UNIVERSITÉ DE LORRAINE
2012

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Ségolène SCHAFF

Le 25 mai 2012

RESIDUS MEDICAMENTEUX :

Prise en compte dans la prescription du devenir environnemental des résidus médicamenteux

Examinateurs de la thèse :

M. le Professeur Philippe HARTEMANN	Président et Directeur
M. le Professeur Pierre GILLET	Juge
M. le Professeur Marc KLEIN	Juge
M. le Professeur Francis RAPHAEL	Juge et Directeur

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Administrateur Provisoire de l'Université de Lorraine : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen « Pédagogie » : Professeur Karine ANGIOI
Vice Doyen *Mission « sillon lorrain »* : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen *Mission* « *Campus »* : Professeur Marie-Christine BÉNÉ
Vice Doyen *Mission « Finances »* : Professeur Marc BRAUN
Vice Doyen Mission « *Recherche »* : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :	
- 1er Cycle :	**Professeur Bruno CHENUEL**
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	**M. Christophe NÉMOS**
- 2ème Cycle :	**Professeur Marc DEBOUVERIE**
- 3ème Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	**Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**
« DES Spécialité Médecine Générale	**Professeur Francis RAPHAËL**
- Filières professionnalisées :	**M. Walter BLONDEL**
- Formation Continue :	**Professeur Hervé VESPIGNANI**
- Commission de Prospective :	**Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT**
- Recherche :	**Professeur Didier MAINARD**
- Développement Professionnel Continu :	**Professeur Jean-Dominique DE KORWIN**
Assesseurs Relations Internationales	**Professeur Jacques HUBERT**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY – Patrick BOISSEL
Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL
Claude CHARDOT - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE
Jean-Pierre DESCHAMPS - Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE
Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET
Christian JANOT – Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN
Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS
Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Denise MONERET-VAUTRIN
Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS
Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL
Jean PREVOT - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT
Michel SCHWEITZER – Claude SIMON - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET – Jean-François STOLTZ
Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT
Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***
Professeur Bernard FOLIGUET
3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***
Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER
2ème sous-section : ***(Radiologie et imagerie médicale)***
Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeur Valérie CROISÉ-LAURENT
Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER
Professeur René ANXIONNAT

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR
2ème sous-section : ***(Physiologie)***
Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUEL – Professeur Christian BEYAERT
3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***
Professeur Ali DALLOUL
4ème sous-section : ***(Nutrition)***
Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)***
Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI
3ème sous-section : ***(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)***
Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : ***(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN
Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA
2ème sous-section : ***(Médecine et santé au travail)***
Professeur Christophe PARIS
3ème sous-section : ***(Médecine légale et droit de la santé)***
Professeur Henry COUDANE
4ème sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)***
Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***
Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI
Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER
2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***
Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY
Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL
3ème sous-section : ***(Immunologie)***
Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE
4ème sous-section : ***(Génétique)***
Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : ***(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)***
Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ
Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT – Professeur Thomas FUCHS-BUDER
2ème sous-section : ***(Réanimation médicale ; médecine d'urgence)***
Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT
Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT
3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)***
Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET
4ème sous-section : ***(Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)***
Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : ***(Neurologie)***

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE – Professeur Luc TAILLANDIER

2ème sous-section : ***(Neurochirurgie)***

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)***

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4ème sous-section : ***(Pédopsychiatrie ; addictologie)***

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5ème sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***

Professeur Jean PAYSANT

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2ème sous-section : ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : ***(Pneumologie ; addictologie)***

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2ème sous-section : ***(Cardiologie)***

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3ème sous-section : ***(Néphrologie)***

Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4ème sous-section : ***(Urologie)***

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : ***(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)***

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

2ème sous-section : ***(Chirurgie générale)***

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1ère sous-section : ***(Pédiatrie)***

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

2ème sous-section : ***(Chirurgie infantile)***

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3ème sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : ***(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)***

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

2ème sous-section : ***(Ophtalmologie)***

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3ème sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : ***(Anatomie)***

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***

Docteur Aude BRESSENOT

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE

2ème sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)***

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD – Docteur Hélène JEULIN

2ème sous-section : ***(Parasitologie et mycologie)***

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : ***(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)***

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2ème sous-section ***(Médecine et Santé au Travail)***

Docteur Isabelle THAON

3ème sous-section ***(Médecine légale et droit de la santé)***

Docteur Laurent MARTRILLE

4ère sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication***

Docteur Nicolas JAY

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)***

Docteur Lina BOLOTINE

3ème sous-section : ***(Immunologie)***

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4ème sous-section : ***(Génétique)***

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)***

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50ème Section : RHUMATOLOGIE

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***

Docteur Anne-Christine RAT

3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : ***(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)***

Docteur Laure JOLY

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

3ème sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5ème sous-section : ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)***

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

==========

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Elisabeth STEYER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61ème section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA
Madame Nathalie MERCIER

66ème section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Paolo DI PATRIZIO
Docteur Sophie SIEGRIST
Docteur Arnaud MASSON

========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY – Professeur Patrick BOISSEL
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Michèle KESSLER - Professeur Henri LAMBERT
Professeur Alain LARCAN - Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON
Professeur Jacques POUREL – Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER
Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Paul VERT
Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

REMERCIEMENTS

A NOTRE MAITRE, PRESIDENT ET DIRECTEUR,

Monsieur le Professeur Philippe HARTEMANN
Professeur d'Epidémiologie, d'Economie de la santé et de Prévention

Je vous remercie de ne pas avoir hésité à me faire confiance pour ce sujet de thèse et de m'avoir guidée tout du long de ce travail pour trouver les bons interlocuteurs, et pour l'aide à la mise en forme du projet. Aujourd'hui, je suis honorée de votre présence en tant que président de cette thèse.

A NOTRE MAITRE ET JUGE,

Monsieur le Professeur Pierre GILLET
Professeur de Pharmacologie clinique et d'Addictologie

Ayant pu bénéficier d'une approche ludique de la pharmacologie via vos enseignements, je vous suis actuellement reconnaissante d'avoir accepté sans hésiter de faire partie des membres du jury, en montrant un intérêt à ce travail, je tenais à vous en remercier.

A NOTRE MAITRE ET JUGE,

Monsieur le Professeur Marc KLEIN
Professeur d'Endocrinologie, de Diabète et de Maladies métaboliques

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en vous intéressant à mes travaux et en ayant accepté de juger mon travail.
Soyez assuré de mon respect et de ma profonde reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR,

Monsieur le Professeur Francis RAPHAEL
Professeur Associé de Médecine Générale, Assesseur du doyen chargé du 3ème cycle de Médecine Générale

Je tenais à vous remercier tout particulièrement pour votre disponibilité, votre gentillesse, votre écoute et votre patience. Votre dynamisme et votre enthousiasme ont été d'une aide précieuse dans la réalisation de cette thèse.

Au Dr Ake WENNMALM,
Professeur en Physiologie Clinique en Suède, Directeur Environnemental au Stockholm County Council, Membre du Bureau Exécutif au Stockholm County Council

Un grand merci, sans sa confiance, son aide et les données fournies ce travail n'aurait pas pu voir le jour.

Au Dr Jean Pierre MINEUR,
Médecin conseil régional, Directeur Régional du Service Médical de Nancy de la région Nord-Est de la CNAM

Merci de m'avoir soutenue dans ce projet de thèse et de m'avoir ainsi donnée accès aux informations chiffrées de la CPAM Lorraine/Champagne/Ardennes.

Au Dr Jacques MALROUX, Médecin conseil régional adjoint à la Direction régionale du Service Médical du Nord Est ; au Dr Claudine DIF, Pharmacien conseil à la Direction régionale du Service Médical du Nord Est ; au Dr Ouarda PEREIRA, responsable du Département d'Analyse de données à la Direction régionale du Service Médical du Nord Est ; Mme Delphine CEREJO, Statisticienne à la Direction régionale du Service Médical du Nord Est ; Mme Hélène BERNOLE, Chargée de Communication à la Direction régionale du Service Médical du Nord Est,

Merci de votre aide technique pour la compilation des données la plus précise possible. Données essentielles pour la réalisation des calculs de la classification environnementale des médicaments pour la région Lorraine/Champagne/Ardennes.

Au Pr Daniel NAHON, Professeur de géosciences à l'université Paul Cézanne à l'Université Aix-Marseille ; au Pr Paule VASSEUR, Professeur de Toxicologie à l'Université de Lorraine ; au Dr Marie-Noëlle PONS, Directeur de Recherche CNRS au Laboratoire Réactions et Génie des Procédés à l'ENSIC à l'Université de Lorraine ; au Dr Emmanuelle MONTARGES-PELLETIER, Chargée de Recherche au Laboratoire Environnement et Minéralurgie à l'Ecole Nationale Supérieure de Géologie à l'Université de Lorraine ; au Dr François BIGORRE, Chef de projet système d'Information sur l'Eau à l'Agence de l'eau Rhin-Meuse ; à Mme Patricia MAUVIEUX, Directrice du Soutien aux interventions à l'Agence de l'eau Rhin-Meuse ; à Mr Philippe MAIRE, chargé des commissions internationales à l'Agence de l'eau Rhin-Meuse,

Merci pour l'intérêt que vous avez apporté à ma thèse, et pour l'ensemble des informations fournies afin d'améliorer les données de cette dernière.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.
Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.
Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.
Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.
J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.
Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

SOMMAIRE

INTRODUCTION 17

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE DES RESIDUS MEDICAMENTEUX 19
I/ Définition 20
I.I.1/ Micropolluants 20
I.I.2/ Résidus Médicamenteux (RM) 20
II/ Origines 20
II.1/ Les sources de pollution de l'eau 20
II.1.1/ La pollution biologique 20
II.1.2/ La pollution chimique 21
II.1.2.1/ Les métaux lourds 21
II.1.2.2/ Les métaux légers 22
II.1.2.3/ D'autres composés inorganiques 22
II.1.2.4/ La pollution organique d'origine anthropique 23
II.2/ Les résidus médicamenteux 24
II.2.1/ La découverte des résidus médicamenteux 24
II.2.2/ Les sources de contamination et les voies de transfert 27
II.2.2.1/ La fabrication 27
II.2.2.2/ Les laboratoires 27
II.2.2.3/ Les médicaments à usage vétérinaire 28
II.2.2.4/ Les médicaments à usage humain consommés 28
II.2.2.5/ Les Médicaments Non Utilisés (MNU) 29
III/ Caractéristique des résidus médicamenteux 31
III.1/ Aspect physicochimique des résidus médicamenteux 31
III.2/ Les stations d'épuration (STEP) 31
III.3/ La répartition des résidus médicamenteux 33
III.3.1/ Eaux de surface 34
III.3.2/ Eaux souterraines 34
III.3.3/ Eau de mer 35
III.3.4/ Eau potable 35
III.3.5/ Résumé des sources de contamination et des milieux touchés par les résidus médicamenteux 36
IV/ Risque environnemental des résidus médicamenteux 37
IV.1/ Toxicité 37
IV.2/ Ecotoxicité 37
IV.3/ Bioaccumulation 37
V/ Effets secondaires des résidus médicamenteux 38
V.1/ Perturbateurs endocriniens 38
V.2/ Antibiorésistance 39
V.3/ Les anticancéreux 39
VI/ Revue de presse 39
VII/ Réglementation et application des résidus médicamenteux en toxicité environnementale 40
VII.1/ Agence Européenne des Médicaments (EMA) 40
VII.2/ Enregistrement, Evaluation et Autorisation des Produits Chimiques 41
VII.3/ Directive Cadre sur l'Eau (DCE) 41
VII.4/ Réglementation pour les résidus médicamenteux vétérinaires 41
VII.5/ Plan National Santé-Environnement 42
VII.6/ Réglementation régissant les médicaments non utilisés 42
VIII/ Classification suédoise 43

VIII.1/ Culture et politique suédoise 43
VIII.2/ Historique 45
VIII.3/ Méthode 45
VIII.3.1/ Classification du risque 45
VIII.3.2/ Classification du danger 46
VIII.3.3/ Présentation et distribution 46

MATERIEL et METHODES 47
I/ Choix des substances 48
I.I.1/ La classification ATC 48
I.1.1/ Qu'est ce que le système de classification ATC ? 48
I.1.2/ Le codage de la classification ATC 48
I.1.3/ Comment un principe actif rentre-t-il dans la classification ATC ? 49
I.2/ Le choix des 5 groupes anatomiques étudiés 49
I.2.1/ Origine des données étudiées 49
I.2.2/ Les médicaments étudiés issus des données de la CPAM Lorraine/Champagne/Ardennes 51
I.2.3/ Critères de choix des 5 classes anatomiques étudiées 51
I.2.3.1/ Les quantités vendues en officine 51
I.2.3.2/ Molécules dont des effets secondaires sur l'environnement ont déjà fait l'objet de publications 53
I.2.3.3/ Molécules dont la pharmacocinétique peut faire suspecter des risques environnementaux 53
II/ Classification suédoise utilisation et transcription à une classification française 53
II.1/ Qu'est ce que l'unité de mesure DDD ? 53
II.2/ Le système ATC/DDD 54
II.2.1/ Historique 54
II.2.2/ Utilité du système ATC/DDD 54
II.3/ Classification suédoise 55
II.3.1/ Classification du risque 55
II.3.1.1/ PEC : Concentration prédictive dans l'environnement 56
II.3.1.2/ PNEC : Concentration prédictive sans effet 56
II.3.1.2.1/ Premier niveau 57
II.3.1.2.2/ Deuxième niveau 57
II.3.1.2.3/ Troisième niveau 58
II.3.1.3/ Rapport PEC/PNEC 58
II.3.2/ Classification du danger 59
II.3.2.1/ Persistance 60
II.3.2.2/ Bioaccumulation 60
II.3.2.3/ Toxicité ou Ecotoxicité 61
II.3.2.3.1/ Toxicité aiguë sur les poissons 61
II.3.2.3.2/ Toxicité aiguë sur les Daphnies 61
II.3.2.3.3/ Toxicité aiguë sur les algues 61
II.3.2.4/ Persistance/Bioaccumulation/Toxicité (PBT) 61
II.3.3/ Les molécules hors classification 62
II.4/ Adaptation de la classification suédoise aux données françaises 63
II.4.1/ Classification du risque 63
II.4.1.1/ PEC : Concentration prédictive dans l'environnement 63
II.4.1.1.1/ Total des ventes du produit actif (PA) 63
II.4.1.1.2/ La population 64

II.4.1.2/ PNEC : Concentration prédictive sans effet 64
II.4.1.3/ Le ratio PEC/PNEC 64
II.4.2/ Classification du danger 64
II.4.3/ Dose Définie Journalière : DDD (= Defined Daily Dose) 65
II.4.4/ Le résultat final 65

RESULTATS 66
I/ Classe ATC : G : Système génito-urinaire et hormones sexuelles 68
I.1/ Classification du risque 68
I.1.1/ Calculs de la consommation pour chaque PA et de la PEC 68
I.1.2/ Rapport PEC/PNEC 70
I.2/ Classification du danger 72
I.3/ Dose Définie Journalière : DDD (= Defined Daily Dose) 73
II/ Classe ATC : J : Anti-infectieux (usage systémique) 75
II.1/ Classification du risque 75
II.1.1/ Calculs de la consommation pour chaque PA et de la PEC 75
II.1.2/ Rapport PEC/PNEC 79
II.2/ Classification du danger 83
II.3/ Dose Définie Journalière : DDD (= Defined Daily Dose) 85
III/ Classe ATC : L : Agents antinéoplasiques et immunomodulants 88
III.1/ Classification du risque 88
III.1.1/ Calculs de la consommation pour chaque PA et de la PEC 88
III.1.2/ Rapport PEC/PNEC 90
III.2/ Classification du danger 93
III.3/ Dose Définie Journalière : DDD (= Defined Daily Dose) 95
IV/ Classe ATC : N : Système nerveux 96
IV.1/ Classification du risque 96
IV.1.1/ Calculs de la consommation pour chaque PA et de la PEC 96
IV.1.2/ Rapport PEC/PNEC 100
IV.2/ Classification du danger 105
IV.3/ Dose Définie Journalière : DDD (= Defined Daily Dose) 108
V/ Classe ATC : R : Système respiratoire 111
V.1/ Classification du risque 111
V.1.1/ Calculs de la consommation pour chaque PA et de la PEC 111
V.1.2/ Rapport PEC/PNEC 114
V.2/ Classification du danger 116
V.3/ Dose Définie Journalière : DDD (= Defined Daily Dose) 117
VI/ Classification française en comparaison à la classification suédoise 119
VI.1/Analyse des résultats obtenus 129
VI.2/ Comparaison de la classification française et suédoise 130
VI.2.1/ Antibiotiques 130
VI.2.2/ Antimycotiques 131
VI.2.3/ Psychoanaleptiques 131

DISCUSSION 132
I/ Analyse des résultats 133
I.1/ L'origine des données manquantes 133
I.1.1/ Classification du risque 133
I.1.1.1/ Dans le calcul de la consommation annuelle du Principe Actif (PA) 133

I.1.1.2/ Manque d'information sur les Concentrations Prédictives dans l'Environnement (PEC) 133
I.1.1.3/ Sources des valeurs manquantes pour les Concentrations Prédictives Sans Effet (PNEC) 133
I.1.2/ Classification du danger 133
I.2/ Biais de l'étude 134
I.2.1/ Approximation des valeurs sources 134
I.2.1.1/ Populations étudiées 134
I.2.1.2/ Données fournies par la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM) 134
I.2.1.3/ Consommation par la population des médicaments prescrits 134
I.2.2/ Biais secondaires à la méthodologie 135
I.2.2.1/ Classification du risque 135
I.2.2.1.1/ Calcul de la Concentration Prédictive dans l'Environnement (PEC) 135
I.2.2.1.1.1/ Taux d'élimination (R) 136
I.2.2.1.1.2/ Volume des eaux usées (V) 136
I.2.2.1.1.3/ Facteur de dilution des eaux usées par l'écoulement des eaux de surface (D) 136
I.2.2.1.2/ Calcul de la Concentration Prédictive Sans Effet (PNEC) 136
I.2.3/ Biais envisageables 137
I.2.3.1/ Génériques 137
I.2.3.1.1/ Qu'est ce qu'un générique ? 137
I.2.3.1.2/ Comment peuvent-ils être source de biais ? 137
I.2.3.2/ Variation de la forme chimique du principe actif 137
I.2.3.3/ Non prise en compte des métabolites 138
II/ Utilisation des résultats 138
II.1/ Manque de données 138
II.2/ Difficulté de lisibilité 138
II.3/ Moyens utilisés par la Suède pour pallier le manque de lisibilité 139
III/ Impact de cette classification en Suède 139
IV/ Intérêt d'une diffusion de la classification en France ? 140
V/ Objectifs indirects de la classification 140

CONCLUSION 142

GLOSSAIRE DES ABREVIATIONS 144

BIBLIOGRAPHIE 146

INTRODUCTION

Depuis déjà plusieurs années, les activités humaines sont à l'origine de rejets de substances chimiques dans l'environnement aquatique. Dès 1976 a été mis en évidence à Kansas City, aux États-Unis d'Amérique, la présence de résidus médicamenteux (RM) dans les effluents d'une station d'épuration (STEP : station d'épuration), en l'occurrence l'acide clofibrique (1). Depuis, de multiples publications ont prouvé la présence de RM dans notre environnement. Cette information commence à être relayée par la presse médicale et de façon plus importante par la presse grand public.

Devant la connaissance croissante des répercussions sur la santé de diverses substances chimiques présentes dans l'environnement, et sachant qu'il existe environ 3.000 molécules pharmaceutiques différentes (2), on est en droit de se poser la question de l'impact potentiel des RM sur notre santé (3). Or nos STEP ne sont pas conçues pour éliminer ce genre de «micropolluants» (4-8).

L'état suédois est parti du principe qu'il existe un risque potentiel engendré par la présence de RM en sortie de STEP (9). Il a donc développé, depuis une dizaine d'années, une classification environnementale des produits pharmacologiques. Le but étant de réduire la quantité de RM et ainsi de prévenir d'éventuels risques pour la santé. Ainsi dans le choix thérapeutique d'une molécule, la classification intervient en troisième intention, après le bénéfice/risque, et le coût. Elle est diffusée à tous les acteurs de la prescription (médecins et pharmaciens), et est également en libre accès sur internet afin de sensibiliser la population suédoise au problème.

Nous présenterons tout d'abord les caractéristiques des RM, par une définition puis l'historique de leur découverte, s'en suivront les sources et lieux de contamination, pour nous amener aux risques potentiellement engendrés.

Nous reviendrons sur les règlementations en vigueur en Europe et plus particulièrement en France. Avant de définir les motivations et les démarches entreprises par la Suède pour constituer une telle classification.

Partant de cette classification suédoise, nous avons décidé de transcrire cette classification à partir de données de consommations médicamenteuses régionales fournies par la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM) Lorraine/ Champagne/ Ardennes.

La classification ainsi crée a été réduite à 5 des 14 classes thérapeutiques du système de classification internationale ATC (= Anatomique / Thérapeutique / Chimie). Le choix s'est porté sur ces 5 classes thérapeutiques du fait d'un risque estimé plus important, soit par leur fréquence, soit par leur toxicité potentielle.

Ainsi l'étude a été réalisée sur :

G Système génito-urinaire et hormones sexuelles
J Anti-infectieux (usage systémique)
L Antinéoplasiques et agents immunomodulants
N Système nerveux
R Système respiratoire

Nous conclurons ce travail notamment en discutant des résultats obtenus et des biais intrinsèques aux données et à la méthode employée.

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE DES RESIDUS MEDICAMENTEUX

I/ Définition

I.1/ Micropolluants

Les micropolluants sont définis comme des substances présentant une action toxique à des concentrations infimes dans un milieu donné avec des effets directs ou indirects sur la santé humaine et les écosystèmes. On retrouve ces substances dans les différents compartiments de l'environnement : eau, air, sol, par émission directe ou indirecte : ruissellement, drainage, retombées atmosphériques.

I.2/ Résidus Médicamenteux (RM)

Les RM sont des rejets de médicaments dans l'environnement.
Le terme RM recouvre : la molécule mère, ainsi que ses métabolites, qu'ils soient issus d'une dégradation lors de son passage rénal ou hépatique, ou lors d'une transformation dans l'environnement par hydrolyse, photolyse…

II/ Origines

En 2005, lors de l'ouverture de la décennie internationale de l'eau, le secrétaire général de l'Organisation des Nations Unies (ONU) Kofi A. Annan rappelait que « l'eau est essentielle à la vie ».

Le problème sanitaire majeur au niveau mondial est bien évidemment celui de la pénurie des ressources en eau potable. Nous savons que nous vivons sur une planète recouverte d'eau, dont plus de 97% est salée, près de 2% se trouve dans les glaciers et les calottes glacières, il reste donc moins de 1% pour l'activité humaine (agriculture, industrie, boire, se laver…). De plus 20% de la population mondiale n'a pas accès à l'eau potable et 40% n'a pas accès à l'assainissement (10). Ainsi la gestion des quantités est une problématique majeure, mais il ne faut pas oublier de prendre en compte la dimension qualitative des ressources en eau. Cet aspect qualitatif nous amène à considérer les diverses sources de contamination.

Certaines sont connues et étudiées depuis longtemps apportant des solutions de prévention ou de traitement approprié, d'autres sont des découvertes récentes et des mesures politiques de prévention ou de traitement sont à envisager.

II.1/ Les sources de pollution de l'eau

II.1.1/ La pollution biologique

La pollution microbienne et parasitaire de l'eau est connue et étudiée depuis longtemps. Elle reste un problème majeur à l'échelle mondiale du fait de potentielles épidémies aiguës. Elle est principalement due à des déjections fécales d'origines animales ou humaines. Les solutions de prévention et de traitement existent mais dépendent des moyens disponibles et des politiques locales. Dans les pays industrialisés ce risque a été considérablement réduit par la mise en place de procédés de désinfection de l'eau et l'installation de stations d'épuration des eaux usées. Le contrôle de la qualité microbiologique

de l'eau repose sur des indicateurs de contamination fécale, avec la recherche d'une bactérie témoin : Escherichia coli, germe usuel de la flore intestinale animale et humaine. Entraînant un possible traitement de l'eau notamment par chloration. Toutefois les pays industrialisés ne sont pas exempts d'épidémies microbiologiques et parasitaires :

-Milwaukee (USA) avec 400.000 cas, dont 80 cas mortels, en 1993, de cryptosporidioses entraînant des gastro-entérites (11)

-Walkerton (Canada) avec 1346 cas lié à *Escherichia coli O157:H72* et *Campylobacter* en 2000 (12)

- Pas-de-Calais (France) avec 86 cas de légionellose dont 17 morts, durant l'hiver 2003/2004 (10)

II.1.2/ La pollution chimique

La contamination chimique est liée soit à la contamination directe des ressources en eau par le sol avec des déchets solides (ordures ménagères, résidus industriels, …) soit via l'atmosphère sous forme de déchets gazeux, ou enfin directement par des déchets liquides (eaux résiduaires urbaines, industrielles ou agricoles, eaux de ruissellement). La contamination chimique de l'eau peut également se produire durant son traitement, sa distribution ou son stockage.

II.1.2.1/ Les métaux lourds

Ils sont d'origine industrielle ou artisanale. Ils peuvent s'accumuler dans les sédiments, puis être bio-accumulés par la flore et la faune aquatiques.

- Le plomb : l'absorption de plomb provoque le saturnisme, particulièrement grave chez l'enfant. Maladie qui revient au premier plan dans les milieux défavorisés, dans les habitats insalubres contenant des canalisations et des peintures au plomb.

- Le cadmium : provoque des douleurs articulaires et une insuffisance rénale. Une intoxication massive au cadmium a eu lieu dans la préfecture de Toyama (Japon) de 1910 à 1945. Le cadmium et d'autres métaux lourds étant rejetés par les exploitations minières se sont accumulés dans les sédiments et dans les eaux de surfaces qui ont servi à l'irrigation des rizicultures. Le cadmium a ensuite été absorbé par le riz puis la population locale a été atteinte par bioaccumulation en consommant du riz contaminé. La maladie Itaï-Itaï provoquée par cette contamination doit son nom aux violentes douleurs de la colonne vertébrale et des articulations. Elle a pu être identifiée comme telle en 1955.

- Le mercure: est un puissant neurotoxique. La première identification d'une intoxication alimentaire massive au mercure a eu lieu à Minamata (Japon). Ce qui a donné son nom à la maladie : maladie de Minamata ou hydrargyrisme. En effet, la firme Chisso, une industrie pétrochimique installée à Minamata (Japon), a rejeté dès 1932 du mercure dans l'eau, entraînant une bioaccumulation dans les poissons. Le lien a pu être identifié en 1959. Cette intoxication massive a officiellement touché plus de 13.000 personnes et provoqué près de 900 décès. D'autres cas d'intoxication alimentaire ont été publiés depuis, et notamment lors d'orpaillage en Guyane française.

II.1.2.2/ Les métaux légers

- Le fer : peut donner un aspect rougeâtre à l'eau, comme pour le fleuve Rio Tinto en Andalousie, Espagne, qui devient un lieu hostile à toute forme de vie par acidification de l'eau (pH à 2 pour le Rio Tinto, « rivière Rouge »).

- L'aluminium : le taux admis dans l'eau potable pour l'aluminium doit être inférieur à 0,2 mg/l en France. Pour l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) entre 0,1 et 0,2 mg/l l'aluminium dans l'eau potable n'est pas dangereux. Par ailleurs, l'hypothèse soulevée par l'étude PAQUID réalisée dans les départements de Gironde et de Dordogne en 2000 montre qu'un taux supérieur à 100µg/L d'aluminium pourrait être considéré comme un facteur aggravant dans la maladie d'Alzheimer. Cependant les résultats de cette étude ont été démentis par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA) durant la même année. Néanmoins des études prouvent un lien entre une exposition à l'aluminium et neurotoxicité. Cette neurotoxicité est avérée sous forme d'encéphalopathie et de troubles psychomoteurs. La toxicité de l'aluminium se reflète également par des atteintes du tissu osseux sous forme d'ostéomalacie et des atteintes du système hématopoïétique sous la forme d'une anémie hypochrome. Or l'aluminium est utilisé notamment sous forme de sulfate d'alumine (alun) pour purifier l'eau potable. La question peut légitimement se poser des risques encourus par cette forme hydrosoluble d'aluminium qui présente une meilleure bio-assimilation pour notre organisme.

