



# **MEDICAMENTS DANS L'EAU ET MEDECINE DE VILLE**



**DR JEAN LEFÈVRE (ASEF)**

**21 JUIN 2017**



# La médecine de ville?



Tous les soins de santé réalisés hors hospitalisation ou hébergement en centre médico-social

Soins et examens très variés

- Consultations chez les professionnels médicaux : médecins généralistes et spécialistes, sages-femme, dentistes
- Examens dans les centres d'imagerie
- Soins d'auxiliaires médicaux (soins infirmiers, kinésithérapie...)
- Frais pharmaceutiques
- Analyses biologiques



# Les différents acteurs

Professionnels de santé  
prescripteurs et/ou utilisateurs

Pharmaciens

Patients





# Problématique

Utilisation de médicaments par les patients directement chez eux



Résidus médicaments se retrouvant dans le circuit classique des eaux usées ou les déchets



Très peu de circuits gérant la problématique des résidus médicamenteux à partir des eaux usées de ville





# Les actions possibles



L'éducation des professionnels de santé



Les actions possibles en pharmacie



L'éducation des patients



# Les actions en cabinet : les prescriptions



## Le modèle de la classification suédoise

- Classification des médicaments selon le risque environnemental
- Critères : PCB (persistance, bioaccumulation, toxicité)



## Etude PEC/PNEC

- Evaluation du risque environnemental basé sur le ratio concentration prédite dans l'Environnement/ plus haute concentration prédite sans effet dans l'environnement
- Niveaux de risque : insignifiant, faible, modéré, élevé



# Le modèle de la classification suédoise

## How to Read the Table

**THE SUBSTANCE** can be found under several different drug groups. For example, triamcinolon can be found under “A Alimentary Tract and Metabolism” as well as “D Dermatologicals”. Substances indicated in bold are included in “Kloka Listan 2014”, Stockholm County Council’s “Wise List” of recommended drugs for common diseases (including recommendations for specialized care).

**THE PBT INDEX** is a measure of environmental hazard and can assume all values from 0–9 (the total of P-, B- and the T-value). The higher the value of a substance, the greater its danger to the environment.

**\*(ASTERISK) AFTER THE PBT INDEX** indicates that the assessment is uncertain due to lack of data.

Two substances may have the same risk values but different PBT values, but the risk assessment can also be different even if the PBT values are the same.

When assessing a medication’s environmental impact, consideration should be given to both environmental risk and environmental hazard since bioaccumulation and persistence are not included in the risk assessment.

**RISK** refers to toxic risk to the aquatic environment, the calculation based on Swedish conditions and is given as insignificant, low, moderate or high. “Cannot be excl” means that the manufacturer has stated that the documentary basis for assessment of risk is insufficient. Information about environmental risks can be obtained from [www.fass.se](http://www.fass.se). For risk “exempt”, see p.6

**P** (Persistence) can assume the value 0 or 3

**B** (Bioaccumulation) can assume the value 0 or 3

**T** (Toxicity) can assume the value 0–3

SUBSTANCE	RISK	PBT	P	B	T	VOLUME IN DDD
<b>J Anti-infectives</b>						
<b>Antibacterials for systemic use</b>						
<b>trimetoprim</b>	insignificant	4	3	0	1	149 661
<b>erythromycin</b>	insignificant	6	3	0	3	C 261 420
<b>ofloxacin</b>	insignificant	9*	3	3*	3	133 025
<b>amoxicillin</b>	moderate	6	3	0	3	1 580
						953 571
						C 272 984

**VOLUME IN DDD**, The sales by prescriptions and to hospitals in DDD (Defined Daily Doses) of the substance in Stockholm County Council during one year. (Sep 2012–Aug 2013)

Indicates DDD for

**C** (combination drugs, 1 tablet = 1 DDD)

**E** (drugs for external use, 1 gram = 1 DDD)

DDD indicated for pharmaceuticals for external use and combined products is not based on the amount of an active substance and can therefore not be compared to the DDD for other drugs.



