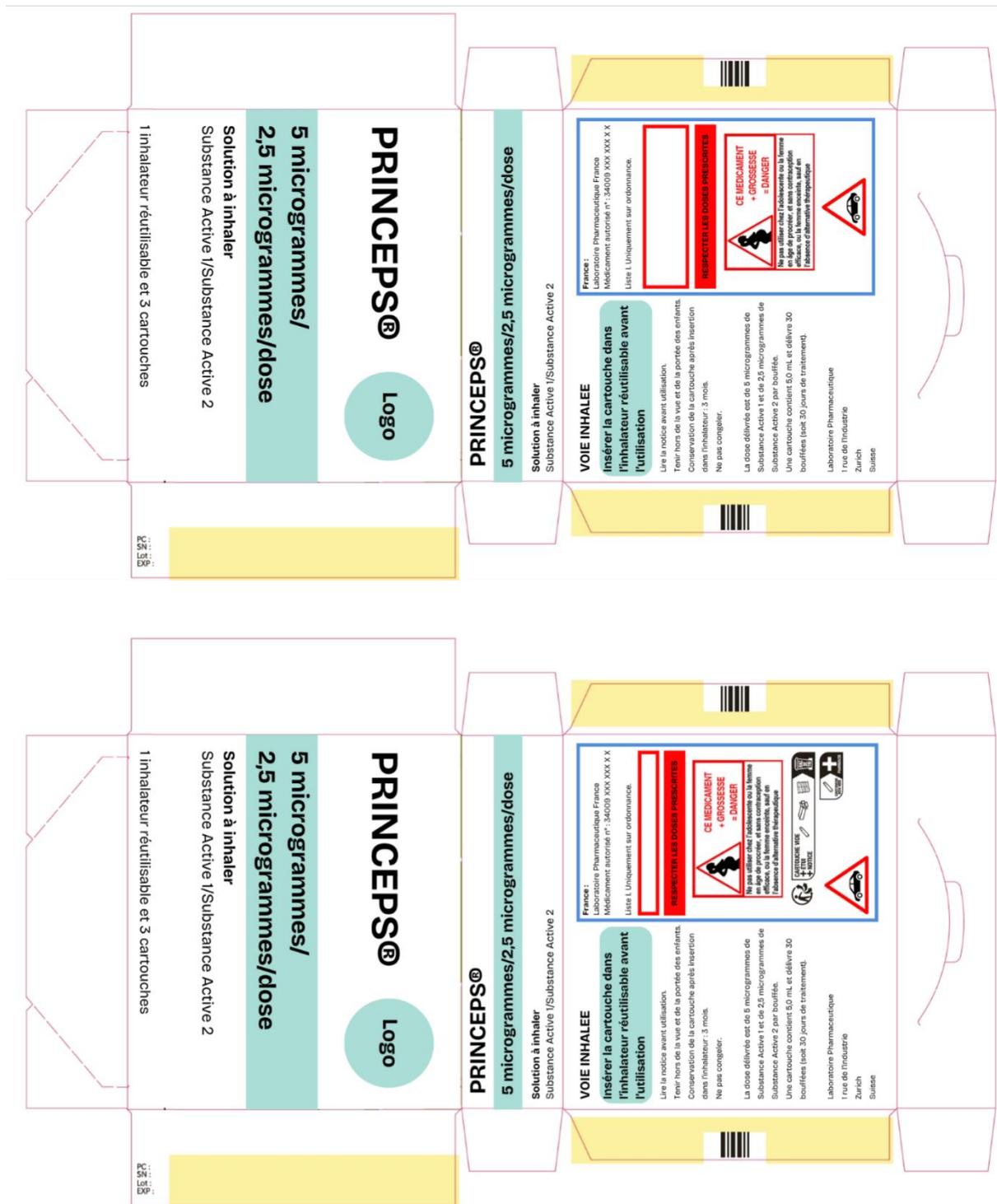
Pour la plupart de ces industriels, la problématique majeure de ces AdC est le manque d'espace dans les Blue-Box. En effet, tel que nous avons pu le décrire en partie 1 de cette thèse, l'ANSM impose de faire figurer *a minima* dans la Blue-Box :

- Le numéro national d'identification administrative (code CIP),
- Les conditions de prescription et de délivrance (CPD) et phrases types associées (substances vénéneuses),
- Les pictogrammes relatifs à la conduite automobile, aux effets tératogènes ou fœtotoxiques du médicament ou à sa phototoxicité.

En fonction du nombre d'informations que l'ANSM impose de faire figurer dans la Blue-Box et de la taille elle-même de la Blue-Box (identique pour tous les pays), celle-ci se trouve déjà souvent surchargée d'informations et il est difficile d'y ajouter une Info-Tri complète volumineuse. On peut recenser 5 voies d'amélioration pouvant être mises en œuvre par les laboratoires dans le cas de Blue-Box déjà complète.

1.2.1. REORGANISATION DES MENTIONS FIGURANT DANS LA BLUE-BOX

De la même manière que pour les AdC issus de procédures NP/MRP/DCP, il est possible pour le laboratoire de réorganiser les mentions présentes sur ses étuis. Il peut ainsi réorganiser entre-elles les mentions présentes dans la Blue-Box. Le laboratoire ne pourra toutefois pas sortir les mentions nationales hors de la Blue-Box. Par ailleurs, il doit s'assurer de suivre les recommandations de disposition édictées par l'ANSM dans son guide vu en partie 1 de cette thèse. Ces changements ne nécessitent pas d'accord préalable des autorités.



Figures 58 et 59 : Exemple de réorganisation de la Blue-Box : réduction de l'encart Liste I et déplacement du pictogramme automobile pour y placer le pictogramme info-Tri

1.2.2. REDUCTION DE LA TYPOGRAPHIE

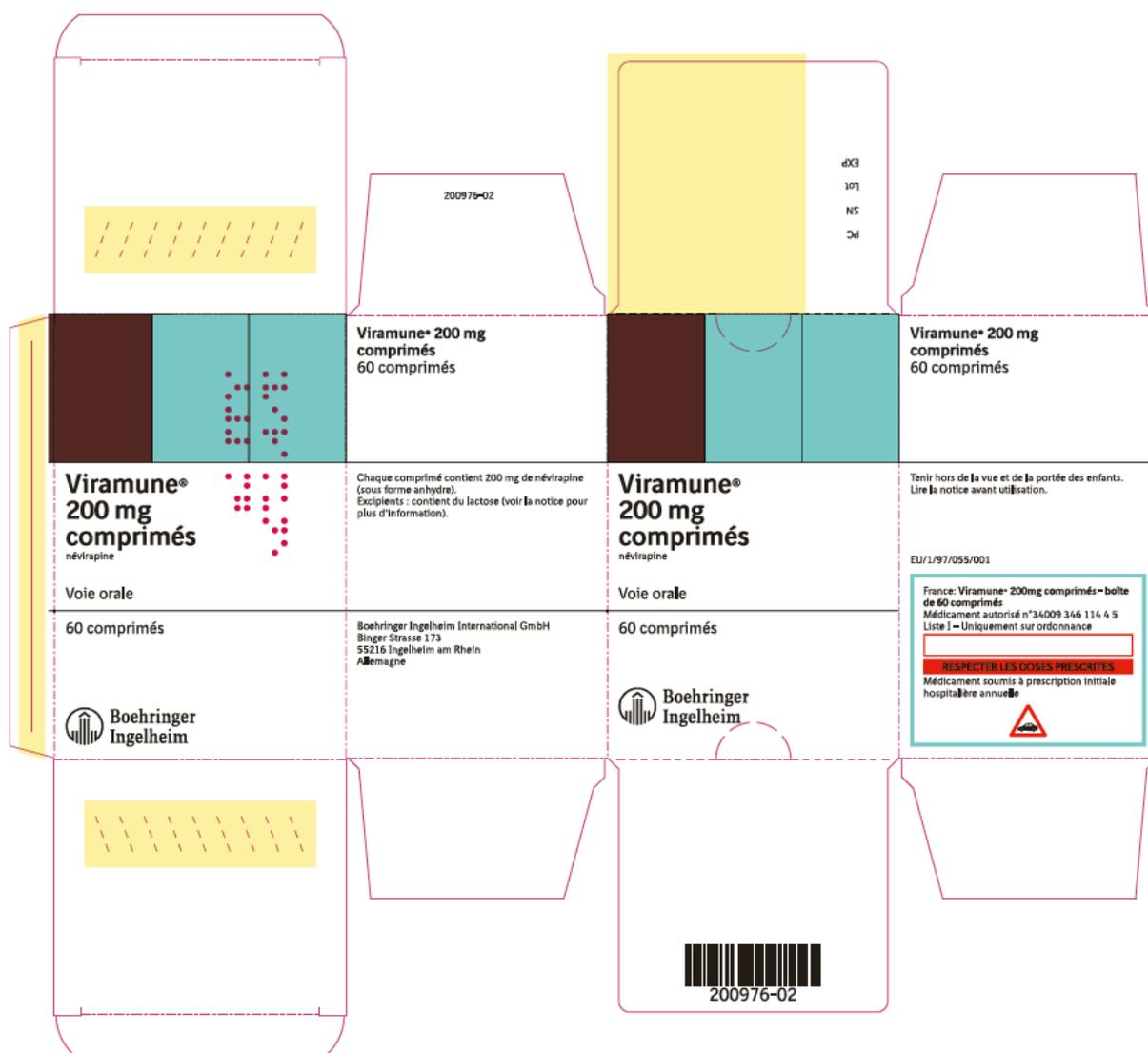
Pour les laboratoires utilisant des tailles d'écriture supérieures au minimum autorisé de 7 points, tel que décrit dans les recommandations de l'ANSM vues en partie 1 de cette thèse, il est autorisé de réduire la taille de l'écriture au minimum afin de libérer de l'espace. De la

même manière, le laboratoire peut réduire à la taille minimale autorisée les pictogrammes figurant sur ses étuis.

Le laboratoire peut en outre réduire la hauteur de l'encadré rouge (Liste I) ou vert (Liste II) sur l'étui ainsi que réduire les logos de marque faisant partie de la charte graphique du laboratoire. Ces changements ne nécessitent pas d'accord au préalable des autorités.

1.2.3.SUPPRESSION DES MENTIONS NON OBLIGATOIRES

Tel que précédemment décrit pour les NP/MRP/DCP, le laboratoire peut se réserver le droit de supprimer de ses étuis les mentions non obligatoires sans autorisation préalable de l'ANSM. Ainsi, une voie d'optimisation pour les laboratoires peut être la suppression des code-barres, désormais rendus obsolètes par les Datamatrix. Cela peut aussi être la suppression de l'adresse de l'exploitant, couramment retrouvée sur les AdC, sans qu'elle soit obligatoire (seule l'adresse du titulaire de l'AMM l'est). Enfin, le LEEM recommande de supprimer les logos de marque faisant partie de la charte graphique de l'entreprise.



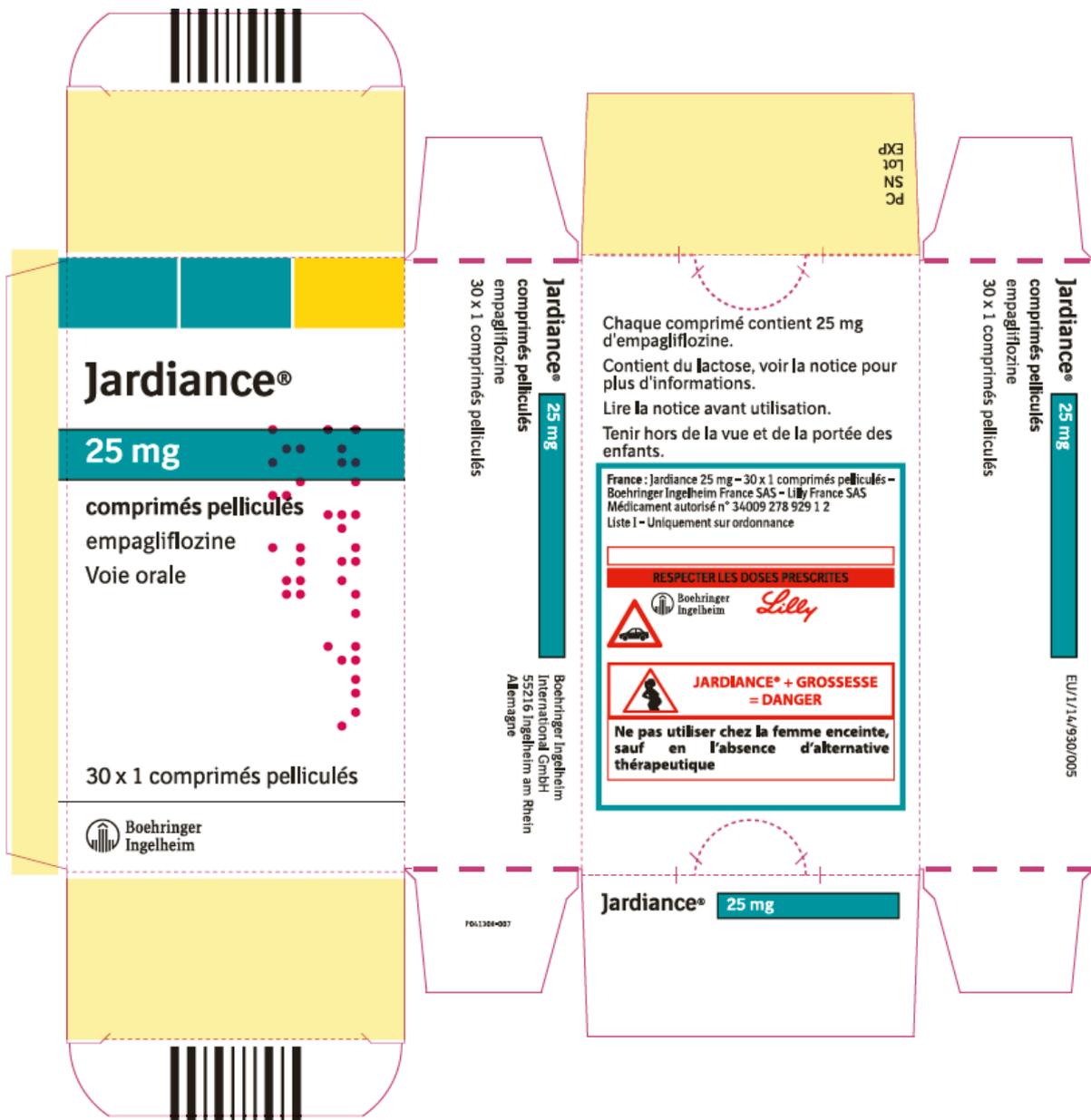


Figures 60 et 61 : Exemples de Viramune 200 mg : suppression des mentions non obligatoires de la Blue-Box et réorganisation générale des informations pour insérer l'Info-Tri

1.2.4. MODIFICATIONS DE LA BLUE-BOX

S'agissant de la Blue-Box, celle-ci possède une taille identique pour l'ensemble des États membres.