- Le cuivre : en France la teneur maximum admise est de 2mg/l. On retrouve des taux plus forts de cuivre en sortie de canalisation par oxydation de ses dernières. Le cuivre est un élément essentiel à la santé de l'être humain. L'OMS recommande une absorption quotidienne de cuivre de 80 µg/kg pour les bébés et les jeunes enfants et de 40 µg/kg à 30 µg/kg pour les adolescents et les adultes. Le cuivre reste toxique en partie sous forme oxydée lors d'absorption massive et prolongée. Il est notamment utilisé dans l'agriculture biologique et plus particulièrement par les viticulteurs et les particuliers sous forme de bouilli bordelaise, ainsi que dans l'élevage porcin comme complément alimentaire. Il serait responsable d'atteinte pulmonaire (fibrose réticulo-nodulaire) et hépatique (granulomatose, fibrose, cirrhose) notamment chez les vignerons.

II.1.2.3/ D'autres composés inorganiques

- Les nitrates: issus essentiellement des engrais agricoles, d'eaux usées domestiques et industrielles (abattoirs, tanneries, …). En Europe, la directive Nitrates a pour objectif de limiter les rejets. Le seuil de potabilité admis en Europe est de 50mg/L au plus et l'OMS recommande un seuil inférieur à 25mg/L. Le premier risque est lié à la réduction des nitrates en nitrites ayant un fort pouvoir de liaison à l'hémoglobine. Ils peuvent également être les précurseurs de nitrosamines, une substance cancérigène.

- Les phosphates : sont issus principalement des engrais et des lessives. Le risque environnemental est avéré notamment via un processus d'eutrophisation, qui augmente la production d'algues. Ce processus en plus de diminuer la biodiversité, provoque un dégagement secondaire de toxines algales hépato et neurotoxiques. Ce phénomène se répète de manière récurrente sur les plages de Bretagne.

II.1.2.4/ La pollution organique d'origine anthropique

Les contaminations organiques liées à l'activité humaine sont innombrables, ubiquitaires, polyvalentes… et en constante évolution. Ce type de pollution est directement lié aux évolutions de l'industrie chimique et des besoins de notre société. Nous citerons quelques exemples des pollutions organiques les plus significatives d'un point de vue quantitatif avant de revenir sur les résidus médicamenteux qui présentent la plus grande diversité parmi l'ensemble des pollutions organiques.

- Les hydrocarbures : issus des carburants et des résidus de combustions (hydrocarbures aromatiques polycycliques, benzopyrène). Une fois absorbés par l'organisme, les hydrocarbures conduisent à la formation d'époxydes et/ou de dérivés hydroxylés par transformation enzymatique. Ces métabolites sont eux même toxiques par liaison à des protéines, à l'ARN, ou à l'ADN, entraînant par ce biais des dysfonctionnements cellulaires.

- Les solvants: trichloréthylène, tétrachloréthylène. Suspects d'être cancérigènes certains ont été classés comme reprotoxiques. Il existe clairement un manque d'études fiables de toxicologie sur ces produits.

- Les produits phytosanitaires présentent un large spectre d'action ils comprennent les herbicides, bactéricides, fongicides, insecticides, parasiticides. Cette diversité explique le large spectre de toxicité. Ils peuvent provoquer des atteintes : dermatologiques, neurologiques, hématologiques, cardio-respiratoires, neurodégénératives, des risques fœtaux, des perturbations hormonales, des cancers.

- Les autres molécules d'origines industrielles persistantes dans l'environnement : les désinfectants, les détergents et les molécules dérivées de leur oxydation.

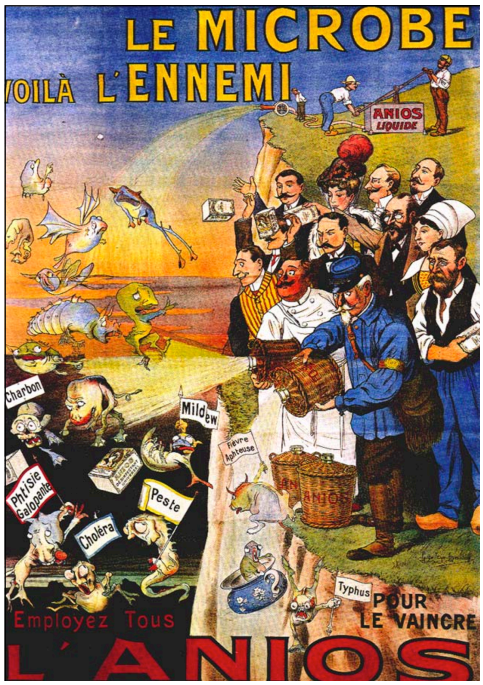

Figure N°1 : Publicité pour un produit désinfectant

- Les RM : sont une source de pollution hydrique de découverte récente appartenant aux micropolluants. Cette nouvelle problématique est en cours d'évaluation au niveau national par la mise en place en novembre 2009 d'un Plan National de réduction des RM dans les eaux.

II.2/ Les résidus médicamenteux

II.2.1/ La découverte des résidus médicamenteux

Comme nous l'avons vu dans l'introduction c'est en 1976, en sortie de STEP de « Big Blue Rivers » à Kansas City dans le Missouri aux Etats Unis, qu'il a été mis pour la première fois en évidence des RM avec des concentrations de 7,09µg/L d'acide clofibrique soit 2,13kg/j, et 28,79µg/L d'acide salicylique soit 8,64kg/j (1). Puis en 1992, Stan et Linkerhägner retrouvent de l'acide clofibrique dans les eaux souterraines de Berlin. Depuis les techniques analytiques, couplant la spectrométrie de masse à la chromatographie en phase gazeuse ou en phase liquide ont permis d'augmenter le nombre de molécules détectées. Et ainsi de révéler, à l'échelle mondiale via des publications, la présence de nombreux RM et de leur métabolites dans les différents environnements aquatiques, notamment sous forme de traces dans l'eau potable (13) (8) (14). Néanmoins de nombreuses molécules médicamenteuses et leurs métabolites ne sont pas encore référencés dans les bibliothèques de spectrométrie de masse.
Dans le rapport de l'académie nationale de pharmacie sur « médicaments et environnement », on retrouve une revue des différents RM et métabolites identifiés dans l'eau. Les métabolites sont peu représentés du fait de l'absence de recherche effectuée à leur sujet.

CLASSE	MOLÉCULE
Agents de contraste iodés	- Iopromide - Iopamidol - Ioméprol - Iohexol - Diatrizoate
Analgésiques et Antalgiques	- Antipyrine - Aspirine - Codéine - Dextropropoxyphène - Métamizole - Paracétamol - Phénazone - Tramadol
Antagonistes de l'angiotensineII	- Valsartan
Anti-acides	- Ranitidine
Anti-arythmiques	- Amiodarone
Anti-asthmatiques	- Salbutamol
Antibiotiques	AMINOGLYCOSIDES - Apramycine - Gentamycine - Kanamycine - Néomycine° - Sisomycine - Spectinomycine - Streptomycine β-LACTAMINES *PÉNICILLINES* - Amoxicilline - Ampicilline - Azlocilline - Benzylpénicilline - Cephalexine - Cloxacilline - Dicloxacilline - Flucloxacilline - Méthicilline - Mezlocilline - Nafcilline - Oxacilline - Piperacilline - Phénoxyméthyl-pénicilline - Pénicilline G - PénicillineV

CLASSE	MOLÉCULE
Anticancéreux	- Cyclophosphamide - Ifosfamide - Méthotrexate - Bléomycine - Cis-platine - Tamoxifène
Anticoagulants	- Warfarine
Anticonvulsivants	- Acide valproïque - Carbamazépine - Gabapentine - Phénytoïne - Primidone - Phénobarbital
Antidépresseurs Anxiolytiques	- Fluoxétine - Amitriptyline - Diazépam - Oxazépam - Nordiazépam - Loféprамine
Anti-diabétiques	- Metformine
Antifongiques	- Amphotéricine B
Antigoutteux	- Allopurinol
Anti-hypertenseurs	- Diltiazem - Enalaprilate - Propanolol
Anti-Inflammatoires non stéroïdiens	- Aminopyrine - Aspirine - Acide salicylique - Acide gentisique - Acide tolfénamique - Ibuprofène - Naproxène - Diclofénac - Kétoprofène - Acide méfénamique - Indométhacine - Aminophénazone - Propyphénazone
Antiischémiques	- Buflomédil - Naftidrofuryl
Antiparasitaires	- Ivermectine - Métronidazole
Antipsychotiques	- Cyamémazine
Antiseptiques	- Triclosan

	CÉPHALOSPORINES - Céfaclor - Céfalexine - Ceftriaxone - Céfalotine - Céfazoline - Ceftiofur - Céfotaxime - Céfotiam - Cefquinom SULFONAMIDES - Sulfachloropyridazine - Sulfadiméthoxazole - Sulfadiazine - Sulfadimidine - Sulfaméthoxazole - Sulfamérazine - Sulfaméthazine - Sulfaméthazole - Sulfapyridine - Sulfasalazine - Sulfathiazole FLUOROQUINOLONES - Acide nalidixique - Ciprofloxacine - Enrofloxacine - Erythromycine - Flumequine - Marbofloxacine - Norfloxacine - Ofloxacine MACROLIDES - Azithromycine - Clarithromycine - Erythromycine - Lincomycine - Oléandomycine - Roxithromycine - Spiramycine - Tylosine - Vancomycine LINCOSANIDES - Clindamycine - Lincomycine PHÉNICOLES - Chloramphénicol TÉTRACYCLINES - Chlorotétracycline - Doxycycline - Oxytetracycline - Tétracycline

Anti-ulcéreux	- Cimetidine
β-bloquants	- Acébutolol - Bétaxolol - Bisoprolol - Carazolol - Nadolol - Propanolol - Métoprolol - Aténolol - Sotalol - Timolol
Bloquants des canaux calcium	- Diltiazem
Bronchodilatateurs	- Terbutaline - Fenoterol - Clinbuterol - Salbutamol
Diurétiques	- Furosémide
Produits de diagnostic	- Gadolinium
Radionucléides	-Technétium 99m - Iode 131et 123 - Thallium 201 - Gallium 67 - Indium 111
Régulateurs lipidiques	- gemfibrozil - fénofibrate et acide fénofibrique - bézafibrate - pravastatine
Stéroïdes et hormones	- Cis androstérone - Coprostanol - 17α-éthynyl estradiol - 17β-éthynyl estradiol - estriol - estrone - progestérone - testostérone - Diethylstilbestrol et acétate
Stimulants cardiaques	- Digoxine
Stimulants SNC	- Caféine - Diméthyl-xanthine (M)

	TRIMÉTHOPRIM POLYPEPTIDES - Bacitracine - Néomycine POLYÉTHERS IONOPHORES - Monensine - Virginiamycine - Carbodox	Substances illicites	- Amphétamine - Benzoylecgonine - Cocaïne

Tableau N°1 : Classes de substances médicamenteuses et nom des principes actifs correspondants identifiés dans les eaux d'après une revue de la littérature (M = métabolite) de 2008 (15)

II.2.2/ Les sources de contamination et les voies de transfert

La présence de RM dans les eaux est liée à des rejets émis tout au long de leur cycle de vie depuis :

- la fabrication des principes actifs (PA),
- leurs utilisations en laboratoire,
- leurs utilisations vétérinaires ou nutritionnelles à des fins d'élevage animal, y compris la pisciculture,
- leur utilisation à usage humain en milieu hospitalier ou en ambulatoire, et de leur rejet dans les urines ou les selles des patients,
- jusqu'à la gestion des médicaments de l'armoire à pharmacie des particuliers, à la collecte et la destruction des médicaments non utilisés.

II.2.2.1/ La fabrication

Dès sa fabrication, un médicament crée des RM, via les rejets des industries pharmaceutiques.

Ces dernières sont soumises à une série de normes ISO 14000 visant à réduire l'impact environnemental des industries et à des réglementations strictes.

Néanmoins, à l'heure actuelle, on note l'absence de contrôles systématisés des RM en sortie des usines de production. Cela s'explique par le fait que les RM ne soient pas classés comme prioritaires.

Le problème a ainsi été soulevé, par l'intermédiaire de différentes publications, des taux plus importants d'une sorte de RM sur des effluents en rapport avec des sites de production. Par exemple, on retrouve des taux anormalement élevés de diclofénac dans le Rhin à Mayence, en aval d'une usine de production, où il est retrouvé environ 45kg/j de diclofénac (14).

II.2.2.2/ Les laboratoires

De façon plus ponctuelle l'industrie chimique fine, les laboratoires médicaux et de recherche peuvent être susceptibles de rejeter dans l'environnement des RM, suite à l'utilisation de médicaments comme réactifs. Ces derniers passeront dans les effluents après passage par des STEP. Il n'y pas de données quantitatives à leur niveau du fait de l'absence de contrôles spécifiques et de la difficulté des mesures nécessaires.

II.2.2.3/ Les médicaments à usage vétérinaire

Une fois administrés, les médicaments passent dans la circulation sanguine puis sont métabolisés, soit par la voie hépatique, soit par la voie rénale, pour être excrétés sous forme de métabolites ou de la molécule mère principalement dans les urines et dans les selles.
Les animaux de rente représentent 2/3 des ventes de médicaments contre 1/3 pour les animaux de compagnie.

On estime à 300 le nombre de molécules médicamenteuses à usage vétérinaire disponibles en France. Ainsi la France est le 1er marché de médicaments vétérinaire en Europe et le 2ème au niveau mondial après les Etats-Unis (16).

Les médicaments utilisés pour les animaux de rente sont essentiellement des antibiotiques, des antiparasitaires et des hormones pour favoriser la croissance et donc le rendement. Il se produit ainsi une contamination directe lorsque les bêtes sont en pâturage. Cela est d'autant plus vrai pour l'aquaculture où la contamination se fera directement dans les eaux de surface. On estime retrouver dans l'environnement entre 70 à 80% des antibactériens administrés dans les pisciculture. Entraînant des répercutions en cascade, par ingestion des RM d'antibiotiques par les poissons sauvages et les coquillages où ils se concentrent et sont par la suite ingérés par l'homme. La contamination est également indirect via l'épandage du lisier ou du purin sur les terres agricoles qui par infiltration pourront atteindre les eaux souterraines, et par ruissellement les eaux superficielles (15) (17). Par ailleurs aucune étude ne permet de donner de façon précise la consommation médicamenteuse dans l'agriculture.

La diversité des médicaments destinés aux animaux de compagnies a tendance à se rapprocher de plus en plus du panel des classes thérapeutiques accessibles à l'homme, notamment par des utilisations hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

II.2.2.4/ Les médicaments à usage humain consommés

Le marché français comprend plus de 3 000 molécules pharmaceutiques, et se situe au 4ème rang mondial pour la consommation médicamenteuse et au 1er rang Européen (16).

Tous les médicaments subissent une métabolisation puis excrétion chez l'homme.

Voie pulmonaire :

De façon anecdotique il existe la voie d'excrétion pulmonaire, essentiellement pour des médicaments sous forme d'aérosols ou des produits anesthésiques volatiles.

Voie digestive :

Les molécules seront excrétées sous forme de la molécule mère ou sous forme de métabolites après passage hépatique. Ainsi il a été dosé jusqu'à 50% de clofibrate dans les fèces.

Voie urinaire :

Après une métabolisation par la voie hépatique avec oxydation puis conjugaison, les molécules en résultant sont hydrophiles. Elles peuvent ainsi être éliminées dans les urines via les reins. Les taux seront variables selon la nature de la molécule mère.

Ainsi la première étape de métabolisation et d'excrétion est quasiment inchangée par rapport au monde vétérinaire.

Une fois excrétés, ces RM passeront dans le système d'assainissement individuel ou collectif.

- Pour les systèmes individuels : la contamination se fera via les eaux souterraines, pour rejoindre les eaux potables ou les eaux de surface.
- Pour les systèmes collectifs :
    - Les médicaments hydrophobes se retrouveront en majorité au niveau des boues qui pourront être utilisées comme engrais pour les sols agricoles amendés et ainsi rejoindre l'alimentation, les eaux souterraines, et les eaux de surface.
    - Les médicaments hydrophiles se retrouveront directement dans les eaux de surface et ainsi par filtration dans le système des eaux souterraines puis de l'eau potable.

Il est à noter que des concentrations plus importantes sont retrouvées dans les eaux de rejets hospitaliers du fait d'une concentration plus importante en lien avec une plus forte consommation médicamenteuse. Il est également retrouvé des substances spécifiquement hospitalières tel que des anticancéreux et des produits de contraste.

II.2.2.5/ Les Médicaments Non Utilisés (MNU)

Définition : Médicament à usage humain, ayant reçu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), dispensés en officine et incomplètement utilisés.

Les MNU ne sont pas classés parmi les déchets dangereux. Mais outre le risque environnemental qu'ils peuvent entraîner, ils sont également sources de mésusages et d'accidents domestiques.

Selon l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) en 2005 : « une partie des médicaments délivrés au public reste inutilisée du fait du gaspillage non maîtrisé de médicaments qui correspondrait à des prescriptions largement excessives selon un ordre de grandeur de 30 à 70 % ». Des données anglaises réalisées à partir de 400 foyers confirment à minima ces chiffres (18).

Du fait de la présence de substances chimiquement actives, si les MNU ne sont pas classés comme des déchets dangereux il n'en reste pas moins qu'ils peuvent être classés comme Persistants, Bioaccumulables et/ou Toxiques (PBT). Entraînant lors d'un rejet dans l'environnement un risque non négligeable pour ce dernier.

L'environnement pourra être contaminé par les MNU de diverses façons, en étant éliminé dans :

- le réseau d'eaux usées (WC, lavabo, …)

Si ces MNU sont jetés dans les toilettes ou dans les lavabos, ils se retrouveront dans le circuit des eaux usées (individuel ou STEP).

-la poubelle

Si les MNU sont jetés parmi les déchets, ils seront soit incinérés, soit mis en décharge. Pour ces derniers le passage se fera par contamination des eaux souterraines. Or 38% des déchets ménagers sont enfouis contaminant les sols et les eaux souterraines (données chiffrées du Grenelle de l'environnement, mars 2008).

Créée en 1993, suite au décret du 1er avril 1992, l'association Cyclamed® regroupe l'ensemble de la profession pharmaceutique (Pharmaciens d'officine, grossistes/répartiteurs, industriels). Le but étant de collecter et de détruire les MNU.

En 2008, 160 entreprises du médicament participent à l'association Cyclamed® en versant une cotisation.

Ainsi les ménages peuvent rapporter leurs MNU à leur pharmacien, ce dernier met les MNU, périmés ou non, dans un carton spécifique qui sera récupéré par le grossiste répartiteur.

Le grossiste répartiteur dépose les cartons dans un conteneur situé à l'intérieur de leur établissement. Une fois le conteneur plein il contacte le prestataire de transport qui acheminera le conteneur vers un des 52 incinérateurs conventionnés : Reims, Chaumont, Tronville-en-Barrois, et Rambervillers : pour la Lorraine Champagne Ardenne, (source : ADEME/département OFRE). L'incinération se fera à partir de 850°C, soit la température d'incinération des ordures ménagères.

Pour l'année 2008, 12.530 tonnes de déchets médicamenteux ont été collectés, soit 198g/habitant (Lorraine : 205g/hab., Champagne Ardenne : 251g/hab.) (19). Le taux de récupération des MNU est insuffisant, car sur 30.000 tonnes de MNU seulement 12.530 tonnes sont récupérées par les pharmaciens. Cela reste insuffisant et des efforts de communication et d'éducation sont encore à réaliser.

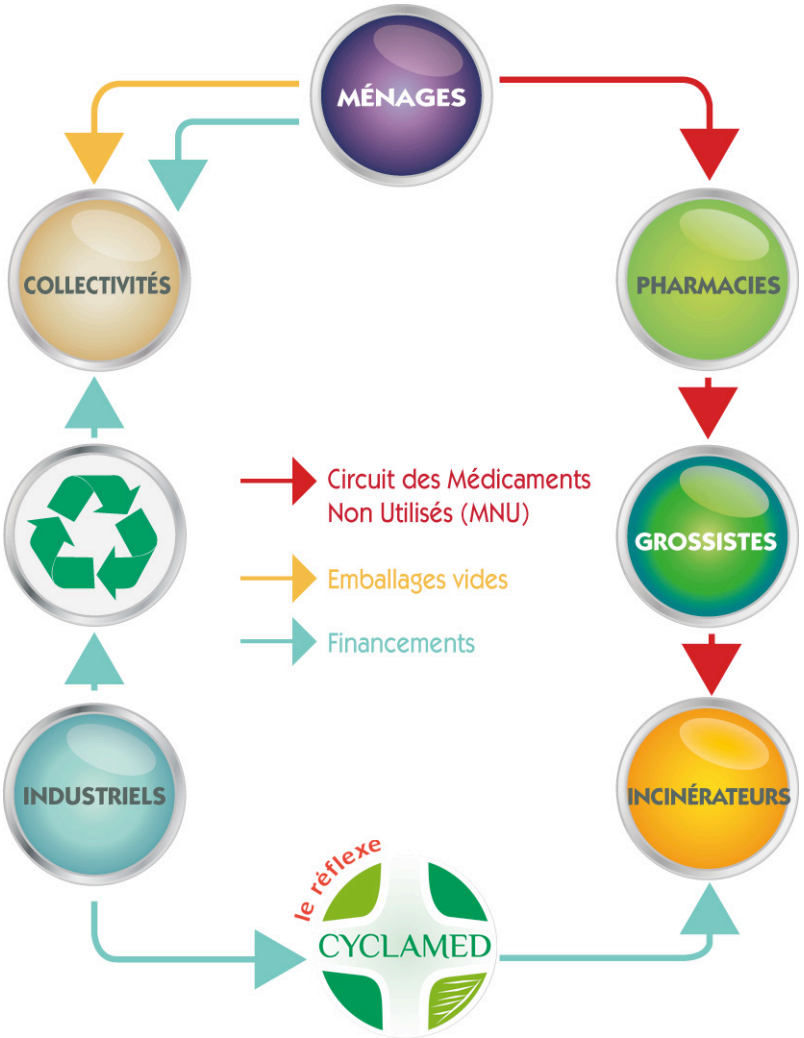

Figure N°2 : schéma représentatif du cycle de cheminement des MNU via le réseau cyclamed® issu du site internet : http://www.cyclamed.org
(20)

III/ Caractéristique des résidus médicamenteux

On peut retrouver ces RM à tous les niveaux de l'environnement aquatique.
Néanmoins, la présence de RM est répartie de façon inégale selon le développement socio-économique, l'accès aux médicaments et la politique de chaque pays. Ainsi les RM restent un problème des pays développés et en voie de développement. Toutefois nous verrons que cette répartition du problème entre pays riches et pays pauvres en fonction de l'accès aux médicaments n'est pas si claire.

Dans ce chapitre, nous allons énumérer les milieux hydriques contaminés par les RM. Tout d'abord un bref aspect physicochimique des RM, puis nous reprendrons brièvement le fonctionnement des STEP, avant de détailler les milieux contaminés.

III.1/ Aspect physicochimique des résidus médicamenteux

De façon générale, les RM sont plus solubles dans l'eau que les autres polluants environnementaux. N'étant pas volatiles pour la plupart, ils ne vont pas parcourir de longues distances via l'atmosphère.

C'est pourquoi, la répartition géographique des RM sera dépendante de son transporteur : l'eau.

Ainsi une partie des RM passera par les réseaux d'assainissement jusqu'aux STEP.

III.2/ Les stations d'épuration (STEP)

A partir du 19ème siècle, le baron Haussmann et l'ingénieur Belgrand vont débarrasser les rues de Paris des eaux usées, avec la réalisation d'un réseau d'égouts les acheminant : soit vers des champs d'épandage à Achères, soit directement rejetées dans la Seine. Ainsi la pollution va devenir plus localisée et se concentrer. C'est avec l'amélioration des connaissances de microbiologie, avec notamment les travaux de Pasteur, que l'on comprit que la dégradation de la matière organique était due à l'action de micro-organismes. En 1914, des scientifiques anglais présentent un système de bassins où les eaux usées sont aérées pour favoriser leur dégradation par les micro-organismes des effluents. Puis l'idée fut de garder les boues secondaires à la décantation, ainsi fut créé le principe des boues activées.

Actuellement les réseaux d'assainissement en France sont reliés à une STEP pouvant épurer jusqu'à 90% les eaux usées, réduisant à environ 10% la pollution rejoignant le milieu naturel.

95% des STEP françaises sont des STEP biologiques, dont 60% fonctionnent selon le principe des boues activées.

Voici une représentation simplifiée du fonctionnement des STEP biologiques fonctionnant avec le principe des boues activées:

- Prétraitement :
  - Dégrillage : par un système de tamis les déchets les plus volumineux sont retirés
  - Dessablage : pas décantation le sable sera récupéré par raclage ou aspiration

- Dégraissage : l'injection de bulles ramènera les graisses en surface qui seront éliminées par écumage.

- Traitement primaire :

Permet par décantation de récupérer jusqu'à 90% des matières en suspension

- Traitement biologique :

Soit par le système des boues activées, soit par des lits bactériens, biofilms ou des procédés membranaires, il y a ainsi dégradation des matières organiques dissoutes.

- Décantateur secondaire :

Aboutissant par une seconde décantation aux boues secondaires.

Au final, un mètre cube d'eaux usées produit 350 à 400 grammes de boues.

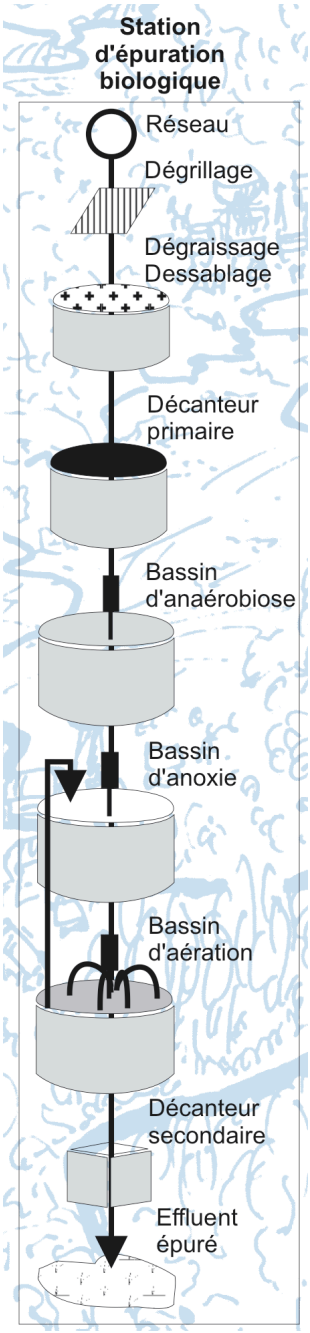

Figure N°3 : Schéma de fonctionnement d'une STEP

Figure N°4 : Photo aérienne d'une STEP

Aucune de ces étapes des STEP ne permet le traitement spécifique des RM. C'est pourquoi, le traitement actuel des eaux usées ne permet pas d'éliminer totalement les RM. Ce qui explique que les RM sont retrouvés à l'état de traces dans les cours d'eau, les estuaires et dans les nappes phréatiques à des concentrations de l'ordre du ng/l au µg/l. Plusieurs publications signalent avoir retrouvé, en sortie des STEP, environ 50 à 75% des médicaments initialement recherchés (13) (21). Voici quelques exemples : l'ibuprofène a une biodégradation en STEP de 60 à 96%, alors que la carbamazépine atteint seulement 10 à 30% (6).

III.3/ La répartition des résidus médicamenteux

La répartition en phase aqueuse des RM sera très différente au sein même d'une même classe thérapeutique.

Nous pouvons diviser les molécules mères et leurs métabolites en 3 groupes :

<u>- ceux qui se décomposent rapidement :</u>

- Les médicaments se décomposant rapidement seront retrouvés à proximité de leurs sources et uniquement si ils ont été libérés en grande quantité. Exemple : Acétylsalicylique.

<u>- ceux qui sont solubles dans l'eau et stables :</u>

- Les médicaments solubles et stables dans l'eau ne seront pas forcément dégradés par les STEP, ils seront donc retrouvés sous une forme plus ou moins inchangée. Exemple : bézafibrate et autres hypolipémiants.

<u>- ceux qui sont solubles dans les graisses et stables dans l'environnement :</u>

- Les médicaments solubles dans les graisses et stables dans l'environnement se retrouveront dans les STEP au niveau des boues avec le problème secondaire de l'utilisation de ses boues par épandage sur les terres agricoles. Exemple : fluoroquinolones.

Ainsi on comprend que le niveau de détection peut varier considérablement selon le lieu de prélèvements et la source de contamination primaire.

Les STEP sont des sources ponctuelles de contamination continuelle de RM. Cela est d'autant plus vrai avec des proportions plus importantes pour les STEP accueillants les eaux usées des hôpitaux.

III.3.1/ Eaux de surface

Comme nous l'avons déjà vu ci-dessus les eaux de surfaces sont contaminées soit par des rejets directs, soit par des rejets indirects via les effluents des STEP. Leur concentration est abaissée via un phénomène de dilution et l'action de la photodégradation, dépendant pour cette dernière des propriétés physicochimiques de chaque molécule. Par exemple en hiver la photodégradation de la carbamazépine est de 100 jours, contre 5 jours pour le diclofénac (15).

