



CONJUGUER QUALITÉ DE L'EAU ET SANTÉ :

MÉDECINS, PHARMACIENS, À NOUS DE JOUER !

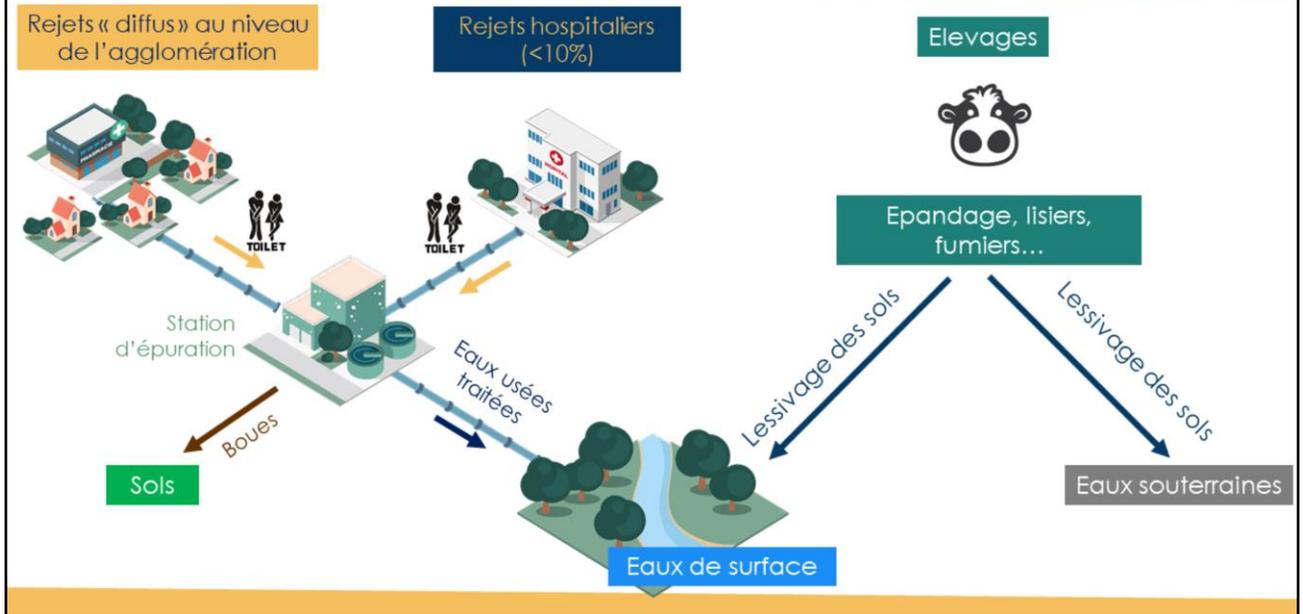




Résidus médicamenteux

Préparé avec Catherine Taillefer, pharmacienne,
DAF du Centre Hospitalier de Lavour

Depuis plusieurs années, la communauté scientifique et les pouvoirs publics s'interrogent sur la présence dans l'eau, à l'état de traces, de résidus de médicaments, et sur leurs effets sur la santé environnementale.

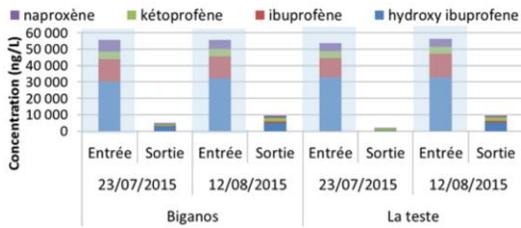


En ce qui concerne les résidus de médicaments humains, leur présence est directement liée à la consommation que nous faisons des médicaments.

Après être absorbée dans l'organisme, une fraction des médicaments est excrétée et rejetée dans les eaux usées. Ces résidus gagnent ensuite les stations d'épuration *via* les eaux usées. Les stations d'épuration éliminent une fraction variable des médicaments ; la fraction non éliminée est ensuite rejetée avec les eaux usées traitées et gagne le milieu naturel.

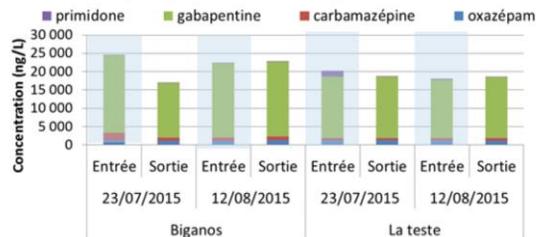
Il est aujourd'hui admis que la majeure partie des résidus médicamenteux humains provient de la consommation à domicile, la proportion de résidus médicamenteux liée aux rejets hospitaliers étant estimée à moins de 10% de la quantité totale.

Comportement des anti inflammatoires dans les STEP de Biganos et La Teste



Les antiépileptiques sont peu ou pas éliminés

Comportement des antiépileptiques + 1 antidépresseur (oxazépam) dans les STEP de Biganos et La Teste



Globalement les AINS sont bien éliminés

Dans les eaux usées brutes et traitées du Bassin d'Arcachon, on retrouve (comme partout ailleurs) des résidus médicamenteux.

En entrée de station, les concentrations en résidus médicamenteux varient de la dizaine de ng/L à la dizaine de µg/L. Certaines molécules comme l'ibuprofène peuvent être très bien éliminées (jusqu'à 99% d'élimination), d'autres comme les antiépileptiques (gabapentine ou carbamazépine par exemple) sont réfractaires à l'élimination : les concentrations sont les mêmes ou presque avant et après passage par la station d'épuration.

