



Médicament vétérinaire et sécurité :
sécurité de l'environnement.





Introduction et développement de la sécurité de l'environnement dans le dossier d'AMM

1. Première exigence légale déjà ancienne: Directive 81/852/CEE amendée par la Dir. 92/18
2. Développement de la Guideline EMEA/CVMP/055/96, au niveau européen
3. La situation actuelle: la Directive Eur 2001/82, amendée par la Directive Eur 2004/28,
 - met au même niveau le risque lié à la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament vétérinaire pour l'animal ou l'homme et le risque d'effet indésirable pour l'environnement,
 - impose qu'une évaluation du risque pour l'environnement soit réalisée dans tous les dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché, qu'ils concernent un nouveau produit mais aussi un générique, une demande de variation, une extension d'indication ...

- Les exigences en matière d'écotoxicité pour un médicament vétérinaire ont été décidées par les experts du VICH au niveau mondial (aux exigences européennes se sont surajoutées les exigences des autres pays)
- Ces exigences sont détaillées dans les Guidelines:
 - VICH 6 (CVMP/VICH/592/98 <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/vich/059298en.pdf>)
 - VICH 38 (CVMP/VICH/790/03 <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/vich/079003en.pdf>)
- Les particularités européennes sont expliquées dans la Guideline EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-corr qui entre en vigueur cette année.



L'évaluation du risque pour l'environnement lié à l'utilisation des médicaments vétérinaires en pratique

Cas des médicaments « dits chimiques »

(les médicaments immunologiques relèvent d'une autre législation)

- **Phase I:** phase d'évaluation des produits et de définition de l'étendue de l'exposition. L'évaluation se fait en suivant un **arbre décisionnel**

- **Phase II:** phase où sont étudiés le devenir du médicament dans l'environnement ainsi que sa toxicité pour les différents compartiments de l'environnement (le sol, les eaux de surfaces, les eaux souterraines, les bouses, les sédiments) et les espèces animales et végétales qui les composent. La phase II est différente selon que le médicament est utilisé en aquaculture, en élevage intensif ou sur des animaux en pâture et est subdivisée en deux étapes successives: Tier A, Tier B



L'évaluation du risque pour l'environnement – la Phase I

Elle permet la définition de l'étendue de l'exposition de l'environnement au médicament vétérinaire

- l'exposition est caractérisée par une valeur, la « **PEC_{initiale}** » (predicted environmental concentration), obtenue par calcul.
- Si la valeur de PEC dépasse la valeur seuil de **100 µg/kg** (100 ppb), le médicament passe en phase II



Phase I Calcul de PECsol pour le médicament X, traitement des infections respiratoires chez les bovins et les porcins

Selon Guideline (1) ref. EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-corr

► voies d'exposition de l'environnement (selon 1) :

Bovins : via fumier/lisier (« intensively reared animals ») et directe (animaux en pâture) ; porcins uniquement via fumier/lisier

► produit injectable pour le traitement des infections respiratoires BV et PC :
% de traitement du troupeau = **50%** (selon 1)

► valeurs par défaut pour le calcul des PEC_{sol initial} :

Elevage intentif type	Animal	Nb animaux / place / an	Poids (kg)	Azote produit par place par an (kg.N.y-1)	"Housing factor"
Veau		1,8	140	10	1
Vache laitière		1	425	60	0,5
Bovin (0-1 an)		1	200	18	0,5
Bovin (>2 ans)		1	450	35	0,5
Porcelet sevrage (jusqu'à 25 kg)		6,9	12,5	2,25	1

Pâture - animal type	Nombre d'animaux / ha	Poids
Vache laitière	3,5	600



Phase I Calcul de PECsol pour le médicament X, traitement des infections respiratoires chez les bovins et les porcins (2)