Les produits de contraste employés en milieux hospitaliers sont rejetés de l'organisme à 95% sous forme de molécule mère, leur biodégradation en STEP étant de l'ordre de 10%, et leur demi vie longue, l'ensemble de ses phénomènes aboutissent à une accumulation, dans les eaux de surface, élevée et persistante.

Ci dessous un tableau regroupant des mesures de RM dans différents estuaires de France :

	Gironde	**Loire**	**Adour**	**Seine**
Aspirine	ld-0	ld-27	8-28	0-0
Caféine	ld-5	ld-73	0-2	40-860
Diclofénac	ld-1	ld-6	8-23	0-28
Gemfibrozil	ld-1	ld-2	1-9	0-15
Ibuprofène	ld-2	ld-9	14-37	0-45
Kétoprofène	ld-3	ld-9	0-0	0-12
Naproxène	ld-1	ld-8	1-6	0-103
Carbamazépine	ld-2	ld-228	0-8	9-132

Tableau N°2 : Concentration extrêmes (ng/L) mesurées dans les différents estuaires en France ; Id : limite de détection.(22)

Nous voyons par ces différents exemples, que les eaux de surface sont touchées de façon variable par les RM. De plus les molécules détectées appartiennent à différentes classes thérapeutiques.

Qu'en est-il de l'ensemble du milieu hydrique ?

Des publications ont également révélé que l'ensemble des couches de l'environnement aquatique est touché par cette micropollution.

III.3.2/ Eaux souterraines

Les eaux souterraines dont font partie les nappes phréatiques, représentent un groupe d'une vulnérabilité inégale selon la profondeur et la nature du terrain géologique.

La plupart des études retrouvant des RM dans les eaux souterraines montrent qu'ils sont issus d'une source de pollution secondaire, de type décharge ou autres sources ponctuelles. Donc la pollution reste très limitée géographiquement. Toutefois il a été retrouvé du diclofénac et de l'acide clofibrique dans des eaux souterraines sans avoir retrouvé de source contaminante.

L'acide clofibrique est considéré comme l'un des RM les plus persistants. Il peut être retrouvé dans les différentes couches de l'environnement aquatique, malgré le retrait du clofibrate du marché en 1990 (23).

La concentration des produits de contraste va varier selon le développement de l'activité médicale d'un pays. Les concentrations mesurées seront plus élevées en semaine en rapport avec l'activité médicale pouvant atteindre jusqu'à 2,4µg/L (8).

La plupart des molécules pharmaceutiques retrouvées dans les eaux de surfaces pourront être détectées dans les eaux profondes à proximité d'une source contaminante quelle qu'elle soit. Par exemple, il a été détecté les molécules suivantes: sotalol, sulfaméthazine, sulfaméthoxazole, tétracycline, diclofénac, gemfibrozil, ibuprofène, ketoprofène, primidone, phénazone, propylphénazone, acide salicylique, fénofibrate…

III.3.3/ Eau de mer

Il a été détecté dans les eaux usées à Tromsø, dans le Nord de la Norvège, des antidépresseurs (sertaline, paroxétine), des analgésiques et leurs produits de dégradation (diclofénac, ibuprofène, ainsi que carboxy-ibuprofène, et hydroxy-ibuprofène), des bétabloquants (métoprolol, propranolol), des anti-épileptiques (carbamazépine). Or parmi ces substances il a été retrouvé des RM d'ibuprofène dans l'eau de mer dans les environs de Tromsø (24).

En 1998 Buser a retrouvé de l'acide clofibrique dans la mer du Nord de l'ordre de 1 à 2 ng/L.

En France, à 300 mètres du rejet d'une STEP de Marseille il a été relevé des taux de l'ordre de 200 à 8 000ng/l d'aspirine, de diclofénac, de naproxène, d'ibuprofène, de kétoprofène et de caféine ; et entre 3 et 100ng/L de diazépam, de nordiazépam, d'amitriptyline, de carbamazépine et de gemfibrozil (22).

La contamination directe existe à proximité des pisciculture avec l'utilisation d'antibiotiques en prophylaxie pour pallier aux carences sanitaires (25).

Par ailleurs un autre type de contamination directe a existé de 1972 à 1983, à 74km au nord d'Arecibo aux USA, avec la création d'un site d'enfouissement de déchets en eaux profondes recevant de 30 à 280 millions de litres de déchets pharmaceutiques par an, sur une surface de 500km2. On peut se demander quel a été l'impact environnemental de cette décharge aquatique.

III.3.4/ Eau potable

La première substance chimique détectée dans l'eau potable fut de nouveau l'acide clofibrique en 1994 par des chercheurs allemands de Berlin. Depuis plusieurs médicaments ont été retrouvés dans l'eau potable en Allemagne avec notamment deux autres hypolipémiants (bézofibrate, et un métabolite du fénofibrate), un analgésique (phénazone) et un anti-épileptique (carbamazépine) (14).

Jones a réalisé une revue de littérature sur la contamination par les RM de l'eau de boisson. Quel que soit le mode de traitement en STEP, il a en effet retrouvé des RM. Par exemple en Allemagne : bézafibrate 27ng/L, l'acide clofibrique 270ng/L, diclofénac 6ng/L, phénazone 400ng/L, prophénazone 120 ng/L ; en Italie : diazépam 23,5 ng/L, tylosine 1,7ng/L ; en Grande Bretagne : bléomycine 13 ng/L ; aux Etats-Unis : carbamazépine 258ng/L ; au Canada : gemfibrosil 70ng/L (26).

Le risque pour qu'un RM ou ses métabolites atteignent les réseaux de distribution d'eau potable va dépendre de plusieurs facteurs :

- les quantités émises
- leur élimination dans les STEP
- leur persistance et leur bioaccumulation dans l'environnement
- leur taux d'élimination lors du traitement de potabilisation de l'eau.

Ainsi l'on comprend que les taux retrouvés soient 1 000 à un million de fois inférieures aux doses thérapeutiques. Malgré tout, on ne peut pas conclure à l'absence de risques lors d'une consommation chronique, ni à l'absence d'effet potentialisateur ou d'effet « cocktail ».

De plus devant l'absence d'informations suffisantes sur les mécanismes de transformation des RM dans ces différentes étapes, on ne peut pas évaluer de façon précise le taux d'exposition pour chaque molécule (27).

III.3.5/ Résumé des sources de contamination et des milieux touchés par les résidus médicamenteux

Le schéma ci-dessous récapitule des sources de contamination et des milieux touchés par les RM.

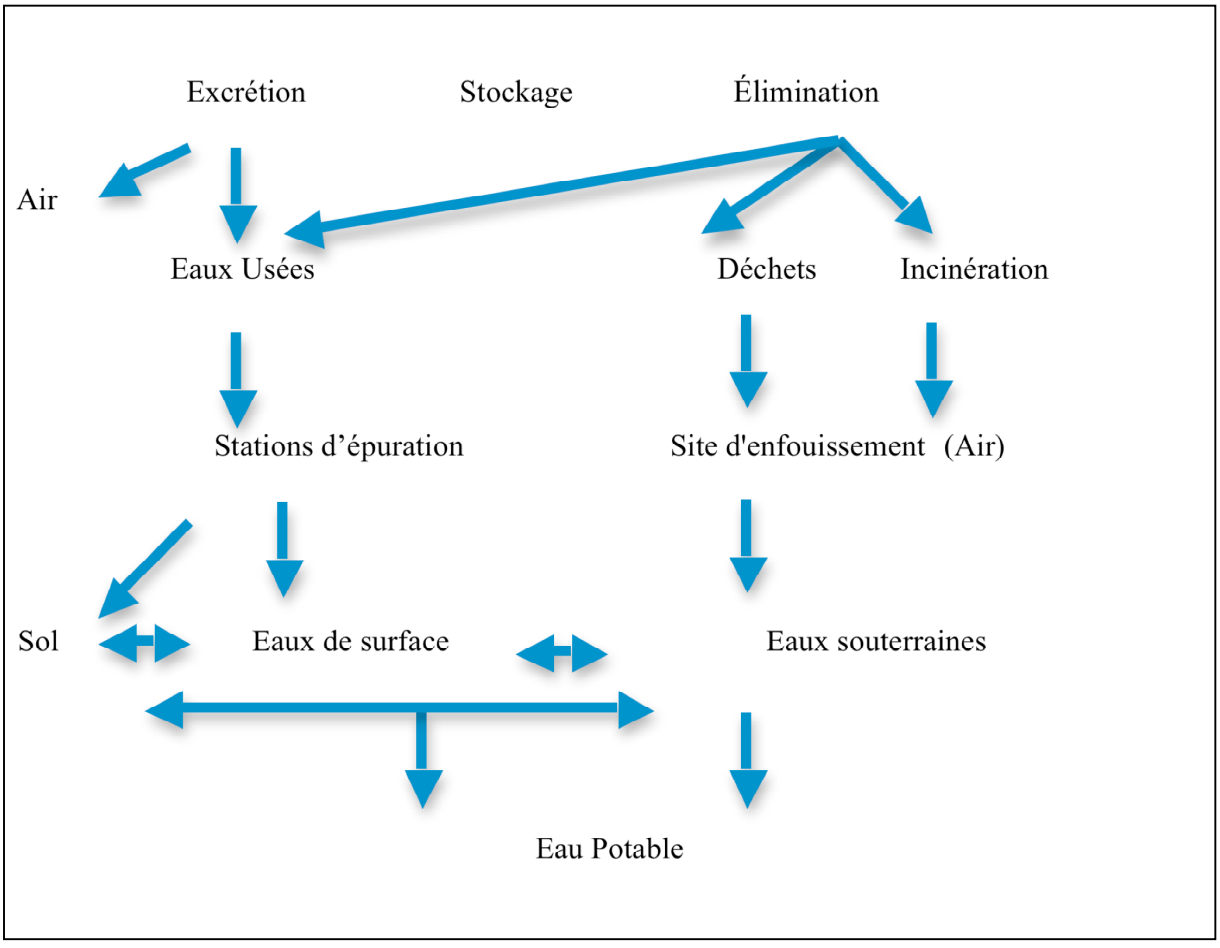

Figure N°5 : Voies d'accès dans l'environnement pour la plupart des médicaments après prescription à des patients

La plupart des études ont été menées aux Etats Unis, en Allemagne, en Suisse, au Danemark, en Norvège, aux Pays Bas, en Italie, au Canada et en France, soit dans des zones densément peuplées. Toutefois se pose la question de la mondialisation du phénomène. Sachant que des RM ont été retrouvés en mer du Nord et que des bactéries résistantes aux antibiotiques ont été découvertes en Antarctique, cela donne une envergure internationale au problème (28).

IV/ Risque environnemental des résidus médicamenteux

IV.1/ Toxicité

Un produit chimique est défini comme tel lorsqu'il a des effets biologiques nocifs sur les cellules, organes, tissus ou la physiologie d'un organisme vivant entraînant des maladies voir le décès.

Il faut distinguer une toxicité aiguë, d'une toxicité chronique.

De façon générale une toxicité aigue est néfaste pour un organisme donné, sur une période d'exposition courte avec des conséquences à concentration dépendante. Alors qu'une toxicité chronique est elle secondaire à une exposition longue à des concentrations faibles.
Une toxicité chronique va moins souvent avoir des conséquences létales, mais provoquera plus fréquemment des répercussions sub-léthales pour l'organisme touché, notamment des troubles de la reproduction ou du développement.

Il ne faut pas oublier qu'un produit peut être considéré comme toxique pour une espèce et bénéfique pour une autre. Pour évaluer une substance il faut donc analyser ses effets sur l'écosystème dans lequel elle est présente. Ce qui amène à développer la notion d'écotoxicité.

IV.2/ Ecotoxicité

Afin de savoir si un produit chimique est toxique pour l'environnement, il convient d'étudier l'ensemble des répercussions de ce produit sur les différentes espèces avec lesquelles il sera en contact. Ainsi il convient d'étudier dans quelle proportion la substance chimique est absorbée, dispersée ou accumulée dans les organismes. Couplé à ces données, il faut connaitre la décomposition et la transformation de la substance dans son environnement.

Selon la persistance ou sa continuelle libération dans l'environnement, une molécule va pouvoir toucher différentes espèces d'un même écosystème (bactéries, micro-algues, organismes unicellulaires, invertébrés, plantes supérieures, poissons et mammifères). Ainsi sa persistance dans l'environnement pourra engendrer une bioaccumulation.

IV.3/ Bioaccumulation

Ce terme est surtout utilisé pour les organismes du milieu aquatique. Définissant une concentration plus importante à la fin d'un écosystème que la concentration initialement retrouvée dans l'eau environnante.

Ainsi des RM se retrouvant dans l'eau pourront être mesurés à de plus fortes

concentrations au fil de la chaîne trophique. Cela a été prouvé notamment pour des RM liposolubles.

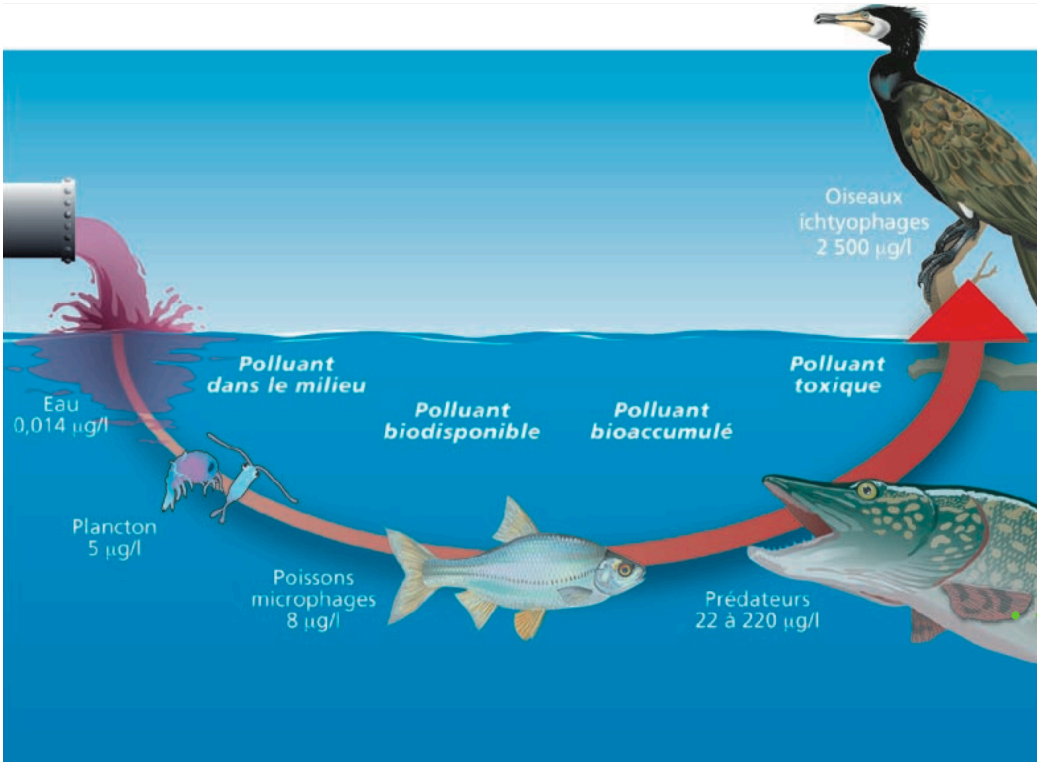

Figure N°6 : Schéma de bioaccumulation d'une substance au sein d'un écosystème (cemagref source)

Nous comprenons que pour progresser dans les risques encourus par la présence de RM, il faut progresser sur la connaissance des effets chroniques et sub-chroniques liés à l'ingestion et à la bioaccumulation des RM. Ainsi les effets sont à analyser à moyen et à long terme.

V/ Effets secondaires des résidus médicamenteux

V.1/ Perturbateurs endocriniens

En 2006, toutes les agences de presse reprenaient l'information de l'US Geological Survey, ayant fait un lien entre un taux anormal dans le Potomac de poissons mâles produisant des œufs en rapport avec la présence de molécules œstrogènes et de perturbateurs endocriniens.

Cette information corroborant des données déjà publiées sur l'impact environnemental de molécules ayant des effets sur les fonctions reproductibles ou le développement de la faune aquatique (poissons, grenouilles, mollusques, gastéropodes). Ses molécules sont regroupées sous le terme de perturbateurs endocriniens. Les perturbateurs endocriniens sont un groupe hétérogène de plus de 300 molécules, parmi lesquelles : pesticides (organochlorés ou non), des polychloro-biphényls (PCB), hydrocarbures aromatiques polycycliques, plastifiants (phtalates, bisphénol A), détergents (alkyphénols), retardateurs de flamme bromés, métaux (cadmium …), dioxines, composants de parfums et RM. Si les effets délétères sont prouvés pour les populations animales vivant dans les zones fortement contaminées, le lien n'est pas encore fait avec l'augmentation des cancers hormono-dépendants, les troubles de la

reproduction et de développement chez l'homme. En effet, il est constaté dans l'ensemble des pays industrialisés, une baisse de la production spermatique de 50% en 50 ans, un doublement de l'incidence du cancer des testicules et des malformations génitales (29).

Certains scientifiques suggèrent que les doses des RM sont trop faibles pour être toxiques, alors que d'autres argumentent d'un potentiel danger à combiner des RM cumulés aux autres micropolluants tel que les pesticides (30).

En France, depuis 2006 le ministère de l'Environnement et du Développement durable finance un programme d'approfondissement des connaissances en regroupant les données des recherches publiques et des laboratoires privés.

V.2/ Antibiorésistance

Certains antibiotiques sont excrétés sous forme inchangée, tels que l'oxytétracycline, la doxycycline ou la lévofloxacine. Ces antibiotiques restant actifs peuvent engendrer des risques pour l'environnement. D'autres, tel que l'érythromycine a un pouvoir de bioconcentration élevé. L'un des risques secondaires à la présence de RM d'antibiotiques est de créer une plus forte anti-biorésistance. Cela est corrélé au risque d'un transfert de gènes de résistance entre les bactéries contaminées par des RM et d'autres bactéries. Il ne peut être exclu formellement que la présence de RM n'agisse pas sur l'homme, notamment sur l'environnement bactérien humain (25).

Par ailleurs la présence de RM issus d'antibiotiques pourrait avoir un pouvoir génotoxique non négligeable sur l'environnement (15).

V.3/ Les anticancéreux

Essentiellement d'origine hospitalière, une augmentation des traitements en ambulatoire de chimiothérapie et leur demi vie d'élimination longue en fait un problème hospitalier et urbain. Appartenant au groupe cancérogène, mutagène et toxique pour la reproduction, leurs RM sont un risque pour l'environnement et l'homme. Ces médicaments ne sont actuellement pas éliminés par les STEP, et sont persistants et peu biodégradables (7). Giuliani a mis en évidence un pouvoir génotoxique des anticancéreux retrouvés dans les eaux usées d'origine hospitalière (31).

VI/ Revue de presse

Les connaissances évoluant sur les effets biologiques environnementaux des RM, la presse médicale et grand public commence à en informer son public.

Voici quelques exemples :

- Revue prescrire : « Environnement et santé » Aout 2009, tome 29, N°310 : 561-640.
- Revue prescrire : « la pollution des eaux par les médicaments » revue prescrire 2007 ; 27 (284) : 460-464.
- « Le praticien et l'environnement », livret encadré par le quotidien du médecin, Veolia environnement et le Conservatoire National des Arts et Métiers : avec Résidus des médicaments dans l'eau : y a-t-il un risque sanitaire ? Pr Philippe Hartmann ; mars 2010, page 32.

- Le Généraliste : « Pas de résidus médicamenteux dans les eaux » N°2554, 25 Février 2011, page 30. « Dispersion des médicaments dans l'eau » N°2567, 3 Juin 2011, page 8.
- L'hebdomadaire : Le Point du 15 janvier 2009 rédige 3 pages sur les rejets pharmaceutiques « une eau pas très claire »

VII/ Réglementation et application des résidus médicamenteux en toxicité environnementale

Dès les années 1960 la population a pris connaissance de la contamination des eaux de surface et souterraines par les pesticides, ce qui a entraîné une vague de contestation ayant abouti en 1970 à la création de l'Agence Américaine pour la protection de l'environnement (EPA : Environmental Protection Agency) dont le fondement est d'étudier et protéger la nature et la santé des citoyens des Etats-Unis.

A partir de la moitié du XXème siècle le grand public a pris conscience des risques engendrés par l'utilisation non contrôlée et intensive des substances chimiques.

VII.1/ Agence Européenne des Médicaments (EMA)

En ce qui concerne les médicaments, un premier pas a été fait depuis 1995, par la création de l'agence européenne des médicaments (European Medicines Agency : EMA). L'EMA évalue, coordonne et supervise le développement des nouveaux médicaments dans l'Union Européenne. Ainsi afin d'obtenir l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour de nouvelles molécules, depuis 2006 il est nécessaire de fournir une estimation de l'exposition à des risques (9) (32). La Directive de l'EMA (ou EMEA= European Agency for Evaluation of Medical Products) CHMP/WP/4447/00 distingue deux étapes dans l'évaluation du risque environnemental des médicaments à usage humain :

- phase 1 : estimation de l'exposition avec la mesure de la concentration prédictive dans les eaux de surface d'une molécule (PEC surface) : PEC surface. Si la PEC surface reste inférieure à 0,01µg/L, la molécule est considérée comme ne présentant pas de risque environnemental, l'industriel n'est pas tenu de réaliser des études complémentaires.

- phase 2 : Si la PEC surface est supérieure à 0,01µg/L, ou pour des molécules considérées à risques (par exemple les perturbateurs endocriniens), l'industriel devra réaliser des études complémentaires :
  - devenir du produit et ses effets sur l'environnement
  - puis réalisation de tests sur des espèces biologiques spécifiques

Par la suite l'industriel est tenu de proposer des mesures de sécurité et de précaution appropriées.

L'évaluation européenne des médicaments à usage humain repose sur la directive du Conseil 65/65/EEC, modifiée par la Directive 2001/83/EC, le tout appliqué sous la direction en France de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS).

VII.2/ Enregistrement, Evaluation et Autorisation des Produits Chimiques (REACh)

De façon plus générale, le 18 décembre 2006, le Parlement Européen et le Conseil de l'Union européenne ont adoptés un nouveau règlement nommé REACh : L'enregistrement, évaluation et autorisation des produits chimiques (REACh : Registration, Evaluation and Authorization for Chemicals). L'objectif étant de moderniser la législation Européenne en mettant en place un système intégré unique d'enregistrement, d'évaluation et d'autorisation des substances chimiques dans l'union européenne dans le but d'améliorer la protection de la santé humaine et de l'environnement tout en conservant une compétitivité industrielle. L'une des grandes nouveautés vient du fait que c'est à l'industriel de démontrer l'innocuité de ces substances pour l'homme et la nature avant sa mise sur le marché.

Article Premier :
Il incombe aux fabricants, aux importateurs et aux utilisateurs en aval de veiller à fabriquer, mettre sur le marché ou utiliser des substances qui n'ont pas d'effets nocifs pour la santé humaine et l'environnement. Ses dispositions reposent sur le principe de précaution.

Les produits concernés par la réglementation REACh sont les substances chimiques, produites ou importées, existantes ou nouvelles, à partir d'un volume annuel supérieur à une tonne, soit 30.000 substances (parmi les plus de 100.000 utilisées en Europe). Pour les molécules pharmaceutiques déjà mises sur le marché une procédure de rattrapage est en cours d'évaluation (parmi lesquelles figurent toutes les molécules génériquées).

VII.3/ Directive Cadre sur l'Eau (DCE)

Le 28 juillet 2010 lors de l'assemblée générale des Nations Unies, il a été reconnu le droit à l'eau potable et à l'assainissement comme un droit humain essentiel, droit qui a été inscrit au droit international le 30 septembre 2010.

Or selon l'OMS 15% des problèmes de santé Européen serait dû à l'exposition de polluants divers.

Le 23 octobre 2000, le parlement et le Conseil Européen établissent une directive européenne, pour fixer le cadre d'une politique globale communautaire dans le domaine de l'eau : la Directive Cadre sur l'Eau (2000/60/CE) ou DCE.
La DCE a pour objectif un « bon état écologique » des eaux pour 2015. Sous cette directive, 41 substances ont d'ores et déjà été classées à risques ou prioritaires. Par contre d'autres micropolluants n'intègrent pas la DCE, parmi lesquels les RM. Ainsi, actuellement, aucune réglementation ni obligation de suivi ne sont applicables aux RM.

VII.4/ Réglementation pour les résidus médicamenteux vétérinaires

En 1990 émergence d'une réglementation européenne CEE N°2377/90, permettant de fixer des limites maximales de RM vétérinaires dans les aliments d'origine animale.

Les RM vétérinaires ont ainsi été définis comme « toutes les substances pharmacologiquement actives, qu'il s'agisse de principes actifs, d'excipients ou de produits de dégradation, ainsi que leurs métabolites restant dans les denrées alimentaires obtenues à partir d'animaux auxquels le médicament vétérinaire en question a été administré. »

VII.5/ Plan National Santé-Environnement

Suite aux engagements pris lors du Grenelle de l'environnement, le gouvernement français a adopté le 24 juin 2009 un deuxième Plan National Santé Environnement (PNSE2) avec pour double objectif :
- réduire les inégalités environnementales
- réduire les expositions responsables de pathologies à fort impact sur la santé.

Dans le même cadre environnemental, le 23 novembre 2009, un Plan National sur les RM dans les Eaux a été lancé par le gouvernement français (33). Les buts sont multiples :

- avoir une meilleure connaissance scientifique des RM
- sensibiliser la population au bon usage des médicaments
- promouvoir et renforcer les filières de récupération et d'élimination des MNU (Médicaments Non Utilisés).
- Informer les professionnels : notamment les professionnels de santé et les éleveurs
- Prendre en compte l'impact environnemental des RM lors de l'évaluation des dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) (34).

Les résultats définitifs sont attendus pour 2013.

Actuellement aucun organisme ou directive n'envisage les risques et les conséquences écologiques, notamment à long terme, des rejets des RM et de leurs métabolites.

VII.6/ Réglementation régissant les médicaments non utilisés

Le décret du 1er avril 1992 contraint les industriels et la chaîne de distribution d'un produit, de participer à la récupération et la valorisation des emballages. Décret qui a abouti, après approbation des pouvoirs publics en septembre 1993, à la création de l'association Cyclamed®.

Ce décret a été renforcé par la directive européenne 2004/27/CE du 31 mars 2004 répondant à l'obligation d'organiser un système spécifique de collecte et de destruction des MNU.

Réglementation européenne qui a été transposée en droit français sous diverses lois et décret :

- Article 32 de la loi n°2007-248 paru au journal officiel le 27 février 2007, obligeant les pharmaciens d'officine de réaliser gratuitement la collecte des MNU.

- Article L.4211-2 du Code de Santé Publique, modifié par l'article 8 de la loi n°2008-337 du 15 avril 2008. Depuis le 31 décembre 2008, l'ensemble des MNU, périmés ou non, sont détruits et font l'objet d'une récupération énergétique. La récupération à des fins humanitaires n'est ainsi plus permise. Décision prise par les pouvoirs publics devant l'inadéquation des produits aux pathologies locales, à la non identification des produits, et suite au rapport publié par l'IGAS mettant en évidence certaines pratiques frauduleuses par des pharmaciens indélicats.

- Décret n°2009-718 du 17 juin 2009 précise les modalités de collecte et de destruction des MNU, à la charge des entreprises pharmaceutiques d'exploitation de médicaments, selon le principe de responsabilité élargie du producteur fixé à l'article L.541-10 du Code de l'environnement. Il modifie la partie réglementaire du code de Santé Publique (articles R.4211-23 à R.4211-31).

L'approbation de Cyclamed® a été renouvelée par l'arrêté du 3 mars 2009 publié au journal officiel le 14 mars 2009, pour la récupération des emballages de médicament.

L'agrément de la filière Cyclamed®, pour la collecte et la destruction des MNU à usage humain, en application de l'article R4211-28 du Code de Santé Publique, a été publié au journal officiel le 5 février 2010 pour une durée de 6 ans.

VIII/ Classification suédoise

VIII.1/ Culture et politique suédoise

La Suède est reconnue comme un modèle au niveau européen dans le domaine de l'environnement.

Pourquoi les suédois sont-ils tant attachés et sensibilisés à ce problème ?

Une partie de la réponse pourrait provenir de l'adoption de leur hymne national (non officialisé) créer par Richard Dybeck en 1844 nommé « Du gamla, du fria » glorifiant les paysages et la nature Suédoise.