Remarque : le terme « élimination » dans les stations d'épuration indique que le composé n'est plus retrouvé dans l'eau en sortie de la station. S'il peut être effectivement dégradé, cette élimination peut se traduire pour certains contaminants par un transfert des eaux usées vers les boues produites par la station.

Tous les milieux aquatiques sont contaminés (études ONEMA)

50% des 82 molécules recherchées sont détectées, certaines à des concentrations proches du $\mu\text{g/l}$ (carbamazépine, oxazepam, acide niflumique, kétoprofène...)

Oestrogènes

Perturbations de la reproduction des animaux pouvant aller jusqu'au changement de sexe

Antibiotiques

Modifications des populations bactériennes, avec en particulier un développement des bactéries résistantes

Anxiolytiques

Modifications du comportement de poissons, par exemple des perches rendues plus agressives du fait de la présence de l'oxazepam dans l'eau

Antiinflammatoires

... La petite histoire des vautours du Pakistan

En ce qui concerne la présence dans l'environnement, de nombreuses études à l'échelle mondiale ont déjà été conduites (les premières études ont eu lieu à la fin des années 70).

En France par exemple, les résultats de trois campagnes menées en 2012 par l'ONEMA (aujourd'hui AFB) dans les eaux de surface (lacs et cours d'eau) sur le territoire français ont montré la présence de 26 composés médicamenteux sur les 82 substances recherchées.

Dix-sept d'entre eux ont pu être quantifiés et sont présents à des concentrations de l'ordre du ng/L au $\mu\text{g/L}$. Certaines substances sont retrouvées très fréquemment : la carbamazépine (antiépileptique), l'acide niflumique (anti-inflammatoire et antidouleur) et l'oxazepam (anxiolytique).

Tous les milieux aquatiques sont contaminés (études ONEMA)

50% des 82 molécules recherchées sont détectées, certaines à des concentrations proches du µg/l (carbamazépine, oxazepam, acide niflumique, kétoprofène...)

Oestrogènes

Perturbations de la reproduction des animaux pouvant aller jusqu'au changement de sexe

Antibiotiques

Modifications des populations bactériennes, avec en particulier un développement des bactéries résistantes

Anxiolytiques

Modifications du comportement de poissons, par exemple des perches rendues plus agressives du fait de la présence de l'oxazepam dans l'eau

Antiinflammatoires

... La petite histoire des vautours du Pakistan

En ce qui concerne les effets et les risques pour l'environnement. Plusieurs études ont mis en évidence des altérations de populations aquatiques liées à la présence des substances actives dans l'eau, parmi lesquelles :

- Des effets sur la reproduction des animaux (poissons, batraciens, mammifères marins), pouvant aller jusqu'au changement de sexe et associés à la présence d'oestrogènes.
- Des modifications des populations bactériennes, avec en particulier un développement des bactéries résistantes aux antibiotiques, associées à une pression de sélection due au rejet permanent d'antibiotiques dans l'eau.
- Des modifications du comportement de poissons, rendus plus agressifs du fait de la présence d'un anxiolytique (oxazepam) dans l'eau.

Remarques : *il est très difficile d'apporter la preuve formelle de la relation de causalité entre l'exposition aux résidus de médicaments et la dégradation observée des populations d'organismes aquatiques, notamment en ce qui concerne la toxicité sur le long-terme.*

Il est également important de considérer que, dans l'environnement, un organisme vivant est exposé à plusieurs substances qui peuvent interagir entre elles, et non à une seule substance.

Années 90 : Chute de 95% en 4 ans de la population de vautours

Autopsie de 259 adultes et jeunes adultes

- 85% présentent des dépôts d'urate (goutte) sur les organes internes
- Signes d'insuffisance rénale



Recherche de l'étiologie

- Élimination des causes infectieuses, pesticides et métaux
- Source alimentaire = bétail : médicament vétérinaire?

Diclofénac !! – donné per os au bétail – seul médicament néphrotoxique utilisé

- Élevage et réintroduction de vautours
- Changement d'AINS: le méloxicam (moins toxique pour les vautours)

Dans les années 1990, scientifiques et naturalistes remarquent une diminution du nombre de vautours au Pakistan. Ce déclin a été très important avec une chute de 95% de la population.

Une cause sera identifiée par le Dr Lindsay Oaks et son équipe en 2003 : un article publié dans la revue " Nature " relie la diminution drastique de populations de vautours du Pakistan à l'accumulation dans leur organisme de résidus d'un anti-inflammatoire, le diclofénac. En se nourrissant des carcasses du bétail mort et préalablement traité avec ce médicament, ces rapaces accumulent ce composé dans leur organisme, qui entrainerait chez eux une insuffisance rénale pouvant aboutir à la mort de l'individu. Suite à ces observations, le meloxicam a été préconisé pour traiter le bétail car il s'est avéré moins toxique pour les vautours.

Aujourd'hui, l'Inde qui a connu également une chute des populations de vautour a interdit le diclofénac pour usage vétérinaire.