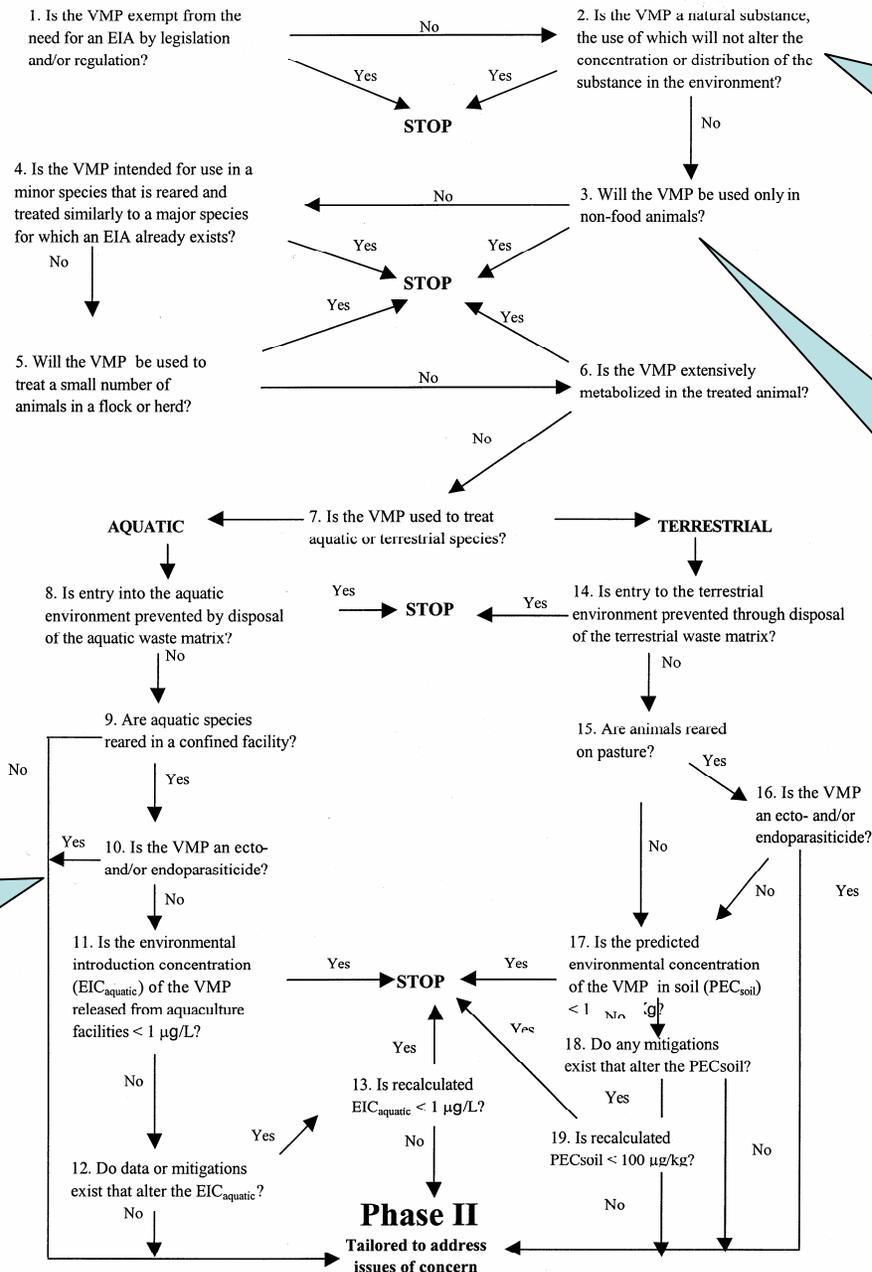
Animaux en élevage intensif

	porcelet au sevrage	veaux	vache laitière	bovin < 1 an	bovin (0-2 ans)
D posologie mg.kg.d	10	10	10	10	10
Ad administration par jour	3	3	3	3	3
BW poids animal Kg	12,5	140	425	200	450
P nombre animaux élevés par place par an	6,9	1,8	1	1	1
170 EU limite épandage en azote(KgN.ha ⁻¹ .y ⁻¹)	170	170	170	170	170
Fh fraction du troupeau traitée	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
1 500 kg,m ⁻³ sol densité	1500	1500	1500	1500	1500
10 000 surface 1 hectare (m ²)	10000	10000	10000	10000	10000
0,05 pénétration dans le sol (m)	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
N azote produit par an kgN/y	2,25	10	60	18	35
H "housing factor"	1	1	0,5	0,5	0,5
conversion	1000	1000	1000	1000	1000
PEC_{sol} = $\frac{(DxAdxBWxPx170xFh)x1000}{(1500x10000x0,05xNxH)}$	130,33	85,68	48,17	75,56	87,43

Animal en pature

	vache laitière
D posologie mg.kg.d	10
Ad nombre d'administration par jour	3
BW poids animal Kg	600
SD nombre d'animaux à l'hectare	3,5
Fh fraction du troupeau traité	0,5
1 500 kg,m ⁻³ sol densité	1500
10 000 surface 1 hectare (m ²)	10000
0,05 penetration dans le sol (m)	0,05
conversion	1000
PEC_{sol} = $\frac{(DxAdxBWxSDxFh)x1000}{(1500x10000x0,05)}$	42,00