Traduction française, extrait :
« Toi l'antique, toi le libre et montagneux Nord,
Toi le Silencieux, toi le joyeux et beau.
Je te salue, Toi, pays le plus beau du monde.
Ton soleil, Ton ciel, Tes pâturages verts. »

Très tôt, la Suède a pris conscience de l'incroyable richesse de son environnement naturel mais aussi de sa grande vulnérabilité face au développement industriel.

En 1906, le ministère de l'éducation Suédois demande à Selma Lagerlöf de réaliser un livre permettant aux écoliers d'apprendre la géographie suédoise et le respect de la nature. Ainsi Selma Lagerlöf inventera Nils le petit poucet et Martin le jars dans « Le merveilleux voyage de Nils Holgersson à travers la Suède ». Livre qui sera lu et inculquera l'importance de la nature et de son environnement à des générations de Suédois et également hors de ses frontières via de multiples traductions.

Figure N°7 : timbre suédois représentant Nils Holgersson sur Martin le jars (35)

En 1910, la Suède sera le premier pays Européen à créer des parcs nationaux pour protéger des espaces et des espèces naturels.

En 1967, sera créé par le gouvernement la « Naturvardsverket » : la première agence nationale au monde à avoir une totale responsabilité des problématiques environnementales. Elle a pour rôle de développer, mettre en œuvre, suivre et évaluer les activités environnementales.

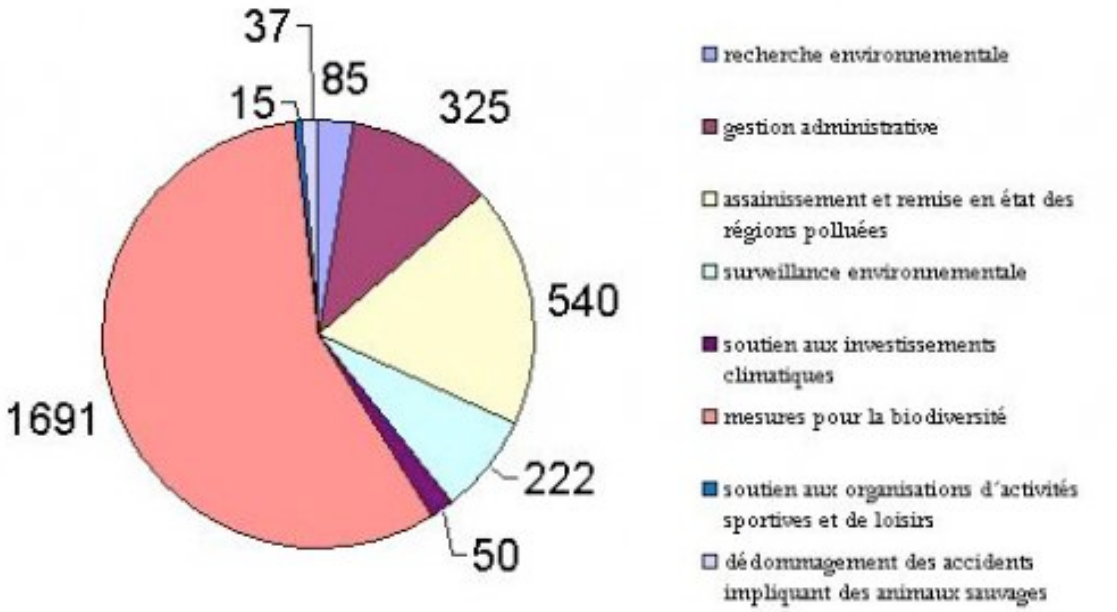

Figure N°8 : Répartition du budget de la « Naturvardsverket » attribué en 2005 s'élèvant à 326 millions d'Euro (exprimé en million de couronne suédoise SEK) (36)

En 1986, le gouvernement suédois crée une loi « allemannsrätt » permettant à toute personne de profiter pleinement de la nature à condition de ne pas la détériorer.

En 1991, la Suède instaurera la taxe carbone sur la consommation d'énergie. Ainsi sera appliqué la loi du « pollueur payeur » selon laquelle toute entreprise malveillante sera amenée à réparer les dommages causés et à indemniser les personnes touchées. Ainsi les entreprises vont prendre conscience de leur impact et même participer activement dans les systèmes de gestion environnementale.

En 1999 sera adopté par le gouvernement suédois un code de l'environnement, permettant de consolider une législation initialement fragmentée et d'instaurer des peines spécifiques pour les affaires d'environnement.

La Suède est actuellement un des seul pays de l'OCDE à respecter le protocole de Kyoto signé en 1997, et en vigueur depuis 2005. Cette dernière s'étant engagée à limiter à 4% la croissance des émissions nationale des gaz à effets de serre, elle est parvenue depuis 1990 à stabiliser ses émissions.

La Suède participera également activement à la protection du milieu marin dans la zone de la mer Baltique, dans le cadre de la convention d'Helsinki signée en mars 1974. Ayant pour effet l'amélioration des capacités de traitement des eaux usées urbaines et industrielles permettant de limiter le rejet de métaux lourds de 60 à 90% (37).

Ainsi nous pouvons constater que les suédois et la Suède présentent un fort attachement à leur environnement de part leur culture et de part une politique soutenue dans ce sens.

VIII.2/ Historique

L'intérêt grandissant de la population suédoise sur les possibles effets environnementaux des produits pharmaceutiques a été une des raisons principales de la naissance d'une « Swedish environmental classification of pharmaceuticals ».

En 2002 le gouvernement a créé l'Agence Suédoise des Produits Médicaux (MPA) dont l'objectif était de mener une enquête sur l'état des connaissances sur les effets environnementaux des produits pharmaceutiques, des cosmétiques et des produits d'hygiène.

En 2003, l'association suédoise de l'industrie pharmaceutique (LIF) a pris l'initiative de développer une classification environnementale en partenariat avec le conseil régional de Stockholm (Stockholm County Council), le monopole de la chaîne de pharmacie Apoteket AB, l'association suédoise des autorités locales et des régions (SKL) et la MPA.

La première classification environnementale a été publiée en octobre 2005 avec la collaboration des plus grands groupes pharmaceutiques internationaux (Astra Zeneca/ Roche/ Pfizer/GSK/ Merck/ Lilly). Fin 2007, 321 produits actifs (PA) ont été recensés par cette classification, en se basant sur les données des producteurs (38). L'objectif étant d'aboutir à une classification complète fin 2013.

VIII.3/ Méthode

La classification repose sur des données provenant des producteurs respectifs. Ces derniers ont proposé une première classification qui a été évaluée et approuvée par un institut indépendant, le « Swedish Environmental Institute » (IVL). Ces premières données ont ainsi pu être consultées sur le site web du LIF par toutes les personnes intéressées dès 2005.

VIII.3.1/ Classification du risque

La classification du risque repose sur le ratio entre la concentration prédictive dans l'environnement (Predicted Environmental Concentration (PEC)) du PA calculée selon la formule définie par l'agence européenne des médicaments (European Medicines Agency (EMA), anciennement EMEA) ; et la concentration prédictive sans effet (Predicted Non Effect Concentration(PNEC)).

-PEC

La PEC est calculée selon une formule de l'EMA, que nous détaillerons par la suite.

-PNEC

La PNEC détermine la plus forte concentration sans effet sur l'environnement.
Elle est basée sur des données d'éco-toxicité aiguë ou chronique réalisées en aquarium, sur trois niveaux trophiques, usuellement : les algues, les daphnies et les poissons.

- Rapport PEC/PNEC

Le rapport PEC/PNEC est subdivisé en quatre groupes exprimant les différents niveaux de risque :

PEC/PNEC≤0,1 : Utilisation du médicament considérée comme engendrant un risque insignifiant pour l'environnement

0,1<PEC/PNEC≤1 : Utilisation du médicament considérée comme engendrant un risque bas pour l'environnement

1<PEC/PNEC≤10 : Utilisation du médicament considérée comme engendrant un risque modéré pour l'environnement

PEC/PNEC>10 : Utilisation du médicament considérée comme engendrant un risque élevé pour l'environnement
(38)

VIII.3.2/ Classification du danger

La classification du danger repose sur trois concepts réalisés en suivant des tests définis par l'Organisation de Coopération et de Développement Economiques (OCDE) que sont la Persistance, la Bioaccumulation et la Toxicité (PBT) (39).

Persistance: terme allant de « lentement dégradé dans l'environnement » à « potentiellement persistant »

Bioaccumulation: est évaluée selon le log Kow de la substance. Le log Kow est une mesure de la solubilité différentielle de composés chimiques dans deux solvants (coefficient de partage octanol/eau). Si la valeur obtenue est ≤ 3, elle se traduit par « pas de potentiel de bioaccumulation important », et si la valeur est >3 cela indique un « potentiel de bioaccumulation dans les organismes aquatiques ».

Toxicité ou Eco-toxicité: est évaluée à partir de trois espèces d'une même chaine écologique, donnée déjà utilisée pour la PNEC.

VIII.3.3/ Présentation et distribution

La classification environnementale des produits pharmaceutiques (Environmentally classified pharmaceuticals) est publiée chaque année depuis 2005 sous forme d'un petit fascicule distribué aux différents acteurs de la santé suédoise, publics et privés, et est également en libre accès sur le site web : http://www.janusinfo.se.

MATERIEL ET METHODES

I/ Choix des substances

Il a fallu choisir des classes thérapeutiques risquant potentiellement de présenter un impact sur l'environnement.

Ainsi la méthode de classification des molécules choisies fut sur le même principe que la classification Suédoise, c'est à dire reposant sur le système de classification ATC (=Anatomique/Thérapeutique/Chimie), que nous détaillerons ci dessous.

Par nécessité de moyens, il a fallu restreindre l'étude à 5 groupes principaux anatomiques. Le choix a porté sur des classes anatomiques fortement représentées du point de vue de la quantité, ou sur l'impact potentiellement plus important sur l'environnement dû à la pharmacocinétique des molécules princeps.

I.1/ La classification ATC

Il existe plus de 900 substances pharmaceutiques actives sur le marché Français. Elles sont répertoriées selon le système de classification internationale ATC (=Anatomique/Thérapeutique/Chimie).

I.1.1/ Qu'est ce que le système de classification ATC ?

La classification internationale ATC est un système permettant de classer les molécules pharmaceutiques en fonction de l'utilisation thérapeutique principale de l'ingrédient actif principal. Ainsi pour chaque Dénomination Commune Internationale (DCI) sera attribué, en principe, un seul code ATC.

Un même principe actif peut néanmoins avoir plus d'un seul code ATC si il est disponible sous une forme ou une dose clairement différente sur le plan de l'utilisation thérapeutique.

I.1.2/ Le codage de la classification ATC

La classification ATC est subdivisée en 5 niveaux :

1er niveau : Composé de 14 groupes principaux anatomiques identifiés chacun par une lettre :

A Système digestif et métabolisme
B Sang et organes hématopoïétiques
C Système cardio-vasculaire
D Dermatologie
G Système génito-urinaire et hormones sexuelles
H Préparations systémiques hormonales, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines
J Anti-infectieux (usage systémique)
L Antinéoplasiques et agents immunomodulants
M Système musculo-squelettique
N Système nerveux
P Produits antiparasitaires, insecticides et répellents

Q Médicaments à usage vétérinaire
R Système respiratoire
S Organes sensoriels
V Divers

2ème niveau : représentant les groupes thérapeutiques principaux identifiés par 2 chiffres.

3ème niveau : représentant des sous-groupes thérapeutiques/pharmacologiques identifiés par 1 lettre.

4ème niveau : représentant des sous-groupes chimiques/thérapeutiques/pharmacologiques identifiés par 1 lettre.

5ème niveau : représentant des sous-groupes pour la substance chimique identifié par 2 chiffres.

I.1.3/ Comment un principe actif rentre-t-il dans la classification ATC ?

Il faut pour qu'un principe actif soit inclus :
- en faire la demande (laboratoires, industriels, chercheurs, …)
- que cela soit un principe actif existant ainsi défini et utilisé dans une variété de pays
- ou que cela soit un nouveau principe actif chimique ou biologique et que le principe actif ait été soumis à au moins une demande d'AMM, dans au moins un pays
- d'autres médicaments sont examinés au cas par cas
- les compléments alimentaires, les médicaments homéopathiques et les médicaments à base d'herbes médicinales ne sont en principe pas inclus dans la classification ATC.

Par ailleurs il existe 2 autres systèmes de classification ATC :
- pour les médicaments vétérinaires : ATCvet
- pour les herbes médicinales : ATC herbal classification

I.2/ Le choix des 5 groupes anatomiques étudiés

I.2.1/ Origine des données étudiées

Les données de consommation médicamenteuse sur lesquelles sont basées l'étude sont celles de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM) Lorraine/Champagne/Ardennes.

Cela représente un bassin de population regroupant les départements :
- Ardennes
- Aube
- Marne
- Meurthe-et-Moselle
- Meuse
- Vosges

Soit une population bénéficiaire du régime général et des Sections Locales Mutualistes (SLM, pour les fonctionnaires territoriaux et hospitaliers) au 1er janvier 2009 de 2 236 218 personnes, cf tableau ci dessous.

	Hommes	Femmes	Total
Ardennes	118 208	128 489	246 697
Aube	116 700	131 705	248 405
Marne	215 960	242 675	458 635
Haute-marne	71 782	80 570	152 352
Champagne-Ardennes	522 650	583 439	1 106 089
Meurthe-et-moselle	305 996	337 248	643 244
Meuse	74 540	81 578	156 118
Moselle	436 504	470 492	906 996
Vosges	156 805	173 962	330 767
Lorraine	973 845	1 063 280	2 037 125
Lorraine/Champagne/Ardennes	1 496 495	1 646 719	3 143 214
Total hors Moselle	1 059 991	1 176 227	2 236 218

Tableau N°3 : Tableau représentatif de la population de Lorraine/Champagne/Ardennes au 1er janvier 2009 bénéficiant du régime général et SLM

L'étude n'inclut pas le département de la Moselle qui bénéficie, avec la région Alsace, d'un régime de couverture maladie différent du fait de l'histoire locale. Ainsi les données du département de la Moselle ne sont pas associées aux données de la CPAM Lorraine/Champagne/Ardennes.

Les données ne représentent pas l'ensemble du bassin de population Lorraine/Champagne/Ardennes (hors Moselle), car d'autres régimes de sécurité sociale ne sont pas représentés dans cette étude.

La population des régions Lorraine/Champagne/Ardennes au 1er janvier 2009, selon l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) est résumée dans le tableau ci-joint :

Départements		Hommes	Femmes	Total
8	Ardennes	138 672	144 487	283 159
10	Aube	147 255	155 012	302 267
51	Marne	273 927	291 620	565 547
52	Haute-Marne	90 830	94 414	185 244
54	Meurthe-et-Moselle	353 970	376 991	730 961
55	Meuse	96 201	98 036	194 237
57	Moselle	510 950	532 631	1 043 581
88	Vosges	184 608	194 997	379 605
Régions		Hommes	Femmes	Total
Champagne-Ardennes		650 684	685 533	1 336 217
Lorraine (hors Moselle)		634 779	670 024	1 304 803
Total		1 285 463	1 355 557	2 641 020

Tableau N°4 : Tableau représentatif de la population de Lorraine/Champagne/Ardennes au 1er janvier 2009 selon l'INSEE

Le pourcentage de la population étudiée correspond à 84, 67% du total du bassin de population, dont respectivement 86,77% de femmes et 82,46% d'hommes.

I.2.2/ Les médicaments étudiés issus des données de la CPAM Lorraine/Champagne/Ardennes

Les médicaments étudiés sont ceux vendus et remboursés en officine, issus d'une prescription hospitalière ou libérale, et cela comme nous venons de le voir ci dessus pour un population représentant environ 85% du bassin concerné.

Ainsi les médicaments vendus aux établissements hospitaliers et les médicaments achetés sans ordonnance ne seront pas comptabilisés dans cette étude.

I.2.3/ Critères de choix des 5 classes anatomiques étudiées

I.2.3.1/ Les quantités vendues en officine

Dans les 50 produits les plus vendus en officine en 2009, on retrouve aux 3 premiers rangs des antalgiques de niveau I (40). Dans les 50 premiers on retrouve 15 molécules appartenant à la classification anatomique N : Système nerveux. Ainsi au vu de la forte représentation de la classe anatomique N, il nous est paru intéressant de l'étudier.

D'autant plus qu'une molécule appartenant à cette classe fait beaucoup parler d'elle dans le problème du traitement des eaux : la carbamazépine.

Toujours dans les 50 premiers produits vendus en officine en 2009, on retrouve 12 molécules appartenant à la classification anatomique R : Système respiratoire.

A noter que pour ces 2 classes anatomiques N et R, les molécules remboursées en grandes quantités sont également pour une part retrouvées dans les 50 produits vendus en officines les plus chers pour la sécurité sociale.

En valeur			En quantités		
Rang 2009	**Produit**	**Classe**	**Rang 2009**	**Produit**	**Classe**
1	PLAVIX	Antiagrégant plaquettaire	**1**	DOLIPRANE	Antalgique
2	TAHOR	Hypolipidémiant	**2**	DAFALGAN	Antalgique
3	SERETIDE	Antiasthmatique	**3**	EFFERALGAN	Antalgique
4	INEXIUM	Antiulcéreux	**4**	LEVOTHYROX	Hormones
5	ENBREL	Immunosuppreseur	**5**	KARDEGIC	Antiagrégant plaquettaire
6	CRESTOR	Hypolipidémiant	**6**	SPASFON	Antispasmodique
7	HUMIRA	Immunosuppreseur	**7**	IXPRIM	Antalgique
8	DOLIPRANE	Antalgique	**8**	VOLTARENE	Antiinflammatoire
9	LUCENTIS	Traitement DMLA	**9**	ELUDRIL	ORL / Antibactérien
10	SYMBICORT	Antiasthmatique	**10**	TAHOR	Hypolipidémiant
11	GLIVEC	Antinéoplasique	**11**	INEXIUM	Antiulcéreux
12	ARANESP	Antianémique	**12**	GAVISCON	Traitement du RGO
13	LOVENOX	Anticoagulant	**13**	METHADONE	Traitement substitutif
14	TRUVADA	Antiviral systémique	**14**	HELICIDINE	Antitussif
15	NEULASTA	Immunostimulant	**15**	LAMALINE	Antalgique
16	COAPROVEL	Antihypertenseur	**16**	TOPLEXIL	Antitussif
17	INEGY	Hypolipidémiant	**17**	PIASCLEDINE	Antirhumatismal
18	APROVEL	Antihypertenseur	**18**	AERIUS	Antihistaminique
19	SINGULAIR	Antiasthmatique	**19**	ADVIL	Antalgique
20	LYRICA	Antiépileptique	**20**	DEXERYL	Préparation dermatologique
21	PREVENAR	Vaccin	**21**	RHINOFLUMUCIL	ORL
22	PARIET	Antiulcéreux	**22**	CRESTOR	Hypolipidémiant
23	AVONEX	Immunostimulant	**23**	PLAVIX	Antiagrégant plaquettaire
24	ARIMIDEX	Thérapie endocrine	**24**	METEOSPASMYL	Antispasmodique
25	COTAREG	Antihypertenseur	**25**	VASTAREL	Antiangoreux
26	ZYPREXA	Neuroleptique	**26**	ASPEGIC	Antalgique
27	PYOSTACINE	Antibiotique	**27**	PIVALONE	ORL
28	SEROPLEX	Antidépresseur	**28**	PREVISCAN	Antithrombotique
29	GARDASIL	Vaccin	**29**	BETADINE	Antiseptique
30	NEORECORMON	Antianémique	**30**	FORLAX	Laxatif
31	COVERSYL	Antihypertenseur	**31**	EMLAPATCH	Anesthésique local
32	ARICEPT	Maladie d'Alzheimer	**32**	VENTOLINE	Antiasthmatique
33	ZELITREX	Antiviral systémique	**33**	SMECTA	Antidiarrhéique
34	SPIRIVA	Bronchodilatateur	**34**	NUROFEN	Antalgique
35	DAFALGAN	Antalgique	**35**	MAGNE B6	Supplément minéral
36	EZETROL	Hypolipidémiant	**36**	SUBUTEX	Traitement substitutif
37	IXPRIM	Antalgique	**37**	SERESTA	Anxiolytique
38	EPREX	Antianémique	**38**	PROFEMIGR	Antiinflammatoire
39	AERIUS	Antihistaminique	**39**	HUMEX	Décongestionnant à usage systhémique
40	INIPOMP	Antiulcéreux	**40**	BIOCALYPTOL	Antitussif
41	TAREG	Antihypertenseur	**41**	SEROPLEX	Antidépresseur
42	VASTAREL	Antiangoreux	**42**	FERVEX	Antihistaminique
43	EBIXA	Maladie d'Alzheimer	**43**	ATARAX	Anxiolytique
44	ACTONEL	Traitement de l'ostéoporose	**44**	RHINOTROPHYL	ORL
45	EFFERALGAN	Antalgique	**45**	ZALDIAR	Antalgique
46	PIASCLEDINE	Antirhumatismal	**46**	DERINOX	Préparation nasale
47	GRANOCYTE	Immunostimulant/ Facteur de croissance	**47**	TARDYFERON	Antianémique
48	XALATAN	Antiglaucomateux et myotiques	**48**	DONORMYL	Sédatif
49	TARCEVA	Antinéoplasique	**49**	DIPROSONE	Préparation dermatologique
50	INNOHEP	Anticoagulant	**50**	DIFFU K	Traitement des hypokaliémies

Tableau N°5 : les cinquante produits les plus vendus en officine en 2009. Les lignes écrites en vert correspondent aux médicaments les plus vendus et les plus chers. Les lignes écrites en rouge correspondent aux médicaments également les plus vendus en milieu hospitalier (40)

I.2.3.2/ Molécules dont des effets secondaires sur l'environnement ont déjà fait l'objet de publications

Ici nous retrouvons les molécules appartenant à la classe anatomique G: Système génito-urinaire et hormones sexuelles, et J: Anti-infectieux (usage systémique).

Pour la classe anatomique G: Système génito-urinaire et hormones sexuelles, nous avons vu que plusieurs publications ont retrouvé une influence des perturbateurs endocriniens sur la faune aquatique, perturbateurs endocriniens dont les médicaments occupent une part non définie.

Pour la classe anatomique J: Anti-infectieux (usage systémique), nous avons également vu ultérieurement leur action sur la faune se situant à proximité de forts rejets de RM notamment en ce qui concerne les antibiotiques.

Pour ces 2 classes anatomiques des liens sur la répercussion environnementale de leur RM sont avérés, ainsi devions nous les intégrer dans notre étude.

I.2.3.3/ Molécules dont la pharmacocinétique peut faire suspecter des risques environnementaux

Dans cette catégorie nous retrouvons sans surprise la classe anatomique L: Antinéoplasiques et agents immunomodulants. Classe pour laquelle il est à craindre l'impact potentiel de RM sur l'environnement du fait de leur mode d'action agissant directement ou indirectement sur l'ADN et/ou sur l'ARN.

II/ Classification suédoise utilisation et transcription à une classification française

Tout d'abord nous pouvons noter que dans la classification suédoise, on nous informe sur la quantité consommée pour chaque molécule sous forme de Dose Définie Journalière (DDD : Defined Daily Dose). Nous nous intéresserons tout d'abord à quoi correspond cette donnée.

Puis nous nous attarderons sur le principe de double classification proposée dans le modèle suédois :

- Classification du risque
- Classification du danger

Et nous finirons par expliquer comment il fut possible de faire correspondre les données suédoises pour réaliser une classification française.

II.1/ Qu'est ce que l'unité de mesure DDD ?

DDD: Defined Daily Dose = Dose Définie Journalière

La DDD correspond à une dose d'entretien moyenne supposée par jour pour un adulte de 70kg, pour une molécule donnée dans son indication principale.

La DDD est une technique de mesure initiée par des chercheurs norvégiens dans le but de pouvoir suivre l'évolution de la consommation médicamenteuse dans le temps et entre groupes de population. Ainsi on obtient une image approximative de la consommation et non un reflet exact de la consommation réelle.

Cette méthode de mesure n'a pas pour objectif de donner des recommandations d'usage thérapeutique, elle ne peut donc pas être utilisée dans la pratique de prescription quotidienne.

Pour qu'une molécule obtienne une DDD, il faut déjà qu'elle possède un code ATC. Ainsi, il faut que la molécule soit approuvée et commercialisée dans au moins un pays de l'OMS.

Par ailleurs, il n'existe pas de DDD pour les formes topiques, sérums, vaccins, agents néoplasiques, extraits d'allergènes, les produits anesthésiques et les produits de contraste.

En pratique pour obtenir une DDD, il faut tout d'abord convertir le nombre de boîtes vendues d'une molécule en tonnage de principe actif.

Exemple :

Si on a 1 200 000 boîtes/an de 12 comprimés à 500mg d'amoxicilline, on obtient un tonnage de principe actif d'amoxicilline de :

1 200 000*12*0,5g= 7 200 000g

La DDD définie pour l'amoxicilline per os étant de 1g, on obtient une DDD/an de :

7 200 000/1= 7 200 000 DDD/an.

II.2/ Le système ATC/DDD

II.2.1/ Historique

Comme nous venons de le voir, afin de mesurer et d'étudier la consommation des substances actives, il a été créé par le conseil norvégien des médicaments (NLN) en collaboration avec des chercheurs norvégiens, une unité technique de mesure appelée Dose Définie Journalière (DDD).

La première parution du système ATC/DDD fut publiée en 1976. En 1981 le bureau régional de l'OMS d'Europe a recommandé le système ATC/DDD comme système d'étude internationale pour les médicaments. En 1982 un centre de méthodologie des statistiques pharmaceutiques a été établi à Oslo. En 1996 l'OMS a reconnu la nécessité de développer l'utilisation du système ATC/DDD comme un standard international pour les études sur le médicament.

II.2.2/ Utilité du système ATC/DDD

Ce système permet une standardisation des données de consommation par médicaments permettant une comparaison entre pays, régions ou sous groupe de population stable et reproductible dans le temps.

L'actualisation de la classification ATC/DDD est disponible sur le site du centre de collaboration de l'OMS pour la classification méthodologique des médicaments (who collaborating centre for drug statistics methodology): www.whocc.no.

II.3/ Classification suédoise

Il n'existait aucune norme officielle internationale pour classifier les médicaments selon leur potentiel impact environnemental. Le Stockholm County Council et Apoteked AB, après concertation avec l'Inspection Suédoise des Produits Chimiques et des experts en écotoxicologie, ont produit un modèle de travail pour la classification des médicaments. C'est ce que nous allons décrire ci-dessous.

L'objectif de ce modèle de travail est de développer un instrument qui informe les prescripteurs, les patient sur l'impact environnemental de chaque substance médicamenteuse.

A l'initiative de l'Association Suédoise de l'Industrie Pharmaceutique (LIF) et en collaboration avec l'Agence Suédoise des Produits Médicaux, Apoteket AB, l'Association Suédoise des Autorités Locales et des Régions, et le Stockholm County Council, le modèle développé repose sur une double classification :

- Classification du risque
- Classification du danger

Ce modèle peut être établi comme étant devenu la norme suédoise.

II.3.1/ Classification du risque

Qu'est ce qu'un risque ?

Caractérisation des risques: C'est une estimation de l'incidence et la sévérité des effets indésirables susceptibles de se produire, dans une population humaine ou un compartiment de l'environnement, dues à l'exposition réelle ou prévue à une substance, où l'on peut inclure une estimation du risque, et la quantification de cette probabilité (41).

Il existe trois niveaux de caractérisation du risque :

Le premier est un modèle qui fait appel à une évaluation des risques génériques. Ce type d'évaluation sert de base à l'évaluation des risques dans l'Union Européenne pour toutes nouvelles substances ou pour des substances déjà existantes, et les biocides. Evaluations réalisées à partir de scénarios potentiels choisis de manière à représenter les pires cas. La raison étant d'assurer un niveau élevé de protection. Cette évaluation est réalisée elle même sur trois niveaux : local, régional et à l'échelle continentale.

Le second modèle fait usage d'une évaluation des risques spécifiques au site. Le point de départ est un scénario réel, par exemple une zone contaminée par une source ponctuelle avec les quantités libérées et les conditions environnementales associées. Ce modèle est utilisé principalement aux Etats-Unis, mais il peut aussi être pertinent pour des évaluations plus affinées à l'échelle locale pour des évaluations au sein de l'Union Européenne.

Le troisième modèle fournit une évaluation des risques probabilistes, ainsi on commence à se rapprocher de la définition la plus stricte de l'analyse du risque. Ici, il est tenu compte de la distribution statistique des paramètres concernés, tels que la sensibilité à la substance chimique vis à vis de différentes espèces, les variations de débit (et donc de dilution) dans le cours d'eau qui est un organisme d'accueil pour les sources ponctuelles. L'utilisation de ce modèle d'évaluation des risques est rare car elle nécessite l'accès à des informations plutôt vastes, bien qu'une partie du concept peut-être trouvée dans les deux autres modèles.