# Les limites de la classification suédoise

Elle a le mérite d'exister

Manque de données de la part des industriels

Marge d'action limitée par la prise en charge individuelle du patient

Globalement peu appliquée





# Autres classifications et priorisation

## Autorisation de mise sur le marché

- Délivrée par l'Agence Européenne d'évaluation des médicaments
- Médicament à usage humain : écotoxicité étudiée depuis 2006
- L'évaluation du risque environnemental n'a pas d'impact sur la commercialisation

## La priorisation

- Impossible d'étudier TOUS les médicaments et leurs métabolites
- Nécessité d'une priorisation : listes établies selon la toxicité chez l'homme et les organismes vivants
- Analyses très coûteuses et ne donnant qu'un aperçu à un instant « t »
- Nécessité de développer des modèles de prédiction des concentrations
- Nécessité d'une collaboration entre laboratoires pharmaceutiques, organismes de recherche et agences nationales

Table 7  
Final priority list for parent pharmaceuticals

Molécule	PECa (ng l <sup>-1</sup> )	PECb (ng l <sup>-1</sup> )	Exposure priority class	Therapeutic/chemical class	Reason(s) for including the compound in the priority list	Metabolite(s)	Found in surface water (reference)	Additional data need
Allopurinol		150	IA	Antigout	PEC value	Oxypurinol		Confirm occurrence in water; ecotoxicological data
Amiodarone	555		IB	Antiarrhythmic	High $K_{ow}$ ; adverse effects linked to iode CYP-450; P-gp inhibitor	N-Desethyl amiodarone		Confirm occurrence in water or sediment; may sorb to WWTP sludge due to high $K_{ow}$ ; may search for its active metabolite
Amoxicillin		6,847	IA	Antibiotic penicillin	PEC value; antibiotic		Zuccato et al. (2005), Paffoni et al. (2006)	Confirm occurrence in water, maybe readily degradable (Zuccato et al., 2005); ecotoxicological data in fish
Amphotericin B		415	IA	Antifungal	PEC value; kidney toxicity		Zuccato et al. (2005)	Confirm occurrence in water
Atenolol		419	IA	ATH $\beta$ -blocker	PEC value		Zuccato et al. (2005)	Ecotoxicological data
Bezafibrate		476	IA	Blood lipid lowering agent (fibrate)	PEC value; muscular disease (rhabdomyolysis); PPAR agonist		Zuccato et al. (2005), Wiegel et al. (2004)	Ecotoxicological data
Buflomedil		291	IA	Anti-ischemic	PEC value			Confirm occurrence in water; ecotoxicological data
Carbamazepine	765		IB	Anticonvulsivant	PEC value; may be persistent in the aquatic environment; P-450 inducer	10,11-Epoxy-carbamazepine	Zuccato et al. (2005), Wiegel et al. (2004)	
Ceftriaxone		315	IA	Antibiotic cephalosporin	PEC value; antibiotic			Confirm occurrence in water, maybe readily degradable; ecotoxicological data
Ciprofloxacin		139	IA	Antibiotic fluoroquinolone	PEC value; antibiotic; high ecotoxicity		Zuccato et al. (2005)	Ecotoxicological data
Clarithromycin		62	IIA	Antibiotic macrolide	ATB; high ecotoxicity on blue-green algae; CYP-450; P-gp inhibitor		Zuccato et al. (2005), Wiegel et al. (2004)	
Cyamemazine	124		IB	Antipsychotic	Endocrine and metabolic disorders in man due to dopaminergic receptor blockade			Confirm occurrence in water; ecotoxicological data
Diclofenac		35	IIA	NSAID	High $K_{ow}$ ; adverse effects on kidney		Ashton et al. (2004), Budzinski and Togola (2006)	Ecotoxicological data
Diosmin	8,528		IB	Vitaminic P	Flavonoid; potent estrogenic activity	Diosmetin (deglycosylated form)		Confirm occurrence of diosmetin in water rather than diosmine; evaluate diosmetin estrogenic activity
Doxycycline		103	IA	Antibiotic tetracycline	PEC value; antibiotic			Confirm occurrence in water; complexing properties of cyclines and possible sorption to suspended matter (Hirsch et al., 1999)
Fluoxetine		9	III	Antidepressant SSRI	Agonist of serotonergic receptors; high ecotoxicity; P-gp inhibitor	Norfluoxetine	Vasskog et al. (2006), Kolpin et al. (2002)	Ecotoxicological data in fish
Fosfomicin		155	IA	Antibiotic phosphonic	PEC value; antibiotic			Confirm occurrence in water
Furosemide		486	IA	Diuretic	PEC value		Zuccato et al. (2005)	Ecotoxicological data in fish
Ibuprofen		1,370	IA	NSAID	PEC value; potential renal toxicity	2-OH-ibuprofen carboxy-ibuprofen	Zuccato et al. (2005), Budzinski and Togola (2006)	Ecotoxicological data
Ketoprofen		421	IA	NSAID	PEC value; potential renal toxicity		Budzinski and Togola (2006)	Ecotoxicological data
Losartan	334		IB	ATH sartan	MoA; decrease in aldosterone secretion	5-Carboxylic acid metabolite		Confirm occurrence in water; ecotoxicological data
Metformin		16,367	IA	Antidiabetic	PEC value			Ecotoxicological data
Metronidazole		150	IA	Antiprotozoal	PEC value; antiprotozoal activity	OH-metronidazole		Confirm occurrence in water