Pour toute demande d'AMM

Table 1: The phased approach in the environmental risk assessment

Stage in regulatory evaluation	Stage in risk assessment	Objective	Method	TEST / DATA REQUIREMENT
Phase I	Pre-screening	Estimation of exposure	Action limit	Consumption data, logKow.
Phase II Tier A	Screening	Initial prediction of risk	Risk Assessment	Base set aquatic toxicology and fate
Phase II Tier B	Extended	Substance and compartment-specific refinement and risk assessment	Risk Assessment	Extended data set on emission, fate and effects



Pas opposable à la mise sur le marché pour les médicaments à usage humain

Suite à l'ensemble de ces observations, et depuis 2004, l'évaluation du risque environnemental est obligatoire pour toute nouvelle demande d'AMM d'un médicament, associée à la détermination, au cas par cas, des mesures destinées à en limiter l'impact.

Cette démarche est obligatoire pour toute procédure d'enregistrement, pour toute extension d'AMM mais aussi pour les modifications « de type II » de l'AMM, à l'origine d'une augmentation de l'exposition environnementale.

Attention toutefois, l'impact environnemental ne constitue pas un critère de refus de délivrer l'AMM pour les médicaments à usage humain, contrairement aux médicaments à usage vétérinaire.



Sur le **choix de la prescription** (expérience suédoise, sensibilisation des prescripteurs)

Achats, approvisionnement (choix adaptés)

A l'usage (observance thérapeutique)

A l'usage (observance, exposition du personnel)

A la fin du cycle de vie (gestion des MNU)

A la fin du cycle de vie (circuit des déchets et effluents)

Dans ce contexte, quelles sont les étapes clés sur lesquelles on peut jouer pour limiter la présence dans l'environnement de résidus médicamenteux ?

- Sur le choix de la prescription (voir dans les diapositives suivantes l'exemple de l'expérience Suédoise), que ce soit au niveau des officines ou des établissements hospitaliers (ES).
- Sur les achats et l'approvisionnement (pour les ES).
- Sur l'observance thérapeutique afin de limiter les médicaments non utilisés (MNU).
- A la fin du cycle de vie sur la gestion des MNU.



AGIR A LA FIN DU CYCLE DE VIE DES MEDICAMENTS – UN EXEMPLE LOCAL

En 2018, dans le cadre du réseau REMPLAR, le SIBA et Cyclamed ont créé des supports de sensibilisation (chevalet, tampon et affiche) incitant les patients à ramener leurs médicaments non utilisés (MNU). Ces supports font le lien entre les pratiques de récupération des MNU et préservation de l'environnement.

Si le fait de ramener ses MNU ne joue que très peu sur la présence des résidus médicamenteux dans les eaux usées, cela contribue cependant à :

- sensibiliser le grand public ;
- limiter les autres voies de contamination (mise en décharge des médicaments jetés à la poubelle par exemple, avec potentielle contamination des sols et des nappes), en assurant une élimination convenable (incinération à 800°C) des médicaments.

Environmentally classified pharmaceuticals

édité par le Conseil municipal de Stockholm et l'agence suédoise du médicament (ou indice suédois) 2005

Prescrire des médicaments de même efficacité, moins toxiques pour l'environnement

SUBSTANCE	RISK	PBT	P	B	T	VOLUME IN DDD
A Alimentary Tract and Metabolism						
Stomatological preparations	insignificant	4*	3	0	1*	165 311
triamcinolone						E-
chlorhexidine	cannot be excl	6*	3*0	3*		E 275 263
benzydamine	cannot be excl	-	-	-	-	

2 indices de classification

L'indice PBT est la mesure de la dangerosité environnementale

Le risque réfère au risque toxique sur l'environnement aquatique

Classification réalisée à partir des données de l'industrie pharmaceutique et de l'EMA

AGIR LORS DE LA PRESCRIPTION, L'EXEMPLE DE LA DEMARCHE SUEDOISE

En 2003, le département environnement du conseil de la ville de Stockholm a initié un système de classification des produits pharmaceutiques en fonction de leur impact environnemental. Cet impact est calculé selon le ratio entre la concentration environnementale estimée et la concentration maximum sans effet pour les organismes aquatiques.

En 2005, cette classification est élargie avec l'estimation du danger des médicaments pour l'environnement avec l'indice PBT (Persistance, Bioaccumulation, Toxicité), le danger étant évalué sur une échelle de 1 à 9.

Ce projet de classification réunit à partir de 2005 des représentants des pouvoirs publics (le conseil de la ville de Stockholm, l'association suédoise des autorités locales et régionales), des organismes de santé (Apotek AB, Agence suédoise des produits médicaux), et de l'industrie pharmaceutique (ILF).

DANGER - toxicité intrinsèque de la substance

EXPOSITION - dans notre cas, la concentration de la substance dans l'environnement

RISQUE - probabilité d'atteinte de l'intégrité d'un individu résultant de l'exposition à une ou plusieurs substances chimiques



$$\text{Risque} = \text{Danger} \times \text{Exposition}$$

QUELQUES NOTIONS A BIEN CONNAITRE !

La différence entre le danger et le risque.

Persistance : capacité de la molécule à résister à la dégradation dans l'environnement

(0 ou 3)

Bioaccumulation : accumulation dans les tissus adipeux des organismes aquatiques

(0 ou 3)

Toxicité : au regard des organismes aquatiques

(0 à 3)

Tests de biodégradation ou modélisation

Log Kow > 4 (indice de partition octanol/eau)

Essais sur algues, crustacés et poissons

How to Read the Table

THE SUBSTANCE can be found under several different drug groups. For example, metronidazole can be found under "A alimentary tract and metabolism" as well as "I anti-infectives". Substances indicated in bold are included in "Kloka Listan" (Stockholm County Council's "Wise List" of recommended drugs for common diseases) and are presented in the beginning of each section.