Déjà citée dans l'introduction, la classification du risque repose sur le ratio entre la concentration prédictive dans l'environnement (PEC) du PA, calculée selon la formule définie par l'EMA, et la concentration prédictive sans effet (PNEC).

II.3.1.1/ PEC : Concentration prédictive dans l'environnement

La PEC est calculée selon une formule de l'EMA :

$$PEC\ (\mu g/L) = \frac{A*1\ 000\ 000*(100-R)}{365*P*V*D*100}$$

A (kg/an): total des ventes sur une année pour un PA exprimé en kg

R (%): taux d'élimination due à la perte par absorption sur les particules de boue, par volatilisation, hydrolyse ou biodégradation. Si aucune donnée n'est disponible : R=0
Les données sont fournies au niveau des STEP selon les directives de l'OCDE, mais sont actuellement peu connues.

P: population totale étudiée

V (L/jr): Volume des eaux usées par habitant et par jour (200L/jr, par défaut selon les données des documents d'orientation technique européens (TGD))

D: Facteur de dilution des eaux usées par l'écoulement des eaux de surface (10 par défaut selon les données des documents d'orientation technique européens (TGD))

Si cette concentration, PEC, ne dépasse pas 0,01µg/L, et si il n'y a pas de raisons particulières de supposer que la substance produit un impact sur l'environnement, le risque environnemental est considéré comme nul, ainsi aucune enquête supplémentaire n'est nécessaire.

II.3.1.2/ PNEC : Concentration prédictive sans effet

La PNEC détermine la plus forte concentration sans effet sur l'environnement.

L'Union Européenne calcule séparément la PNEC pour les organismes dans les différents compartiments de l'environnement : STEP, les eaux intérieures (organismes vivants dans l'eau et les sédiments), les écosystèmes terrestres, les grands prédateurs terrestres, l'atmosphère, les eaux marines et les grand prédateurs marins.

Pour notre étude nous nous intéresserons uniquement au PNEC dans l'environnement aquatique.

Normalement la base du calcul du PNEC utilise la plus basse concentration sans effet observé (NOEC) de l'espèce la plus sensible. Toutefois si des données du test sont manquantes, un calcul statistique de la PNEC peut être réalisé. Les facteurs appliqués pour l'environnement aquatique peuvent varier de 10 000 (lorsque seules les données de court

terme des tests sont disponibles à partir des trois niveaux trophiques) à 1 ou 5 (lorsque les données complètes sont disponibles à partir des expériences ou des écosystèmes modèles)
Ainsi le calcul du PNEC pour l'environnement aquatique est basé sur des données d'écotoxicité aiguë et/ou chronique, réalisées en aquarium, sur trois niveaux trophiques, usuellement : les algues, les daphnies et les poissons.

Ainsi la méthode requise actuellement par l'OCDE teste de manière simplifiée les effets aigus sur trois niveaux de la chaîne alimentaire aquatique. Au premier niveau on retrouve une plante aquatique utilisant l'énergie solaire et étant elle-même consommée par des crustacés qui à leur tour seront mangés par des poissons.

II.3.1.2.1/ Premier niveau

Parmi les plantes aquatiques, la plus souvent étudiée est une microalgue : *Selenastrum capricornutum*.
L'étude porte sur l'inhibition de la croissance (multiplication asexuée) d'un groupe donné pendant une période de 72 heures par rapport à un groupe témoin.

Figure N°9 : Représentation d'une microalgues, *Selenastrum capricornutum*
(28)

II.3.1.2.2/ Deuxième niveau

Les crustacés, parmi lesquels les puces d'eau et notamment la famille *Daphnia*. On mesure le taux de mortalité et d'immobilité après respectivement 72 et 48H d'exposition à une concentration donnée de la molécule étudiée réduisant la croissance et le nombre d'individus mobiles de 50%, le résultat étant exprimé en EC50.

Figure N°10 : Représentation d'une puce d'eau, *Daphnia magna*
(28)

II.3.1.2.3/ Troisième niveau

Les poissons, usuellement on utilise le poisson-zèbre (*Daniorerio*). Espèce pour laquelle on mesure la concentration nécessaire de la molécule étudiée pouvant tuer 50% de la population en 96H, le résultat étant exprimé en LC50.

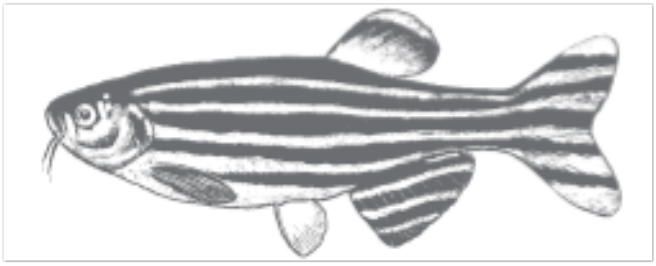

Figure N°11 : Représentation d'un poisson-zèbre, *Danio rerio* (28)

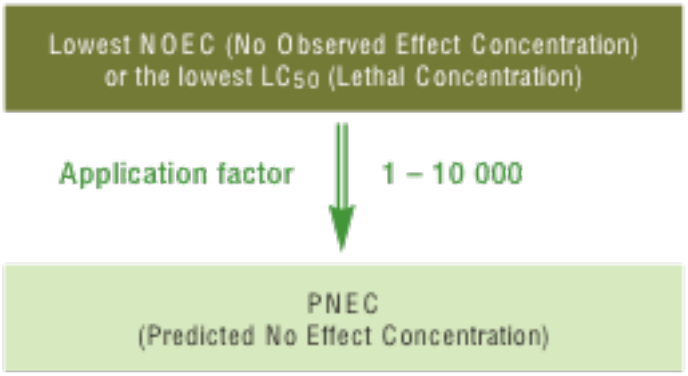

Figure N°12 : Procédure à suivre pour le calcul de la PNEC des organismes aquatiques à l'aide d'un facteur d'évaluation(28)

Il s'avère que dans la classification suédoise, pour le calcul de la PNEC : 100, est le facteur d'évaluation commun utilisé pour mesurer l'effet de la substance active (selon les recommandations des données fournies par les documents d'orientation technique européens (TGD) (42)). Cela signifie que la plus forte concentration de la substance active qui est supposée avoir un effet sur les organismes aquatiques est :
PNEC = NOEC/100

II.3.1.3/ Rapport PEC/PNEC

Le rapport PEC/PNEC est subdivisé en quatre groupes exprimant les différents niveaux de risque :

PEC/PNEC≤0,1 : Utilisation du médicament considérée comme engendrant un risque insignifiant pour l'environnement

0,1<PEC/PNEC≤1 : Utilisation du médicament considérée comme engendrant un risque bas pour l'environnement

1<PEC/PNEC≤10 : Utilisation du médicament considérée comme engendrant un risque modéré pour l'environnement

PEC/PNEC>10 : Utilisation du médicament considérée comme engendrant un risque élevé pour l'environnement
(38)

S'il n'y a pas de données suffisantes pour calculer le PEC/PNEC, on parlera d'un risque environnemental ne pouvant être exclu en raison du manque de données.

Dans le cas où le PEC/PNEC ≤1, mais la classification du danger retrouve un PBT ou vPvB (voir définitions en fin de cette page) marqué on parlera d'une substance ayant des propriétés dangereuses pour l'environnement.

Bien entendu, ce type d'évaluation assez grossière ne peut être utilisée que pour donner une idée approximative du risque d'effets environnementaux négatifs. La méthode comporte de nombreuses approximations pouvant soit sous estimer soit sur estimer le risque d'un impact négatif sur l'environnement.

Une évaluation des risques d'un médicament ou autre produit chimique, comme on peut le voir ci-dessus, est souvent associée à plusieurs facteurs incertains. Tant le PEC que la PNEC sont basés sur des approximations et des hypothèses, et leurs quantités varient en valeur géographiquement et dans le temps. La base d'une évaluation des risques est inhérente à une connaissance de la substance des propriétés néfastes. Or l'évaluation des dangers est indépendante de l'exposition, des rejets industriels, de la consommation, du débit de l'effluent... . La classification du danger se base sur la dangerosité des médicaments. Néanmoins la classification du risque et la classification du danger ne peuvent pas se remplacer l'un l'autre, mais se complètent.

II.3.2/ Classification du danger

Tandis que l'évaluation classique des risques, comme cela a été décrit ci-dessus, a fonctionné de manière satisfaisante sur les échelles locale et régionale, il s'est avéré insuffisant à l'échelle mondiale. L'expérience a montré que les substances qui se dégradent très lentement et qui s'accumulent dans les plantes et les animaux, tels que le dichloro-diphényl-trichloroéthane (DDT, pesticides), ou le polychlorobiphényle (PCB, dans les transformateurs) peuvent avoir des effets toxiques à de grandes distances spatiales et temporelles de leur source d'émission. Il est ainsi difficile de détecter de potentiels effets à un stade précoce, notamment devant une longue exposition à ce type de substances et le fait que de nombreux prédateurs ont de longs cycles de vie. Ainsi il peut se passer plusieurs générations avant que les effets soient constatés et des mesures prises pour arrêter ce type d'émissions.

De là est née la classification du danger. Classification qui repose sur trois concepts réalisés en suivant des tests définis par l'Organisation de Coopération et de Développement Economiques (OCDE) qui sont la Persistance (P), la Bioaccumulation (B) et la Toxicité (T) (PBT). On parle également de substances très Persistantes (vP) et très Bioaccumulatives (vB). Les critères spécifiques sont fournis par la commission européenne dans des documents d'orientation technique.

Criterion	PBT criteria	vPvB criteria
P	Half-life >60 days in marine water or >40 days in freshwater or >180 d days in marine sediment or >120 days in freshwater sediment	Half-life >60 days in marine water or freshwater or >180 days in marine or freshwater sediment
B	BCF >2,000	BCF >5,000
T	Chronic NOEC <0.02 mg/l or CMR or endocrine-disrupting effects	Not applicable

Si une substance répond aux critères, il en résulte qu'il y a un besoin de mesures de réduction des risques. Ainsi cette classification du danger s'applique indépendamment de la classification du risque.

II.3.2.1/ Persistance

Définition par l'OCDE : « La persistance est la durée pendant laquelle un composé est capable de rester dans l'environnement après avoir été introduit. Certains composés peuvent persister indéfiniment. »

Terme allant de « lentement dégradé dans l'environnement » à « potentiellement persistant »

La persistance est définie par des test suivant les directives de l'OCDE ou autres tests de dégradation équivalents.

II.3.2.2/ Bioaccumulation

Définition : « Processus par lequel certaines substances endogènes ou exogènes, présentes en faible quantité, voient leur concentration augmenter dans un organe, un organisme, une chaîne alimentaire, un écosystème. »

La bioaccumulation s'effectue notamment par le biais de l'alimentation, et via tout le réseau trophique. Plus la chaîne trophique est longue, plus l'accumulation est importante et plus les effets délétères risquent d'être marqués. Ainsi les prédateurs, tels que l'Homme, situés en parties terminales des chaînes alimentaires sont plus vulnérables à ce type de pollution. Comme nous l'avons suggéré dans l'introduction, par ce mécanisme de bioaccumulation, on a vu surgir au Japon une nouvelle maladie : la maladie de Minamata par intoxication au mercure.

Le potentiel de bioaccumulation est évalué à partir du coefficient de partage n-octanol/eau, Kow, rapporté à son logarithme (logKow). Ainsi la bioaccumulation est évaluée selon le logKow de la substance. Le logKow est une mesure de la solubilité différentielle de composés chimiques dans deux solvants (coefficient de partage octanol/eau). Une valeur obtenue ≤ 3 se traduit par « pas de potentiel de bioaccumulation important », et si la valeur est >3 cela indique un « potentiel de bioaccumulation dans les organismes aquatiques ».

Il peut toutefois être utilisé des données de bioaccumulation réelles dans le tissu adipeux d'un organisme d'essais si celles-ci sont disponibles. On parle alors de facteur de

bioconcentration (BCF) entre 2 000 et 5 000 on parle d'une substance bioaccumulative (B) et si BCF est supérieur à 5 000 on parle d'une substance très bioaccumulative (vB).

II.3.2.3/ Toxicité ou Ecotoxicité

L'écotoxicité est évaluée à partir de trois espèces d'une même chaîne écologique, (les algues, les Daphnies et les poissons).

II.3.2.3.1/ Toxicité aiguë sur les poissons

Repose sur un essai à court terme, principalement destiné à déterminer la concentration LC50, c'est à dire la concentration mortelle pour laquelle 50 pour cent des poissons risquent de mourir après 96 heures d'exposition.

II.3.2.3.2/ Toxicité aiguë sur les *Daphnies*

Le calcul repose sur la détermination de la concentration EC50, c'est à dire la concentration ayant pour effet d'immobiliser 50 pour cent des Daphnies de l'essai après 24H à 48H d'exposition.

II.3.2.3.3/ Toxicité aiguë sur les algues

Repose sur un essai à court terme visant à déterminer la IC50, c'est à dire la concentration d'inhibition qui provoque 50 pour cent d'inhibition de croissance de l'algue, après 72H d'exposition.

Pour déterminer la toxicité d'une substance, si la sensibilité diffère selon les espèces, on choisira l'organisme pour lequel le test a été le plus sensible.

La toxicité est divisée en 4 catégories :

$LC/EC/IC_{50}$	< 1mg/L	very high toxicity
$LC/EC/IC_{50}$	1-10mg/L	high toxicity
$LC/EC/IC_{50}$	10-100mg/L	moderate toxicity
$LC/EC/IC_{50}$	>100mg/L	low toxicity

Tableau N°6 : Critères de classification de la toxicité

II.3.2.4/ PBT

Ainsi la classification du danger sera l'addition des 3 critères sus décrits, chaqu'un étant noté de 0 à 3 :

(i) for persistence	
Readily biodegradable	0
Not readily biodegradable	3
(ii) for potential to bioaccumulation:	
Yes	3
No	0
(iii) for toxicity:	
Very high toxicity	3
High toxicity	2
Moderate toxicity	1
Low toxicity	0

Tableau N°7 : Tableau récapitulatif des différents degrès de la classification du danger

Un médicament qui est facilement biodégradable, sans potentiel de bioaccumulation et de faible toxicité reçoit ainsi la valeur 0 (0+0+0), alors qu'un médicament qui n'est pas facilement biodégradable, qui est potentiellement bioaccumulable et qui a une toxicité élevée reçoit la valeur 9 (3+3+3).

La valeur totale, obtenue dans la classification du danger, doit être considérée comme une indication du danger inhérent à l'environnement de la substance active. Cette valeur totale peut, dans ce contexte, être utilisée comme un pointeur sur les substances nécessitant des études plus approfondies du point de vue des dangers pour l'environnement.

Criterion	PBT criteria	vPvB criteria
P	Half-life >60 days in marine water or >40 days in freshwater or >180 d days in marine sediment or >120 days in freshwater sediment	Half-life >60 days in marine water or freshwater or >180 days in marine or freshwater sediment
B	BCF >2,000	BCF >5,000
T	Chronic NOEC <0.02 mg/l or CMR or endocrine-disrupting effects	Not applicable

Tableau N°8 : Tableau indiquant les critères d'identification des substances PBT et vPvB selon TGD, (2003)
CMR=Cancérogènes, Mutagènes ou Reprotoxiques (28)

II.3.3/ Les molécules hors classification

Ne rentrent pas dans la classification environnementale suédoise, selon les recommandations de l'EMA : les vitamines, les électrolytes, les acides aminés, les peptides, les protéines, les glucides, les lipides, les vaccins et les produits d'herboristerie sont exemptés du fait qu'ils sont peu susceptibles d'entraîner un risque important pour l'environnement (43).

II.4/ Adaptation de la classification suédoise aux données françaises

II.4.1/ Classification du risque

II.4.1.1/ PEC : Concentration prédictive dans l'environnement

Rappelons la formule pour calculer la PEC :

$$PEC\ (\mu g/L) = \frac{A*1\ 000\ 000*(100-R)}{365*P*V*D*100}$$

Les valeurs qui vont être adaptées sont :
A (kg/an): total des ventes du PA
P : population

Les autres valeurs sont fixes :
R (%): taux d'élimination nous a été donné par la Suède via le Dr Wennmalm
V (L/jr): Volume des eaux usées par habitant et par jour est de 200L/jr par défaut
D: Facteur de dilution des eaux usées par l'écoulement des eaux de surface, reste 10 par défaut

II.4.1.1.1/ Total des ventes du produit actif (PA)

Données calculées via les données fournies par la CPAM de Lorraine/ Champagne/ Ardennes du 1/10/2008 au 30/09/2009.

Les données fournies sont de la façon la plus précise, c'est à dire selon le Code Identifiant de Présentation (CIP). Ainsi chaque molécule recevant une AMM se voit attribuer un code CIP. Ce code à 7 chiffres correspond à un nom commercial avec une posologie déterminée et un nombre d'unité par boite. Il en ressort que plusieurs CIP peuvent correspondre à une classe ATC.

Exemple :

ATC	DCI	CIP	Nom CIP	Dosage	Unité	Nombre/boite	Nombre de boites
J01DD02	CEFTAZIDIME	3723325	FORTUM 2G PDR INJ 1/2,36 G	2000	MG	1	3512
	CEFTAZIDIME	3723302	FORTUM 1G PDR INJ 1	1000	MG	1	3187
	CEFTAZIDIME	3730667	FORTUMSET 2G PDR INJ IV 1	2000	MG	1	2919
	CEFTAZIDIME	3791953	CEFTAZIDIME TVC 2G PDR INJ IV 1	2000	MG	1	989
	CEFTAZIDIME	3723331	FORTUMSET 1G PDR INJ IV 1	1000	MG	1	376
	CEFTAZIDIME	3801396	CEFTAZIDIME ARW 2G PDR INJ IV ½,56 G	2000	MG	1	294
	CEFTAZIDIME	3780429	CEFTAZIDIME BGA 2G PDR INJ IV 1	2000	MG	1	93
	CEFTAZIDIME	3723288	FORTUM 500MG ENF NR PDR INJ 1	500	MG	1	86
	CEFTAZIDIME	3791947	CEFTAZIDIME TVC 1G PDR INJ 1	1000	MG	1	74
	CEFTAZIDIME	3818304	CEFTAZIDIME MYL 1G PDR INJ 1	1000	MG	1	35
	CEFTAZIDIME	3723265	FORTUM 250MG ENF NR PDR INJ 1	250	MG	1	19
	CEFTAZIDIME	3801404	CEFTAZIDIME ARW 2G PDR INJ IV + D ½,56 G	2000	MG	1	6

Tableau N°9 : Exemple de code CIP correspondant à un même code ATC, permettant le calcul des ventes d'un PA

Pour obtenir le total des ventes d'un Principe Actif (PA) il faut donc calculer le nombre de PA par CIP puis additionner les CIP correspondant au même code ATC.

Le total des ventes par CIP correspond :

Dosage (kg) * Nombre d'unité par boite * Nombre de boites vendues (sur une année)

Puis la somme des CIP d'un même code ATC va nous donner le A (kg/an) du PA étudié.

II.4.1.1.2/ La population

Comme nous l'avons vu auparavant la population étudiée correspond aux bénéficiaires du régime de la CPAM de Lorraine/ Champagne/ Ardennes du 1/10/2008 au 30/09/2009 (hors Moselle).

Ainsi la population étudiée est de 2 236 218 personnes.

II.4.1.2/ PNEC : Concentration prédictive sans effet

La PNEC utilisée est la même que celle utilisée pour le calcul de la classification suédoise. Ainsi les données ont été fournies entièrement via le Dr Wennmalm.

Or des molécules ayant l'AMM en France, ne sont pas toutes utilisées en Suède, ce qui sera un frein dans l'exploitation des données.

II.4.1.3/ Le ratio PEC/PNEC

Une fois les données de PEC et PNEC réunies, il suffit d'en réaliser le rapport et de conclure sur le risque d'impact environnemental inhérent en fonction du résultat obtenu.

Si une valeur est manquante le risque sera signifié comme « ne peut pas être exclu ».

Exemple :

ATC	DCI	TOTAL PA (kg/an)	PEC (µg/L)	PNEC (µg/L)	PEC/PNEC	risque
J01DD02	CEFTAZIDIME	19,34575	0,008431187	0,025	0,337247495	Bas

Tableau N°10 : Exemple d'une ligne de calcul de la classification du risque

II.4.2/ Classification du danger

Les données pour la classification du danger restant les mêmes que celles de la classification suédoise. Elles ont été reprises selon les données fournies par la classification suédoise de 2011 : « environmentally classified pharmaceuticals, 2011».

Exemple :

ATC	DCI	PBT	P	B	T
J01DD02	CEFTAZIDIME	6	3	0	3

Tableau N°11 : Exemple d'une ligne représentant la classification du danger, PBT correspondant à la somme de P la persistance, B la bioaccumulation et T la toxicité

L'astérix (*) pouvant figurer sur l'index PBT indique que l'évaluation est incertaine en raison d'un manque de données.

Comme pour la PNEC, la corrélation entre les molécules disponibles en France et en Suède n'étant pas identique, certains PA ne se voient pas attribuer de PBT.

II.4.3/ Dose Définie Journalière : DDD (=Defined Daily Dose)

Afin de pouvoir comparer la consommation entre différents PA d'une même classe, et également afin de comparer la consommation pour un même PA entre la France et la Suède, il a fallu donner pour chaque ATC le nombre de DDD consommée sur une année.

Pour cela, il nous a été nécessaire de connaître la classification ATC/DDD réalisée par le centre collaborateur de l'OMS pour les statistiques et la méthodologie sur les drogues : Institut norvégien de santé publique.

Exemple :

ATC	DCI	DDD	Unité	Mode d'administration
J01DD02	ceftazidime	4	g	per os

Tableau N°12 : Exemple d'une ligne fournie par l'OMS pour définir la DDD pour un PA donné

II.4.4/ Le résultat final

La compilation des deux classifications permet ainsi d'obtenir l'équivalent français de la classification suédoise.

Exemple :

ATC	DCI	Risque France 2009	PBT	P	B	T	DDD France	DDD suède 2011	Risque Suède 2011
J01DD02	CEFTAZIDIME	Bas	6	3	0	3	4 836,44	8 624	bas

Tableau N°13 : Exemple d'une ligne récapitulative regroupant :

- la classification du risque de Lorraine/Champagne /Ardennes hors Moselle de 2009 en comparaison à la classification du risque suédoise de 2011
- la classification du danger
- les DDD annuelles relevées pour la Lorraine/Champagne/Ardennes hors Moselle de 2009 pour une population de 2 236 218 en comparaison aux DDD annuelles de 2011 de Suède représentant une population de 9 millions d'habitants

RESULTATS

Comme nous venons de le voir, le but de cette thèse est de réaliser une classification environnementale des produits pharmaceutiques en se basant sur la seule classification existante actuellement: la classification suédoise.
Nous allons présenter les résultats par classes thérapeutiques en détaillant les étapes des calculs pour chaque classe.

Chaque classe ATC a été subdivisée en 2 classifications :
- classification du risque (tableaux n° 14/15/18/19/22/23/26/27/30/31)
- classification du danger (tableaux n° 16/20/24/28/32)

Puis nous avons également réalisé le calcul du nombre de DDD consommées pour chaque molécule (tableau n° 17/21/25/29/33) afin de pouvoir faire un comparatif avec les quantités consommées en Suède.

Nous finirons ce chapitre avec un tableau récapitulatif de la classification du danger associé à un comparatif entre les classifications du risque français et suédois, ainsi qu'un comparatif du nombre de DDD consommées dans chaque population cible de Lorraine/Champagne/Ardennes (hors Moselle) et de Suède (tableau n°34).

La classification du risque sera elle-même subdivisée en plusieurs séries de tableaux.
Le premier tableau représente la consommation totale du PA en kg/an. Le résultat obtenu résulte de la somme des consommations pour chaque CIP correspondant à un même code ATC. Ainsi on obtient le A de l'équation pour le calcul de la PEC.
Le second tableau correspond à la PEC pour chaque molécule ATC, selon l'équation déjà citée :

$$PEC\ (\mu g/L) = \frac{A*1\,000\,000*(100-R)}{365*P*V*D*100}$$

A: total PA en kg/an
R: Taux d'élimination fournie par les données suédoises pour chaque molécule
P: population totale étudiée : 2 236 218 personnes
V (L/jr): Volume des eaux usées par habitant et par jour : 200L/jr
D: Facteur de dilution des eaux usées par l'écoulement des eaux de surface : 10
Le troisième tableau correspond au rapport de PEC/PNEC aboutissant à la classification du risque.
Les données de la PNEC sont également fournies par la Suède.
Chaque molécule initialement étudiée n'obtiendra pas forcément une classification du risque :

- soit par manque de données de la PEC, notamment les molécules dont le dosage est exprimé en Unités Internationales (UI).
- soit par manque de données de la PNEC
- soit devant l'absence de l'AMM de la molécule en Suède, n'ayant pas accès à la molécule, les données pour le calcul de cette dernière n'ont pas pu être fournies.

La classification du danger est issue des données publiques fournies par la classification pharmaceutique environnementale suédoise de 2011.
Ainsi figure uniquement les données communes aux deux nations.

Certaines données seront néanmoins absentes, devant l'absence de renseignements ou d'études suffisantes pour le PA concerné.

Le calcul de la quantité de DDD d'un PA est obtenu grâce au total de PA consommé en kg/an rapporté à sa DDD définie par l'OMS.

I/ Classe ATC : G : Système génito-urinaire et hormones sexuelles

Nous avons vu précédemment que cette classe appartenant aux perturbateurs endocriniens, est une source d'impact sur l'environnement. Ainsi nous allons voir qu'elle place effective prennent les PA du système génito-urinaire et hormones sexuelles dans chacune des classifications, ainsi que les quantités consommées sur un an en DDD.

I.1/ Classification du risque

I.1.1/ Calculs de la consommation pour chaque PA et de la PEC

La consommation pour chaque PA en kg/an est issue de la compilation des 327 codes CIP fournis par les données de la CPAM Lorraine/Champagne/Ardennes, afin d'aboutir aux 56 PA de la classification ATC.

Les données de consommation ont été calculées pour chaque CIP selon la posologie du PA, multiplié par le nombre d'unité par boîte, le tout multiplié par le nombre de boites remboursées par la CPAM sur l'année étudiée.

Les totaux de chaque CIP ont été additionnés entre eux, en tenant compte de l'unité de mesure, aboutissant au total annuel en kg/an pour chaque PA de la classification ATC.

Certaines valeurs n'ont pas pu être calculées du fait d'un problème d'unité de mesure exprimée notamment en Unité Internationale.

Une fois le total annuel de chaque PA calculé, il suffit de l'inclure dans l'équation du PEC afin d'en connaître sa valeur pour chaque PA de la classe.