Molécule	PEC 2A (ng/l)	PEC 2B (ng/l)	Classe d'exposition	Classe thérapeutique / chimique	Raison(s) de l'inclusion sur la liste prioritaire	Métabolites	Déjà retrouvée dans les eaux de surface (référence)	Données complémentaires nécessaires
Acebutolol	954	544	IA	β-bloquant	valeur de PEC	diacétolol	Gabet et al. 2009	données écotoxicologiques
Aciclovir *			IA	antiviral	valeur de PEC	-	-	études d'occurrence ; données écotoxicologiques
Alendronate	23	23	IIA	anti-ostéoporose	fixation à la matrice osseuse ; effets secondaires	-	-	études d'occurrence ; données écotoxicologiques
Amisulpride	190	152	IA	antipsychotique	antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2 et D3	-	-	études d'occurrence ; données écotoxicologiques
Cefuroxime	260	260	IA	antibiotique	valeur de PEC ; antibiotique cephalosporine	-	-	confirmation de la présence dans les eaux ; études de dégradation
Candesartan	54	44	IIA	anti-hypertenseur	rapport PEC/DDD ; antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine 2	-	-	études d'occurrence ; données écotoxicologiques
Celiprolol	552	552	IA	β-bloquant	valeur de PEC	-	-	études d'occurrence ; données écotoxicologiques
Ciprofibrate	153	153	IA	fibrate	PEC ; atteintes musculaires possibles (rhabdomyolyse)	-	-	études d'occurrence ; données écotoxicologiques
Clodronate	92	94	IIA	anti-ostéoporose	fixation à la matrice osseuse ; effets secondaires	-	-	études d'occurrence ; données écotoxicologiques
Clomipramine	42	-	IIB	neuroleptique	inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline	-	-	études d'occurrence ; données écotoxicologiques
Erythromycine	61	-	IIB	antibiotique	antibiotique macrolide	Erythromycine-H <sub>2</sub> O	Zuccato et al. 2005 ; Ashton et al. 2004	-
Fluvastatine	126	-	IB	statine	mécanisme d'action ; interfère <i>in vitro</i> avec l'hormone de croissance chez les insectes	-	-	confirmation de la présence dans les eaux ; études de dégradation

**Tableau 7 :** Liste des composés prioritaires additionnels

\* pour les antiviraux, une démarche de priorisation ou d'évaluation du risque environnemental spécifique à ces molécules serait nécessaire.

Molécule	PEC 2B (ng/l)	Composé parent	Raison(s) de l'inclusion sur la liste prioritaire	Activité pharmacologique	Déjà retrouvée dans les eaux de surface (référence)	Données complémentaires nécessaires
Enalaprilate	32	Enalapril	PEC ; mécanisme d'action	métabolite responsable de l'activité pharmacologique	-	études d'occurrence ; données écotoxicologiques
Quinaprilate	21	Quinapril	PEC ; mécanisme d'action	métabolite responsable de l'activité pharmacologique	-	études d'occurrence ; données écotoxicologiques
Diacétolol	477	Acébutolol	PEC	activité équivalente à celle du composé parent	-	études d'occurrence ; données écotoxicologiques
DMH	154	Oxcarbazépine	PEC	principal responsable de l'activité pharmacologique	Leclercq et al. 2009	données écotoxicologiques
Desméthylvenlafaxine	132	Venlafaxine	PEC ; mécanisme d'action	activité équivalente à celle du composé parent	Lajeunesse et al. 2008 ; Schultz et Furlong 2008	données écotoxicologiques
dérivé acide carboxylique	ND	Losartan	actif	10 à 40 fois plus actif que le composé parent	-	études d'occurrence ; données écotoxicologiques
Norvérapamil	ND	Vérapamil	actif ; inhibiteur de la P-gp	activité égale à 20% de celle du composé parent	-	études d'occurrence ; données écotoxicologiques