Toutefois, il est possible, si une réorganisation des informations contenues dans la Blue-Box est insuffisante, d'agrandir la Blue-Box, en déplaçant si nécessaire des mentions n'appartenant pas à la Blue-Box sur d'autres faces. Cette modification ne fera pas l'objet d'une re-soumission à l'EMA si l'impact est mineur.



Jardiance®

25 mg

comprimés pelliculés
empagliflozine
Voie orale

30 x 1 comprimés pelliculés



Jardiance® 25 mg
comprimés pelliculés
empagliflozine
30 x 1 comprimés pelliculés

Boehringer Ingelheim
International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Allemagne

FDL1304-007

PC
SN
Lot
EXP

Chaque comprimé contient 25 mg d'empagliflozine.
Contient du lactose, voir la notice pour plus d'informations.
Lire la notice avant utilisation.
Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

France : Jardiance 25 mg – 30 x 1 comprimés pelliculés –
Boehringer Ingelheim France SAS – Lilly France SAS
Médicament autorisé n° 34009 278 929 1 2
Liste I – Uniquement sur ordonnance

RESPECTER LES DOSES PRESCRITES

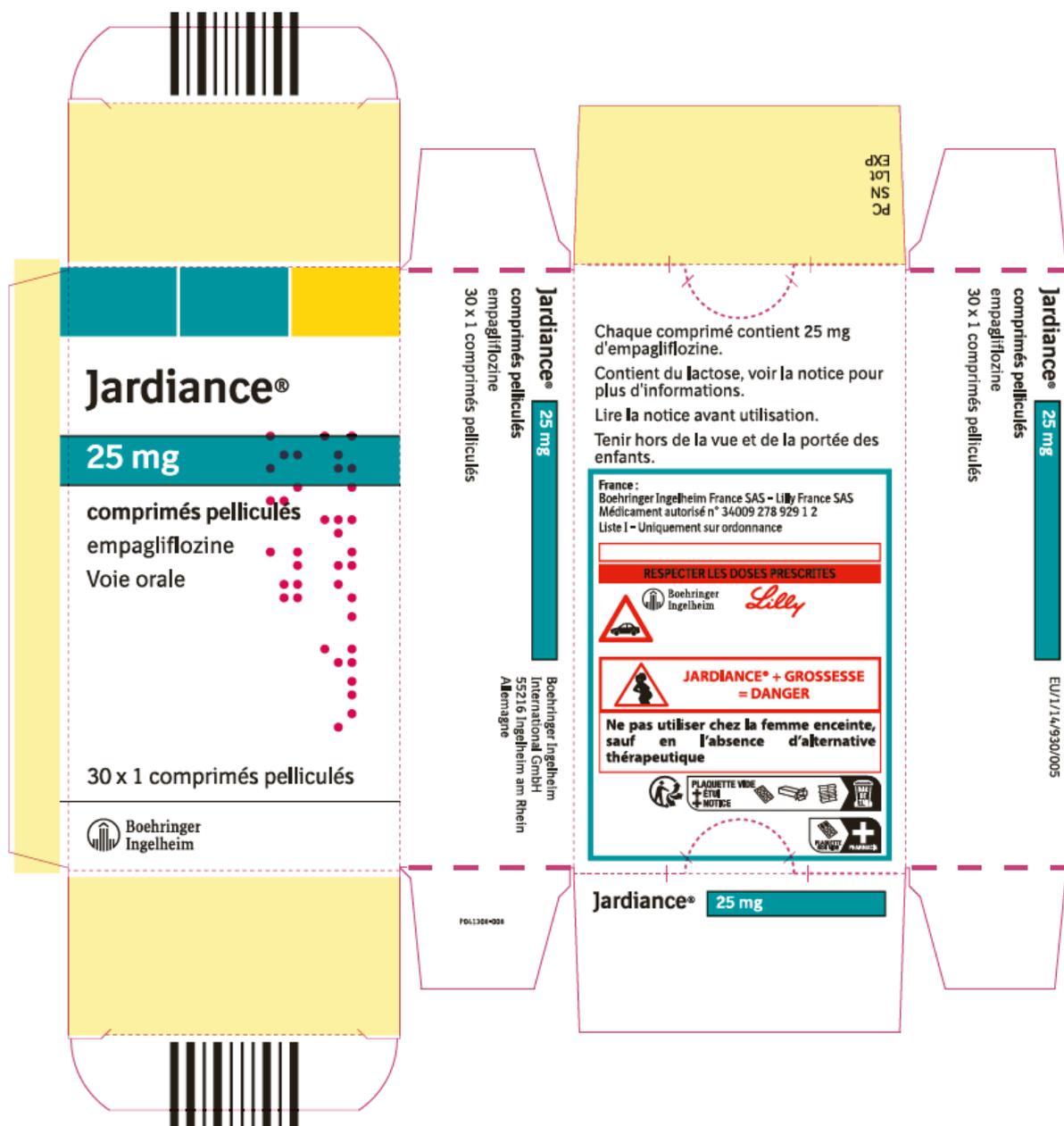


JARDIANCE® + GROSSESSE = DANGER
Ne pas utiliser chez la femme enceinte, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique

Jardiance® 25 mg
comprimés pelliculés
empagliflozine
30 x 1 comprimés pelliculés

EU/1/14/930/005

Jardiance® 25 mg



Figures 62 et 63 : exemple de Jardiance 25 mg, suppression de mentions non obligatoires et agrandissement de la Blue-Box.

1.2.5.SOLUTIONS DE DERNIER RECOURS NECESSITANT UNE AUTORISATION DE L'EMA

Parmi les laboratoires interrogés par le LEEM, pour 40% du portefeuille total, les solutions que nous venons de décrire sont insuffisantes, à savoir :

- Déplacement de certaines mentions sur des faces moins chargées, ce qui peut nécessiter une re-soumission réglementaire pour les produits en procédure centralisée
- Optimisation des mentions et suppression d'éventuelles redondances ce qui nécessiterait une variation auprès de l'EMA pour les produits en procédure centralisée
- Réduction de la taille de la police quand elle n'est pas déjà au minimum réglementaire

- Déplacement de logos ou réduction de la taille des logos déjà présents sur les boîtes
- Retrait du code barre en ne laissant que le code Datamatrix
- Concernant le contenu des Blue-Box des produits en procédure centralisée, quand cela est possible :
 - Agrandissement de la Blue-Box
 - Suppression de l'adresse du représentant local
 - Réduction de la hauteur de l'encadré rouge/vert (médicament sur ordonnance – Listes I/II)

Ainsi, pour ces laboratoires interrogés, pour un nombre conséquent de produits, des difficultés persistent. En effet, pour les produits en procédure centralisée, l'ensemble des informations nationales doit être intégré dans la Blue-Box dont la taille est souvent ajustée à la taille de l'emballage. Tel que nous avons pu le décrire en partie 1 de cette thèse, son contenu est défini dans la *Notice to Applicants - Guideline on the Packaging information of medicinal products for human use authorised by the union - April 2021 (Rev 14.6)*. Cette guideline est révisée par chaque État membre quand un nouveau requis doit être ajouté à la Blue-Box. En France, depuis l'obligation d'apposer des pictogrammes grossesse et conduite automobile (spécificités françaises), l'espace libre dans les Blue-Box de certains produits est limité voire inexistant.

Ainsi, les entreprises du médicament se retrouvent dans l'incapacité d'appliquer le décret dans les cas de figures suivants :

- Une Blue-Box déjà pleine avec une dimension déjà amenée à son maximum, ne pouvant intégrer de nouveaux pictogrammes/logos ;
- Une notice non modifiable ne laissant d'autres possibilités qu'un renvoi de l'ensemble des mentions vers la Blue-Box, conduisant aux difficultés mentionnées au cas précédent.

Lorsqu'aucune des solutions présentées ci-dessus ne permet l'insertion de l'Info-Tri dans la Blue-Box du produit, le laboratoire peut considérer plusieurs mesures exceptionnelles :

- **Ajout d'une seconde Blue-Box sur la même face, en déplaçant éventuellement des mentions communes sur d'autres faces.** En effet, l'ANSM a communiqué sa position à plusieurs laboratoires à ce sujet. Dans le cas où il n'y aurait pas suffisamment de place pour inclure l'Info-Tri dans une Blue-Box unique, l'ANSM n'émet pas d'opposition à la mise en place d'une 2ème Blue-Box pour la France, tout en veillant à la bonne lisibilité des mentions essentielles pour le bon usage sur les conditionnements secondaires des médicaments.
- **Ajout d'une seconde Blue-Box sur une autre face.**



Figure 64 : Exemple d'Azopt® 10 mg/mL, collyre en suspension

Bien qu'exceptionnellement accordé, l'exemple d'Azopt® nous montre qu'il est possible d'obtenir l'accord des autorités pour l'ajout d'une seconde Blue-Box sur une autre face. Ici, il s'agit d'un étui de petite taille renfermant un collyre, et pour lequel la Blue-Box est déjà pleine car elle contient les informations relatives à la Liste I du médicament et les pictogrammes de sécurité du patient. Ne disposant pas d'informations pouvant être supprimées et l'écriture étant déjà à son minimum autorisé, il n'aurait pas été possible d'ajouter l'Info-Tri autrement que par l'ajout d'une seconde Blue-Box.

- **Déplacements d'informations en dehors de la Blue-Box** : Si nous admettons qu'il n'est pas possible d'ajouter une seconde Blue-Box ni sur la même face, ni sur une autre face de l'étui du produit, et qu'aucune mesure décrite dans cette partie n'est suffisante, des discussions avec l'EMA et l'ANSM peuvent être envisagées afin de déplacer des informations nationales en dehors de la Blue-Box. Toutefois, les maquettes d'un tel changement seront à soumettre à l'EMA pour approbation et auront potentiellement un impact sur l'ensemble des AdC européens car le design de l'étui doit être identique dans tous les États membres.
- **Agrandissement de l'étui** : Si aucune des solutions présentées ci-dessus ne permet l'ajout de l'Info-Tri sur l'étui du produit, l'agrandissement de l'étui du produit est la dernière solution possible. En fonction des contraintes de production du produit, il n'est pas systématiquement possible d'appliquer cette solution. De même, les maquettes de ce changement seront à soumettre à l'EMA pour approbation et auront un impact sur l'ensemble des AdC européens. Par ailleurs, il est à noter que cette solution va à l'encontre de l'esprit de la loi AGECE car elle engendre une surconsommation de matières premières pour l'agrandissement de l'étui et ajoute des charges supplémentaires lors du recyclage.

Ces solutions de dernier recours doivent au préalable être autorisées par les autorités de santé (EMA et ANSM). L'industriel devra prendre en considération le temps d'évaluation nécessaire.

Les recommandations de l'ANSM de janvier 2018 "*Etiquetage des conditionnements des médicaments sous forme orale solide (hors homéopathie)*" recommandent de limiter les pictogrammes sur les étuis et notices de médicaments à ceux réellement indispensables et prévoient de pouvoir apposer la signalétique Info-Tri Médicament sur une des faces latérales, sous réserve d'un espace libre suffisant.

Les conditionnements doivent permettre une bonne lisibilité des informations nécessaires à la sécurité des patients et l'apposition de l'Info-Tri pourrait l'altérer significativement. L'inclusion d'informations supplémentaires peut surcharger l'étui, réduisant la lisibilité des informations de sécurité. Le pictogramme de femme enceinte, alertant les patients sur les risques potentiels pendant la grossesse, peut devenir moins visible. De même, les informations sur la conservation du médicament et son administration peuvent être négligés en raison de la densité accrue d'informations sur l'étui. Au-delà du respect du cadre réglementaire des AdC et obligations imposées par la loi AGECE, il est impératif pour les industriels de prendre en compte les implications potentielles sur la sécurité des patients lors des modifications effectuées sur les étuis pour l'apposition de l'Info-Tri.

Après avoir exploré les défis de l'apposition de l'Info-Tri Triman sur les AdC de médicaments, il est nécessaire de se pencher sur une autre conséquence directe du décret Triman. En effet, ce dernier, malgré ses intentions louables en matière de recyclage, peut malheureusement engendrer des risques de pénuries de médicaments, une problématique que nous allons maintenant examiner.

2. AJOUT DE L'INFO-TRI : PROBLEMATIQUES DE RUPTURES ET D'ÉCOULEMENT DES STOCKS

Dans le cadre de la mise en application du décret Triman, les problématiques rencontrées par les industriels sont également liées au délai d'application du décret et les risques de ruptures rencontrés.

En effet, le 29 juin 2021, date de publication du décret n°2021-835 d'application de la loi AGECE, les délais fixés sont les suivants :

Un calendrier fixé par décret

Décret publié au Journal Officiel le 29 juin 2021



Figure 65 : calendrier d'application du décret Triman au 29 juin 2021

En décembre 2021, seuls les logo Triman et l'Info-Tri de la filière des emballages ménagers Adelphe ont été validés et communiqués, les rendant obligatoires sur les emballages, et devant être mis en œuvre avant le 9 septembre 2022.

Ainsi, conformément au décret susmentionné, tout lot produit devra :

- Obligatoirement intégrer le logo Triman et l'Info-Tri emballage (Adelphe) s'il a été libéré après le 9 septembre 2022, sous peine de sanctions.
- Être écoulé avant le 9 mars 2023, s'il a été libéré avant le 9 septembre 2022 et qu'il ne dispose pas de la signalétique Triman complétée de l'Info-Tri du produit.

Au 16 décembre 2021, les marquages complémentaires Cyclamed et DASTRI ne sont pas validés. La majorité des entreprises interrogées par le LEEM souhaitent attendre leur mise à disposition pour ne lancer qu'un seul cycle de production avec une Info-Tri complète. Les raisons de ce choix sont le plus souvent les larges portefeuilles de produits dont disposent les entreprises ou les produits ayant des dates de péremption longues avec des faibles rotations de production et de stock.

Par ailleurs, l'applicabilité de ce décret doit se faire dans le respect du décret n° 2021-349 du 30 mars 2021 relatif au stock de sécurité destiné au marché national en vigueur depuis le 1^{er} septembre 2021. Ce décret impose d'avoir un stock de deux mois de couverture minimum pour les Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur (MITM). La plupart des produits pour lesquels des difficultés de mise en application du décret sur les règles de tri des déchets ont été identifiées sont des MITM. Parmi les laboratoires interrogés, la quasi-totalité des produits pour lesquels le décret est applicable sont des produits enregistrés par procédure centralisée (de 57% à 100% avec une majorité de laboratoires ayant répondu 100%) et des MITM (85 à 100%).

Fin 2021, les entreprises du médicament, représentées par le LEEM, sonnent l'alarme auprès de la Direction générale de la prévention des risques (DGPR), des éco-organismes et de l'ANSM car à cette date, il reste moins de 10 mois pour mettre à disposition des lots conformes à la réglementation alors que l'ensemble des informations (Info-Tri Cyclamed et DASTRI) ne sont pas disponibles. De plus, à compter du 9 mars 2023, tous les stocks « producteurs » (y compris ceux chez les dépositaires) avec l'ancienne signalétique ou sans signalétique ne pourront plus être écoulés.