ATC	DCI	Total PA kg/an	PEC (µg/L)
G	**Système génito-urinaire et hormones sexuelles**		
G01	**Anti-infectieux et antiseptiques à usage gynécologique**		
G01AA01	NYSTATINE	/	/
G01AC03	CHLORQUINALDOL	25,1604	0,010965305
G01AF01	METRONIDAZOLE	25,4200	0,012900154
G01AF04	MICONAZOLE	2,3570	0,001027218
G01AF05	ECONAZOLE	11,3670	0,00495392
G01AF07	ISOCONAZOLE	2,0286	0,000884096
G01AF08	TIOCONAZOLE	0,2103	9,17E-05
G01AF12	FENTICONAZOLE	24,8718	0,010839528
G01AF15	BUTOCONAZOLE	0,0036	1,57E-06
G01AF16	OMOCONAZOLE	1,8621	0,000811533
G01AX03	POLICRESULENE	0,0036	1,57E-06
G02	**Autres préparations à usage gynécologique**		
G02AB01	METHYLERGOMETRINE	0,01134	4,94E-06
G02CB01	BROMOCRIPTINE	1,20365	0,00052457
G02CB02	LISURIDE	0,00316	1,38E-06
G02CB03	CABERGOLINE	0,01258	5,48E-06
G02CB04	QUINAGOLIDE	0,00358	1,56E-06

ATC	DCI	Total PA kg/an	PEC (µg/L)
G03	**Hormones sexuelles et modulateurs du système génital**		
G03AC01	NORETHISTERONE	1,1063	0,000482163
G03AC08	ETONOGESTREL	0,3841	0,000167381
G03BA03	TESTOSTERONE	8,8366	0,001420429
G03BB02	ANDROSTANOLONE	/	/
G03CA01	ETHINYLESTRADIOL	0,7635	0,000332734
G03CA03	ESTRADIOL	8,8579	0,002316243
G03CA04	ESTRIOL	0,7224	0,000303125
G03CA09	PROMESTRIENE	15,0391	0,00655428
G03DA02	MEDROXYPROGESTERONE	0,0651	2,88E-05
G03DA03	HYDROXYPROGESTERONE	0,4300	0,000187401
G03DA04	PROGESTERONE	356,8536	0,157083227
G03DB01	DYDROGESTERONE	8,6512	0,006012513
G03DB03	MEDROGESTONE	1,3800	0,000601426
G03DB04	NOMEGESTROL	6,1284	0,002670859
G03DB06	CHLORMADINONE	9,6836	0,004220277
G03DB07	PROMEGESTONE	0,1687	7,35E-05
G03DC02	NORETHISTERONE	0,2677	0,000116659
G03DC03	LYNESTRENOL	0,1291	5,63E-05
G03GA01	GONADOTROPHINE CHORIONIQUE	/	/
G03GA02	GONADOTROPHINE MENOPAUSIQUE HUMAINE	/	/
G03GA04	UROFOLLITROPHINE	/	/
G03GA05	FOLLITROPINE ALFA	/	/
G03GA06	FOLLITROPINE BETA	/	/
G03GA07	LUTROPINE ALFA	/	/
G03GA08	CHORIOGONADOTROPINE ALFA	0,0011	4,76E-07
G03GB02	CLOMIFENE	2,5097	0,001093789
G03HA01	CYPROTERONE	31,4140	0,013690724
G03XA01	DANAZOL	67,1446	0,003498731
G03XC01	RALOXIFENE	76,8012	0,029262674
G04	**Urologie**		
G04BD02	FLAVOXATE	15,25110	0,033471192
G04BD04	OXYBUTYNINE	15,25110	0,006646673
G04BD09	TROSPIUM	29,68920	0,012939028
G04BE01	ALPROSTADIL	0,00066	2,86E-07
G04CA01	ALFUZOSINE	24,52702	0,01068927
G04CA02	TAMSULOSINE	1,56312	0,000681233
G04CA03	TERAZOSINE	0,58135	0,000245417
G04CB01	FINASTERIDE	4,51388	0,001967221
G04CB02	DUTASTERIDE	0,51136	0,044362364

ATC	DCI	Total PA kg/an	PEC (µg/L)
G04CX01	PYGEUM AFRICANUM	101,79150	0,288123885
G04CX02	SERENOA REPENS	661,11360	0,000222861

Tableau N°14 : consommation annuelle en kg/an et valeur de la PEC résultante en µg/L pour chaque PA de la classe ATC : G : Système génito-urinaire et hormones sexuelles

Parmi les 56 PA initiaux, nous n'avons pas pu réaliser le calcul de la PEC pour 8 d'entre eux, faute de valeurs de consommation annuelle valable. Ainsi on ne pourra pas poursuivre la classification du risque pour ces derniers.

I.1.2/ Rapport PEC/PNEC

Une fois en possession de la valeur de la PEC pour chaque PA, on va pouvoir connaître le risque environnemental encouru pour chaque PA en réalisant le rapport PEC/PNEC.

Il est calculé à partir des données de la PNEC (en µg/L) fournie par la classification suédoise.

Nous avons détaillé l'origine des données manquantes pour chaque valeur de PNEC. Soit le PA est présent sur le marché suédois, mais les valeurs de PNEC sont non connues lors de la transmission des données par le Dr Wennmalm en 2010, on exprimera cela dans le tableau ci-joint par « données manquantes ». Soit le PA n'est pas commercialisé en Suède et ils n'avaient ainsi pas connaissance de la valeur de la PNEC correspondante, on exprimera cela dans le tableau ci-joint par « non présent en Suède ».

Dans les deux cas de figure, si des valeurs de PNEC sont manquantes, on parlera de « risque non exclu ».

Par ailleurs certains PA ont été classés par l'EMA comme inoffensifs pour l'environnement, ces PA seront désignés dans la classification du risque : « Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA ».

ATC	DCI	PEC (µg/L)	PNEC (µg/L)	PEC/PNEC	Risque
G	**Système génito-urinaire et hormones sexuelles**				
G01	**Anti-infectieux et antiseptiques à usage gynécologique**				
G01AC03	CHLORQUINALDOL	0,010965305	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
G01AF01	METRONIDAZOLE (toxicité aigue)	0,012900154	12,5	0,001032012	Insignifiant
G01AF01	METRONIDAZOLE (toxicité chronique)	0,012900154	2500	5,16006E-06	Insignifiant
G01AF04	MICONAZOLE	0,001027218	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
G01AF05	ECONAZOLE	0,00495392	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
G01AF07	ISOCONAZOLE	0,000884096	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
G01AF08	TIOCONAZOLE	9,16521E-05	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
G01AF12	FENTICONAZOLE	0,010839528	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
G01AF15	BUTOCONAZOLE	1,56894E-06	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
G01AF16	OMOCONAZOLE	0,000811533	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
G01AX03	POLICRESULENE	1,56894E-06	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu

ATC	DCI	PEC (µg/L)	PNEC (µg/L)	PEC/PNEC	Risque
G02	**Autres préparations à usage gynécologique**				
G02AB01	METHYLERGOMETRINE	4,94211E-06	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
G02CB01	BROMOCRIPTINE	0,00052457	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
G02CB02	LISURIDE	1,37805E-06	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
G02CB03	CABERGOLINE	5,48082E-06	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
G02CB04	QUINAGOLIDE	1,55952E-06	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
G03	**Hormones sexuelles et modulateurs du système génital**				
G03AC01	NORETHISTERONE	0,000482163	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
G03AC08	ETONOGESTREL	0,000167381	3,9	4,29183E-05	Insignifiant
G03BA03	TESTOSTERONE	0,001420429	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
G03CA01	ETHINYLESTRADIOL	0,000332734	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
G03CA03	ESTRADIOL	0,002316243	0,00023	10,07062033	Elevé
G03CA04	ESTRIOL	0,000303125	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
G03CA09	PROMESTRIENE	0,00655428	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
G03DA02	MEDROXYPROGESTERONE	2,87761E-05	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
G03DA03	HYDROXYPROGESTERONE	0,000187401	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
G03DA04	PROGESTERONE	0,157083227	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
G03DB01	DYDROGESTERONE	0,006012513	8	0,000751564	Insignifiant
G03DB03	MEDROGESTONE	0,000601426	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
G03DB04	NOMEGESTROL	0,002670859	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
G03DB06	CHLORMADINONE	0,004220277	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
G03DB07	PROMEGESTONE	7,35151E-05	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
G03DC02	NORETHISTERONE	0,000116659	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
G03DC03	LYNESTRENOL	5,62856E-05	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
G03GA01	GONADOTROPHINE CHORIONIQUE	Données manquantes	/	/	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA
G03GA02	GONADOTROPHINE MENOPAUSIQUE HUMAINE	Données manquantes	/	/	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA
G03GA04	UROFOLLITROPHINE	Données manquantes	/	/	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA
G03GA05	FOLLITROPINE ALFA	Données manquantes	/	/	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA
G03GA06	FOLLITROPINE BETA	Données manquantes	/	/	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA
G03GA08	CHORIOGONADOTROPINE ALFA	4,75802E-07	/	/	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA
G03GB02	CLOMIFENE	0,001093789	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
G03HA01	CYPROTERONE	0,013690724	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
G03XA01	DANAZOL	0,003498731	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
G03XC01	RALOXIFENE	0,029262674	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
G04	**Urologie**				
G04BD02	FLAVOXATE	0,033471192	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu

ATC	DCI	PEC (µg/L)	PNEC (µg/L)	PEC/PNEC	Risque
G04BD04	OXYBUTYNINE	0,006646673	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
G04BD09	TROSPIUM	0,012939028	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
G04BE01	ALPROSTADIL	2,8569E-07	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
G04CA01	ALFUZOSINE	0,01068927	52,7	0,000202832	Insignifiant
G04CA02	TAMSULOSINE	0,000681233	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
G04CA03	TERAZOSINE	0,000245417	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
G04CB01	FINASTERIDE	0,001967221	8,7	0,000226117	Insignifiant
G04CX01	PYGEUM AFRICANUM	0,044362364	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
G04CX02	SERENOA REPENS	0,288123885	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
G04CB02	DUTASTERIDE	0,000222861	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu

Tableau N°15 : Classification du risque environnemental de la classe ATC : G : Système génito-urinaire et hormones sexuelles: avec réalisation du rapport PEC/PNEC : si PEC/PNEC≤0,1 : risque insignifiant; si 0,1<PEC/PNEC≤1 : risque bas ; si 1<PEC/PNEC≤10 : risque modéré ; si PEC/PNEC>10 : risque élevé

Sur les 56 PA initiaux nous avons obtenu une classification du risque environnemental pour 6 d'entre eux dont 5 sont classés comme ayant un risque insignifiant pour l'environnement.

Il est à noter qu'un PA ressort comme ayant un risque élevé pour l'environnement. Il s'agit de l'estradiol (estreva®, provames®, oestrodose®, …), œstrogène utilisé essentiellement comme traitement hormonal substitutif (sous forme de patch, per os, crème…) afin de palier les symptômes de la ménopause. Il est également utilisé comme traitement préventif de l'ostéoporose chez les femmes ménopausée.

6 PA ressortent comme inoffensifs pour l'environnement selon l'EMA. Il s'agit de la gonadotrophine chorionique, gonadotrophine ménopausique humaine (menopur®), urofollitrophine (fostimon®), follitropine alfa (gonal f®), follitropine beta (puregon®), et la choriogonadotropine alfa (ovitrelle®). Molécules essentiellement utilisées dans le cadre de l'aide médicale à la procréation : en cas d'infertilité féminine ou masculine par déficience de la spermatogenèse due à un hypogonadisme hypogonadotrope (Egalement utilisé en cas de cryptorchidie)

17 PA ne sont pas présents sur le marché suédois.

I.2/ Classification du danger

Cette classification reprend les données fournies par la classification suédoise de 2011. Parmi les 56 PA de la classe G initialement étudiés, nous avons 17 PA en commun ayant une classification du danger connue.

ATC	DCI	PBT	P	B	T
G	**Système génito-urinaire et hormones sexuelles**				
G01	**Anti-infectieux et antiseptiques à usage gynécologique**				
G01AF01	METRONIDAZOLE	4	3	0	1
G02	**Autres Préparations à usage gynécologique**				
G02AB01	METHYLERGOMETRINE	7	3	3	1

ATC	DCI	PBT	P	B	T
G02CB01	BROMOCRIPTINE	9	3	3	3
G03	**Hormones sexuelles et modulateurs du système génital**				
G03AC01	NORETHISTERONE	9	3	3	3
G03AC08	ETONOGESTREL	8*	3	3	2*
G03BA03	TESTOSTERONE	3	0	0	3
G03CA01	ETHINYLESTRADIOL	9	3	3	3
G03CA03	ESTRADIOL	9	3	3	3
G03CA04	ESTRIOL	6*	3*	0	3*
G03DB01	DYDROGESTERONE	8	3	3	2
G03DC02	NORETHISTERONE	9	3	3	3
G03HA01	CYPROTERONE	9*	3	3	3*
G03XC01	RALOXIFENE	8	3	3	2
G04	**Urologie**				
G04CA01	ALFUZOSINE	4*	3*	0	1
G04CA03	TERAZOSINE	6*	3*	0	3*
G04CB01	FINASTERIDE	7	3	3	1
G04CB02	DUTASTERIDE	8*	3	3	2*

Tableau N°16 : classification du danger de la classe ATC : G : Système génito-urinaire et hormones sexuelles. L'index PBT correspond à la somme de : P (persistance), B (bioaccumulation), T (toxicité) ; L'astérix (*) pouvant figurer sur l'index PBT indique que l'évaluation est incertaine en raison d'un manque de données

Nous pouvons constater que la classification du danger est globalement élevée pour l'ensemble des molécules présentes dans ce tableau. Cela est en partie dû à leur persistance évaluée à 3 pour tous les PA étudiés, sauf pour la testostérone qui n'est pas persistante dans l'environnement. Additionné au fait que les molécules présentent fréquemment une toxicité élevée et une bioaccumulation souvent à 3. Aboutissant à un index PBT à 9 pour 6 des 17 PA étudiés. Une partie pouvant s'expliquer du fait de la pharmacodynamie de ces PA jouant sur le système hormonal et de ce fait sur le calcul de la toxicité. D'autre part du fait que ces molécules sont essentiellement lipophiles et ainsi ont un pouvoir de bioaccumulation important.

I.3/ Dose Définie Journalière : DDD (= Defined Daily Dose)

A partir du total annuel en kg/an de chaque PA, et selon les données de la classification ATC/DDD fournies par l'OMS, en tenant compte des unités de mesure pour chaque DDD, on obtient le tableau ci-dessous. Ce tableau nous permettra de réaliser des comparaisons avec les quantités consommées en Suède durant l'année 2011.

On obtient ainsi des valeurs pour 47 PA appartenant à la classe G de la classification ATC.

ATC	DCI	DDD total/an
G	**Système génito-urinaire et hormones sexuelles**	
G01	**Anti-infectieux et antiseptiques à usage gynécologique**	
G01AA01	NYSTATINE	243278

ATC	DCI	DDD total/an
G01AC03	CHLORQUINALDOL	125802
G01AF01	METRONIDAZOLE	59200
G01AF04	MICONAZOLE	23570
G01AF05	ECONAZOLE	113670
G01AF07	ISOCONAZOLE	3381
G01AF08	TIOCONAZOLE	701
G01AF12	FENTICONAZOLE	248718
G01AF15	BUTOCONAZOLE	36
G01AX03	POLICRESULENE	40
G02	**Autres préparations à usage gynécologiques**	
G02AB01	METHYLERGOMETRINE	56699,5
G02CB01	BROMOCRIPTINE	240730
G02CB02	LISURIDE	5270
G02CB03	CABERGOLINE	25152
G02CB04	QUINAGOLIDE	47712
G03	**Hormones sexuelles et modulateurs du système génital**	
G03AC01	NORETHISTERONE	442538,5
G03AC08	ETONOGESTREL	5648000
G03BA03	TESTOSTERONE	181068,89
G03CA01	ETHINYLESTRADIOL	30538900,2
G03CA03	ESTRADIOL	43690823,53
G03CA04	ESTRIOL	3477675
G03DA02	MEDROXYPROGESTERONE	194940
G03DA03	HYDROXYPROGESTERONE	43000
G03DA04	PROGESTERONE	1279683,78
G03DB01	DYDROGESTERONE	1379599
G03DC02	NORETHISTERONE	53536
G03DC03	LYNESTRENOL	25830
G03GA01	GONADOTROPHINE CHORIONIQUE	65444
G03GA02	GONADOTROPHINE MENOPAUSIQUE HUMAINE	46187,5
G03GA04	UROFOLLITROPHINE	7368
G03GA05	FOLLITROPINE ALFA	44419
G03GA06	FOLLITROPINE BETA	42320
G03GA07	LUTROPINE ALFA	64
G03GA08	CHORIOGONADOTROPINE ALFA	4367
G03GB02	CLOMIFENE	278861,11
G03HA01	CYPROTERONE	314140
G03XA01	DANAZOL	13380
G03XC01	RALOXIFENE	1119076
G04	**Urologie**	
G04BD02	FLAVOXATE	96001,5
G04BD04	OXYBUTYNINE	1016740
G04BD09	TROSPIUM	742230
G04BE01	ALPROSTADIL	32776,5
G04CA01	ALFUZOSINE	3270270
G04CA02	TAMSULOSINE	3907800

ATC	DCI	DDD total/an
G04CA03	TERAZOSINE	116271
G04CB01	FINASTERIDE	902776
G04CB02	DUTASTERIDE	1022730

Tableau N°17 : Dose Définie Journalière du 1/10/2008 au 30/09/2009 pour la population de Lorraine/Champagne/Ardennes (hors Moselle) de la classe ATC : G : Système génito-urinaire et hormones sexuelles

II/ Classe ATC : J : Anti-infectieux (usage systémique)

Nous avons vu précédemment que cette classe est une source de modification des résistances bactériennes, notamment sur la faune aquatique se situant à proximité des sorties de STEP. Ainsi nous allons voir qu'elle place effective prennent les PA des anti-infectieux dans chacune des classifications, ainsi que les quantités consommées sur un an en DDD.

II.1/ Classification du risque

II.1.1/ Calculs de la consommation pour chaque PA et de la PEC

La consommation pour chaque PA est issue de la compilation des 1016 codes CIP fournis par les données de la CPAM Lorraine/Champagne/Ardennes, afin d'aboutir aux 118 PA de la classification ATC.

Les valeurs de consommation ont été calculées pour chaque CIP selon la posologie du PA, multiplié par le nombre d'unités par boîte, le tout multiplié par le nombre de boîtes remboursées par la CPAM sur l'année étudiée.

Les totaux de chaque CIP ont été additionnés entre eux, en tenant compte de l'unité de mesure, aboutissant au total annuel en kg/an pour chaque PA de la classification ATC.

Certaines valeurs n'ont pas pu être calculées du fait d'un problème d'unité de mesure exprimée notamment en Unité Internationale.

Une fois le total annuel de chaque PA calculé, il suffit de l'inclure dans l'équation du PEC afin d'en connaître sa valeur pour chaque PA de la classe.

ATC	DCI	Total PA (kg/an)	PEC (µg/L)
J	**Anti-infectieux (usage systémique)**		
J01	**Antibactériens (usage systémique)**		
J01AA01	DEMECLOCYCLINE	0,4200	0,000183043
J01AA02	DOXYCYCLINE	171,8014	0,074873807
J01AA04	LYMECYCLINE	105,8184	0,046117352
J01AA05	METACYCLINE	16,0716	0,00700426
J01AA08	MINOCYCLINE	42,9163	0,01870361
J01BA02	THIAMPHENICOL	0,0977	4,26E-05
J01CA01	AMPICILLINE	0,9600	0,000418383
J01CA04	AMOXICILLINE	6824,8950	2,974398439

ATC	DCI	Total PA (kg/an)	PEC (µg/L)
J01CA13	TICARCILLINE	1,9650	0,000856378
J01CE02	PHENOXYMETHYLPENICILLINE	274,3080	0,119547815
J01CE08	BENZATHINE BENZYLPENICILLINE	7,1946	0,003135522
J01CF02	CLOXACILLINE	346,0720	0,150823715
J01CF04	OXACILLINE	182,6630	0,079607458
J01CR02	AMOXICILLINE ET INHIBITEUR D'ENZYME	4463,0318	1,945060667
J01CR03	TICARCILLINE ET INHIBITEUR D'ENZYME	0,3450	0,000150357
J01CR05	PIPERACILLINE ET INHIBITEUR D'ENZYME	9,9300	0,004327653
J01DB01	CEFALEXINE	28,4780	0,012411168
J01DB05	CEFADROXIL	65,5931	0,028586533
J01DB07	CEFATRIZINE	2,9390	0,001280863
J01DB08	CEFAPIRINE	0,0210	9,15E-06
J01DB09	CEFRADINE	4,6560	0,002029159
J01DC02	CEFUROXIME	222,4155	0,096932234
J01DC04	CEFACLOR	138,5095	0,060364656
J01DC07	CEFOTIAM	47,6480	0,020765761
J01DD02	CEFTAZIDIME	19,3457	0,008431187
J01DD04	CEFTRIAXONE	138,1910	0,060225849
J01DD08	CEFIXIME	161,4195	0,07034921
J01DD13	CEFPODOXIME	285,5471	0,124445986
J01DE01	CEFEPIME	0,5775	0,000251684
J01DF01	AZTREONAM	0,7440	0,000324247
J01DH02	MEROPENEME	0,0200	8,72E-06
J01DH51	IMIPENEM ET INHIBITEUR D'ENZYME	1,5595	0,000679655
J01EC02	SULFADIAZINE	2,4900	0,001085182
J01EE01	SULFAMETHOXAZOLE	344,7320	0,045071916
J01EE01	TRIMETHOPRIME	68,9464	0,030047944
J01FA01	ERYTHROMYCINE	64,3760	0,021864221
J01FA02	SPIRAMYCINE	835,7572	0,364236382
J01FA03	MIDECAMYCINE	6,5040	0,002834547
J01FA06	ROXITHROMYCINE	110,0364	0,047955624
J01FA07	JOSAMYCINE	330,0430	0,14383802
J01FA09	CLARITHROMYCINE	508,4166	0,221576111
J01FA10	AZITHROMYCINE	93,6816	0,04082794
J01FA13	DIRITHROMYCINE	2,2115	0,000963807
J01FA15	TELITHROMYCINE	85,9480	0,037457514

ATC	DCI	Total PA (kg/an)	PEC (µg/L)
J01FF01	CLINDAMYCINE	30,1452	0,01313776
J01FF02	LINCOMYCINE	0,4380	0,000190887
J01FG01	PRISTINAMYCINE	1569,9480	0,684208458
J01GB01	TOBRAMYCINE	4,3293	0,0018868
J01GB03	GENTAMICINE	2,8180	0,001228125
J01GB07	NETILMICINE	3,1625	0,00137829
J01MA01	OFLOXACINE	124,9404	0,054451025
J01MA02	CIPROFLOXACINE	300,2722	0,130863429
J01MA03	PEFLOXACINE	1,6072	0,000700443
J01MA04	ENOXACINE	7,1740	0,003126544
J01MA06	NORFLOXACINE	299,3240	0,130450188
J01MA07	LOMEFLOXACINE	21,5464	0,009390266
J01MA12	LEVOFLOXACINE	92,7550	0,040424113
J01MA14	MOXIFLOXACINE	33,0380	0,001439849
J01MB04	PIPEMIDIQUE ACIDE	43,8200	0,019097457
J01MB07	FLUMEQUINE	16,1520	0,0070393
J01RA02	SULFAFURAZOLE	17,2800	0,0075309
J01RA04	SPIRAMYCINE	2269,8450	0,989234769
J01XB01	COLISTINE	35,3560	0,01540871
J01XC01	FUSIDIQUE ACIDE	135,3655	0,058994451
J01XD01	METRONIDAZOLE	381,2787	0,166167357
J01XE01	NITROFURANTOINE	54,9567	0,023951009
J01XX01	FOSFOMYCINE	151,4130	0,065988208
J01XX04	SPECTINOMYCINE	0,0020	8,72E-07
J01XX07	NITROXOLINE	0,0050	2,18E-06
J02	**Antimycotiques (usage systémique)**		
J02AA01	AMPHOTERICINE B	101,9300	0,044422725
J02AB02	KETOCONAZOLE	5,1340	0,002237479
J02AC01	FLUCONAZOLE	22,1394	0,009648705
J02AC02	ITRACONAZOLE	4,3170	0,001881418
J02AX01	FLUCYTOSINE	0,9000	0,000392234
J04	**Médicaments contre les mycobactéries**		
J04AB02	RIFAMPICINE	57,069	0,024871583
J04AB04	RIFABUTINE	0,702	0,000305943
J04AC01	ISONIAZIDE	16096,895	0,911173081
J04AK01	PYRAZINAMIDE	5,280	0,002301108
J04AK02	ETHAMBUTOL	15,385	0,006705029

ATC	DCI	Total PA (kg/an)	PEC (µg/L)
J04AM02	RIFAMPICINE	21,429	0,009339101
J04BA02	DAPSONE	2,200	0,000958795
J05	**Antiviraux (usage systémique)**		
J05AB01	ACICLOVIR	161,7870	0,070509363
J05AB04	RIBAVIRINE	67,8468	0,029568721
J05AB09	FAMCICLOVIR	0,6300	0,000274564
J05AB11	VALACICLOVIR	806,2060	0,351357474
J05AB14	VALGANCICLOVIR	9,1800	0,004000791
J05AE01	SAQUINAVIR	22,2600	0,008246075
J05AE02	INDINAVIR	1,7640	0,000768779
J05AE03	RITONAVIR	11,0208	0,004803041
J05AE05	AMPRENAVIR	0,0480	2,09E-05
J05AE06	LOPINAVIR	38,8727	0,016941339
J05AE07	FOSAMPRENAVIR	17,1397	0,007469777
J05AE08	ATAZANAVIR	14,4030	0,006277058
J05AE09	TIPRANAVIR	1,3500	0,000588352
J05AE10	DARUNAVIR	12,0120	0,005235022
J05AF01	ZIDOVUDINE	2,7060	0,001179318
J05AF02	DIDANOSINE	3,9315	0,001713411
J05AF04	STAVUDINE	0,2044	8,91E-05
J05AF05	LAMIVUDINE	8,1686	0,003560007
J05AF06	ABACAVIR	6,0300	0,00262797
J05AF07	TENOFOVIR DISOPROXIL	7,5925	0,003308955
J05AF08	ADEFOVIR DIPIVOXIL	0,3252	0,000141727
J05AF09	EMTRICITABINE	0,6360	0,000277179
J05AF10	ENTECAVIR	0,0190	8,29E-06
J05AG01	NEVIRAPINE	18,8280	0,008205544
J05AG03	EFAVIRENZ	27,3780	0,015497459
J05AG04	ETRAVIRINE	0,1080	4,71E-05
J05AH01	ZANAMIVIR	0,0001	4,36E-08
J05AH02	OSELTAMIVIR	3,4154	0,00148849
J05AR01	ZIDOVUDINE	11,0250	0,004804871
J05AR02	LAMIVUDINE	20,2050	0,008805662
J05AR03	TENOFOVIR	24,5563	0,01070205
J05AR04	ABACAVIR	18,3600	0,008001582
J05AR06	EMTRICITABINE	19,0386	0,008297329
J05AX05	INOSINE PRANOBEX	/	/

ATC	DCI	Total PA (kg/an)	PEC (µg/L)
J05AX07	ENFUVIRTIDE	0,1620	7,06E-05
J05AX08	RALTEGRAVIR	5,3520	0,002332487
J05AX09	MARAVIROC	0,0900	3,92E-05

Tableau N°18 : Consommation annuelle en kg/an et valeur de la PEC résultante en µg/L pour chaque PA de la classe ATC : J : Anti-infectieux (usage systémique)

Parmi les 118 PA initiaux, nous n'avons pas pu réaliser le calcul de la PEC pour l'un d'entre eux, faute de valeurs de consommation annuelle valable. Ainsi on ne pourra pas poursuivre la classification du risque pour ce dernier.

II.1.2/ Rapport PEC/PNEC

Une fois en possession de la valeur de la PEC pour chaque PA, on va pouvoir connaître le risque environnemental encouru pour chaque PA en réalisant le rapport PEC/PNEC.

Il est calculé à partir des données de la PNEC (en µg/L) fournie par la classification suédoise.

Nous avons détaillé l'origine des données manquantes pour chaque valeur de PNEC. Soit le PA est présent sur le marché suédois, mais les valeurs de PNEC sont non connues lors de la transmission des données par le Dr Wennmalm en 2010, on exprimera cela dans le tableau ci-joint par « données manquantes ». Soit le PA n'est pas commercialisé en Suède et ils n'avaient ainsi pas connaissance de la valeur de la PNEC correspondante, on exprimera cela dans le tableau ci-joint par « non présent en Suède ».

Dans les deux cas de figure, si des valeurs de PNEC sont manquantes, on parlera de « risque non exclu ».

Par ailleurs certains PA ont été classés par l'EMA comme inoffensifs pour l'environnement, ces PA seront désignés dans la classification du risque : « Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA ».