Figure 1. Phase I Decision Tree



Certaines molécules sont exemptées d'évaluation du risque pour l'environnement exemple électrolytes, vitamines

Les produits pour animaux de compagnie sont généralement exemptés

Les ecto/ Endoparasitiques Animaux de rente passent directement en phase II



Evaluation du risque pour l'environnement – la phase II TIER A

- Etude des propriétés physico-chimiques de la molécule (solubilité dans l'eau, ...)
 - Etude du comportement dans l'environnement (adsorption/désorption, biodégradation, photolyse, ...)
 - Etude des effets sur les organismes du sol (tox. vers de terre, plantes), de l'eau (tox algues, daphnies, poissons) et des bouses (tox bousiers)
- Définition des PNEC (Predicted Non Effect Concentration) pour chaque espèce animale ou végétale étudiée pour chaque compartiment (sol, eau de surface, eau souterraine, bouse et sédiments)



Evaluation du risque pour l'environnement – la phase II TIER A (2)

- Calculs beaucoup plus affinés de la valeur des PEC : PEC sol, PEC surface water et PEC groundwater : prise en compte des métabolites, différents niveaux régionaux (« models »)

→ « Risk quotient approach »

→ Ratio PEC/PNEC < 1 → stop

≥ 1 → Tier B

- Etude des effets long terme sur les organismes du sol (tox. vers de terre, espèce de plantes différentes), de l'eau (tox algues, daphnies, poissons) et des bouses (tox bousiers).
- test de bioconcentration dans les poissons

Ratio PEC/PNEC < 1 → stop
> 1

Bioconcentration factor ≥ 1000



prendre contact
avec les autorités
pour décision

* D'après une évaluation réalisée par IFAH Europe, 2007

- Phase I (« théorique ») : calcul des PEC + réalisation d'un rapport : $\approx 10,000$ €
- Phase II: pour une seule substance active

Tier A :

Propriétés physico-chimiques de la molécule : $\approx 30,000$ €

Devenir dans l'environnement : $\approx 100,000 - 150,000$ €
(avec la synthèse de molécule radiomarquée)

Etudes des effets sur les différents compartiments:

- „terrestre“ $\approx 30,000 - 40,000$ €
- plus études sur la faune des bouses $\approx 25,000$ €
- „Aquatique“ $\approx 15,000 - 20,000$ €
(le coût des dosages bioanalytiques peuvent augmenter le total de $20,000 - 40,000$ €)

Tier B :

Si une phase II Tier B est nécessaire : $\approx 10\ 000 - 300\ 000$ €

ex. Etude reproduction daphnie $\approx 20,000 - 30,000$ € - Les études évaluant la bioaccumulation et les interactions eau/sédiments étant les plus coûteuses (molécules radiomarquées).

Soit en moyenne

Tier A = 250,000 €

+ expertise (10,000 €)
+ études sur les
métabolites majeurs

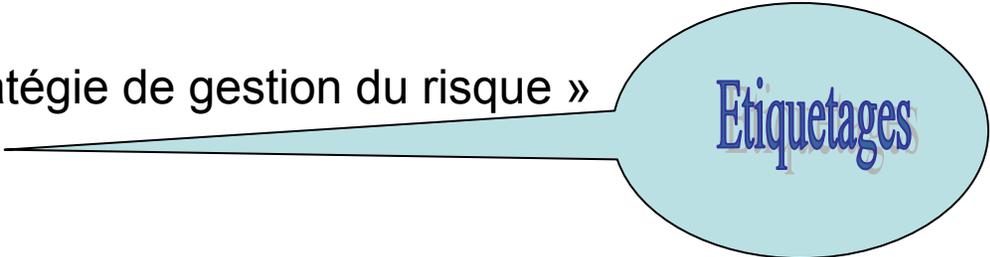
Conclusion

-Ligne Directrice 2006/C 132/08 : risque potentiel grave pour l'environnement c'est-à-dire un risque important pour au moins une des composantes de l'environnement (air, eau, sol, ...) lors de l'utilisation ou l'élimination du médicament vétérinaire.

→ Refus d'octroyer l'AMM

→ Mise en place d'une « stratégie de gestion du risque »

- restriction d'utilisation
- précautions d'emploi



Etiquetages

« les lisiers et fumiers contenant la molécule XX ne doivent pas être épandus deux années consécutives sur la même parcelle »

- Nécessité d'une bonne utilisation du produit / responsabilité de la prescription