Deux problématiques sont alors identifiées par les industriels :

- La destruction de lots de médicaments qui ne disposeraient pas encore de l'Info-Tri dans les stocks producteurs, ce qui va à l'encontre de l'esprit de la loi AGECE.
- Des situations de tensions d'approvisionnement voire de ruptures selon la catégorie du produit sur certaines spécialités pouvant avoir un impact de Santé Publique.

Pour faire face à ces défis, les industriels du médicament rentrent en discussion fin 2021 avec les autorités (DGPR/ANSM) afin de :

1) **Ajuster les délais imposés par décret :**

- a) Permettre aux entreprises de faire les mises à jour de leurs emballages en une seule fois (Info-Tri complète) en alignant les dates d'implémentation de l'ensemble des Info-Tris sur la date de validation de la dernière signalétique s'appliquant au médicament.
- b) Etendre le délai de mise en œuvre de 1 an à 2 ans à partir de la dernière date de validation :
 - i) en effet, un délai d'un an pour la mise en œuvre n'est pas adapté aux contraintes des industries pharmaceutiques où les cycles de production peuvent s'échelonner sur une année. Ce délai est nécessaire afin de ne pas fragiliser les flux d'approvisionnements et de ne pas risquer d'augmenter les situations à risques de rupture, notamment sur les MITM.
 - ii) certains produits ont des rotations de production très faibles : il peut arriver qu'il n'y ait qu'une seule production par an pour ces produits.

2) **Faire des produits MITM un cas particulier sujet à exemption du décret.**

3) **Permettre un écoulement des stocks « producteurs » sans la nouvelle signalétique jusqu'à épuisement des stocks :** notamment pour les produits qui ne pourraient pas être réemballés ou réétiquetés (produits sérialisés, sécurité d'emploi du médicament...) pour éviter le gaspillage, les risques de ruptures et les impacts potentiels de santé publique.

De ces discussions, plusieurs solutions ont pu être mises en œuvre pour répondre aux exigences spécifiques de l'industrie du médicament :

1) **Ajuster les délais imposés par décret :**

- a) Mises à jour des emballages en une seule fois à réception de l'Info-Tri complète : cette demande a été accordée par la DGPR qui comprend les défis imposés à l'industrie du médicament. Le nouveau calendrier est publié par le ministère de la transition écologique au début 2022 et prend en compte la date du 7 février 2022, date de validation de l'Info-Tri Cyclamed comme date de validation du marquage et début de la période de 12 mois de mise en conformité. Pour les médicaments intégrant des dispositifs médicaux perforants ou coupants, le ministère retient la date du 23 février 2022, date de validation de l'Info-Tri DASTRI comme date de validation du marquage et de début de la période de 12 mois de mise en conformité.
- b) Etendre le délai de mise en œuvre de 1 an à 2 ans à partir de la date de validation du dernier marquage : cette demande a été refusée par la DGPR. En obtenant la mise à jour des emballages en une fois, l'industrie du médicament aura toutefois

bénéficié de 5 mois de délai supplémentaire de mise en place en attendant la validation des Info-Tri Cyclamed et DASTRI, repoussant le délai de mise en conformité de septembre 2023 à février 2024.

- 2) **Faire des produits MITM un cas particulier sujet à exemption du décret** : aucune exemption du décret n'est prévue pour les médicaments considérés comme MITM. Toutefois, aux six mois d'écoulement de stocks producteurs prévus par la loi, 4 mois supplémentaires d'écoulement des stocks sont accordés pour les MITM en raison de l'obligation prévue par l'article L. 5121-29 du code de la santé publique de détenir un stock de sécurité de médicaments destiné au marché national.
- 3) **Permettre un écoulement des stocks « producteurs » sans la nouvelle signalétique jusqu'à épuisement des stocks** : aucun écoulement jusqu'à épuisement des stocks n'est accordé aux médicaments, l'octroi d'un délai supplémentaire de 4 mois aux MITM étant considéré comme suffisant. Toutefois, du côté des industriels, le délai de 4 mois, limité aux MITMs, est insatisfaisant et la possibilité de détruire des lots de médicaments sur la base d'une signalétique de tri absente n'est pas acceptable. Aucune discussion supplémentaire avec les autorités n'a permis l'obtention d'un accord pour écoulement jusqu'à épuisement des stocks.

En conséquence des discussions menées par les industriels du médicament représentés par le LEEM auprès des autorités, le calendrier d'application du décret Triman est ainsi revu :

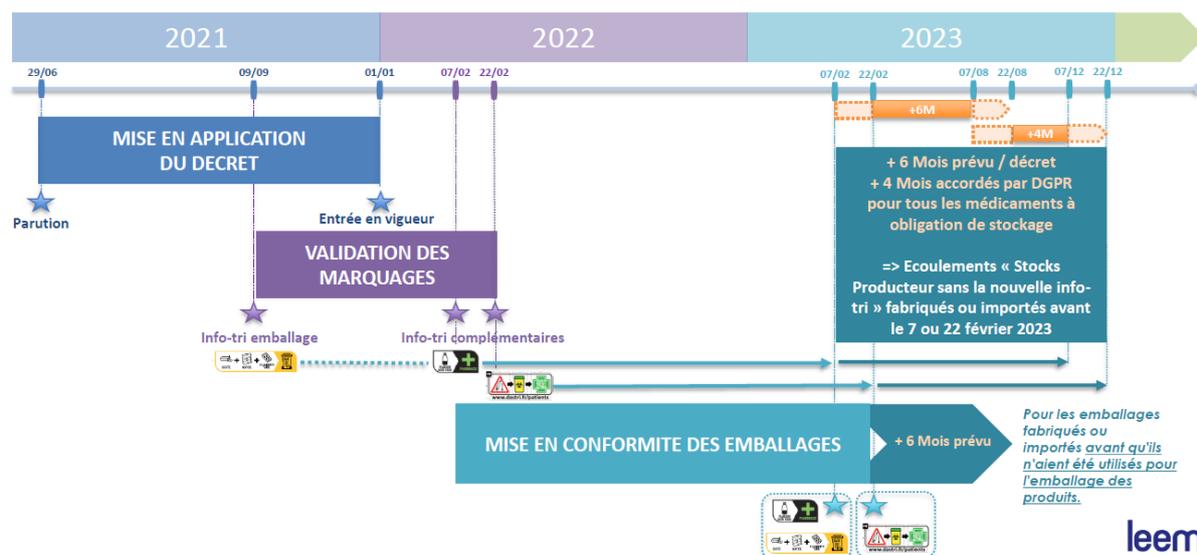


Figure 66 : Calendrier de mise en place du décret Triman au 15 septembre 2022

Les discussions menées par le LEEM ont été cruciales pour les industriels du médicament car il n'aurait pas été possible pour eux de mettre leurs AdC en conformité dans les délais initialement prévus par le décret Triman. La prise en compte des problématiques particulières du secteur pharmaceutique par les autorités a été essentielle pour adapter ce décret non produit-spécifique aux défis de l'industrie pharmaceutique.

A ce jour, nous ne disposons pas de chiffres permettant de déterminer le nombre d'unités de médicaments ayant dû être détruites pour cause de non-conformité dans les délais prévus par le décret. Nous ne pouvons donc pas estimer si des ruptures de médicaments sur le marché français sont liées à cette problématique. Toutefois, à travers les quelques retours

d'expérience de différents laboratoires, il apparaît que les compromis et délais supplémentaires accordés par les autorités ont été généralement suffisants pour leur portefeuille et n'ont pas entraîné de tensions d'approvisionnements ou de ruptures.

On remarque cependant la nette augmentation des signalements de risques de ruptures et de ruptures de stocks en 2022 et 2023^[82] :

Evolution des signalements de risques de ruptures et ruptures de stocks	2018	2019	2020	2021	2022	2023
	871	1 504	2 446	2 160	3 761	4 925

Tableau 6 : Evolution des signalements de risques de ruptures et ruptures de stocks de 2018 à 2023

On enregistre en 2023 4 925 signalements de ruptures de stock ou de risques de ruptures. C'est 30,9 % de plus que les 3 761 signalements enregistrés pour l'année 2022 et 128 % de hausse par rapport aux 2 160 signalements reçus en 2021. Notons toutefois qu'un signalement peut être fait plusieurs fois pour la même spécialité. Ces signalements se traduisent en 2023 par environ 3 000 spécialités qui sont en tension d'approvisionnement ou en rupture. On compte au total 14 000 spécialités qui sont commercialisées en France, soit un peu plus de 20% des spécialités en France qui ont des difficultés d'approvisionnement.

Aucun lien direct avec la mise en place du décret Triman n'a été fait. Toutefois, Thierry Hulot, président du LEEM, rapporte que plusieurs facteurs sont en prendre en compte pour expliquer cette hausse de pénuries de médicaments^[83], notamment :

- 1) **La hausse des coûts de production des médicaments** qui incitent les industriels à délocaliser la production en Asie, chez des sous-traitants. La multiplication de cette chaîne de sous-traitants implique que lorsqu'un problème survient en amont de cette chaîne, l'information met du temps à parvenir au fabricant de la spécialité, temps précieux pendant lequel aucun médicament n'est produit.

En effet, à ce jour, on estime que les médicaments produits en France ne représentent pas plus d'un tiers de la consommation de la population française. Avant 1990, cette part représentait 50% des médicaments consommés en France. Ainsi, de la place de 1er producteur européen, la France est désormais 5ème. A l'heure actuelle, la plupart des principes actifs produits en Asie concernent les produits matures ou génériques, essentiels au système de santé. De plus, la production est concentrée autour de quelques fournisseurs asiatiques dont les laboratoires du monde entier dépendent, ce qui rend la substitution difficile en cas de problèmes sur la ligne de production et de rupture.

Par ailleurs, la stratégie de production du médicament, en flux tendu, est particulièrement vulnérable aux arrêts de production. La production en flux tendu vise à réduire les stocks et les coûts de stockage. Les matériaux et les produits sont fabriqués et livrés au moment où ils sont nécessaires dans le processus de production, permettant d'éliminer les coûts associés à la détention de stocks inutilisés. Cependant, cette méthode peut être vulnérable aux interruptions de la chaîne d'approvisionnement, car il n'y a généralement pas de stocks de secours en cas de retard ou de problème avec un fournisseur.^[84]

2) **L'ensemble des exigences et normes de qualité auxquelles l'industriel doit se conformer.** Dans le cas où un contrôle qualité met avant une ou plusieurs non-conformités à un endroit de la chaîne, c'est la production qui s'arrête.

En effet, le rapport de la commission d'enquête visant à réduire les pénuries de médicaments essentiels, mise en place par le Premier Ministre Edouard Philippe en 2020, a traité les données déclaratives issues des fiches de signalement de l'ANSM, rédigées par les laboratoires exploitants lorsqu'ils constatent un dysfonctionnement dans leur chaîne de fabrication, sur la période 2015 à 2018. Il ressort de ces données que "10% à 15% des signalements sont associés à des demandes de mise à jour réglementaires".^[85]

Bien qu'en 2018 le Décret Triman ne fut pas encore en place, le Sénat, dans son "Rapport fait au nom de la commission d'enquête sur la pénurie de médicaments et les choix de l'industrie pharmaceutique française" du 4 juillet 2023, reprend ce chiffre pour mettre en avant les difficultés des industriels à faire face à l'accroissement des exigences des autorités.^[86] En conséquence de cette augmentation, nous faisons face à un risque d'invalidation augmenté de certains lots, et donc de chute imprévue des quantités disponibles sur le marché. Dans ce rapport, **le Sénat cite le Décret Triman comme exemple de normes participant à cet environnement réglementaire en évolution rapide.** Il cite par ailleurs l'Association des moyens laboratoires et industries de santé (AMLIS), dont les propos ont été recueillis lors de l'audition de représentants des laboratoires et entreprises pharmaceutiques organisée dans le cadre de la commission d'enquête^[87]. L'AMLIS a pu estimer que "les exigences de sérialisation à la boîte et les règles relatives aux pictogrammes d'information (comme le logo Triman), représentent environ **20 centimes de surcoût par boîte** : tout cela a été absorbé par les fabricants. [...] Le coût a été totalement neutre pour la sécurité sociale."

L'AMLIS cite également le contexte d'inflation qui aggrave la situation et fait augmenter les coûts de production. Or, en France, le prix des médicaments est fixé et il est impossible pour les industriels de répercuter l'augmentation du coût de production du médicament sur le prix de celui-ci. Ces coûts doivent obligatoirement être absorbés par le fabricant. Ils citent par ailleurs l'exemple du bicarbonate de sodium : le flacon stérile en verre de 500 millilitres coûte 1,40 euros à l'achat. Or, sa fabrication coûte 1,74 euros à l'industriel, qui doit donc le produire à perte. **Dans cette situation, l'ajout d'exigences supplémentaires comme telles que le Décret Triman entraîne des répercussions directes sur l'industriel et sa capacité à produire le médicament.**

Dans les situations où le fabricant n'est pas à perte mais où sa marge est déjà réduite, l'ajout de 20 centimes supplémentaires de coûts à absorber peut significativement altérer la bonne production du médicament. En effet, dans ces cas, l'industriel n'a plus la capacité d'investir pour améliorer sa chaîne de production, la capacité de production n'augmente pas et il arrive parfois à un stade où il n'est plus en mesure de fabriquer. Ces exemples touchent notamment les **produits matures**, qui ne bénéficient pas de prix élevés en regard des produits innovants pour lesquels les industriels peuvent tirer des prix plus avantageux. Le manque de rentabilité de ces produits matures contribue à la stratégie commerciale des laboratoires d'optimisation et de rationalisation de leur portefeuille, tournée vers les médicaments innovants au détriment des produits matures qui ne bénéficient plus ou moins d'investissements. On estime qu'environ 70% des déclarations de rupture concernant des médicaments dont l'AMM date d'il y a plus de 10 ans. Le Sénat évoque plusieurs solutions

pour enrayer ce problème, notamment une revalorisation du prix des médicaments matures essentiels.

Ces conclusions ramènent aux points 1 et 2 mentionnés par Thierry Hulot ci-dessus : d'une part, la hausse des coûts de production amène à une délocalisation de la chaîne de fabrication et à la multiplication des sous-traitants, qui fragilisent et complexifient la prise en charge des problèmes de fabrication et alimentent ainsi le risque de pénuries. D'autre part, l'augmentation des exigences réglementaires augmente le nombre de lots ne pouvant être produits ou libérés.

Les problématiques de multiplication des sous-traitants, de cadre réglementaire et qualité stricts et de prix du médicament jugé trop bas ne sont pas les seuls facteurs de pénuries. Le Sénat et l'ANSM mettent également en cause un phénomène de population vieillissante qui requiert de plus en plus de soins, couplé à un accès à la santé et à la protection sociale qui s'améliore. On constate une augmentation de la demande de 4 à 6% par an, soit plus rapidement que nous ne pouvons construire d'usines de production : *“la construction d'un nouveau site de fabrication de médicaments est très longue : établir une usine de forme sèche prend entre trois et cinq ans et de sept à dix ans pour une usine de vaccins. Au-delà de l'installation physique, les chaînes d'approvisionnement doivent se constituer et faire l'objet des agréments réglementaires idoines, par l'ANSM notamment, mais aussi ailleurs dans le monde. Une simple extension peut nécessiter environ deux ans.”*^[84]. Selon l'ANSM, qui se base sur les signalements de ruptures ou de tensions d'approvisionnement de MITM, **32,37 % des pénuries seraient liées à une augmentation de la demande**^[86].