ATC	DCI	PEC (µg/L)	PNEC (µg/L)	PEC/PNEC	Risque
J	**Anti-infectieux (usage systémique)**				
J01	**Antibactériens (usage systémique)**				
J01AA01	DEMECLOCYCLINE	0,000183043	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
J01AA02	DOXYCYCLINE	0,074873807	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
J01AA04	LYMECYCLINE	0,046117352	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
J01AA05	METACYCLINE	0,00700426	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
J01AA08	MINOCYCLINE	0,01870361	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
J01BA02	THIAMPHENICOL	4,2601E-05	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
J01CA01	AMPICILLINE	0,000418383	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
J01CA04	AMOXICILLINE	2,974398439	0,078	38,13331332	Elevé
J01CA13	TICARCILLINE	0,000856378	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
J01CE02	PHENOXYMETHYLPENICILLINE	0,119547815	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
J01CE08	BENZATHINE BENZYLPENICILLINE	0,003135522	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu

ATC	DCI	PEC (µg/L)	PNEC (µg/L)	PEC/PNEC	Risque
J01CF02	CLOXACILLINE	0,150823715	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
J01CF04	OXACILLINE	0,079607458	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
J01CR02	AMOXICILLINE ET INHIBITEUR D'ENZYME	1,945060667	0,078	24,93667522	Elevé
J01CR03	TICARCILLINE ET INHIBITEUR D'ENZYME	0,000150357	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
J01CR05	PIPERACILLINE ET INHIBITEUR D'ENZYME	0,004327653	8,5	0,000509136	Insignifiant
J01DB01	CEFALEXINE	0,012411168	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
J01DB05	CEFADROXIL	0,028586533	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
J01DB07	CEFATRIZINE	0,001280863	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
J01DB08	CEFAPIRINE	9,15214E-06	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
J01DB09	CEFRADINE	0,002029159	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
J01DC02	CEFUROXIME	0,096932234	76	0,001275424	Insignifiant
J01DC04	CEFACLOR	0,060364656	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
J01DC07	CEFOTIAM	0,020765761	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
J01DD02	CEFTAZIDIME	0,008431187	0,025	0,337247495	Bas
J01DD04	CEFTRIAXONE	0,060225849	100	0,000602258	Insignifiant
J01DD08	CEFIXIME	0,07034921	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
J01DD13	CEFPODOXIME	0,124445986	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
J01DE01	CEFEPIME	0,000251684	640	3,93256E-07	Insignifiant
J01DF01	AZTREONAM	0,000324247	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
J01DH02	MEROPENEME	8,71632E-06	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
J01DH51	IMIPENEM ET INHIBITEUR D'ENZYME	0,000679655	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
J01EC02	SULFADIAZINE	0,001085182	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
J01EE01	SULFAMETHOXAZOLE	0,045071916	0,59	0,076393079	Insignifiant
J01EE01	TRIMETHOPRIME	0,030047944	16	0,001877997	Insignifiant
J01FA01	ERYTHROMYCINE	0,021864221	2	0,010932110	Insignifiant
J01FA02	SPIRAMYCINE	0,364236382	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
J01FA03	MIDECAMYCINE	0,002834547	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
J01FA06	ROXITHROMYCINE	0,047955624	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
J01FA07	JOSAMYCINE	0,14383802	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
J01FA09	CLARITHROMYCINE	0,221576111	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
J01FA10	AZITHROMYCINE	0,04082794	0,0094	4,343397892	Modéré
J01FA13	DIRITHROMYCINE	0,000963807	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
J01FA15	TELITHROMYCINE	0,037457514	0,545	0,068729383	Insignifiant
J01FF01	CLINDAMYCINE	0,01313776	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
J01FF02	LINCOMYCINE	0,000190887	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
J01FG01	PRISTINAMYCINE	0,684208458	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu

ATC	DCI	PEC (µg/L)	PNEC (µg/L)	PEC/PNEC	Risque
J01GB01	TOBRAMYCINE	0,0018868	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
J01GB03	GENTAMICINE	0,001228125	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
J01GB07	NETILMICINE	0,00137829	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
J01MA01	OFLOXACINE	0,054451025	0,016	3,403189085	toxicité aigue: modéré
J01MA01	OFLOXACINE	0,054451025	0,1	0,544510254	toxicité chronique: bas
J01MA02	CIPROFLOXACINE	0,130863429	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
J01MA03	PEFLOXACINE	0,000700443	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
J01MA04	ENOXACINE	0,003126544	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
J01MA06	NORFLOXACINE	0,130450188	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
J01MA07	LOMEFLOXACINE	0,009390266	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
J01MA12	LEVOFLOXACINE	0,040424113	7,4	0,005462718	Insignifiant
J01MA14	MOXIFLOXACINE	0,001439849	25	5,7594E-05	Insignifiant
J01MB04	PIPEMIDIQUE ACIDE	0,019097457	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
J01MB07	FLUMEQUINE	0,0070393	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
J01RA02	SULFAFURAZOLE	0,0075309	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
J01RA04	SPIRAMYCINE	0,989234769	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
J01XB01	COLISTINE	0,01540871	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
J01XC01	FUSIDIQUE ACIDE	0,058994451	4,3	0,01371964	Insignifiant
J01XD01	METRONIDAZOLE	0,166167357	12,5	0,01329338856	Insignifiant
J01XE01	NITROFURANTOINE	0,023951009	2,31	0,010368402	Insignifiant
J01XX01	FOSFOMYCINE	0,065988208	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
J01XX04	SPECTINOMYCINE	8,71632E-07	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
J01XX07	NITROXOLINE	2,17908E-06	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
J02	**Antimycotiques (usage systémique)**				
J02AA01	AMPHOTERICINE B	0,044422725	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
J02AB02	KETOCONAZOLE	0,002237479	0,1	0,022374793	Insignifiant
J02AC01	FLUCONAZOLE	0,009648705	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
J02AC02	ITRACONAZOLE	0,001881418	1000	1,88142E-06	Insignifiant
J02AX01	FLUCYTOSINE	0,000392234	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
J04	**Médicaments contre les mycobactéries**				
J04AB02	RIFAMPICINE	0,024871583	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
J04AB04	RIFABUTINE	0,000305943	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
J04AC01	ISONIAZIDE	0,911173081	23,5	0,0038773322	Insignifiant
J04AK01	PYRAZINAMIDE	0,002301108	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
J04AK02	ETHAMBUTOL	0,006705029	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
J04AM02	RIFAMPICINE	0,009339101	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
J04BA02	DAPSONE	0,000958795	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu

ATC	DCI	PEC (µg/L)	PNEC (µg/L)	PEC/PNEC	Risque
J05	**Antiviraux (usage systémique)**				
J05AB01	ACICLOVIR	0,070509363	200	0,000352547	Insignifiant
J05AB04	RIBAVIRINE	0,029568721	72	0,000410677	Insignifiant
J05AB09	FAMCICLOVIR	0,000274564	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
J05AB11	VALACICLOVIR	0,351357474	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
J05AB14	VALGANCICLOVIR	0,004000791	1000	4,00079E-06	Insignifiant
J05AE01	SAQUINAVIR	0,008246075	10,4	0,000792892	Insignifiant
J05AE02	INDINAVIR	0,000768779	6,47	0,000118822	Insignifiant
J05AE03	RITONAVIR	0,004803041	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
J05AE05	AMPRENAVIR	2,09192E-05	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
J05AE06	LOPINAVIR	0,016941339	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
J05AE07	FOSAMPRENAVIR	0,007469777	100	7,46978E-05	Insignifiant
J05AE08	ATAZANAVIR	0,006277058	4,1	0,00153099	Insignifiant
J05AE09	TIPRANAVIR	0,000588352	5	0,00011767	Insignifiant
J05AE10	DARUNAVIR	0,005235022	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
J05AF01	ZIDOVUDINE	0,001179318	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
J05AF02	DIDANOSINE	0,001713411	1021	1,67817E-06	Insignifiant
J05AF04	STAVUDINE	8,90808E-05	100	8,90808E-07	Insignifiant
J05AF05	LAMIVUDINE	0,003560007	96,9	3,6739E-05	Insignifiant
J05AF06	ABACAVIR	0,00262797	95,2	2,76047E-05	Insignifiant
J05AF07	TENOFOVIR DISOPROXIL	0,003308955	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
J05AF08	ADEFOVIR DIPIVOXIL	0,000141727	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
J05AF09	EMTRICITABINE	0,000277179	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
J05AF10	ENTECAVIR	8,28922E-06	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
J05AG01	NEVIRAPINE	0,008205544	43	0,000190827	Insignifiant
J05AG03	EFAVIRENZ	0,015497459	1,2	0,012914549	Insignifiant
J05AG04	ETRAVIRINE	4,70681E-05	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
J05AH01	ZANAMIVIR	4,35816E-08	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
J05AH02	OSELTAMIVIR	0,00148849	100	1,48849E-05	Insignifiant
J05AR01	ZIDOVUDINE	0,004804871	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
J05AR02	LAMIVUDINE	0,008805662	96,9	9,08737E-05	Insignifiant
J05AR03	TENOFOVIR	0,01070205	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
J05AR04	ABACAVIR	0,008001582	95,2	8,40502E-05	Insignifiant
J05AR06	EMTRICITABINE	0,008297329	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
J05AX07	ENFUVIRTIDE	7,06022E-05	/	/	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA
J05AX08	RALTEGRAVIR	0,002332487	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
J05AX09	MARAVIROC	3,92234E-05	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu

Tableau N°19 : Classification du risque environnemental de la classe ATC : J : Anti-infectieux (usage systémique): avec réalisation du rapport PEC/PNEC : si PEC/PNEC≤0,1: risque insignifiant; si 0,1<PEC/PNEC≤1: risque bas ; si 1<PEC/PNEC≤10: risque modéré ; si PEC/PNEC>10: risque élevé

Sur les 118 PA initiaux nous avons obtenu une classification du risque environnemental pour 38 d'entre eux dont 33 sont classés comme ayant un risque insignifiant pour l'environnement.

2 PA ressortent comme ayant un risque bas pour l'environnement. Il s'agit de 2 antibiotiques : la ceftazidime (fortum®), l'ofloxacine (oflocet®, monoflocet®) (pour une toxicité chronique).

2 PA classés parmi les antibiotiques sont étiquetés comme ayant un risque modéré pour l'environnement : l'azithromycine (zithromax®), l'ofloxacine (oflocet®, monoflocet®) (pour une toxicité aiguë)

Et 2 PA proches ressortent comme ayant un risque élevé pour l'environnement, il s'agit d'une classe d'antibiotique: l'amoxicilline (clamoxyl®, …) et l'amoxicilline + acide clavulanique (augmentin®, …).

1 PA ressort comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA. Il s'agit de l'enfuvirtide (fuzeon ®) d'un anti-rétroviral contre le VIH-1.

35 PA ne sont pas présents sur le marché suédois.

II.2/ Classification du danger

Cette classification reprend les données fournies par la classification suédoise de 2011. Parmi les 118 PA de la classe G initialement étudiés, nous avons 58 PA en commun ayant une classification du danger connue.

ATC	DCI	PBT	P	B	T
J	**Anti-infectieux (usage systémique)**				
J01	**Antibactériens (usage systémique)**				
J01CA01	AMPICILLINE	3*	3	0	0*
J01CA04	AMOXICILLINE	6	3	0	3
J01CE02	PHENOXYMETHYLPENICILLINE	-	-	0	-
J01CE08	BENZATHINE BENZYLPENICILLINE	4	3	0	1
J01CF02	CLOXACILLINE	6*	3	0	3*
J01CR02	AMOXICILLINE ET INHIBITEUR D'ENZYME	6	3	0	3
J01CR05	PIPERACILLINE ET INHIBITEUR D'ENZYME	5	3	0	2
J01DC02	CEFUROXIME	3	3	0	0
J01DD02	CEFTAZIDIME	6	3	0	3
J01DD04	CEFTRIAXONE	3	3	0	0
J01DE01	CEFEPIME	3	3	0	0
J01DF01	AZTREONAM	6*	3*	0	3
J01DH02	MEROPENEME	3*	3	0	0*
J01DH51	IMIPENEM	1*	0	0	1*
J01DH51	INHIBITEUR D'ENZYME CILASTIN	3*	3	0	0*
J01EC01	SULFAMETHOXAZOLE	6	3	0	3
J01EE01	TRIMETHOPRIME	4	3	0	1
J01FA01	ERYTHROMYCINE	6	3	0	3
J01FA09	CLARITHROMYCINE	6	3	0	3
J01FA10	AZITHROMYCINE	6	3	0	3
J01FA15	TELITHROMYCINE	9	3	3	3
J01FF01	CLINDAMYCINE	6*	3	0	3*

ATC	DCI	PBT	P	B	T
J01GB03	GENTAMICINE	6*	3*	0	3
J01MA01	OFLOXACINE	9*	3	3*	3
J01MA02	CIPROFLOXACINE	5	3	0	2
J01MA06	NORFLOXACINE	5*	3*	0	2
J01MA12	LEVOFLOXACINE	8*	3	3*	2
J01MA14	MOXIFLOXACINE	4	3	0	1
J01XC01	FUSIDIQUE ACIDE	5	3	0	2
J01XD01	METRONIDAZOLE	4	3	0	1
J01XE01	NITROFURANTOINE	5	3	0	2
J02	**Antimycotiques (usage systémique)**				
J02AB02	KETOCONAZOLE	9	3	3	3
J02AC01	FLUCONAZOLE	4*	3*	0	1
J02AC02	ITRACONAZOLE	6	3	3	0
J04	**Médicaments contre les mycobactéries**				
J04AB01	RIFAMPICINE	-	-	-	1
J04AC01	ISONIAZIDE	4	3	0	1
J05	**Antiviraux (usage systémique)**				
J05AB01	ACICLOVIR	4*	3*	0	1
J05AB04	RIBAVIRINE	4	3	0	1
J05AB09	FAMCICLOVIR	4*	3	0	1*
J05AB11	VALACICLOVIR	4*	3	0	1*
J05AB14	VALGANCICLOVIR	3	3	0	0
J05AE01	SAQUINAVIR	7	3	3	1
J05AE02	INDINAVIR	5	3	0	2
J05AE05	AMPRENAVIR	4*	3	0	1*
J05AE07	FOSAMPRENAVIR	6	3	3	0
J05AE08	ATAZANAVIR	5	3	0	2
J05AE09	TIPRANAVIR	5	3	0	2
J05AF01	ZIDOVUDINE	4*	3	0	1*
J05AF02	DIDANOSINE	3*	3	0	0*
J05AF04	STAVUDINE	0	0	0	0
J05AF05	LAMIVUDINE	4	3	0	1
J05AF06	ABACAVIR	4	3	0	1
J05AG01	NEVIRAPINE	4	3	0	1
J05AG03	EFAVIRENZ	9	3	3	3
J05AH01	ZANAMIVIR	3*	3	0	0*
J05AH02	OSELTAMIVIR	4	3	0	1
J05AR02	LAMIVUDINE	4	3	0	1
J05AR04	ABACAVIR	4	3	0	1

Tableau N°20 : classification du danger de la classe ATC : J : Anti-infectieux (usage systémique). L'index PBT correspond à la somme de : P (persistance), B (bioaccumulation), T (toxicité) ; L'astérix (*) pouvant figurer sur l'index PBT indique que l'évaluation est incertaine en raison d'un manque de données

Nous pouvons constater que la plupart des PA de la classe ATC J sont considérés comme persistants dans l'environnement. Seulement 2 PA sur les 58 PA de la classe sont identifiés comme non persistants. Il s'agit d'un anti rétroviral contre le VIH : la stavudine (zerit®) et d'un antibiotique de la famille des bêtalactamines: l'imipénem (tienam®).

Et 2 PA n'ont pas de classification du danger, et ainsi n'ont pas de classification de persistance attribuée. Il s'agit d'un antibiotique de la famille des pénicillines: l'amoxicilline (clamoxyl®, …) et d'un anti-mycobactérien notamment dans le traitement de la tuberculose: la rifampicine (rifadine®, rimactan®).

A l'inverse peu de ces substances sont bioaccumulables dans l'environnement. Ainsi seulement 8PA sont retrouvés comme tels. Il s'agit de 3 antibiotiques : la télithromycine (ketek®), l'ofloxacine (oflocet®, monoflocet®), et la lévofloxacine (tavanic®) ; de 2 antimycotiques : le kétoconazole (nizoral®) et de l'itraconazole (sporanox®), et de 3 anti rétroviraux contre le VIH: l'efavirenz (sustiva®), le fosamprenavir (telzir®) et le saquinavir (invirase®).

La toxicité va être très variable, mais on retrouve une plus forte toxicité globale au sein des PA appartenant aux antibiotiques.

Au final seulement 3 PA ont un index PBT à 9. Il s'agit de l'ofloxacine (oflocet®, monoflocet®), le kétoconazole (nizoral®), l'efavirenz (sustiva®).

II.3/ Dose Définie Journalière : DDD (= Defined Daily Dose)

A partir du total annuel en kg/an de chaque PA, et selon les données de la classification ATC/DDD fournies par l'OMS, en tenant compte des unités de mesure pour chaque DDD, on obtient le tableau ci-dessous. Ce tableau nous permettra de réaliser des comparaisons avec les quantités consommées en Suède durant l'année 2011.

On obtient ainsi des données pour 113 PA appartenant à la classe J de la classification ATC.

ATC	DCI	DDD total/an
J	**Anti-infectieux (usage systémique)**	
J01	**Antibactériens (usage systémique)**	
J01AA01	DEMECLOCYCLINE	700
J01AA02	DOXYCYCLINE	1 718 014,19
J01AA04	LYMECYCLINE	176 364
J01AA05	METACYCLINE	26 786
J01AA08	MINOCYCLINE	214 581,5
J01BA02	THIAMPHENICOL	65,16
J01CA01	AMPICILLINE	480
J01CA04	AMOXICILLINE	6 824 895
J01CA13	TICARCILLINE	131
J01CE02	PHENOXYMETHYLPENICILLINE	137 154
J01CE08	BENZATHINE BENZYLPENICILLINE	1 998,5
J01CF02	CLOXACILLINE	173 036
J01CF04	OXACILLINE	91 331,5
J01CR02	AMOXICILLINE ET INHIBITEUR D'ENZYME	4 459 131,97
J01CR03	TICARCILLINE ET INHIBITEUR D'ENZYME	23
J01CR05	PIPERACILLINE ET INHIBITEUR D'ENZYME	709,29
J01DB01	CEFALEXINE	14 239
J01DB05	CEFADROXIL	32 796,56

ATC	DCI	DDD total/an
J01DB07	CEFATRIZINE	2 939
J01DB08	CEFAPIRINE	5,25
J01DB09	CEFRADINE	2 328
J01DC02	CEFUROXIME	443 233,5
J01DC04	CEFACLOR	138 509,5
J01DC07	CEFOTIAM	39 706,67
J01DD02	CEFTAZIDIME	4 836,44
J01DD04	CEFTRIAXONE	69 095,5
J01DD08	CEFIXIME	403 548,8
J01DD13	CEFPODOXIME	713 867,7
J01DE01	CEFEPIME	288,75
J01DF01	AZTREONAM	186
J01DH02	MEROPENEME	10
J01DH51	IMIPENEME	779,75
J01EC01	SULFAMETHOXAZOLE	172 366
J01EC02	SULFADIAZINE	4 150
J01EE01	TRIMETHOPRIME	172 366
J01FA01	ERYTHROMYCINE	54383
J01FA02	SPIRAMYCINE	278 585,75
J01FA03	MIDECAMYCINE	6 504
J01FA06	ROXITHROMYCINE	366 788
J01FA07	JOSAMYCINE	165 021,5
J01FA09	CLARITHROMYCINE	1 016 833,3
J01FA10	AZITHROMYCINE	312 272
J01FA13	DIRITHROMYCINE	4 423
J01FA15	TELITHROMYCINE	107 435
J01FF01	CLINDAMYCINE	25 121
J01FF02	LINCOMYCINE	243,33
J01FG01	PRISTINAMYCINE	784 974
J01GB01	TOBRAMYCINE	15 294,96
J01GB03	GENTAMICINE	11 741,63
J01GB07	NETILMICINE	9 035,86
J01MA01	OFLOXACINE	312 351
J01MA02	CIPROFLOXACINE	300 519,4
J01MA03	PEFLOXACINE	2 009
J01MA04	ENOXACINE	8 967,5
J01MA06	NORFLOXACINE	374 155
J01MA12	LEVOFLOXACINE	185 510
J01MA14	MOXIFLOXACINE	82 595
J01MB04	PIPEMIDIQUE ACIDE	54 775
J01MB07	FLUMEQUINE	13 460
J01RA02	SULFAFURAZOLE	4 320
J01RA04	SPIRAMYCINE	756 615
J01XB01	COLISTINE	11 785,33
J01XC01	FUSIDIQUE ACIDE	90 243,67
J01XD01	METRONIDAZOLE	191134,55

ATC	DCI	DDD total/an
J01XE01	NITROFURANTOINE	274 783,5
J01XX01	FOSFOMYCINE	50 471
J01XX04	SPECTINOMYCINE	0,67
J01XX07	NITROXOLINE	5
J02	**Antimycotiques (usage systémique)**	
J02AA01	AMPHOTERICINE B	2 912 285,71
J02AB02	KETOCONAZOLE	25 670
J02AC01	FLUCONAZOLE	110 697
J02AC02	ITRACONAZOLE	21 585
J02AX01	FLUCYTOSINE	90
J04	**Médicaments contre les mycobactéries**	
J04AB01	RIFAMPICINE	137718
J04AB04	RIFABUTINE	4 680
J04AC01	ISONIAZIDE	5389406,67
J04AK01	PYRAZINAMIDE	10 408
J04AK02	ETHAMBUTOL	12 820,83
J04BA02	DAPSONE	42 603
J05	**Antiviraux (usage systémique)**	
J05AB01	ACICLOVIR	40 446,75
J05AB04	RIBAVIRINE	11 307,8
J05AB09	FAMCICLOVIR	840
J05AB11	VALACICLOVIR	268 735,33
J05AB14	VALGANCICLOVIR	10 200
J05AE01	SAQUINAVIR	12 366,67
J05AE02	INDINAVIR	735
J05AE03	RITONAVIR	9 184
J05AE05	AMPRENAVIR	40
J05AE06	LOPINAVIR	48 590,86
J05AE07	FOSAMPRENAVIR	12 242,68
J05AE08	ATAZANAVIR	48 010
J05AE09	TIPRANAVIR	1 350
J05AE10	DARUNAVIR	10 010
J05AF01	ZIDOVUDINE	47830
J05AF02	DIDANOSINE	9 828,75
J05AF04	STAVUDINE	2 555
J05AF05	LAMIVUDINE	27 228,67
J05AF06	ABACAVIR	10 050
J05AF07	TENOFOVIR DISOPROXIL	30 990
J05AF08	ADEFOVIR DIPIVOXIL	32 520
J05AF09	EMTRICITABINE	3 180
J05AF10	ENTECAVIR	38 040
J05AG01	NEVIRAPINE	47 070
J05AG03	EFAVIRENZ	45630
J05AG04	ETRAVIRINE	270
J05AH01	ZANAMIVIR	5
J05AH02	OSELTAMIVIR	22 769,4

ATC	DCI	DDD total/an
J05AR02	LAMIVUDINE	67 350
J05AR03	TENOFOVIR	100 230
J05AR04	ABACAVIR	30 600
J05AX07	ENFUVIRTIDE	900
J05AX08	RALTEGRAVIR	6 690
J05AX09	MARAVIROC	150

Tableau N°21 : Dose Définie Journalière du 1/10/2008 au 30/09/2009 pour la population de Lorraine/Champagne/Ardennes (hors Moselle) de la classe ATC : J : Anti-infectieux (usage systémique)

III/ Classe ATC : L : Agents antinéoplasiques et immunomodulants

Nous avons vu précédemment que cette classe est une source potentielle d'impact environnementale de part leur pharmacocinétique. Ainsi nous allons voir quelles places effectives prennent les PA des agents antinéoplasiques et immunomodulants dans chacune des classifications, ainsi que les quantités consommées sur un an en DDD.

III.1/ Classification du risque

III.1.1/ Calculs de la consommation pour chaque PA et de la PEC

La consommation pour chaque PA est issue de la compilation des 225 codes CIP fournis par les données de la CPAM Lorraine/Champagne/Ardennes, afin d'aboutir aux 69 PA de la classification ATC.

Les valeurs de consommation ont été calculées pour chaque CIP selon la posologie du PA, multiplié par le nombre d'unité par boîte, le tout multiplié par le nombre de boîtes remboursées par la CPAM sur l'année étudiée.

Les totaux de chaque CIP ont été additionnés entre eux, en tenant compte de l'unité de mesure, aboutissant au total annuel en kg/an pour chaque PA de la classification ATC.

Certaines valeurs n'ont pas pu être calculées du fait d'un problème d'unité de mesure exprimée notamment en Unité Internationale.

Une fois le total annuel de chaque PA calculé, il suffit de l'inclure dans l'équation du PEC afin d'en connaître sa valeur pour chaque PA de la classe.

ATC	DCI	Total PA (kg/an)	PEC (µg/L)
L	**Agents antinéoplasiques et immunomodulants**		
L01	**Agents antinéoplasiques**		
L01AA01	CYCLOPHOSPHAMIDE	1,75750	0,000765947
L01AA02	CHLORAMBUCIL	0,13710	5,98E-05
L01AA03	MELPHALAN	0,03140	1,37E-05
L01AA05	CHLORMETHINE	0,00018	7,84E-08
L01AX02	PIPOBROMAN	1,68525	0,000734459
L01BA01	METHOTREXATE	0,28448	0,000123981

ATC	DCI	Total PA (kg/an)	PEC (µg/L)
L01BB02	MERCAPTOPURINE	1,34500	0,000586173
L01BB04	CLADRIBINE	0,00001	4,36E-09
L01BB05	FLUDARABINE	0,04180	1,82E-05
L01BC01	CYTARABINE	0,08690	3,79E-05
L01BC02	FLUOROURACILE	/	/
L01BC06	CAPECITABINE	126,49500	0,055128545
L01BC53	TEGAFUR EN ASSOCIATION	0,62370	0,000271818
L01CA02	VINCRISTINE	/	/
L01CA04	VINORELBINE	0,07864	3,43E-05
L01CB01	ETOPOSIDE	0,20300	8,85E-05
L01DC01	BLEOMYCINE	0,00117	5,10E-07
L01DC03	MITOMYCINE	0,04092	1,78E-05
L01XB01	PROCARBAZINE	0,17250	7,52E-05
L01XD03	METHYLE AMINOLEVULINATE	0,00622	2,71E-06
L01XE01	IMATINIB	21,43800	0,009343023
L01XE03	ERLOTINIB	5,68575	0,002477941
L01XE04	SUNITINIB	0,47817	0,000208396
L01XE05	SORAFENIB	7,88480	0,003436322
L01XE06	DASATINIB	0,45240	0,000197163
L01XE07	LAPATINIB	4,90000	0,002135498
L01XE08	NILOTINIB	2,45280	0,001068969
L01XX05	HYDROXYCARBAMIDE	179,40000	0,07818539
L01XX09	MILTEFOSINE	0,21000	9,15E-05
L01XX11	ESTRAMUSTINE	6,75640	0,002944547
L01XX17	TOPOTECAN	0,00057	2,50E-07
L01XX35	ANAGRELIDE	0,02255	9,83E-06
L02	**Thérapie endocrine**		
L02AA01	DIETHYLSTIBESTROL	0,01518	6,62E-06
L02AB01	MEGESTROL	0,92160	0,000401648
L02AB02	MEDROXYPROGESTERONE	2,91325	0,001269641
L02AE01	BUSERELINE	0,00028	1,22E-07
L02AE02	LEUPRORELINE	0,06508	2,84E-05
L02AE03	GOSERELINE	0,03984	1,74E-05
L02AE04	TRIPTORELINE	0,04815	2,10E-05
L02BA01	TAMOXIFENE	11,13420	0,004852463
L02BA03	FULVESTRANT	0,21825	9,51E-05
L02BB01	FLUTAMIDE	11,49000	0,005007526
L02BB02	NILUTAMIDE	3,39300	0,001478724
L02BB03	BICALUTAMIDE	22,77000	0,00992353
L02BG03	ANASTROZOLE	0,86690	0,00037781

ATC	DCI	Total PA (kg/an)	PEC (µg/L)
L02BG04	LETROZOLE	1,13617	0,000495163
L02BG06	EXEMESTANE	4,99200	0,002175593
L03	**Immunostimulants**		
L03AA02	FILGRASTIM	0,00194	8,44E-07
L03AA10	LENOGRASTIM	0,00866	3,78E-06
L03AA13	PEGFILGRASTIM	0,03123	1,36E-05
L03AB04	INTERFERON ALFA-2A	/	/
L03AB05	INTERFERON ALFA-2B	/	/
L03AB07	INTERFERON BETA-1A	0,00196	8,54E-07
L03AB08	INTERFERON BETA-1B	0,00920	4,01E-06
L03AB11	PEGINTERFERON ALFA-2A	0,00091	3,96E-07
L03AX03	VACCIN BCG	0,13333	5,81E-05
L03AX13	GLATIRAMERE ACETATE	1,43304	0,000624542
L04	**Agents immunosuppresseurs**		
L04AA06	MYCOPHENOLIQUE ACIDE	522,43600	0,227685968
L04AA10	SIROLIMUS	0,06231	2,72E-05
L04AA13	LEFLUNOMIDE	3,02790	0,001319607
L04AA18	EVEROLIMUS	0,04564	0,019892821
L04AA21	EFALIZUMAB	0,04800	2,09E-05
L04AB01	ETANERCEPT	1,52180	0,000663225
L04AB04	ADALIMUMAB	0,58016	0,000252843
L04AC03	ANAKINRA	0,12320	5,37E-05
L04AD01	CICLOSPORINE	43,17090	0,018814569
L04AD02	TACROLIMUS	3,19462	0,001392269
L04AX01	AZATHIOPRINE	57,66875	0,025132964
L04AX03	METHOTREXATE (formes orales)	1,55083	0,000675877

Tableau N°22 : Consommation annuelle en kg/an et valeur de la PEC résultante en µg/L pour chaque PA de la classe ATC : L : Agents antinéoplasiques et immunomodulants

Parmi les 69 PA initiaux, nous n'avons pas pu réaliser le calcul de la PEC pour 4 d'entre eux, faute de valeurs de consommation annuelle valable. Ainsi on ne pourra pas poursuivre la classification du risque pour ces derniers.