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-values). The higher the value of a substance, the greater its danger to the environment.

***) 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 eval" 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. For risk "strong", see p.31

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
J Anti-infectives						
<i>Antibacterials for systemic use</i>						
trimetoprim	moderate	5	3	0	2	194 247
erythromycin	insignificant	5	3	0	3	C 244 873
amoxicillin	moderate	6	3	0	3	186 376
cefazolin	insignificant	6	3	0	3	1 098 296
						C 232 916
						4 381

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.

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 2010–Aug 2011)

Classification réalisée à partir des données de l'industrie pharmaceutique et de l'EMA

L'indice PBT (qui caractérise le danger de la molécule) est caractérisé par 3 paramètres :

- la persistance ;
- la bioaccumulation dans les organismes aquatiques ;
- la toxicité au regard des organismes aquatiques.

Les données environnementales sont fournies par l'association des industries pharmaceutiques suédoises (ILF) et étudiées par l'institut de recherche suédois de l'environnement.

Diclofénac

Hazard 4* P 3* B 0 T 1 Risk See below

L'astérisque indique que la classification est incertaine à cause d'un manque de données.

Croisement avec le côté sanitaire

Risk

PEC/PNEC is based on sales data in Sweden in year 2015. $PEC/PNEC = 0.036$ which gives the risk insignificant, i.e. consideration has not been given to measured levels in the environment.

Report Goodpoint 2018

Comparative assessment of environmental risk when using diclofenac, naproxen, ibuprofen, ketoprofen, etoricoxib, and paracetamol in Sweden (Report Goodpoint 2018). Log P for diclofenac from PubChem is reported to be 3.9–4.51. Available data clearly indicate that diclofenac represents the highest risk of the NSAID/analgesics investigated. The NSAIDs (ibuprofen, ketoprofen and naproxen) + paracetamol recommended in the Wise list are all better from an environmental point of view than diclofenac. Paracetamol is a very safe alternative from an environmental point of view. The others are also expected to cause a low environmental risk, somewhat elevated to ketoprofen.

Diclofénac également inclus sur une « Watch list » dans le cadre de la Directive Cadre Européenne sur l'Eau (DCE)

<https://www.janusinfo.se/beslutstod/miljoochlakemedel/environmentandpharmaceuticals,4.7b57ecc216251fae47487d9a.html>

L'EXEMPLE DU DICLOFENAC (extrait du site janusinfo.se)

Le score de danger est de 4.

3 Pour la persistance, 0 pour la Bioaccumulation et 1 pour la Toxicité.

L'astérisque indique que la classification est incertaine.

Le 1 pour la toxicité peut sembler surprenant au regard des études sur l'impact du diclofénac sur les vautours mais il faut garder en tête que pour l'indice PBT, la toxicité n'est déterminée que sur la base d'essais sur les organismes aquatiques.

Enfin, le site croise les données PBT avec l'information sur le risque environnemental et les connaissances sur le risque sanitaire.

Outil global de **sensibilisation** des prescripteurs et des patients

AGIR A LA SOURCE

En appui de la Kloka Listan (Wise List): molécules essentielles et sûres

MISES A JOUR SUR LE SITE

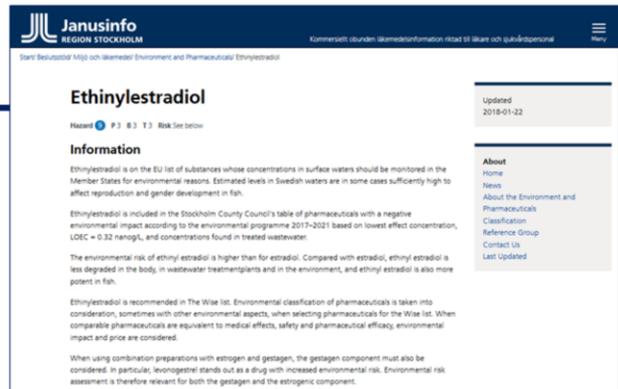
www.janusinfo.se

Près de 700 molécules évaluées

Des classes globalement à fort danger:

- antibiotiques, antifongiques, antiseptiques, antiparasitaires
- stéroïdes et corticoïdes
- anticancéreux
- Système cardiovasculaire
- antipsychotiques, antidépresseurs

2800 molécules utilisées en France ; reste de nombreuses données manquantes et incertitudes



Janusinfo
REGION STOCKHOLM

Kommerskett rådgivning, läkemedelsinformation, hälsö och sjukvårdspersonal

Varje besökare får tillgång till information om miljö och hälsa

Ethinylestradiol

Hazard P 3 B 3 T 3 Risk See below

Information

Ethinylestradiol is on the EU list of substances whose concentrations in surface waters should be monitored in the Member States for environmental reasons. Estimated levels in Swedish waters are in some cases sufficiently high to affect reproduction and gender development in fish.

Ethinylestradiol is included in the Stockholm County Council's table of pharmaceuticals with a negative environmental impact according to the environmental programme 2017-2021 based on lowest effect concentration, LOEC = 0.32 nanog/L, and concentrations found in treated wastewater.

The environmental risk of ethinyl estradiol is higher than for estradiol. Compared with estradiol, ethinyl estradiol is less degraded in the body, in wastewater treatmentplants and in the environment, and ethinyl estradiol is also more potent in fish.