Néanmoins, et en l'absence de données permettant d'établir un lien direct entre le Décret Triman et un risque augmenté de pénuries de médicaments sur l'année 2023, nous pouvons penser que cette exigence supplémentaire imposée par le décret est un facteur contributif aux pénuries. Si nous ne pouvons établir que Triman a engendré directement des ruptures de médicaments pour les laboratoires français, il aura tout de même participé pour certains laboratoires à une fragilisation de la chaîne de production due à une augmentation des coûts de production. Par ailleurs, il n'existe pas de données chiffrées prenant en compte le nombre d'unités de médicaments ayant dû être détruites à partir de décembre 2023 pour non-conformité de leur emballage (absence d'info-Tri sur les étuis). Ces destructions de lots seraient également à prendre en compte pour établir précisément l'impact du décret Triman sur les risques de ruptures et ruptures de médicaments en France. Il aurait été souhaitable pour ces lots, notamment dans le cas de MITM, d'obtenir l'autorisation des autorités de pouvoir les écouler jusqu'à épuisement des stocks. Le refus des autorités d'écouler ces unités de médicaments sur la base qu'elles ne présentent pas la signalétique de tri à jour est contradictoire avec l'ensemble des mesures prises par le gouvernement pour lutter contre les pénuries. On note qu'un des points majeurs de la LFSS 2024 est la lutte contre les pénuries de médicaments avec notamment :

- La préparation à titre exceptionnel et temporaire par les officines de préparations hospitalières et officinales spéciales *“pour faire face à la rupture de stock d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur ou à l'arrêt de sa commercialisation ou pour faire face à une menace ou à une crise sanitaire grave”* (article 71)
- La délivrance à l'unité de médicaments et possibilité de limiter certaines prescriptions en cas de rupture d'approvisionnement (article 72)
- L'obligation de reprise par un autre laboratoire de la production d'un MITM en cas d'arrêt de production ou de commercialisation (article 77)

Ces mesures s'inscrivent directement dans la feuille de route ministérielle 2024-2027 de lutte contre les pénuries de médicaments^[88]. Il est donc surprenant qu'en lumière de ces mesures actuelles et du contexte d'augmentation des pénuries de médicaments, aucune dérogation ne fut accordée à l'industrie pharmaceutique pour l'écoulement des stocks des médicaments ne disposant pas de l'Info-Tri.

La mise en place du pictogramme Triman sur les emballages des médicaments en France a rencontré plusieurs défis, notamment en raison des spécificités réglementaires et logistiques de l'industrie pharmaceutique. Par ailleurs, deux autres pays européens, l'Italie et l'Allemagne ont pris des mesures similaires au décret français, mais incluant chacun leurs propres spécificités, ce qui complexifie la tâche des industriels au niveau européen. Bien que l'Allemagne et l'Italie proposent des mesures similaires, seule la France a fait l'objet, le 15 février 2023 d'une mise en demeure par la CE au sujet des nouvelles exigences du Décret Triman pour entrave à la libre circulation des marchandises en Europe. En effet, la CE reproche à la France trois points^[89] :

1) **L'entrave au principe de libre circulation des marchandises :**

*“Actuellement, la fourniture de consignes de tri des déchets aux consommateurs n'est pas régie par des règles harmonisées au niveau de l'UE. Les législations nationales adoptées dans ce domaine ne peuvent pas créer de charge inutile pour les échanges commerciaux sur le marché intérieur. Dans ce contexte, **imposer des exigences nationales spécifiques en matière d'étiquetage risque de porter atteinte au principe de libre circulation des marchandises** et peut avoir des effets contreproductifs sur l'environnement.”*

2) **La possibilité d'une plus grande production de déchets :**

*“Une telle mesure peut également engendrer des besoins accrus en matériaux pour l'étiquetage additionnel et une **plus grande production de déchets en raison de la taille plus grande que nécessaire des emballages**. Il semble que les autorités françaises n'ont pas procédé à une analyse suffisante de la proportionnalité de leur choix réglementaire, étant donné que d'autres options appropriées, moins restrictives pour les échanges commerciaux entre les États membres, sont disponibles”*

3) **Le manquement aux obligations de notification prévues par la Directive relative à la transparence du marché unique :** la loi AGECE et son décret d'application Triman n'ont pas été notifiés à la Commission à l'état de projet, avant adoption.

Face aux diverses initiatives nationales et les difficultés pour les industriels de s'y conformer dans un contexte de libre circulation des marchandises, le Parlement Européen propose en 2022 un projet de règlement “Packaging and Packaging Waste Regulation”, qui a pour but de remplacer et d'harmoniser les pratiques locales.

3. PACKAGING AND PACKAGING WASTE REGULATION : QUELS IMPACTS SUR L'INDUSTRIE DU MEDICAMENT ET QUEL FUTUR POUR LA LOI AGECE ?

Afin de comprendre au mieux les impacts du règlement « Packaging and Packaging Waste Regulation » sur l'industrie du médicament et son articulation avec la loi AGECE et le décret Triman, nous décrivons en premier lieu le contexte du Packaging and Packaging Waste Regulation (3.1) puis nous aborderons les objectifs du règlement (3.2), enfin nous analyserons les articulations possibles du règlement avec la loi AGECE et les impacts sur le décret Triman (3.3).

3.1. CONTEXTE DU PACKAGING AND PACKAGING WASTE REGULATION

Le 30 novembre 2022, le Parlement Européen a publié une proposition de règlement concernant les emballages et déchets d'emballages, appelé Packaging and Packaging Waste Regulation (PPWR). Le PPWR est une initiative majeure de l'Union Européenne visant à réduire l'impact environnemental des emballages et à promouvoir une économie circulaire. Ce règlement s'inscrit dans le cadre du Green Deal européen, une stratégie globale pour rendre l'Europe climatiquement neutre d'ici 2050.

Le PPWR abroge l'actuelle Directive 94/62/CE du 20 décembre 1994 relative aux emballages et aux déchets d'emballages. Il vise à assurer une harmonisation stricte et directement applicable à tous les États membres de l'UE. En avril 2024, le Conseil et le Parlement européen sont parvenus à un accord provisoire sur la proposition de règlement. L'accord provisoire doit désormais être soumis pour approbation, aux représentants des États membres au sein du Conseil et à la commission de l'environnement du Parlement. S'il est approuvé, l'accord devra ensuite être formellement adopté par les deux institutions, avant de pouvoir être publié au Journal officiel de l'UE et entrer en vigueur. Le règlement s'appliquera 18 mois après la date de son entrée en vigueur, soit potentiellement d'ici fin 2025. Des actes d'exécution seront adoptés par la Commission pour préciser certaines mesures.^[90]

3.2. OBJECTIFS DU PPWR : LESQUELS SONT APPLICABLES AU MEDICAMENT ?

Les objectifs du PPWR se découpent en plusieurs catégories, d'après le texte encore non finalisé du 24 avril 2024^[91], c'est-à-dire la prévention des déchets (3.2.1), augmenter la recyclabilité des emballages (3.2.2), augmenter le contenu recyclé (3.2.3), améliorer la réutilisation des emballages (3.3.4), « compostabilité » des emballages (3.3.5), la responsabilité du producteur (3.3.6) et enfin l'information du consommateur (3.3.7).

3.2.1.LA PREVENTION DES DECHETS

Les ambitions du PPWR sont de fixer des objectifs chiffrés pour la réduction des déchets d'emballages des États membres. Ainsi l'article 43 fixe plusieurs échéances : réduction des déchets d'emballage de 5% d'ici à 2030 puis de 10% d'ici à 2035 et enfin de 15% d'ici à 2040, par rapport aux déchets d'emballages produits en 2018.

Le poids et le volume des emballages devront être réduits au minimum nécessaire, tel qu'énoncé par l'article 10 : *« le fabricant ou l'importateur veille à ce que les emballages mis sur le marché soient conçus de telle sorte que leur poids et leur volume sont réduits au minimum*

nécessaire pour assurer leur fonctionnalité, compte tenu de leur forme et du matériau dont ils sont composés.”.

L'article 24 incite les fabricants à la suppression des espaces vides, incluant les espaces remplis par des matériaux de remplissage, de manière à ce que le taux d'espace vide ne dépasse pas 50%, en tenant compte du maintien de la sécurité et de la fonctionnalité de l'emballage. Le PPWR entend ainsi interdire les emballages visant à laisser penser les consommateurs qu'ils obtiennent plus de quantité de produit que ce qu'ils reçoivent réellement, c'est-à-dire par exemple les éléments de packaging créant des double-fonds ou doubles parois.

Le PPWR met en œuvre de vastes interdictions sur les emballages à usage unique à partir du 1er janvier 2030 (Art. 25 et Annexe V du PPWR), en particulier sur les emballages en plastique :

- Premièrement, le PPWR interdit les emballages en plastique à usage unique utilisés dans les points de vente pour regrouper des marchandises et conçus comme des emballages de commodité pour permettre ou encourager les consommateurs à acheter plus d'un produit, par exemple, les films rétractables autour des bouteilles. Les emballages groupés nécessaires pour faciliter la manipulation ne sont pas couverts par l'interdiction.
- Deuxièmement, le PPWR interdit les emballages en plastique à usage unique pour moins de 1,5 kg de fruits et légumes frais préemballés, par exemple, des filets, des sacs, des plateaux, des contenants.
- Troisièmement, le PPWR interdit les emballages en plastique à usage unique pour les aliments et les boissons remplis et consommés dans les restaurants, les cafés et autres ainsi que les emballages en plastique à usage unique contenant des portions individuelles de condiments, de conserves, etc.
- Quatrièmement, le PPWR prévoit une interdiction des emballages à usage unique des produits cosmétiques, d'hygiène et de toilette destinés à être utilisés dans le secteur de l'hébergement (par exemple, les bouteilles de shampoing individuelles dans les hôtels).
- Cinquièmement, le PPWR interdit les sacs de transport en plastique très légers (épaisseur inférieure à 15 microns), sauf si nécessaires pour des raisons d'hygiène ou fournis comme emballage primaire pour les aliments en vrac lorsqu'ils servent à prévenir le gaspillage alimentaire. Cette interdiction est complétée par l'article 34 du PPWR fixant des seuils en termes de consommation de sacs de transport en plastique légers par personne et par an au sein des États membres de l'UE.

Concernant le médicament, son emballage est déjà souvent optimisé pour ne prendre que l'espace nécessaire à la bonne identification, protection et conservation du médicament. On attend donc peu de répercussions de ces mesures sur l'industrie du médicament.

3.2.2.AUGMENTER LA RECYCLABILITE DES EMBALLAGES

L'article 6 du PPWR prévoit au plus tard pour le 1er janvier 2030 que “Tous les emballages mis sur le marché doivent être recyclables.”. Le règlement établit des critères de conception pour le recyclage qu'il évalue en termes de niveaux de performance (A, B et C) en matière de recyclabilité, tels que décrits dans le tableau 3 de l'annexe II du règlement. La classe 1 correspond ainsi à une recyclabilité ≥ 90 %, la classe B correspond à une recyclabilité

≥ 80 % et la classe C à une recyclabilité ≥ 70 %. Tout produit n'appartenant à aucune des classes A, B ou C et ayant un taux de recyclabilité inférieur à 70 % sera considéré comme "techniquement non recyclable" et ne pourra pas être mis sur le marché d'ici au 1er janvier 2030.

Le tableau 4 de l'annexe II du PPWR décrit les paramètres pris en compte pour définir les critères de recyclabilité aboutissant aux classes de performances A, B ou C. Ces critères prennent en compte, de manière non exhaustive :

- La séparabilité des composants de l'emballage ou la facilité de démontage de ces composants,
- La présence d'additifs, d'encres, de revêtements, d'étiquettes, de colles pouvant contaminer les matières premières obtenues,
- Les résidus de produit dans l'emballage pouvant avoir une incidence sur la recyclabilité, l'emballage doit être facilement "vidable".

Toutefois, conformément aux paragraphes 11. a) et d) du même article, ces obligations ne s'appliquent pas :

- Au conditionnement primaire du médicament "*au sens de l'article 1er, point 23), de la directive 2001/83/CE et de l'article 4, point 25), du règlement (UE) 2019/6*"
- Au conditionnement secondaire du médicament lorsqu'il est "***nécessaire pour satisfaire à des exigences spécifiques visant à préserver la qualité du médicament***"

Le point concernant le packaging secondaire du médicament appellera toutefois les industriels à devoir justifier que leur étui contribue à préserver la qualité de leur médicament. La réponse pourra probablement être trouvée dans les études de stabilité du produit fini réalisées en vue de l'AMM. La guideline de l'EMA "*Note for guidance on stability testing: stability testing of new drug substances and products (CPMP/ICH/2736/99)*" d'août 2003 et actuellement en vigueur indique^[92] :

"2.2.4. Container Closure System

Stability testing should be conducted on the dosage form packaged in the container closure system proposed for marketing (including, as appropriate, any secondary packaging and container label). Any available studies carried out on the drug product outside its immediate container or in other packaging materials can form a useful part of the stress testing of the dosage form or can be considered as supporting information, respectively."

La même guideline définit "Container closure system" comme étant :

"The sum of packaging components that together contain and protect the dosage form. This includes primary packaging components and secondary packaging components, if the latter are intended to provide additional protection to the drug product. A packaging system is equivalent to a container closure system."

Il reviendra donc à l'industriel, en fonction du rationnel établi lors de la réalisation des études de stabilité de son produit fini, de déterminer si son packaging secondaire participe à la préservation de la qualité du médicament. Il apparaît donc à priori, selon la lecture faite de cet article, que le médicament ne pourrait pas systématiquement déroger à ces dispositions. Ces questions nécessiteraient un alignement entre industriels du médicament afin d'avoir une lecture commune de ces dispositions. A l'heure actuelle, le LEEM, dans son "webinaire

réemploi” du 29 mars 2024 en collaboration avec Adelphe^[93], avait indiqué que cette mesure ne s’appliquerait pas aux industriels du médicament, sans toutefois préciser le rationnel de cette dérogation.

3.2.3.AUGMENTER LE CONTENU RECYCLE

L’article 7 du PPWR introduit l’obligation pour les emballages en plastique mis sur le marché de présenter un pourcentage minimal de contenu recyclé issu de déchets plastiques revalorisés. Les taux minimaux applicables au 1er janvier 2030 sont :

- 30 % pour les emballages de produits sensibles au contact, à l’exception des bouteilles pour boissons à usage unique, dont le composant principal est le polyéthylène téréphtalate (PET)
- 10 % pour les emballages de produits sensibles au contact fabriqués à partir de matériaux plastiques autres que le PET, à l’exception des bouteilles pour boissons en plastique à usage unique
- 30 % pour les bouteilles pour boissons en plastique à usage unique
- 35 % pour les emballages en plastique autres que ceux visés aux points a), b) et c).