**Tableau 8 :** Liste des métabolites humains prioritaires additionnels.



MINISTÈRE DE L'ÉCOLOGIE, DU DÉVELOPPEMENT DURABLE ET DE L'ÉNERGIE  
MINISTÈRE DU LOGEMENT, DE L'ÉGALITÉ DES TERRITOIRES ET DE LA RURALITÉ



## AMÉNAGEMENT NATURE, LOGEMENT

MINISTÈRE DE L'ÉCOLOGIE,  
DU DÉVELOPPEMENT DURABLE  
ET DE L'ÉNERGIE

*Direction générale de l'aménagement,  
du logement et de la nature*

*Direction de l'eau et de la biodiversité*

Sous-direction de la protection  
et de la gestion des ressources en eau  
et minérales

Bureau de la lutte  
contre les pollutions domestiques  
et industrielles

**Note technique du 20 janvier 2016 relative à la mise en œuvre de la liste de vigilance introduite dans la directive 2013/39/UE du Parlement européen et du Conseil du 12 août 2013 modifiant les directives 2000/60/CE et 2008/105/CE en ce qui concerne les substances prioritaires pour la politique dans le domaine de l'eau**

NOR : DEVL1529624N

(Texte non paru au *Journal officiel*)

**Résumé:** la présente note technique vise à rappeler ou préciser :

- les objectifs et caractéristiques de la liste de vigilance européenne dans la surveillance de l'état chimique des eaux de surface ;
- les modalités de mise en œuvre de cette liste de vigilance au niveau national pour le premier cycle de surveillance (2016-2017).

**Catégorie:** mesure d'organisation des services retenus par la ministre pour la mise en œuvre des dispositions dont il s'agit.



MINISTÈRE DE L'ÉCOLOGIE, DU DÉVELOPPEMENT DURABLE ET DE L'ÉNERGIE  
 MINISTÈRE DU LOGEMENT, DE L'ÉGALITÉ DES TERRITOIRES ET DE LA RURALITÉ



## ANNEXE I

### LISTE DES SUBSTANCES DE LA PREMIÈRE LISTE DE VIGILANCE

SUBSTANCE (Libellé JRC)	SUBSTANCE (Libellé SANDRE)	CODE SANDRE	CODE CAS	TYPE DE SUBSTANCE	LIMITE de détection requis (ng/L)
17-Bêta-estradiol (E2)	17 beta-Estradiol	5397	50-28-2	Hormone	0.4
Estrone (E1)	Estrone	5396	53-16-7	Hormone	0.4
17-Alpha-éthynylestradiol (EE2)	Ethynyl estradiol	2629	57-63-6	Hormone	0.0035
2,6-ditert-butyl-4-méthylphenol	2,6-di-tert-butyl-4-méthyl- phénol	7815	128-37-0	Produit industriel	3160
2-Ethylhexyl 4-méthoxycinnamate	4-méthoxycinnamate de 2-éthylhexyle	7816	5466-77-3	Agent anti UV-B	6000
Acetamidiprid	Acetamidiprid	5579	135410-20-7	Insecticide	9
Diclofénac	Diclofenac	5349	15307-86-5	Anti-inflammatoire humain et vétérinaire	10
Erythromycin	Erythromycine	6522	114-07-8	Antibiotique humain	90
Clarithromycin	Clarithromycine	6537	81103-11-9	Antibiotique humain	90
Azithromycin	Azithromycine	7817	83905-01-5	Antibiotique humain	90