Ethinylestradiol is recommended in The Wise list. Environmental classification of pharmaceuticals is taken into consideration, sometimes with other environmental aspects, when selecting pharmaceuticals for the Wise list. When comparable pharmaceuticals are equivalent to medical effects, safety and pharmaceutical efficacy, environmental impact and price are considered.

When using combination preparations with estrogen and gestagen, the gestagen component must also be considered. In particular, levonorgestrel stands out as a drug with increased environmental risk. Environmental risk assessment is therefore relevant for both the gestagen and the estrogenic component.

Updated 2018-01-22

About
Home
News
About the Environment and Pharmaceuticals
Classification
Reference Group
Contact Us
Last Updated

Cette classification environnementale des produits pharmaceutiques et le système d'information lié, étendu en 2010 à toute la Suède, vise à permettre aux prescripteurs et experts pharmaciens de pouvoir opter pour un médicament efficace mais de moindre impact environnemental.

Elle est basée sur les informations librement transmises par les laboratoires pharmaceutiques et/ou sur les données disponibles auprès de l'EMA.

La portée de cette classification est atténuée par des données environnementales lacunaires ou incertaines. Elle constitue néanmoins une initiative unique en son genre, rassemblant les autorités publiques, de santé et les industriels concernés. Elle vise également à renforcer la demande du marché pour les médicaments avec moins d'impact environnemental afin de stimuler la conception de médicaments plus respectueux de l'environnement.

Saisine de la Direction Générale de la Santé (DGS) en date du 1^{er} avril 2015

Les Académies recommandent :

- de faire examiner, par une instance compétente, indépendante, d'analyse collective, la validité des modes de calcul des indices et les critères chiffrés conduisant aux notations attribuées variant de «insignifiant» à «élevé» ;
- de n'envisager une telle démarche en France qu'après une préparation particulièrement rigoureuse afin d'éviter toute déformation de l'information sur la nature du risque et d'incompréhension, de confusion entre le risque environnemental et le risque sanitaire.

Les Académies consultées :

- confirment l'intérêt d'une telle démarche, mais insistent tout particulièrement sur l'exigence scientifique de fonder une démarche à caractère national, claire et didactique pour les prescripteurs, les dispensateurs et les patients, et, surtout non anxiogène pour le grand public; sur la nécessité d'établir toute action sur la base d'éléments factuels (risque avéré de molécules réellement contaminantes) reconnue par la communauté scientifique européenne et/ou internationale.

Plan micropolluants 2016-2021

Action 9 : Etudier la pertinence de l'indice suédois de classement des substances actives en fonction de leur impact pour l'environnement et l'acceptabilité par les professionnels de santé de la mise en place d'un tel indice de classement des médicaments en France

En réponse à la saisine de la Direction Générale de la Santé (DGS) en date du 1^{er} avril 2015, relative à l'intérêt de la démarche adoptée par la municipalité de Stockholm auprès des prescripteurs pour une prise en compte de l'impact des résidus de médicaments sur l'environnement, l'Académie nationale de Médecine, l'Académie nationale de Pharmacie et l'Académie Vétérinaire de France (AVF) ont constitué un groupe d'expertise collective.

Les académies concluent notamment sur le fait qu'une telle démarche en France n'est à envisager « *qu'après une préparation particulièrement rigoureuse afin d'éviter toute déformation de l'information sur la nature du risque et d'incompréhension, de confusion entre le risque environnemental et le risque sanitaire* ».

L'évaluation de la « *pertinence de l'indice suédois de classement des substances actives en fonction de leur impact pour l'environnement et l'acceptabilité par les professionnels de santé de la mise en place d'un tel indice de classement des médicaments en France* » est toutefois mise à l'ordre du jour Plan micropolluants 2016-2021.

limiter à la source	PBT profil de l'ES	Sensibilisation des prescripteurs	Livret thérapeutique	Achats
Hôpitaux Portes de Camargue	+	2013	+	+ (groupement d'achat)
Hôpital privé nord parisien	+	2013	+	
CH Cannes	+	2015 CME	+	+
Clinique les Sources	+	2018		
Pays de Remiremont	Avec les professionnels ville	Médecins pharmaciens, vétérinaires		Se soigner sans polluer
 	Traduction PBT			

Malgré cet avis en « demi-teinte » des académies, plusieurs initiatives locales se sont développées en France autour de la démarche Suédoise et notamment de l'indice PBT.

Les hôpitaux des portes de Camargue (HPC), l'hôpital privé nord parisien et le centre hospitalier de Cannes ont mis en place de l'indice PBT au sein des établissements avec indication dans le livret thérapeutique. Egalement aux HPC, l'indice a été intégré aux cahier des charges pour l'achat des médicaments.

A la clinique des Sources, une étude de l'impact des effluents de la clinique a été mise en place sur la base des données de l'indice PBT.

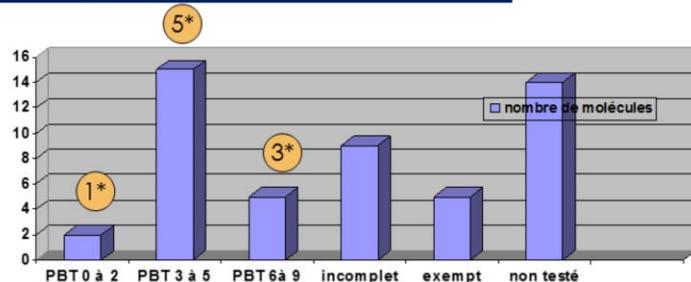
Des initiatives avec les professionnels de ville ont par ailleurs été initiées au pays de Remiremont, par l'ASOQS (<http://sesoignersanspolluer.com/>)

Enfin, l'ASEF (Association Santé Environnement France) et le CD2S (Comité pour le Développement Durable en Santé) ont traduit l'indice PBT en Français.