Ces taux minimaux seront ensuite augmentés dès le 1er janvier 2040, respectivement 50 %, 25 %, 65 % et 65 % pour les catégories listées ci-dessus.

Une modulation des contributions financières versées par les industriels pour se conformer aux obligations de REP (article 45) peut être accordée en fonction du pourcentage de contenu recyclé utilisé dans l’emballage.

Toutefois, tel que décrit au paragraphe 4. d) et h) du même article, ces obligations de contenu recyclé ne s’appliquent pas :

- *“aux emballages extérieurs au sens de l’article 1er, point 24), de la directive 2001/83/CE et de l’article 4, point 26), du règlement (UE) 2019/6, lorsque ces emballages sont nécessaires pour satisfaire à des exigences spécifiques visant à préserver la qualité du médicament” ;*
- *“aux emballages de fournitures, de composants et de composants d’emballages primaires pour la fabrication de médicaments relevant de la directive 2001/83/CE et de médicaments vétérinaires relevant du règlement (UE) 2019/6 lorsque ces emballages doivent être conformes aux normes de qualité du médicament.”.*

Cette obligation ne sera donc pas prise en compte dans l’élaboration des emballages de médicaments, qui relèvent des exigences de la directive 2001/83/CE.

3.2.4.AMELIORER LA REUTILISATION DES EMBALLAGES

L’article 11 du PPWR définit des conditions à remplir pour qu’un emballage soit considéré comme étant réemployable, c’est-à-dire qu’il est conçu et mis sur le marché pour :

- Être réemployé à plusieurs reprises,
- Accomplir le plus grand nombre possible de rotations dans des conditions d’utilisation prévisibles,
- Être conforme aux exigences de sécurité, hygiène et santé du consommateur,

- Être vidé et/ou rechargé sans qu'il ne soit endommagé, de manière à préserver la qualité et sécurité du produit emballé et sans qu'il ne puisse occasionner de risque pour l'utilisateur.

L'article 29 fixe des objectifs chiffrés en termes de réemploi, toutefois le paragraphe 4. d) du même article exclut les emballages "sous forme de boîtes en carton" de ces mesures, excluant ainsi le médicament de ces obligations.

3.2.5. "COMPOSTABILITE" DES EMBALLAGES

L'article 9 du PPWR intègre des exigences en matière d'emballages compostables. Toutefois ces exigences sont limitées aux emballages visés à l'article 3, paragraphe 1, point f), c'est-à-dire :

- les sachets perméables de thé, de café ou d'une autre boisson, ou des dosettes souples à usage unique qui se dissolvent après utilisation, contenant du thé, du café ou une autre boisson, et qui sont destinés à être utilisés et éliminés avec le produit,
- les étiquettes adhésives fixées aux fruits et légumes.

Le médicament n'est donc pas concerné par cette mesure.

3.2.6. RESPONSABILITE DU PRODUCTEUR

Le concept de REP est déjà depuis longtemps inscrit en France et est renforcé par la loi AGEC, tel que nous avons pu le voir précédemment. A son tour, le PPWR inscrit, au sein de son article 45, le concept de REP. Le concept de "pollueur-payeur" reste le même, le fabricant verse des écocontributions permettant d'assurer la revalorisation des déchets issus de ses produits une fois leur fin de vie atteinte. Les producteurs peuvent s'acquitter de manière individuelle des obligations de REP ou charger une "organisation compétente [...] de s'acquitter en leur nom des obligations de responsabilité élargie des producteurs", tel que nous avons pu le voir avec les éco-organismes agréés du médicament Adelphe, Cyclamed et DASTRI.

L'article 44 met en place l'obligation pour les producteurs de s'inscrire à un registre national de producteurs. Ils devront ainsi, dans les 18 mois suivant l'entrée en vigueur des actes d'exécution qui viendront préciser cet article, s'inscrire dans l'ensemble des registres nationaux où ils souhaitent mettre sur le marché leurs produits. Dans le cas où le producteur mandate une organisation compétente en matière de REP (éco-organismes) c'est cette dernière qui remplira les obligations de cet article. Ces dernières auront des obligations accrues en termes de reporting des données collectées auprès de leurs autorités compétentes.

3.2.7. INFORMATION DU CONSOMMATEUR

Tout comme la loi AGEC, le PPWR met l'accent sur l'information du consommateur. L'article 12 prévoit que les emballages soient étiquetés avec des pictogrammes informant le consommateur des gestes de tri à opérer pour le recyclage de l'emballage.

L'étiquetage devra être sous forme de pictogrammes facilement compréhensibles et comporter les informations suivantes :

- Les informations sur les matériaux qui composent l'emballage, afin de faciliter le tri
- Selon la volonté du producteur, un QR code qui ne se substitue pas aux informations portées sur l'étiquette
- Les informations doivent être écrites de manière indélébile et dans une ou des langue(s) déterminée(s) par les États membres
- Les emballages relevant d'un régime de REP (tel que le médicament), doivent être identifiés par "un symbole correspondant dans un code QR ou d'une autre technique de marquage numérique normalisée afin d'indiquer que le producteur respecte ses obligations de responsabilité élargie"
- Le cas échéant, une étiquette spéciale sera appliquée pour les matériaux compostables, emballages consignés et/ou réemployables, contenu recyclé.

Toutefois, le paragraphe 11 du même article émet des provisions spéciales pour les emballages primaires et secondaires du médicament :

"Le présent article ne s'applique pas au conditionnement primaire ni à l'emballage extérieur au sens du règlement (UE) 2017/745, du règlement (UE) 2017/746, du règlement (UE) 2019/6 et de la directive 2001/83/CE :

- *s'il n'y a pas de place sur l'emballage en raison d'autres exigences en matière d'étiquetage définies dans les actes législatifs susmentionnés,*
- *ou si l'étiquetage de l'emballage risquerait de compromettre l'utilisation sûre des médicaments à usage humain ou des médicaments vétérinaires."*

L'article 12 s'applique donc aux médicaments tant que leur emballage secondaire dispose d'une place suffisante pour accueillir l'étiquetage de tri tel que proposé par le PPWR, sans que cela ne compromette la bonne lisibilité des informations de l'étui.

Qu'en est-il vis à vis du pictogramme Triman ? Ces provisions viennent-elles remplacer l'Info-Tri telle que prévue par la loi AGECE ?

3.3. LOI AGECE, TRIMAN ET PPWR : QUELLE ARTICULATION ENTRE LES DEUX TEXTES ? QUEL FUTUR POUR LE TRIMAN ?

Afin de comprendre au mieux l'articulation entre le PPWR et la loi AGECE, nous aborderons d'abord la hiérarchie des normes (**3.3.1**) puis nous analyserons les dispositions prévues à la fois par la loi AGECE et son décret Triman et par le PPWR en matière d'étiquetage des médicaments afin de déterminer le futur du pictogramme Triman sur les AdC des médicaments (**3.3.2**).

3.3.1. LA HIERARCHIE DES NORMES : QUELLE ARTICULATION POSSIBLE ENTRE PPWR ET LOI AGECE ?

La loi française AGECE et le règlement européen PPWR traitent du même sujet, la protection de l'environnement, et posent de nouvelles obligations visant à améliorer la part du recyclage et de la revalorisation et à mieux informer le consommateur. La loi AGECE pose cependant des obligations et des jalons plus ambitieux que le PPWR. Dans ce contexte, quelle articulation est possible entre les deux textes ?

En principe, les directives et règlements européens ont, dès leur entrée en application, une autorité supérieure à celle des lois nationales, d'après la pyramide de hiérarchie des normes de Kelsen :

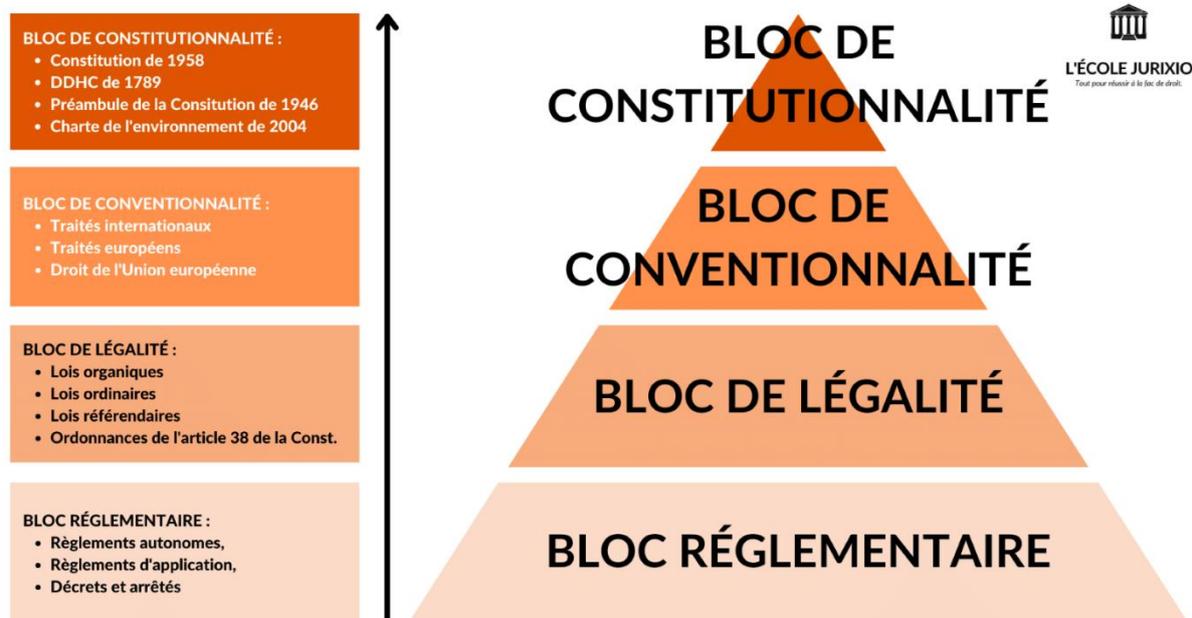


Figure 67 : Pyramide de Kelsen

Dans cette pyramide, les règlements européens font partie du “bloc de conventionnalité” qui regroupe les traités internationaux, traités européens et le droit communautaire. Le droit communautaire rassemble les textes tels que les règlements, les directives et les décisions européennes.

Les lois quant à elles, font partie du “bloc de légalité”, qui regroupe les lois organiques, les lois ordinaires et les lois référendaires. On distingue les lois organiques des lois ordinaires :

- Les lois organiques interviennent dans les domaines énumérés par la Constitution : *“L'objet d'une loi organique est généralement de préciser l'organisation et le fonctionnement des pouvoirs publics, en application d'articles de la Constitution. Les lois organiques se situent au-dessus des lois ordinaires mais sous les lois constitutionnelles dans la hiérarchie des normes.”* ^[94]
- Les lois ordinaires « *interviennent dans les domaines de la loi définis à l'article 34 de la Constitution et sont adoptées à l'issue de la navette parlementaire. Parmi les lois ordinaires, on distingue les lois de finances, les lois de financement de la sécurité sociale et les lois de programmation. Ces dernières déterminent les objectifs de l'action de l'État.* » ^[94] La loi AGECE est un exemple de loi ordinaire.

Conformément à la pyramide reproduite ci-dessus, en principe, le droit communautaire prévaut sur les lois nationales et vise à harmoniser ces dernières. Ceci impliquerait donc que la loi AGECE soit supplantée par le PPWR, par application du principe de primauté du droit de l'Union Européenne sur le droit national.

Toutefois, les textes de la loi AGECE et du PPWR portent sur un thème commun qui est la protection de l'environnement. Or, la protection de l'environnement est inscrite, tant en droit français qu'en droit européen, en tant que "droit fondamental". On le retrouve à l'article 37 "Protection de l'environnement" de la Charte des droits fondamentaux de l'Union Européenne aux termes duquel :

"Un niveau élevé de protection de l'environnement et l'amélioration de sa qualité doivent être intégrés dans les politiques de l'Union et assurés conformément au principe du développement durable."^[95]

Les droits fondamentaux peuvent être définis comme « *les droits et les libertés élémentaires dont doivent jouir tous les citoyens de l'UE* »^[96]. La Charte comporte 54 articles listant les droits fondamentaux des citoyens de l'UE, qui sont répartis entre six valeurs : dignité, liberté, égalité, solidarité, citoyenneté et justice.

Il est à noter que la Charte des droits fondamentaux de l'Union Européenne a acquis la valeur de traité européen le 1^{er} décembre 2009, avec l'entrée en vigueur du Traité de Lisbonne^[97]. Elle est donc contraignante pour les États membres, qui doivent donc la respecter. En qualité de traité européen, la Charte est érigée au sommet du "bloc de conventionalité" précédemment mentionné et qui contient les traités internationaux et européens et le droit communautaire.

En principe, les traités européens prévalent sur les règlements européens. Les traités, tels que le Traité sur l'Union européenne ou ici la Charte des droits fondamentaux de l'Union Européenne, établissent la base constitutionnelle de l'Union européenne. Les règlements européens sont des législations secondaires, qui sont dérivées des principes et objectifs énoncés dans les traités. Par conséquent, les traités relèvent du domaine du droit primaire, tandis que les règlements relèvent du droit dérivé.

La hiérarchie des normes de l'Union européenne (UE)



Figure 68 : hiérarchie des normes de l'Union Européenne au sein du bloc de conventionnalité de la pyramide de Kelsen

Ainsi, de manière générale, un traité européen prévaut sur un règlement européen qui prévaut lui-même sur une loi ordinaire nationale. Cependant, que se passe-t-il quand une loi française est plus ambitieuse qu'un règlement européen et que les deux textes visent à servir le même droit fondamental ?

Dans le cas de la loi AGECE, si le texte est adopté sur la base juridique de la "Protection de l'environnement" tel qu'inscrit à la Charte des droits fondamentaux de l'Union Européenne, il est possible que la loi française l'emporte sur le PPWR. En effet, il serait probablement difficile d'imaginer qu'un texte, même d'origine européenne, puisse réduire les normes françaises de protection d'un droit fondamental, qui est inscrit à la Charte comme visant un "niveau élevé de protection de l'environnement et l'amélioration de sa qualité".