# En cabinet : l'éducation

Sensibilisation à CYCLAMED

Mesures particulières

- Notices
- Médicaments liquides

Tampon, ordonnance



# En pharmacie : la sensibilisation du patient

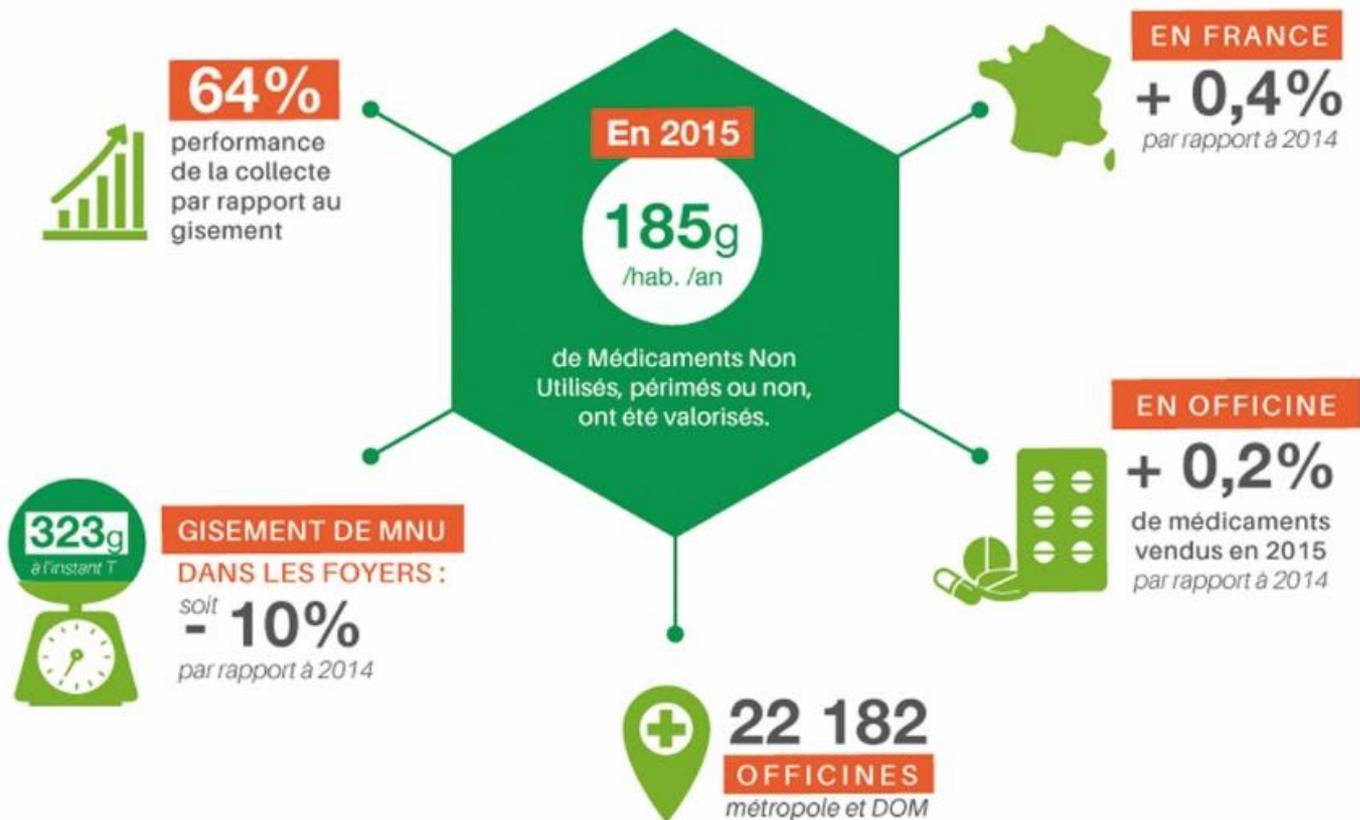
Guide du bon usage du médicament

Livret thérapeutique



# En pharmacie : le dispositif Cyclamed

## INFOGRAPHIE : COLLECTE DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS EN PHARMACIE



SOURCE : GERS 2015 / ETUDE CSA 2015



# En pharmacie

## Education des patients

- Pour la collecte des déchets médicaux en pharmacie (Cyclamed)



## Une nouvelle politique anti-gaspillage : la prescription à l'unité

- Réduit le nombre de médicaments non utilisés et inutiles
- Réduit le nombre d'emballages
- Réduit l'automédication avec les médicaments restants



# A l'hôpital

## Poursuite du traitement

- Traitement débuté en hospitalier et suivi en médecine de ville : choix déterminant

## Sensibilisation des pharmaciens hospitaliers

- Choix des médicaments distribués à l'hôpital



# Conclusions