Profil des HPC : un établissement orienté vers la gériatrie donc exempt d'hormones, d'anticancéreux, produits de contraste et peu d'AINS

Analyse des 50 molécules les plus consommées :

- Estimation du danger PBT (=toxicité)
- Inscription au livret thérapeutique



*classification incertaine

23 molécules sur 50
= données manquantes

LA DEMARCHE INITIEE AUX HPC EN DETAIL (démarche initiée par Catherine Taillefer)

Aux HPC, il a été décidé de mettre à profit le PBT, notamment en le déclinant dans le livret thérapeutique, et en s'en servant comme moyen pour bâtir des actions visant à limiter le risque environnemental lié aux médicaments.

Les HPC sont un établissement orienté vers la gériatrie, qui n'utilise donc pas d'hormones et d'anticancéreux, mais qui a un usage soutenu de médicaments.

L'analyse des 50 premières molécules les plus consommées a montré en priorité des indices PBT entre 3 et 5, donc caractérisant un danger moyen. Pour beaucoup de molécules, il n'a pas été possible de caractériser l'indice PBT car les données ne sont pas disponibles et/ou incomplètes. Cette démarche a toutefois permis de définir un « profil environnemental » pour l'établissement.

- Agir sur la sur prescription, dé-prescrire
- Il existe des alternatives thérapeutiques ayant un indice de danger PBT plus faible dans chaque classe thérapeutique mais il faut étudier l'AMM, bénéfice/risque/tolérance pour le patient
- Danger modéré ou élevé : attention aux antibiotiques, aux hormones (éthinyloestradiol PBT 9 + effet perturbateur endocrinien)
- Des substitutions sont possibles (mais pas toujours) dans les prescriptions à efficacité équivalente :
 - ramipril 6 / lisinopril 3
 - zopiclone 8 : diminuer les usages des hypnotiques, les doses
 - amlodipine 6 / félodipine 9
 - clopidogrel 8 ?
 - citalopram 6 : diminuer les usages des psychotropes
- Sensibiliser les prescripteurs, les soignants, les PUI

L'application du PBT a également été le moyen d'identifier ce qui pouvait être fait en interne pour limiter les risques, environnemental et sanitaire, liés à l'utilisation des médicaments.

Moins prescrire (en gériatrie cette démarche va dans le sens du bon usage thérapeutique) en mettant notamment en avant le risque environnemental potentiel associé.

Faire évoluer les prescriptions sur la base de l'indice PBT : des alternatives ont été mises en place avec les médecins pour les molécules les plus utilisées et qui présentaient un PBT élevé :

- Par exemple, en prescrivant plutôt du lisinopril que du ramipril si le médecin était d'accord.
- Pour le zopiclone présentant un PBT élevé, comme il n'y avait pas d'alternative médicamenteuse, il a plutôt été proposé de travailler sur le bon usage, notamment en prescrivant des demi doses.

- Agir sur la sur prescription, dé-prescrire
- Il existe des alternatives thérapeutiques ayant un indice de danger PBT plus faible dans chaque classe thérapeutique mais il faut étudier l'AMM, bénéfice/risque/tolérance pour le patient
- Danger modéré ou élevé : attention aux antibiotiques, aux hormones (éthinyloestradiol PBT 9 + effet perturbateur endocrinien)
- Des substitutions sont possibles (mais pas toujours) dans les prescriptions à efficacité équivalente :
 - ramipril 6 / lisinopril 3
 - zopiclone 8 : diminuer les usages des hypnotiques, les doses
 - amlodipine 6 / félodipine 9
 - clopidogrel 8 ?
 - citalopram 6 : diminuer les usages des psychotropes
- Sensibiliser les prescripteurs, les soignants, les PUI

- En cardiologie, pour une équivalence thérapeutique entre amlodipine et félodipine, le choix s'est porté sur l'amlodipine qui présente un PBT moins élevé.
- Dans le cas du clopidogrel, il n'y avait pas d'alternative thérapeutique.
- Enfin, pour les antidépresseurs (PBT de 6 dans le cas du citalopram), il a été préconisé de diminuer les usages et de préférer des alternatives non médicamenteuses.

De manière générale, l'application de cet indice a permis de sensibiliser les prescripteurs, les soignants et les pharmaciens et d'engager un cercle vertueux au niveau de la prescription tout en ayant le respect du bon usage et également le respect de la nécessité thérapeutique.

1/ Prévenir le déchet :

- *Gestion des stocks,*
- *Optimisation des flux et échanges de médicaments entre établissements*

2/ Renforcer les filières de tri à la source :

- *Tri et analyse des médicaments ramenés à la pharmacie par les services*
- *Filière de recyclage des notices et emballages secondaires*
- *Pesée des médicaments récupérés : indicateur « développement durable »*
 - *140 kg pour 218 lits/an ; ~ 650 g/lit/an y compris les traitements personnels et les erreurs de livraison des fournisseurs en 2014*
 - *115 kg en 2016, soit 530 g/lit en réduction*
- *Individualisation des médicaments dans le circuit des DASRI avant mise en place d'une « filière spécifique pour les médicaments, hors anticancéreux » avec incinération obligatoire*

3/ Former le personnel :