Le règlement PPWR a toutefois tenté d'anticiper cette question de l'articulation des lois nationales telles que la loi AGECE avec le règlement, en son article 4 "Libre circulation" qui dispose :

1. *"Les emballages ne sont mis sur le marché que s'ils sont conformes au présent règlement.*
2. *Les États membres s'abstiennent d'interdire, de restreindre ou d'entraver la mise sur le marché des emballages conformes aux exigences en matière de durabilité, d'étiquetage et d'information énoncées aux articles 5 à 12.*
3. ***Si les États membres choisissent de maintenir ou d'introduire des exigences nationales en matière de durabilité ou des exigences en matière d'information en plus de celles prévues par le présent règlement, ces exigences ne sont pas contraires à celles énoncées dans le présent règlement et les États membres n'interdisent, ne restreignent ni n'entravent la mise sur le marché des emballages conformes au présent règlement pour des raisons de non-conformité avec lesdites exigences nationales.***
4. *Lors de foires commerciales, d'expositions ou de manifestations similaires, les États membres ne s'opposent pas à la présentation d'emballages non conformes au présent règlement, à condition qu'une marque visible indique clairement que ces emballages ne sont pas conformes au présent règlement et qu'ils ne pourront pas être mis en vente tant qu'ils n'auront pas été mis en conformité"*

Cet article vise à rappeler le principe de primauté du droit européen sur le droit national et assurer la libre circulation des marchandises, point sur lequel la Commission Européenne avait par ailleurs mis en demeure la France suite à l'entrée en application de la loi AGECE. Toutefois, bien que cet article vise à établir la supériorité du PPWR sur la loi AGECE, il ne prend pas en compte les spécificités précédemment énoncées des droits fondamentaux.

Dans l'hypothèse où la loi AGECE pourrait primer sur le PPWR en ce qu'elle apporte une meilleure protection du droit fondamental qu'est la protection de l'environnement, il faudrait alors faire cohabiter les exigences des deux textes, lorsque ceux-ci ne sont pas contraires. En cas de conflit ou d'atteinte à la libre circulation des marchandises, il reviendrait à la Cour de Justice de l'Union Européenne (CJUE) de statuer sur la supériorité d'un texte à l'autre.

En l'absence d'une décision de la CJUE et dans un contexte de cohabitation des deux textes, qu'en est-il des dispositions prévues à la fois par la loi AGECE et son décret Triman et par le PPWR en matière d'étiquetage des médicaments ? Sont-elles compatibles ?

3.3.2.PPWR ET LOI AGECE : QUEL AVENIR POUR LE DECRET TRIMAN ET SON APPLICATION SUR LES ARTICLES DE CONDITIONNEMENT DES MEDICAMENTS ?

Le décret Triman prévoit que l'industriel peut se réserver la possibilité d'utiliser un pictogramme européen équivalent à la place de l'Info-Tri Triman, impliquant qu'il devrait contenir les mêmes informations que l'Info-Tri mise en place via ce décret aux termes duquel :

"Les producteurs peuvent également remplacer l'information définie à l'article R. 541-12-18 par une autre information commune encadrée réglementairement par l'Union européenne ou par un autre État membre de l'Union européenne, **dès lors que cette autre information présente les mêmes caractéristiques que celle mise en place en application du premier alinéa de l'article R. 541-12-18** (note : Info-Tri des éco-organismes), **et qu'elle est d'application obligatoire.**"

Nous devons donc considérer si l'Info-Tri au sens du décret Triman est ou non équivalente à celle proposée dans le texte non-finalisé du PPWR.

D'une part, rappelons-nous les éléments à faire figurer dans l'Info-Tri au sens du décret Triman :

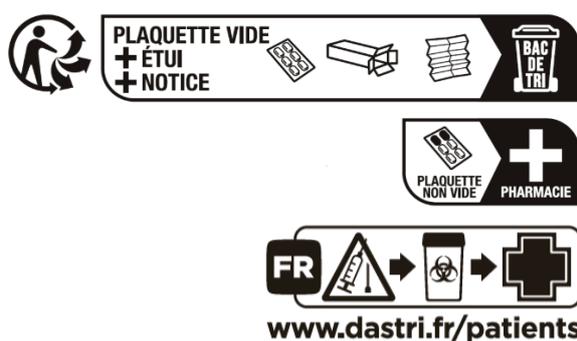


Figure 69 : exemple des Info-tri applicables au médicament - dans l'ordre : Adelphe, Cyclamed et DASTRI

Comme nous avons pu le voir en partie 2 et comme repris ci-dessus, l'Info-Tri Triman reprend exclusivement les consignes de tri des déchets et vise à informer le consommateur (ici le patient) de l'endroit où il doit déposer ses déchets.

D'autre part, le pictogramme au sens de l'article 12 du PPWR n'a pas la même portée. En l'absence de texte finalisé et d'actes d'exécution venant préciser le pictogramme attendu, reprenons les dispositions du texte applicable au médicament et qui concerne le contenu du pictogramme :

- "[...] les emballages mis sur le marché portent une **étiquette contenant des informations sur les matériaux qui les composent, afin de faciliter le tri par les consommateurs**. L'étiquette fait appel à des pictogrammes et elle est facilement compréhensible, y compris pour les personnes handicapées [...]"
- "[...] Outre l'étiquette harmonisée visée au présent paragraphe, les opérateurs économiques peuvent **placer un code QR ou un autre type de support de données numériques sur l'emballage, qui contient des informations sur la destination de chaque composant séparé de l'emballage afin de faciliter le tri par les consommateurs**. [...]"
- "[...] les emballages relevant d'un régime de responsabilité élargie des producteurs sont identifiés sur l'ensemble du territoire des États membres dans lesquels ce régime s'applique, uniquement au moyen d'un **symbole correspondant dans un code QR ou d'une autre technique de marquage numérique normalisée afin d'indiquer que le producteur respecte ses obligations de responsabilité élargie**. Ce symbole est clair et non équivoque et il n'induit pas en erreur les consommateurs ou les utilisateurs quant à la possibilité de recycler ou de réemployer l'emballage. [...]"

Le pictogramme PPWR contiendrait donc des informations sur les matières premières composant l'AdC et un symbole sous forme de QR-Code indiquant que le producteur relève d'un régime de REP. De manière optionnelle, l'industriel pourra ajouter un QR-Code contenant les informations de tri des emballages.

Comme nous pouvons le voir, la portée des deux pictogrammes n'est pas la même. La loi AGECE s'attache à informer le consommateur sur la destination de tri de ses déchets, tandis que le PPWR se focalise sur l'information relative aux matériaux utilisés et sur l'appartenance à un régime de REP du fabricant. Dans le PPWR, les consignes de tri sont optionnelles. Nous pouvons nous interroger sur la pertinence pour les consommateurs des informations mises en avant par le pictogramme PPWR car la finalité, en regard des objectifs de recyclage, est que le déchet d'emballage soit correctement trié. Il est dommage que l'information de tri ne soit – pour le moment – qu'optionnelle.

Les informations entre les pictogrammes français et européens n'étant pas identiques, le pictogramme Triman ne peut pas être remplacé par le pictogramme qui sera proposé par les actes d'exécution du PPWR. L'industriel pourrait faire apparaître le QR-Code reprenant les informations de tri, mais cela ne satisferait pas les dispositions prévues par le décret Triman, où la dématérialisation n'est possible que pour une très faible proportion des emballages ménagers (voir partie 2), auxquels les médicaments ne répondent pas. Nous avons donc, de manière générale, deux pictogrammes qui ne sont pas interchangeables et qui doivent donc faire l'objet d'une co-apposition.

S'agissant des médicaments, l'article 12 paragraphe 11. du PPWR prévoit que ceux-ci puissent déroger à l'apposition du pictogramme européen si l'espace est insuffisant :

"Le présent article ne s'applique pas au conditionnement primaire ni à l'emballage extérieur au sens du règlement (UE) 2017/745, du règlement (UE) 2017/746, du règlement (UE) 2019/6 et de la directive 2001/83/CE, s'il n'y a pas de place sur l'emballage en raison d'autres exigences en matière d'étiquetage définies dans les actes législatifs susmentionnés, ou si l'étiquetage de l'emballage risquerait de compromettre l'utilisation sûre des médicaments à usage humain ou des médicaments vétérinaires."

De son côté, rappelons que la loi AGECE n'autorise aucune dérogation à l'apposition du pictogramme Triman sur les AdC des médicaments, peu importe l'espace disponible. Cela présente aux fabricants deux scénarios :

- L'espace libre sur l'AdC est suffisant et ne compromet pas l'utilisation sûre du médicament : Les pictogrammes AGECE et PPWR sont tous deux requis.
- L'espace libre est insuffisant et/ou compromet l'utilisation sûre du médicament : Seul le pictogramme AGECE est nécessaire, ce qui ne contredit pas les dispositions du PPWR.

Compte tenu des difficultés précédentes avec Triman, il semble que les médicaments susceptibles d'être affectés par le PPWR seraient les médicaments enregistrés par procédure de MRP/DCP/NP, qui sont plus à même de disposer de l'espace suffisant pour apposer un pictogramme supplémentaire. Comme nous avons pu le voir précédemment, il est peu probable que le pictogramme PPWR fasse son apparition sur les étuis des médicaments enregistrés en procédure centralisée, leurs Blue-Box étant déjà surchargées.

Par ailleurs, le défi à l'heure actuelle réside dans la compréhension des dispositions prévues par le PPWR par les industriels. Il est possible de justifier un manque d'espace de manière objective, cependant, comment qualifier précisément le risque de "compromettre l'utilisation sûre des médicaments à usage humain" ? Pour qualifier ce risque, nous pensons par exemple à la bonne lisibilité des informations de sécurité par les patients. Dans ce cas, sera-t-il à la charge des industriels de justifier, sur base de résultats négatifs de tests de lisibilité, que le pictogramme nuit à l'utilisation sûre de leurs médicaments ?

En l'absence d'actes d'exécution venant préciser les dispositions de l'article 12 du PPWR, il n'est pas clair si cette évaluation sera à la charge seule de l'industriel (à l'instar du pictogramme grossesse) ou si cette évaluation sera précisément encadrée par les autorités. Si cette apposition dépend uniquement de l'évaluation autonome de l'industriel, ces questions nécessiteront probablement une harmonisation des pratiques.

Nous retenons donc qu'en l'absence d'actes d'exécution à ce jour, il est probable que le PPWR ne soit apposé que sur une quantité limitée des AdC de médicaments circulant en France et que cette apposition ne vienne pas remplacer le pictogramme Triman mais s'ajouter à celle-ci. En effet, une "cohabitation" des deux textes n'est pas exclue à ce stade. Il est par ailleurs envisageable que Citeo, et par extension Adelphe, propose une Info-Tri actualisée qui intégrerait à la fois les obligations du PPWR et de la loi AGECE.

Cependant, il est important de souligner que, contrairement à la loi AGECE, les dispositions du PPWR accordent une priorité plus marquée aux informations de sécurité du patient concernant les AdC des médicaments. Il aurait été judicieux que la loi AGECE offre les mêmes marges de manœuvre aux acteurs de l'industrie pharmaceutique, compte tenu des particularités inhérentes à ce type de produit.

Il est manifeste que le PPWR s'inspire en grande partie de la loi AGECE, tirant les leçons de ses défis et proposant un cadre plus souple, agrémenté de nombreuses dérogations, qui sont adaptées aux spécificités de chaque produit concerné par le règlement.

Enfin, il convient également de noter que le texte du PPWR, qui n'est pas encore finalisé, pourrait subir des modifications supplémentaires. Ces changements potentiels pourraient apporter des réponses aux problématiques soulevées dans cette thèse et aux questions encore en suspens.

CONCLUSION

La loi AGECE représente une avancée significative en matière de protection de l'environnement, surpassant même les exigences établies par le droit européen. Son article 17, et son décret d'application n°2021-835, connu sous le nom de décret Triman, impose des obligations strictes aux industriels, notamment l'obligation d'apposer le pictogramme Triman et l'Info-Tri sur les emballages de déchets ménagers. Cependant, cette législation ne fait pas preuve de flexibilité et ne prend pas en compte les spécificités inhérentes à chaque produit concerné par ces mesures, notamment en ce qui concerne les médicaments, qui sont également soumis à ces exigences sans possibilité de dérogation.

Les défis posés par le décret Triman pour l'industrie pharmaceutique sont multiples. Les difficultés d'apposition des informations de tri sur les AdC souvent déjà surchargés, ainsi que le calendrier d'application rigoureux, peuvent engendrer des ruptures d'approvisionnement pour de nombreuses spécialités, notamment MITM, et contribuent également à fragiliser la chaîne de production de produits matures.

Par ailleurs, l'avenir de la loi AGECE se trouve à un carrefour incertain, notamment face aux évolutions apportées par le projet de règlement européen PPWR, qui vise également à renforcer la protection environnementale. Contrairement à la loi AGECE, le PPWR met l'accent sur la sécurité du patient plutôt que sur les informations de recyclabilité des emballages et propose des dérogations pour les médicaments, soulignant une approche plus nuancée.

Il est regrettable que la loi AGECE ne dispose pas d'un cadre aussi adaptable que celui offert par le règlement européen. À ce stade, une cohabitation des deux textes semble envisageable, ce qui entraînerait l'obligation persistante d'apposer le pictogramme Triman sur les emballages des médicaments. Pour certains d'entre eux, cela pourrait également impliquer l'apposition complémentaire du pictogramme PPWR, créant ainsi une complexité réglementaire supplémentaire qui nécessitera une harmonisation des pratiques.

En somme, bien que la loi AGECE ait pour objectif de renforcer la durabilité environnementale, les discussions menées par le LEEM, représentant les industriels du médicament, avec les autorités ont été cruciales afin de veiller à ce qu'elle ne compromette pas la continuité des soins et l'approvisionnement des médicaments, et de garantir un équilibre entre protection de l'environnement et enjeux de santé publique.