- *Inclusion des MNU dans les formations déchets*
- *Contrats pharmacie/ unités de soins*

4/ Informer les patients (flyers)

En parallèle de la mise en place du PBT, les HPC ont pris le parti d'une approche globale sur le circuit médicamenteux :

- En prévenant le déchet par l'amélioration de la gestion des stocks, l'optimisation des flux et échanges entre établissements en vue d'éviter les périmés.
- En renforçant les filières de tri à la source par la mise en place d'un système de collecte des déchets et des MNU ramenés systématiquement à la pharmacie. La pharmacie opérait alors le tri en séparant les filières de recyclage, emballages d'un côté et médicaments de l'autre. Pour les médicaments, il s'agissait d'assurer leur incinération à 800°C car le risque chimique ne peut être détruit que par ce mode de traitement. (pour mémoire, les anticancéreux doivent être incinérés à 1200°C mais pour ces derniers, il y a déjà un circuit bien identifié au sein des établissements hospitaliers.

1/ Prévenir le déchet :

- *Gestion des stocks,*
- *Optimisation des flux et échanges de médicaments entre établissements*

2/ Renforcer les filières de tri à la source :

- *Tri et analyse des médicaments ramenés à la pharmacie par les services*
- *Filière de recyclage des notices et emballages secondaires*
- *Pesée des médicaments récupérés : indicateur « développement durable »*
 - *140 kg pour 218 lits/an ; ~ 650 g/lit/an y compris les traitements personnels et les erreurs de livraison des fournisseurs en 2014*
 - *115 kg en 2016, soit 530 g/lit en réduction*
- *Individualisation des médicaments dans le circuit des DASRI avant mise en place d'une « filière spécifique pour les médicaments, hors anticancéreux » avec incinération obligatoire*

3/ Former le personnel :

- *Inclusion des MNU dans les formations déchets*
- *Contrats pharmacie/ unités de soins*

4/ Informer les patients (flyers)

Ceci a permis la mise en place d'un indicateur de développement durable : le poids par lit et par an de médicaments mis à la destruction. Les efforts ont porté leurs fruits car l'ensemble de ces actions a permis de passer de 140 kg (pour 2018 lits) par an de médicaments détruits en 2014 à 115 kg en 2016.

Egalement, il y a eu une formation du personnel sur le bon usage du médicament, et la gestion des déchets, et enfin aux sensibilisations aux expositions potentielles aux médicaments par le personnel.

Enfin, une information des patients (soit à la pharmacie, mais aussi à l'occasion de journées dédiées) sur les gestes à retenir pour ne pas contaminer l'environnement.

Globalement, l'expérience a permis d'être plus pertinent et plus complet sur l'approche du circuit du médicament.

Des échanges avec les professionnels présents lors du forum on peut retenir que :

- La problématique environnementale liée aux résidus médicamenteux reste encore peu connue chez les professionnels de santé.
- Si l'indice PBT suscite l'intérêt, des questions sont posées quand à la validité des données utilisées et la validation de l'indice par des organismes nationaux à vocation scientifique.
- Le site internet janusinfo.se n'est pas d'un usage simple et rapide.
- Certains professionnels pourraient envisager l'utilisation de l'indice PBT mais seulement sur la base d'une version « résumée » et rapidement accessible, type « synthèse sur une feuille A4 ».
- Il est proposé de soumettre le sujet à des revues spécialisées afin de diffuser l'information le plus largement possible.



Crèmes solaires

Les filtres UV ont été détectés à l'état de traces dans les eaux superficielles (rivières, lacs, milieu marin), mais aussi dans le sédiment.

Concernant l'eau, plusieurs voies d'introduction sont possibles

- la contamination par **voie directe**, pour les eaux de baignade par exemple, suite à l'utilisation des filtres UV par les baigneurs ;
- la contamination par **voie indirecte** via les eaux usées des stations d'épuration (douche, vêtements...).

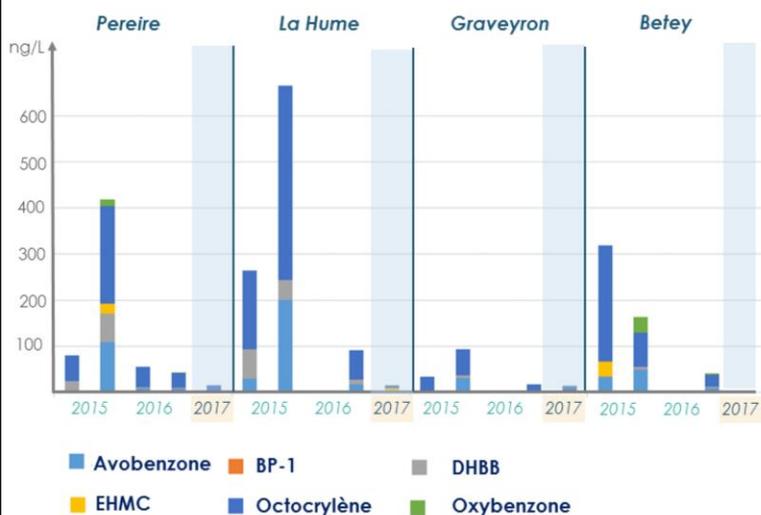
On les retrouve également dans les tissus d'organismes aquatiques (moules, poissons)

Plusieurs millions de flacons de crèmes solaires sont vendus en France tous les ans. Ces crèmes renferment des filtres ultraviolets (FUV). Il en existe deux types : les filtres organiques (ou chimiques) qui absorbent les rayons UV, et les filtres minéraux qui absorbent et renvoient la lumière.

Les FUV peuvent se retrouver dans l'eau soit directement, lorsque les estivants se baignent, soit *via* les stations d'épuration des eaux usées (STEP), qui ne parviennent pas à éliminer totalement ces molécules.

Ainsi, plusieurs études ont montré que l'application de crème solaire par les estivants est bien à l'origine de la présence de plusieurs FUV dans les eaux de baignade.

Remarque : les FUV sont également utilisés dans d'autres produits que les crèmes solaires comme dans des crèmes de jours mais également dans des plastiques alimentaires...



4 campagne été 2015 et 2016

1 campagne hiver 2017



Déctés en été sur les plages (100^{aine} de ng/L)

Prédominance de l'octocrylène

Marquent aussi les particules et le sédiment

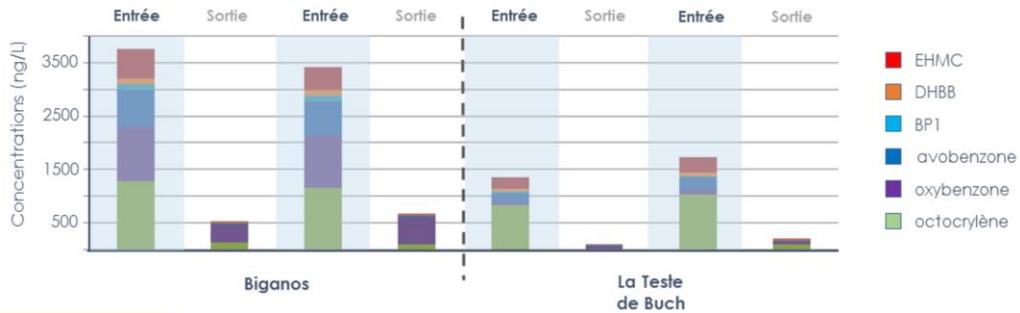
Détection en hiver (10^{aine} de ng/L)

Des campagnes de screening des FUV ont été réalisées sur 4 plages du Bassin à l'été 2015 ainsi qu'à l'été et l'hiver 2016 dans le cadre du réseau REMPLAR.

Les FUV recherchés ont été détectés en été dans plus de 80% des prélèvements à des teneurs allant jusqu'à près de 700 ng/L (La Hume en juillet 2015).

Ils ont également été détectés en hiver sur 3 des 4 plages échantillonnées à des teneurs plus faibles de l'ordre de la dizaine de ng/L.

Les investigations vont être poursuivies ; un suivi plus fin au niveau des zones de baignades va notamment être réalisé en parallèle du suivi bactériologique.



2 campagnes à l'été 2015

En entrée et sortie des STEP de Biganos et de La Teste de Buch

Retrouvés en entrée et en sortie des STEP

Elimination en STEP variable : oxybenzone mal éliminée

Présence d'oxybenzone dans les eaux usées, contrairement à l'intra-Bassin

Toujours dans le cadre de REMPLAR, les FUV ont été recherchés en entrée et sortie des 2 principales stations d'épuration du Bassin.

On les retrouve en entrée de station d'épuration à des concentrations pouvant aller jusqu'à quelques centaines de ng/L.

Leur élimination dans les stations d'épuration est variable. L'oxybenzone, par exemple (en violet sur le graphique) est mal éliminée.

A noter également que l'oxybenzone n'a pas été détectée au niveau des plages du Bassin, ceci pourrait être lié à son emploi dans des cosmétiques non destinés à la protection solaire.

Une présence avérée dans le compartiment aquatique (eaux usées, eaux douces et eaux marines)

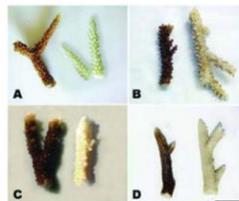
Des effets sur les organismes aquatiques à des concentrations > à ce qui a été détecté dans l'environnement marin

FUV organiques

FUV minéraux (nanoparticules, encapsulées et non encapsulées)

Concentrations de 10 à 100 µL/L

Atteinte des algues symbiotiques



Présence dans les tissus d'organismes aquatiques – présence dans les liquides biologiques (sang, lait maternel...)

Des effets perturbateurs endocriniens potentiels mais pas forcément avérés (homme et faune)

Les premiers résultats acquis pour les FUV sur le Bassin d'Arcachon et plus largement dans les eaux côtières et douces indiquent un point de vigilance pour cette classe de composés.

En termes d'impact sur les organismes aquatiques, les données restent peu nombreuses aujourd'hui. Une étude, parue dans la revue « Environmental Health Perspectives » a rapporté des atteintes des coraux après exposition à divers filtres UV (organiques et minéraux sous formes de nanoparticules). Les concentrations d'exposition semblent toutefois être supérieures aux concentrations mesurées par exemple dans les eaux du Bassin d'Arcachon.

A ces questionnements sur l'impact environnemental, il faut également associer les interrogations liées à la détection de ces composés dans des organismes aquatiques mais également chez l'homme (après application de crèmes solaires, des FUV ont été détectés dans différents liquides biologiques).

Enfin, plusieurs FUV sont suspectés de présenter des propriétés de type perturbateur endocrinien.

Des états comme Hawaï ont pris les devants en interdisant l'usage de certains FUV organiques : la benzophénone-3 et l'éthylhexyl-méthoxycinnamate.

A nous de jouer ?