LISTE DES REFERENCES

- 1 ANSM. GUIDE DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION (05/2019). Consultable à l'adresse : <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/20/2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf>
- 2 EDQM. Standard Terms : introduction and guidance for use. Version 2.1.3 (16/11/2018). Consultable à l'adresse : https://www.edqm.eu/documents/52006/389906/standard_terms_introduction_and_guidance_for_use.pdf/c31aaa23-59cc-8d3d-e394-ffe425bf9b7e?T=1649082718997
- 3 Revue Prescrire. Conditionnement des médicaments : Un élément important du choix d'un traitement. [en ligne]. Consulté le 12/11/2022 à l'adresse <https://www.prescrire.org/fr/3/31/47047/0/newsdetails.aspx>
- 4 Conseil de l'Union européenne. Directive 92/27/CEE du Conseil, du 31 mars 1992, concernant l'étiquetage et la notice des médicaments à usage humain (31/03/1992). Consultable en ligne : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?Uri=CELEX:31992L0027&from=en>
- 5 Conseil de l'Union européenne. Directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques (26/01/1965). Consultable en ligne : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?Uri=CELEX:31965L0065>
- 6 Conseil de l'Union européenne. Directive 87/21/CEE du Conseil du 22 décembre 1986 modifiant la directive 65/65/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques. (22/12/1986). Consultable en ligne : eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?Uri=CELEX:31987L0021
- 7 Conseil de l'Union européenne. Deuxième directive du Conseil 75/319/CEE du 20 mai 1975 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques. (20/05/1975). Consultable en ligne : eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?Uri=CELEX:31975L0319
- 8 Conseil de l'Union européenne. Directive 83/570/CEE du Conseil du 26 octobre 1983 modifiant les directives 65/65/CEE, 75/318/CEE et 75/319/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques. (26/10/1983). Consultable en ligne : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/ALL/?Uri=celex:31983L0570>
- 9 Drury V W. Patient information leaflets. British Medical Journal Volume 288, pages 427 et 428. (11/02/1984). Consultable en ligne : <https://www.bmj.com/content/288/6415/427> et <https://www.bmj.com/content/288/6415/428>
- 10 Conseil de l'Union européenne. Directive 89/341/CEE du Conseil du 3 mai 1989 modifiant les directives 65/65/CEE, 75/318/CEE et 75/319/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques. (03/05/1989). Consultable en ligne : EUR-Lex - 31989L0341 - EN - EUR-Lex (europa.eu)
- 11 Conseil de l'Union européenne. Directive 92/27/CEE du Conseil du 31 mars 1992 concernant l'étiquetage et la notice des médicaments à usage humain. (31/03/1992). Consultable en ligne : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?Uri=CELEX:31992L0027>
- 12 MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES, DE LA SANTE ET DE LA VILLE. Décret no 94-19 du 5 janvier 1994 portant transposition de directives communautaires relatives à la pharmacie et au médicament et modifiant le code de la santé publique. Journal officiel n° 0007 (09/01/1994). Consultable en ligne : Décret no 94-19 du 5 janvier 1994 portant transposition de directives communautaires relatives à la pharmacie et au médicament et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie: Décrets en Conseil d'Etat) - Légifrance (legifrance.gouv.fr)

- 13 Agence du médicament. Les Cahiers de l'agence. Notice et étiquetage des médicaments à usage humain : réglementation et recommandations. (1996)
- 14 Conseil de l'Union européenne. Directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. (06/11/2001) Consultable en ligne : 28263005fr 67..100 (europa.eu)
- 15 ANSM. Etiquetage des conditionnements des médicaments sous forme orale solide (hors homéopathie). Recommandations à l'attention des demandeurs et titulaires d'autorisations de mise sur le marché et d'enregistrements. (01/2018). Consultable en ligne : Actualité - L'ANSM publie ses recommandations sur l'étiquetage des conditionnements des médicaments sous forme orale solide - ANSM (sante.fr)
- 16 Commission Européenne. GUIDELINE ON THE READABILITY OF THE LABELLING AND PACKAGE LEAFLET OF MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE Rev. 1. (12/01/2009). Consultable en ligne : Microsoft Word - 2009_01_12 Draft Readability Guideline FINAL.doc (europa.eu)
- 17 ANSM. Etiquetage des ampoules et autres petits conditionnements de solutions injectables de médicaments : Actualisation de la recommandation pour limiter le risque d'erreur médicamenteuse [en ligne]. (20/12/2022 et mis à jour le 13/04/2023). Consulté le 25/09/2023, à l'adresse : Actualité - Etiquetage des ampoules et autres petits conditionnements de solutions injectables de médicaments : actualisation de la recommandation pour limiter le risque d'erreur médicamenteuse - ANSM (sante.fr)
- 18 ANSM. Recommandations relatives à la rédaction des projets d'annexes de l'amm [en ligne]. Consulté le 25/09/2023, à l'adresse : Recommandations relatives à la rédaction des projets d'annexes de l'amm - ANSM (sante.fr)
- 19 Commission Européenne. DIRECTIVE 2004/27/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (31/03/2004). Consultable en ligne : 2004000089fr34-57 34..34 (europa.eu)
- 20 Handicapzéro. L'autonomie durable [en ligne]. Consulté le 25/09/2023, à l'adresse : handicapzéro: l'autonomie durable (handicapzero.org)
- 21 Association Valentin Haüy. Theia, une application innovante pour sécuriser la prise de médicaments des personnes déficientes visuelles [en ligne]. Consulté le 01/10/2023 à l'adresse : Theia®, une application innovante pour sécuriser la prise de médicaments des personnes déficientes visuelles | association Valentin Haüy (avh.asso.fr)
- 22 Larousse Dictionnaire. Définition de pictogramme [en ligne]. Consulté le 07/10/2023 à l'adresse : Définitions : pictogramme - Dictionnaire de français Larousse
- 23 EMA. QRD guidance on the use of approved pictograms on the packaging of veterinary medicinal products authorised via the centralised (CP), mutual recognition (MRP) and decentralised procedures (DCP). Consulté le 07/10/2023 à l'adresse : QRD guidance on the use of approved pictograms on the packaging of veterinary medicinal products authorised via the centralised (CP), mutual recognition (MRP) and decentralised procedures (DCP) (europa.eu)
- 24 Ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative. Arrêté du 8 août 2008 pris pour l'application de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits (08/08/2008). Journal Officiel n° 0231 du 03/10/2008. Consultable en ligne : Arrêté du 8 août 2008 pris pour l'application de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits - Légifrance (legifrance.gouv.fr)
- 25 Institut national de la santé et de la recherche médicale. Sécurité routière : publication d'une étude française permettant d'identifier et de quantifier le risque d'accident lié à la consommation de médicaments [en ligne]. Consulté le 07/10/2023 à l'adresse : <https://presse.inserm.fr/securite-routiere-identifier-et-de-quantifier-le-risque-daccident-lie-a-la-consommation-de-medicaments/14824/>

- 26 Ministère des affaires sociales et de la santé. Décret n° 2017-550 du 14 avril 2017 relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments ou produits (14/04/2017). Journal Officiel n° 0091 du 16/04/2017. Consultable en ligne : Décret n° 2017-550 du 14 avril 2017 relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments ou produits - Légifrance (legifrance.gouv.fr)
- 27 Ministère des affaires sociales et de la santé. Arrêté du 5 mai 2017 relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments ou produits (05/05/2017). Journal Officiel n°0110 du 11 mai 2017. Consultable en ligne : Arrêté du 5 mai 2017 relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments ou produits - Légifrance (legifrance.gouv.fr)
- 28 Ministère des solidarités et de la santé. Arrêté du 9 août 2017 modifiant l'arrêté du 5 mai 2017 relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments ou produits (09/08/2017). Journal Officiel n°0190 du 15 août 2017. Consultable en ligne : Arrêté du 9 août 2017 modifiant l'arrêté du 5 mai 2017 relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments ou produits - Légifrance (legifrance.gouv.fr)
- 29 CRAT. Les médicaments dangereux pendant la grossesse [en ligne]. Consulté le 07/10/2023 à l'adresse : Les médicaments dangereux pendant la grossesse – Le CRAT
- 30 Coulm, B. Médicaments et grossesse, impacts fœtaux et néonataux (04/2020). Sages-Femmes, 19(2), 34-38. Consultable en ligne à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1637408820300109>
- 31 ANSM. Topiramate : risque de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants exposés in utero et rappel des règles d'utilisation chez les femmes [en ligne]. Consulté le 08/10/2023 à l'adresse : Actualité - Topiramate : risque de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants exposés in utero et rappel des règles d'utilisation chez les femmes - ANSM (sante.fr)
- 32 Ministère de la santé et de l'accès aux soins. Questions-réponses sur le pictogramme "femmes enceintes" [en ligne]. Consulté le 08/10/2023 à l'adresse : Questions-réponses sur le pictogramme "femmes enceintes" - Ministère de la Santé et de la Prévention (sante.gouv.fr)
- 33 Béani J.-C. Les photosensibilisations graves. Annales de dermatologie et de vénéréologie 136, 76—83 (2009). Consultable en ligne : doi:10.1016/j.annder.2008.05.027 (sfdermato.org)
- 34 Édition professionnelle du Manuel MSD. Photosensibilité—Photosensibilité [en ligne]. Consulté le 08/10/2023 à l'adresse : Photosensibilité - Troubles dermatologiques - Édition professionnelle du Manuel MSD (msdmanuals.com)
- 35 Barbaud A., Tréchet P., Béani J.-C. Photosensibilisations : liste originale des photosensibilisants (05/2011). Consultable en ligne : PHOTOSENSIBILISATION (sfdermato.org)
- 36 Édition professionnelle du Manuel MSD. Intoxication par le paracétamol—Intoxication par le paracétamol. Consulté le 09/10/2023, à l'adresse : Intoxication par le paracétamol - Blessures; empoisonnement - Édition professionnelle du Manuel MSD (msdmanuals.com)
- 37 ANSM. Paracétamol et risque pour le foie : un message d'alerte ajouté sur les boîtes de médicament – Communiqué (09/07/2019) [en ligne]. Consulté le 09/10/2023, à l'adresse : Actualité - Paracétamol et risque pour le foie : un message d'alerte ajouté sur les boîtes de médicament - Communiqué - ANSM (sante.fr)
- 38 Revol B., Cracowski J.-L. Médicaments de la goutte (27/08/2020). Consultable en ligne à l'adresse : Médicaments de la goutte (elsevier.com)
- 39 ANSM. Prise en charge par colchicine de la goutte : une nouvelle posologie plus faible et un message d'alerte sur les boîtes pour réduire le risque de surdosage (10/10/2023) [en ligne]. Consulté le 10/10/2023 à l'adresse : Information de sécurité - Prise en charge par colchicine de la - ANSM (sante.fr)
- 40 Parlement européen, Conseil de l'Union européenne. Directive 2010/84/UE du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux

- médicaments à usage humain Texte présentant de l'intérêt pour l'eee (15/12/2010). Consultable en ligne : EUR-Lex - 32010L0084 - EN - EUR-Lex (europa.eu)
- 41 Commission Européenne. RÈGLEMENT D'EXÉCUTION (UE) N°198/2013 DE LA COMMISSION du 7 mars 2013 relatif au choix du symbole désignant les médicaments à usage humain qui font l'objet d'une surveillance supplémentaire (07/03/2013). Consultable en ligne : Règlement d'exécution (UE) no 198/2013 de la Commission du 7 mars 2013 relatif au choix du symbole désignant les médicaments à usage humain qui font l'objet d'une surveillance supplémentairetexte présentant de l'intérêt pour l'eee (europa.eu)
- 42 EMA. List of medicines under additional monitoring [en ligne]. Consulté le 12/10/2023 à l'adresse : List of medicines under additional monitoring | European Medicines Agency (europa.eu)
- 43 Ministère des Affaires Sociales. Ordonnance n° 67-827 du 23 septembre 1967 modifiant certaines dispositions du livre V du code de la santé publique relatives à la pharmacie pour les adapter aux conditions résultant de l'application du traité instituant une Communauté économique européenne (28/09/1967). Journal Officiel n°226 du 28/09/1967, page 9553. Consultable en ligne : Ordonnance n°67-827 du 23 septembre 1967 ADAPTATION DE CERTAINES DISPOSITIONS DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE - Légifrance (legifrance.gouv.fr)
- 44 ANSM. Avis aux demandeurs et titulaires d'amm. Autorisation de Mise sur le Marché de Médicaments à usage humain (AMM). Les Bases Réglementaires (02/2021). Consultable en ligne : reglementation-amm-revision-fev-2021.docx (live.com)
- 45 Cmdh. "Blue – Box" requirements (05/2023). Cmdh/258/2012, Rev.25. Consultable en ligne : cmdh_258_2012_Rev08_2016_02_clean (hma.eu)
- 46 Mutual Recognition Facilitation Group (MRFG). FLOW CHART OF THE DECENTRALISED PROCEDURE (25/07/2005). Consultable en ligne : https://www.hma.eu/uploads/media/dcp_flowchart.pdf
- 47 EMA. Authorisation of medicines [en ligne]. Consulté le 18/10/2023 à l'adresse : Authorisation of medicines | European Medicines Agency (europa.eu)
- 48 ANSM. Avis aux demandeurs de « blue box » - AMM centralisées [en ligne]. Consulté le 18/10/2023 à l'adresse suivante : Avis aux demandeurs de « blue box » - AMM centralisées - ANSM (sante.fr)
- 49 Ministère de la Transition écologique, de l'Énergie, du Climat et de la Prévention des risques. L'économie circulaire [en ligne]. Consulté en ligne le 20/01/2024 à l'adresse : <https://www.ecologie.gouv.fr/leconomie-circulaire>
- 50 Loi n°75-633 du 15 juillet 1975 RELATIVE A L'ELIMINATION DES DECHETS ET A LA RECUPERATION DES MATERIAUX (15/07/1975). Journal Officiel n°163 du 16/07/1975, page 7279. Consultable en ligne : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGIARTI000006846498/1975-07-15/#LEGIARTI000006846498>
- 51 Commissariat général au développement durable, direction du ministère de la Transition écologique. Les filières à responsabilité élargie du producteur [en ligne]. Consulté le 04/11/2023 à l'adresse : <https://www.notre-environnement.gouv.fr/themes/economie/les-dechets-ressources/article/les-filieres-a-responsabilite-elargie-du-producteur-486>
- 52 Ministère du Partenariat avec les territoires et de la Décentralisation, le ministère de la Transition écologique, de l'Énergie, du Climat et de la Prévention des risques et le ministère du Logement et de la Rénovation urbaine. Cadre général des filières à responsabilité élargie des producteurs [en ligne]. Consulté le 05/11/2023 à l'adresse : <https://www.ecologie.gouv.fr/cadre-general-des-filieres-responsabilite-elargie-des-producteurs>
- 53 Ministère du Partenariat avec les territoires et de la Décentralisation, le ministère de la Transition écologique, de l'Énergie, du Climat et de la Prévention des risques et le ministère du Logement et de la Rénovation urbaine. La loi anti-gaspillage pour une économie circulaire [en ligne]. Consulté le 05/11/2023 à l'adresse : <https://www.ecologie.gouv.fr/loi-anti-gaspillage-economie-circulaire>

- 54 Ministère de la transition écologique. Décret n° 2021-517 du 29 avril 2021 relatif aux objectifs de réduction, de réutilisation et de réemploi, et de recyclage des emballages en plastique à usage unique pour la période 2021-2025 (29/04/2021). Journal Officiel n°0102 du 30 avril 2021. Consultable à l'adresse : Décret n° 2021-517 du 29 avril 2021 relatif aux objectifs de réduction, de réutilisation et de réemploi, et de recyclage des emballages en plastique à usage unique pour la période 2021-2025 - Légifrance (legifrance.gouv.fr)
- 55 ANSES. Les microplastiques, un risque pour l'environnement et la santé [en ligne]. Consulté le 18/11/2023 à l'adresse : <https://www.anses.fr/fr/content/les-microplastiques-un-risque-pour-l%E2%80%99environnement-et-la-sant%C3%A9>
- 56 Ministère du Partenariat avec les territoires et de la Décentralisation, le ministère de la Transition écologique, de l'Énergie, du Climat et de la Prévention des risques et le ministère du Logement et de la Rénovation urbaine. Gaspillage alimentaire [en ligne]. Consulté le 19/11/2023 à l'adresse : <https://www.ecologie.gouv.fr/gaspillage-alimentaire>
- 57 ADEME. Etat des lieux des masses de gaspillages alimentaires et de sa gestion aux différentes étapes de la chaîne alimentaire (05/2016). Consultable en ligne : DP_Etude-ADEME_-pertes-et-gaspillages-alimentaires.pdf
- 58 Cyclamed. Le réflexe Cyclamed : un geste éco-citoyen bien ancré dans le quotidien des Français (en ligne). Consulté le 19/11/2024 à l'adresse : <https://www.cyclamed.org/le-reflexe-cyclamed-un-geste-eco-citoyen-bien-ancree-dans-le-quotidien-des-francais-9559/>
- 59 Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Décret n° 2014-1047 du 15 septembre 2014 relatif à l'expérimentation de la délivrance à l'unité de médicaments appartenant à la classe des antibiotiques (15/09/2014). Journal Officiel n°0214 du 16 septembre 2014. Consultable en ligne : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000029460754>
- 60 LOI n° 2023-1250 du 26 décembre 2023 de financement de la sécurité sociale pour 2024 (26/12/2023). Journal Officiel n°0299 du 27 décembre 2023. Consultable en ligne : Article 53 - LOI n° 2023-1250 du 26 décembre 2023 de financement de la sécurité sociale pour 2024 (1) - Légifrance (legifrance.gouv.fr)
- 61 Ministère de la transition écologique. Décret n° 2021-835 du 29 juin 2021 relatif à l'information des consommateurs sur la règle de tri des déchets issus des produits soumis au principe de responsabilité élargie du producteur (29/06/2021). Journal Officiel n°0150 du 30 juin 2021. Consultable en ligne : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043714227>
- 62 Inspection Générale des Affaires Sociales. Enquête sur le dispositif de recyclage des médicaments « Cyclamed » (01/2005). Rapport n° 2005 001. Consultable en ligne : <https://remed.org/wp-content/uploads/2016/11/rapport-IGAS-cyclamed-2005.pdf>
- 63 Cyclamed. Médicaments Non Utilisés, les 8 points clés à retenir [en ligne]. Consulté le 20/01/2024 à l'adresse : <https://www.cyclamed.org/medicaments-non-utilises-les-8-points-cles-a-retenir-11036/#:~:text=La%20valorisation%20%C3%A9nerg%C3%A9tique%20utilis%C3%A9e%20dans,C%20et%201000%C2%B0C>
- 64 Cyclamed. Votre adhésion à Cyclamed [en ligne]. Consulté le 20/01/2024 à l'adresse : <https://www.cyclamed.org/partenaire/votre-adhesion-a-cyclamed/>
- 65 Cyclamed. Qui sont les acteurs engagés dans le tri et la valorisation des MNU ? [en ligne]. Consulté le 20/01/2024 à l'adresse <https://www.cyclamed.org/qui-sont-les-acteurs-engages-dans-le-tri-et-la-valorisation-des-mnu-9871/>
- 66 Cyclamed. Rendez-vous avec la presse (15/06/2023). Consultable en ligne : <https://www.cyclamed.org/wp-content/uploads/2023/06/Slides-conf-de-presse-2023-VF-1.pdf>
- 67 CITEO. Citeo, pour répondre à l'urgence écologique et accélérer la transition vers l'économie circulaire (22/01/2021). Consultable en ligne : https://bo.citeo.com/sites/default/files/2021-01/20210122_CITEO_BROCHURE_INSTITUTIONNELLE_final.pdf
- 68 ADELPHÉ. Notre histoire : Tout savoir sur nos origines et notre création il y 30 ans [en ligne]. Consulté le 02/03/2024 à l'adresse : <https://www.adelphie.fr/mieux-nous-connaître/notre-histoire.html>

- 69 NetVS. Page d'accueil, encart « mentions légales » [en ligne]. Consulté le 02/03/2024 à l'adresse : <https://www.netvs.org/fr/identification>
- 70 ADELPHÉ. Dossier de presse 2018 (12/2018). Consultable en ligne à l'adresse : https://www.adelphe.fr/sites/default/files/2018-12/adelphe_dossier_de_presse_2018.pdf
- 71 ADELPHÉ. Biographie. Consultable en ligne à l'adresse : https://www.adelphe.fr/sites/default/files/inline-files/bio-patrick-deschamps_francine-picard_0.pdf
- 72 CITEO. LE POINT SUR LE TRI ET LE RECYCLAGE DES EMBALLAGES EN PAPIER-CARTON (28/11/2022). Consultable en ligne à l'adresse : https://bo.citeo.com/sites/default/files/2022-12/PDF_INFOG_Emballages_papiers-cartons_20221128.pdf
- 73 ADELPHÉ. Groupe de travail : Améliorer la recyclabilité du blister PVC/aluminium : Adelphe a lancé un Groupe de Travail [en ligne]. Consulté le 04/04/2024 à l'adresse : <https://www.adelphe.fr/emballage-medicaments-blister>
- 74 ADELPHÉ. Le Blister : un emballage phare du secteur pharmaceutique. Restitution du groupe de travail (10/2023). Consultable en ligne : [2023_10_adelphe_restitution_groupe_de_travail_blister_1.pdf](https://www.adelphe.fr/sites/default/files/2023-10/adelphe_restitution_groupe_de_travail_blister_1.pdf)
- 75 Ministère de l'écologie, du développement durable et de l'énergie. Arrêté du 12 décembre 2012 portant agrément d'un organisme ayant pour objet d'enlever et de traiter les déchets d'activités de soins à risques infectieux perforants produits par les patients en autotraitement en application des articles R. 1335-8-7 à R. 1335-8-11 du code de la santé publique (12/12/2012). Journal Officiel n°0304 du 30 décembre 2012. Consultable en ligne : Arrêté du 12 décembre 2012 portant agrément d'un organisme ayant pour objet d'enlever et de traiter les déchets d'activités de soins à risques infectieux perforants produits par les patients en autotraitement en application des articles R. 1335-8-7 à R.
- 76 Ministère de l'environnement, de l'énergie et de la mer, en charge des relations internationales sur le climat. Arrêté du 27 décembre 2016 portant agrément d'un éco-organisme de la filière des déchets d'activités de soins à risques infectieux (DASRI) perforants, produits par les patients en autotraitement ou par les utilisateurs des autotests de diagnostic en application des articles L. 4211-2-1 et R. 1335-8-7 à R. 1335-8-11 du code de la santé publique et de l'article L. 541-10 du code de l'environnement (27/12/2016). Journal Officiel n°0303 du 30 décembre 2016. Consultable en ligne : Arrêté du 27 décembre 2016 portant agrément d'un éco-organisme de la filière des déchets d'activités de soins à risques infectieux (DASRI) perforants, produits par les patients en autotraitement ou par les utilisateurs des autotests de diagnostic en appl
- 77 Ministère de la transition écologique et de la cohésion des territoires. Arrêté du 23 décembre 2022 portant agrément d'un éco-organisme de la filière à responsabilité élargie des producteurs de dispositifs médicaux perforants utilisés par les patients en autotraitement et les utilisateurs des autotests mentionnés à l'article L. 3121-2-2 du code de la santé publique (23/12/2022). Journal Officiel n°0301 du 29 décembre 2022. Consultable en ligne : Arrêté du 23 décembre 2022 portant agrément d'un éco-organisme de la filière à responsabilité élargie des producteurs de dispositifs médicaux perforants utilisés par les patients en autotraitement et les utilisateurs des autotests mentionnés à l'article
- 78 DASTRI. 2022 : une REP en mouvement. Rapport d'activité DASTRI (2022). Consultable en ligne : Rapport d'activité Dastri
- 79 DASTRI. Gérer les DASRI perforants des patients (27/01/2014). Consultable en ligne : [DASTRI-3volets-DASTRI_27012014.pdf](https://www.dastri.fr/sites/default/files/2014-01/DASTRI-3volets-DASTRI_27012014.pdf) (lannion-tregor.com)
- 80 Ministère de la transition écologique. Décret n° 2021-835 du 29 juin 2021 relatif à l'information des consommateurs sur la règle de tri des déchets issus des produits soumis au principe de responsabilité élargie du producteur (29/06/2021). Journal Officiel n°0150 du 30 juin 2021. Consultable en ligne : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043714227>
- 81 CITEO. Guide CITEO Juillet 2022 (07/2022).
- 82 ANSM. Rapport d'activité 2022 (13/10/2023). Consultable en ligne : [ra-fr-ansm-version-13-octobre.pdf](https://www.ansm.fr/fr/rapport-dactivite-2022) (sante.fr)

- 83 Le Figaro. Thierry Hulot était l'invité de la matinale Radio Classique - Le Figaro [vidéo en ligne]. Consultable en ligne à l'adresse : Thierry Hulot était l'invité de la matinale Radio Classique - Le Figaro
- 84 SENAT. Session extraordinaire de 2022-2023 n°828. RAPPORT FAIT au nom de la commission d'enquête sur la pénurie de médicaments et les choix de l'industrie pharmaceutique française (04/07/2023), page 92. Consultable en ligne : *r22-828-11.pdf (senat.fr)
- 85 BIOT J. RAPPORT AU PREMIER MINISTRE MISSION STRATEGIQUE VISANT A REDUIRE LES PENURIES DE MEDICAMENTS ESSENTIELS (2020). Consultable en ligne : rapport-biot-et-al-ruptures-medicaments.pdf (entreprises.gouv.fr)
- 86 SENAT. Pénurie de médicaments : Trouver d'urgence le bon remède – Rapport de commission d'enquête [en ligne]. Consulté le 14/08/2024 à l'adresse : Pénurie de médicaments : Trouver d'urgence le bon remède - Rapport - Sénat (senat.fr)
- 87 SENAT. COMPTES RENDUS DE LA CE PENURIE DE MEDICAMENTS [en ligne]. Consulté le 14/08/2024 à l'adresse : CE Pénurie de médicaments : compte rendu de la semaine du 27 mars 2023 (senat.fr)
- 88 OMEDIT Ile-de-France. Pénuries : publication de la feuille de route ministérielle 2024-2027 (26/02/2024) [en ligne]. Consulté le 15/08/2024 à l'adresse : <https://www.omedit-idf.fr/penuries-publication-de-la-feuille-de-route-ministerielle-2024-2027/> Pénuries : publication de la feuille de route ministérielle 2024-2027 - OMEDIT Ile de France (omedit-idf.fr)
- 89 Commission Européenne. La Commission saisit la Cour de justice européenne contre 17 Etats, et demande à la France de se mettre en conformité avec le droit de l'UE dans plusieurs domaines (15/02/2023) [en ligne]. Consulté le 15/08/2024 à l'adresse : La Commission saisit la Cour de justice européenne contre 17 Etats, et demande à la France de se mettre en conformité avec le droit de l'UE dans plusieurs domaines - Commission européenne (europa.eu)
- 90 Conseil de l'Union Européenne. Emballages: le Conseil et le Parlement parviennent à un accord pour rendre les emballages plus durables et réduire les déchets d'emballages dans l'UE (15/03/2024) [en ligne]. Consulté le 15/08/2024 à l'adresse : Emballages: le Conseil et le Parlement parviennent à un accord pour rendre les emballages plus durables et réduire les déchets d'emballages dans l'UE - Consilium (europa.eu)
- 91 Parlement européen. Résolution législative du Parlement européen du 24 avril 2024 sur la proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil relatif aux emballages et aux déchets d'emballages, modifiant le règlement (UE) 2019/1020 et la directive (UE) 2019/904, et abrogeant la directive 94/62/CE (24/04/2024). Consultable en ligne : Textes adoptés - Emballages et déchets d'emballages - Mercredi 24 avril 2024 (europa.eu)
- 92 EMA. ICH Topic Q 1 A (R2) Stability Testing of new Drug Substances and Products. Step 5 : NOTE FOR GUIDANCE ON STABILITY TESTING: STABILITY TESTING OF NEW DRUG SUBSTANCES AND PRODUCTS (CPMP/ICH/2736/99) (08/2003). Consultable à l'adresse : Q 1 A (R2) Stability Testing of new Drug Substances and Products (europa.eu)
- 93 LEEM. Replay Webinaire : Réemploi [vidéo en ligne] (11/04/2024). Consultable en ligne : <https://www.adherent.leem.org/publication/replay-webinaire-reemploi/3975>
- 94 Direction de l'information légale et administrative. Loi organique, loi ordinaire : quelles différences ? [en ligne] (18/12/2022). Consulté le 12/10/2024 à l'adresse : Loi organique, loi ordinaire : quelles différences ? | vie-publique.fr
- 95 Le Parlement européen, le Conseil et la Commission. CHARTE DES DROITS FONDAMENTAUX DE L'UNION EUROPÉENNE (2016/C202/02). Consultable en ligne : Charte des droits fondamentaux de l'Union européenne (europa.eu)
- 96 European Union Agency for Fundamental Rights. Que sont les droits fondamentaux ? [en ligne]. Consulté le 12 octobre 2024 à l'adresse : Que sont les droits fondamentaux ? | European Union Agency for Fundamental Rights (europa.eu)
- 97 Direction de l'information légale et administrative. Qu'est-ce que le traité de Lisbonne ? (15/02/2024) [en ligne]. Consulté le 12/10/2024 à l'adresse : Qu'est-ce que le traité de Lisbonne ? | vie-publique.fr

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2024 / 2025

Nom : VIGNERON

Prénom : Sarah

Titre de la thèse : IMPACTS RÉGLEMENTAIRES DU DÉCRET N°2021-835 DU 29 JUIN 2021 SUR L'INDUSTRIE DU MÉDICAMENT EN FRANCE

Mots-clés : Articles de conditionnement – Loi AGECE – Décret n°2021-835 du 29 juin 2021 – Pictogramme Triman – Packaging and Packaging Waste Regulation

Résumé :

Le décret n°2021-835 du 29 juin 2021, communément appelé décret Triman, prévoit que les producteurs de déchets ménagers en France apposent un pictogramme de tri, dit pictogramme Triman, sur les emballages de leurs produits, incluant également les déchets ménagers issus des médicaments. Cependant, le décret Triman n'offre pas d'assouplissements ou de dérogations pour les médicaments, ne tenant ainsi pas compte de leurs spécificités intrinsèques. Cette thèse se penche donc sur les défis auxquels sont confrontés les laboratoires pharmaceutiques pour se conformer à un décret qui ne prend pas en considération les particularités propres aux médicaments. Ce document met ainsi en lumière les difficultés rencontrées par les industriels pour apposer un pictogramme de tri sur des articles de conditionnement fortement réglementés et pour lesquels l'espace disponible est souvent restreint voire inexistant. Également, ce travail traitera des risques de pénuries auxquels ont été confrontés les industriels, liés aux surcoûts de fabrication et au calendrier d'application strict de ce décret. Enfin, cette thèse traite du futur du décret Triman dans le contexte de l'adoption récente du règlement européen Packaging and Packaging Waste Regulation en avril 2024, qui pourrait remettre en question une partie du décret Triman.

Membres du jury :

Présidente et Directrice de thèse : Madame Anne-Catherine PERROY, Professeur des Universités en droit et économie pharmaceutique à la Faculté de Pharmacie de Lille

Membres extérieurs : Madame Astrid JEANNOT, Manager Affaires Réglementaires Senior chez Boehringer Ingelheim France, Paris et Monsieur Kélian BEYRAND, Responsable de gamme Affaires Réglementaires chez Boehringer Ingelheim France