III.1.2/ Rapport PEC/PNEC

Une fois en possession de la valeur de la PEC pour chaque PA, on va pouvoir connaître le risque environnemental encouru pour chaque PA en réalisant le rapport PEC/PNEC.

Il est calculé à partir des données de la PNEC (en µg/L) fournie par la classification suédoise.

Nous avons détaillé l'origine des données manquantes pour chaque valeur de PNEC. Soit le PA est présent sur le marché suédois, mais les valeurs de PNEC sont non connues lors de la transmission des données par le Dr Wennmalm en 2010, on exprimera cela dans le

tableau ci-joint par « données manquantes ». Soit le PA n'est pas commercialisé en Suède et ils n'avaient ainsi pas connaissance de la valeur de la PNEC correspondante, on exprimera cela dans le tableau ci-joint par « non présent en Suède ».

Dans les deux cas de figure, si des valeurs de PNEC sont manquantes, on parlera de « risque non exclu ».

Par ailleurs certains PA ont été classés par l'EMA comme inoffensifs pour l'environnement, ces PA seront désignés dans la classification du risque : « Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA ».

ATC	DCI	PEC (µg/L)	PNEC (µg/L)	PEC/PNEC	Risque
L	**Agents antinéoplasiques et immunomodulants**				
L01	**Agents antinéoplasiques**				
L01AA01	CYCLOPHOSPHAMIDE	0,000765947	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
L01AA02	CHLORAMBUCIL	5,97504E-05	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
L01AA03	MELPHALAN	1,36846E-05	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
L01AA05	CHLORMETHINE	7,84469E-08	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
L01AX02	PIPOBROMAN	0,000734459	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
L01BA01	METHOTREXATE	0,000123981	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
L01BB02	MERCAPTOPURINE	0,000586173	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
L01BB04	CLADRIBINE	4,35816E-09	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
L01BB05	FLUDARABINE	1,82171E-05	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
L01BC01	CYTARABINE	3,78724E-05	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
L01BC06	CAPECITABINE	0,055128545	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
L01BC53	TEGAFUR EN ASSOCIATION	0,000271818	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
L01CA04	VINORELBINE	3,42726E-05	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
L01CB01	ETOPOSIDE	8,84706E-05	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
L01DC01	BLEOMYCINE	5,09905E-07	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
L01DC03	MITOMYCINE	1,78336E-05	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
L01XB01	PROCARBAZINE	7,51783E-05	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
L01XD03	METHYLE AMINOLEVULINATE	2,70903E-06	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
L01XE01	IMATINIB	0,009343023	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
L01XE03	ERLOTINIB	0,002477941	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
L01XE04	SUNITINIB	0,000208396	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
L01XE05	SORAFENIB	0,003436322	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
L01XE06	DASATINIB	0,000197163	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
L01XE07	LAPATINIB	0,002135498	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
L01XE08	NILOTINIB	0,001068969	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
L01XX05	HYDROXYCARBAMIDE	0,07818539	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu

ATC	DCI	PEC (µg/L)	PNEC (µg/L)	PEC/PNEC	Risque
L01XX09	MILTEFOSINE	9,15214E-05	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
L01XX11	ESTRAMUSTINE	0,002944547	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
L01XX17	TOPOTECAN	2,49505E-07	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
L01XX35	ANAGRELIDE	9,82765E-06	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
L02	**Thérapie endocrine**				
L02AA01	DIETHYLSTIBESTROL	6,61743E-06	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
L02AB01	MEGESTROL	0,000401648	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
L02AB02	MEDROXYPROGESTERONE	0,001269641	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
L02AE01	BUSERELINE	1,22377E-07	/	/	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA
L02AE02	LEUPRORELINE	2,83635E-05	/	/	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA
L02AE03	GOSERELINE	1,73619E-05	/	/	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA
L02AE04	TRIPTORELINE	2,09872E-05	/	/	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA
L02BA01	TAMOXIFENE	0,004852463	0,49	0,009902985	Insignifiant
L02BA03	FULVESTRANT	9,51168E-05	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
L02BB01	FLUTAMIDE	0,005007526	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
L02BB02	NILUTAMIDE	0,001478724	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
L02BB03	BICALUTAMIDE	0,00992353	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
L02BG03	ANASTROZOLE	0,00037781	64	5,90328E-06	Insignifiant
L02BG04	LETROZOLE	0,000495163	35,14	1,40912E-05	Insignifiant
L02BG06	EXEMESTANE	0,002175593	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
L03	**Immunostimulants**				
L03AA02	FILGRASTIM	8,44219E-07	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
L03AA10	LENOGRASTIM	3,77604E-06	/	/	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA
L03AA13	PEGFILGRASTIM	1,36105E-05	/	/	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA
L03AB04	INTERFERON ALFA-2A	/	/	/	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA
L03AB05	INTERFERON ALFA-2B	/	/	/	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA
L03AB07	INTERFERON BETA-1A	8,543E-07	/	/	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA
L03AB08	INTERFERON BETA-1B	4,01059E-06	/	/	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA
L03AB11	PEGINTERFERON ALFA-2A	3,96061E-07	/	/	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA
L03AX03	VACCIN BCG	5,81056E-05	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
L03AX13	GLATIRAMERE ACETATE	0,000624542	/	/	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA
L04	**Agents immunosuppresseurs**				
L04AA06	MYCOPHENOLIQUE ACIDE	0,227685968	0,068	3,348323056	Modéré
L04AA10	SIROLIMUS	2,71557E-05	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
L04AA13	LEFLUNOMIDE	0,001319607	2,64	0,000499851	Insignifiant
L04AA18	EVEROLIMUS	0,019892821	7	0,002841832	Insignifiant

ATC	DCI	PEC (µg/L)	PNEC (µg/L)	PEC/PNEC	Risque
L04AA21	EFALIZUMAB	2,09192E-05	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
L04AB01	ETANERCEPT	0,000663225	/	/	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA
L04AB04	ADALIMUMAB	0,000252843	/	/	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA
L04AC03	ANAKINRA	5,36925E-05	/	/	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA
L04AD01	CICLOSPORINE	0,018814569	/	/	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA
L04AD02	TACROLIMUS	0,001392269	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
L04AX01	AZATHIOPRINE	0,025132964	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
L04AX03	METHOTREXATE (formes orales)	0,000675877	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu

Tableau N°23 : Classification du risque environnemental de la classe ATC : L : Agents antinéoplasiques et immunomodulants: avec réalisation du rapport PEC/PNEC : si PEC/PNEC≤0,1: risque insignifiant; si 0,1<PEC/PNEC≤1: risque bas ; si 1<PEC/PNEC≤10: risque modéré ; si PEC/PNEC>10: risque élevé

Sur les 69 PA initiaux nous avons obtenu une classification du risque environnemental pour 6 d'entre eux. Dont 5 sont classés comme ayant un risque insignifiant pour l'environnement.

1 PA ressort comme ayant un risque modéré pour l'environnement. Il s'agit de l'acide mycophénolique (cellcept®, myfortic®) utilisé en traitement anti rejet.

16 PA ressortent comme inoffensifs pour l'environnement selon l'EMA :

- Il s'agit de 4 PA appartenant au traitement de thérapie endocrine : en hormonothérapie du cancer de la prostate : la buséréline (bigonist®, suprefact®), la leuproréline (enantone®, eligard®), la goséréline (zoladex®), et la triptoréline (décapeptyl®, gonapeptyl®). La leuproréline est également prescrite dans le traitement de l'endométriose, du fibrome utérin et du cancer du sein métastatique hormonodépendant.
- On retrouve également 8 PA classés dans les immunostimulants. Il s'agit de PA impliqués: dans le traitement des hépatites chroniques B et C: le peginterféron alfa-2A (pegasys®), et l'interféron alfa-2A et 2B (roferon® et introna®); dans le traitement de la sclérose en plaque: l'acétate glatiramère (copaxone®), et l'interféron bêta-1A et -1B (avonex®, rebif® et betaferon®, extavia®); dans les cancers hématologiques : l'interféron alfa-2A et 2B (roferon® et introna®); et dans le traitement des neutropénies : pegfilgastim (neulasta®).
- Les 4 derniers PA classés comme inoffensifs par l'EMA appartiennent à la classe des agents immunosuppresseurs. Il s'agit de PA impliqués : dans le traitement des maladies inflammatoires : l'etanercept (enbrel®), l'adalimumab (humira®), l'anakinra (kineret®), et la ciclosporine (néoral®, sandimmun®) et dans les traitements anti rejet et les aplasies médullaires: la ciclosporine (néoral®, sandimmun®).

4 PA ne sont pas présents sur le marché suédois.

III.2/ Classification du danger

Cette classification reprend les données fournies par la classification suédoise de 2011. Parmi les 69 PA de la classe L initialement étudiés, nous avons 24 PA en commun ayant une classification du danger connue.

ATC	DCI	PBT	P	B	T
L	**Agents antinéoplasiques et immunomodulants**				
L01	**Agents antinéoplasiques**				
L01AA01	CYCLOPHOSPHAMIDE	5	3	0	2
L01AA02	CHLORAMBUCIL	2*	0	0	2*
L01AA03	MELPHALAN	2*	0	0	2*
L01BB02	MERCAPTOPURINE	4*	3	0	1*
L01BB04	CLADRIBINE	5*	3*	0	2
L01BC06	CAPECITABINE	6	3	0	3
L01CB01	ETOPOSIDE	3*	3*	0	0*
L01DC03	MITOMYCINE	6	3	0	3
L01XD03	METHYLE AMINOLEVULINATE	6*	3	0	3*
L01XE01	IMATINIB	5	3	0	2
L01XE03	ERLOTINIB	6*	3	0	3*
L01XE04	SUNITINIB	6*	3*	0	3
L01XE06	DASATINIB	9*	3	3	3*
L01XX05	HYDROXYCARBAMIDE	3	3	0	0
L01XX17	TOPOTECAN	1*	0	0	1*
L02	**Thérapie endocrine**				
L02AB01	MEGESTROL	9	3	3	3
L02BA01	TAMOXIFENE	9	3	3	3
L02BB01	FLUTAMIDE	-	-	3	-
L02BG03	ANASTROZOLE	5	3	0	2
L02BG04	LETROZOLE	4	3	0	1
L04	**agents immunosuppresseurs**				
L04AA06	MYCOPHENOLIQUE ACIDE	6	3	0	3
L04AA13	LEFLUNOMIDE	8	3	3	2
L04AA18	EVEROLIMUS	8	3	3	2
L04AD01	CICLOSPORINE	4	0	3	1

Tableau N°24 : classification du danger de la classe ATC : L : Agents antinéoplasiques et immunomodulants. L'index PBT correspond à la somme de : P (persistance), B (bioaccumulation), T (toxicité) ; L'astérix (*) pouvant figurer sur l'index PBT indique que l'évaluation est incertaine en raison d'un manque de données

Parmi les 24 PA bénéficiant d'une classification du danger seulement 4 PA ne présentent pas de persistance dans l'environnement. Il s'agit de PA impliqués: dans les traitements anti rejet et les aplasies médullaires et les maladies inflammatoires: la ciclosporine (néoral®, sandimmun®), dans le traitement des cancers ovariens métastatiques et des cancer pulmonaire à petites cellules: le topotecan (hycamtin®), dans le traitement des cancers hématologiques et les néphropathies: le chlorambucil (chloraminophène®), dans le traitement des cancers hématologiques, neuroblastomes et les adénocarcinomes ovariens ou mammaires: le melphalan (alkeran®).

Par ailleurs seulement 3 PA présentent un index PBT au maximum, à 9. Il s'agit d'un PA antinéoplasique: dasatinib (sprycel®) utilisé en traitement des leucémies myéloïdes chroniques et des leucémies aiguës lymphoblastiques; et de 2 PA appartenant à la classe des thérapies endocrines: le mégestrol (megace®), le tamoxifène (nolvadex®) utilisés dans le traitement des cancers du sein.

III.3/ Dose Définie Journalière : DDD (= Defined Daily Dose)

A partir du total annuel en kg/an de chaque PA, et selon les données de la classification ATC/DDD fournies par l'OMS, en tenant compte des unités de mesure pour chaque DDD, on obtient le tableau ci-dessous. Ce tableau nous permettra de réaliser des comparaisons avec les quantités consommées en Suède durant l'année 2011.

On obtient ainsi des valeurs pour 36 PA appartenant à la classe L de la classification ATC.

ATC	DCI	DDD total/an
L	**Agents antinéoplasiques et immunomodulants**	
L02	**Thérapie endocrine**	
L02AA01	DIETHYLSTIBESTROL	5 061,33
L02AB01	MEGESTROL	5 760
L02AB02	MEDROXYPROGESTERONE	2 913,25
L02AE01	BUSERELINE	1 036,36
L02AE02	LEUPRORELINE	436 217,18
L02AE03	GOSERELINE	308 818,6
L02AE04	TRIPTORELINE	359 374,63
L02BA01	TAMOXIFENE	556 710
L02BA03	FULVESTRANT	26 295,18
L02BB01	FLUTAMIDE	15 320
L02BB02	NILUTAMIDE	11 310
L02BB03	BICALUTAMIDE	455 400
L02BG03	ANASTROZOLE	866902
L02BG04	LETROZOLE	454470
L02BG06	EXEMESTANE	199680
L03	**Immunostimulants**	
L03AA02	FILGRASTIM	5534,57
L03AA10	LENOGRASTIM	24755,17
L03AA13	PEGFILGRASTIM	104100
L03AB04	INTERFERON ALPHA-2A	2709,75
L03AB05	INTERFERON ALPHA-2B	9457
L03AB07	INTERFERON BETA-1A	455867,16
L03AB08	INTERFERON BETA-1B	2176,87
L03AB11	PEGINTERFERON ALPHA-2A	34952,88
L03AX13	GLATIRAMERE ACETATE	71652
L04	**Agents immunosuppresseurs**	
L04AA06	MYCOPHENOLIQUE ACIDE	261218
L04AA10	SIROLIMUS	20770
L04AA13	LEFLUNOMIDE	151395
L04AA18	EVEROLIMUS	30430
L04AA21	EFALIZUMAB	4800
L04AB01	ETANERCEPT	217400
L04AB04	ADALIMUMAB	200055,17
L04AC03	ANAKINRA	1232
L04AD01	CICLOSPORINE	172683,6
L04AD02	TACROLIMUS	638925

ATC	DCI	DDD total/an
L04AX01	AZATHIOPRINE	384458,33
L04AX03	METHOTREXATE (FORMES ORALES)	620332

Tableau N°25 : Dose Définie Journalière du 1/10/2008 au 30/09/2009 pour la population de Lorraine/Champagne/Ardennes (hors Moselle) de la classe ATC : L : Agents antinéoplasiques et immunomodulants.

IV/ Classe ATC : N : Système nerveux

Nous avons vu précédemment que cette classe est une source potentielle d'impact environnementale de par sa forte consommation et de par la présence en son sein de la carbamazépine. Cette dernière pose le problème de son traitement en STEP. Ainsi nous allons voir quelles places effectives prennent les PA du système nerveux dans chacune des classifications, ainsi que les quantités consommées sur un an en DDD.

IV.1/ Classification du risque

IV.1.1/ Calculs de la consommation pour chaque PA et de la PEC

La consommation pour chaque PA est issue de la compilation des 1539 codes CIP fournis par les données de la CPAM Lorraine/Champagne/Ardennes, afin d'aboutir aux 151 PA de la classification ATC.

Les valeurs de consommation ont été calculées pour chaque CIP selon la posologie du PA, multiplié par le nombre d'unités par boîte, le tout multiplié par le nombre de boîtes remboursées par la CPAM sur l'année étudiée.

Les totaux de chaque CIP ont été additionnés entre eux, en tenant compte de l'unité de mesure, aboutissant au total annuel en kg/an pour chaque PA de la classification ATC.

Certaines valeurs n'ont pas pu être calculées du fait d'un problème d'unité de mesure exprimée notamment en Unité Internationale.

Une fois le total annuel de chaque PA calculé, il suffit de l'inclure dans l'équation du PEC afin d'en connaître sa valeur pour chaque PA de la classe.

ATC	DCI	Total PA (kg/an)	PEC (µg/L)
N	**Système nerveux**		
N02	**Antalgiques**		
N02AA01	MORPHINE	76,2548	0,033233062
N02AA03	HYDROMORPHONE	0,5804	0,000252941
N02AA05	OXYCODONE	14,3261	0,006243526
N02AA08	DIHYDROCODEINE	5,3856	0,002347131
N02AB02	PETHIDINE	0,0045	1,96E-06
N02AB03	FENTANYL	1,4695	0,000640416
N02AC54	DEXTROPROPOXYPHENE	69045,0437	30,09093477
N02AE01	BUPRENORPHINE	0,0172	7,50E-06
N02AX02	TRAMADOL	27663,7806	12,05631821
N02BA01	ACETYLSALICYLIQUE ACIDE	169528,5600	73,8832589

ATC	DCI	Total PA (kg/an)	PEC (µg/L)
N02BE01	PARACETAMOL	4587925,3710	1999,491283
N02BG04	FLOCTAFENINE	32,1760	0,014022816
N02BG06	NEFOPAM	/	/
N02CA01	DIHYDROERGOTAMINE	12,6401	0,005508781
N02CA04	METHYSERGIDE	0,0496	2,16E-05
N02CA52	ERGOTAMINE EN ASSOCIATION SAUF AUX PSYCHOLEPTIQUES	0,1425	6,21E-05
N02CC01	SUMATRIPTAN	1,1875	0,000517552
N02CC02	NARATRIPTAN	0,4322	0,000188371
N02CC03	ZOLMITRIPTAN	1,4110	0,000614934
N02CC04	RIZATRIPTAN	0,1926	8,39E-05
N02CC05	ALMOTRIPTAN	1,7947	0,000782181
N02CC06	ELETRIPTAN	9,6906	0,004223301
N02CC07	FROVATRIPTAN	0,2800	0,000122011
N02CX01	PIZOTIFENE	0,1677	6,94E-05
N02CX06	OXETORONE	/	/
N03	**Antiépileptiques**		
N03AA02	PHENOBARBITAL	139,7092	0,060887509
N03AA03	PRIMIDONE	25,2750	0,011015249
N03AB02	PHENYTOINE	39,6360	0,017274003
N03AD01	ETHOSUXIMIDE	10,6900	0,004658873
N03AE01	CLONAZEPAM	6,8235	0,002973815
N03AF01	CARBAMAZEPINE	875,4000	0,381513326
N03AF02	OXCARBAZEPINE	474,7500	0,206903646
N03AG01	VALPROIQUE ACIDE	2959,0347	1,289594658
N03AG02	VALPROMIDE	560,0430	0,2440757
N03AG04	VIGABATRIN	52,0800	0,022697297
N03AG06	TIAGABINE	0,0465	2,03E-05
N03AX09	LAMOTRIGINE	162,9773	0,071028119
N03AX11	TOPIRAMATE	71,6775	0,031238193
N03AX12	GABAPENTINE	1519,5960	0,66226425
N03AX14	LEVETIRACETAM	985,5600	0,429522817
N03AX15	ZONISAMIDE	8,1592	0,00355591
N03AX16	PREGABALINE	549,7954	0,239609632
N03AX17	STIRIPENTOL	8,9400	0,003896195
N04	**Anti-parkinsoniens**		
N04AA01	TRIHEXYPHENIDYL	5,3246	0,002320546
N04AA02	BIPERIDENE	0,8812	0,000384024
N04AA12	TROPATEPINE	/	/
N04BA03	LEVODOPA	697,3951	0,038599864
N04BB01	AMANTADINE	15,6750	0,006831416

ATC	DCI	Total PA (kg/an)	PEC (µg/L)
N04BC01	BROMOCRIPTINE	0,3447	0,000150226
N04BC02	PERGOLIDE	0,0251	1,09E-05
N04BC04	ROPINIROLE	1,8213	0,000793747
N04BC05	PRAMIPEXOLE	0,2191	9,55E-05
N04BC07	APOMORPHINE	0,3229	0,000140747
N04BC08	PIRIBEDIL	122,2653	0,053285174
N04BD01	SELEGILINE	0,3141	0,000136873
N04BX01	TOLCAPONE	1,2700	0,000553486
N04BX02	ENTACAPONE	49,3320	0,021499675
N05	**Psycholeptiques**		
N05AA01	CHLORPROMAZINE	11,0441	0,004813185
N05AA02	LEVOMEPROMAZINE	26,1999	0,011418325
N05AA06	CYAMEMAZINE	/	/
N05AB02	FLUPHENAZINE	0,7817	0,000340699
N05AB03	PERPHENAZINE	0,0043	1,87E-06
N05AC01	PERICIAZINE	4,4081	0,001921142
N05AC04	PIPOTIAZINE	0,6710	0,000292443
N05AD01	HALOPERIDOL	6,0871	0,002652862
N05AD05	PIPAMPERONE	20,7120	0,009026621
N05AF01	FLUPENTIXOL	2,1215	0,000924601
N05AF05	ZUCLOPENTHIXOL	6,7685	0,002949842
N05AG02	PIMOZIDE	0,1931	8,41E-05
N05AG03	PENFLURIDOL	0,0002	1,05E-07
N05AH01	LOXAPINE	23,4180	0,010205939
N05AH02	CLOZAPINE	19,8943	8,67027604
N05AH03	OLANZAPINE	11,6445	0,005074859
N05AL01	SULPIRIDE	63,2372	0,027559784
N05AL03	TIAPRIDE	145,5064	0,063414017
N05AL05	AMISULPRIDE	180,4230	0,07863123
N05AL06	VERALIPRIDE	/	/
N05AN01	LITHIUM	334,1720	0,145637504
N05AX08	RISPERIDONE	5,5445	0,0024164
N05AX12	ARIPIPRAZOLE	4,7333	0,00206283
N05BA01	DIAZEPAM	18,8309	0,00820679
N05BA04	OXAZEPAM	185,8887	0,08101327
N05BA05	CLORAZEPATE POTASSIQUE	37,1811	0,016204127
N05BA06	LORAZEPAM	14,5942	0,006360395
N05BA08	BROMAZEPAM	65,3108	0,028463509
N05BA09	CLOBAZAM	13,5372	0,005899728
N05BA11	PRAZEPAM	74,2166	0,032344782
N05BA12	ALPRAZOLAM	5,2871	0,00230422

ATC	DCI	Total PA (kg/an)	PEC (µg/L)
N05BA16	NORDAZEPAM	7,6558	0,003336542
N05BA18	ETHYLE LOFLAZEPATE	0,7641	0,000333007
N05BA21	CLOTIAZEPAM	3,9561	0,001724132
N05BB01	HYDROXYZINE	227,2314	0,09903108
N05BC01	MEPROBAMATE	10843,3350	4,725698886
N05BE01	BUSPIRONE	4,7364	0,002064199
N05BX03	ETIFOXINE	311,7360	0,135859537
N05CD02	NITRAZEPAM	1,1354	0,000494825
N05CD03	FLUNITRAZEPAM	0,0640	2,79E-05
N05CD04	ESTAZOLAM	0,4932	0,000214944
N05CD06	LORMETAZEPAM	3,0021	0,001308347
N05CD07	TEMAZEPAM	1,3191	0,000574876
N05CD11	LOPRAZOLAM	0,8856	0,00038595
N05CF01	ZOPICLONE	47,1280	0,020539124
N05CF02	ZOLPIDEM	87,5694	0,038164163
N06	**Psychoanaléptiques**		
N06AA02	IMIPRAMINE	3,5928	0,0015658
N06AA04	CLOMIPRAMINE	71,7901	0,020023849
N06AA06	TRIMIPRAMINE	4,1861	0,001824369
N06AA09	AMITRIPTYLINE	93,7393	0,040853087
N06AA12	DOXEPINE	1,9582	0,000853415
N06AA16	DOSULEPINE	21,1215	0,009205088
N06AA17	AMOXAPINE	2,1860	0,000952694
N06AA21	MAPROTILINE	9,0013	0,0039229
N06AB03	FLUOXETINE	66,5269	0,009567848
N06AB04	CITALOPRAM	45,0926	0,019652059
N06AB05	PAROXETINE	133,6266	0,058236602
N06AB06	SERTRALINE	97,3791	0,04243937
N06AB08	FLUVOXAMINE	12,2490	0,00533831
N06AB10	ESCITALOPRAM	52,6189	0,022932172
N06AF05	IPRONIAZIDE	0,0585	2,55E-05
N06AG02	MOCLOBEMIDE	35,1900	0,015336365
N06AX01	OXITRIPTAN	4,7300	0,00206141
N06AX03	MIANSERINE	56,7544	0,024734458
N06AX11	MIRTAZAPINE	31,5547	0,013752052
N06AX14	TIANEPTINE	53,6456	0,023379622
N06AX16	VENLAFAXINE	407,9872	0,177807371
N06AX17	MILNACIPRAN	47,0218	0,020492853
N06AX21	DULOXETINE	68,1820	0,029714789
N06BA04	METHYLPHENIDATE	7,4023	0,003226029
N06BA07	MODAFINIL	27,1380	0,011827175

ATC	DCI	Total PA (kg/an)	PEC (µg/L)
N06BC01	CAFEINE	66117,1512	28,81491237
N06BX03	PIRACETAM	2257,6710	0,983929145
N06BX17	ADRAFINIL	82,3800	0,035902522
N06DA02	DONEPEZIL	7,0617	0,003077619
N06DA03	RIVASTIGMINE	6,1333	0,002672997
N06DA04	GALANTAMINE	7,4596	0,003250999
N06DX01	MEMANTINE	15,6390	0,006815726
N06DX02	GINKGO BILOBA	840,6720	0,366378308
N07	**Autres médicaments en relation avec le système nerveux**		
N07AA01	NEOSTIGMINE	0,00029	1,26E-07
N07AA02	PYRIDOSTIGMINE	17,91360	0,007807033
N07AA30	AMBENONIUM	0,94300	0,000410974
N07BA01	NICOTINE	9,43312	0,004111104
N07BA03	VARENICLINE	0,16501	7,19E-05
N07BB01	DISULFIRAM	41,13000	0,017925112
N07BB03	ACAMPROSATE	779,99922	0,33993614
N07BB04	NALTREXONE	10,63440	0,004634642
N07BC01	BUPRENORPHINE	18,188034	0,007926636
N07BC02	METHADONE	39,71940	0,017310348
N07CA01	BETAHISTINE	110,26920	0,048057082
N07CA03	FLUNARIZINE	2,94810	0,001284829
N07CA04	ACETYLLEUCINE	2073,62000	0,903716774
N07XX02	RILUZOLE	3,12200	0,001360618
N07XX06	TETRABENAZINE	0,58800	0,00025626

Tableau N°26 : Consommation annuelle en kg/an et valeur de la PEC résultante en µg/L pour chaque PA de la classe ATC : N : Système nerveux

Parmi les 151 PA initiaux, nous n'avons pas pu réaliser le calcul de la PEC pour 5 d'entre eux, faute de valeurs de consommation annuelle valable. Ainsi on ne pourra pas poursuivre la classification du risque pour ces derniers.

IV.1.2/ Rapport PEC/PNEC

Une fois en possession de la valeur de la PEC pour chaque PA, on va pouvoir connaître le risque environnemental encouru pour chaque PA en réalisant le rapport PEC/PNEC.

Il est calculé à partir des données de la PNEC (en µg/L) fournie par la classification suédoise.

Nous avons détaillé l'origine des données manquantes pour chaque valeur de PNEC. Soit le PA est présent sur le marché suédois, mais les valeurs de PNEC sont non connues lors de la transmission des données par le Dr Wennmalm en 2010, on exprimera cela dans le tableau ci joint par « données manquantes ». Soit le PA n'est pas commercialisé en Suède et

ils n'avaient ainsi pas connaissance de la valeur de la PNEC correspondante, on exprimera cela dans le tableau ci-joint par « non présent en Suède ».

Dans les deux cas de figure, si des valeurs de PNEC sont manquantes, on parlera de « risque non exclu ».

Par ailleurs certains PA ont été classés par l'EMA comme inoffensifs pour l'environnement, ces PA seront désignés dans la classification du risque : « Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA ».

ATC	DCI	PEC (µg/L)	PNEC (µg/L)	PEC/PNEC	Risque
N	**Système nerveux**				
N02	**Antalgiques**				
N02AA01	MORPHINE	0,033233062	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N02AA03	HYDROMORPHONE	0,000252941	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N02AA05	OXYCODONE	0,006243526	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N02AA08	DIHYDROCODEINE	0,002347131	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
N02AB02	PETHIDINE	1,96117E-06	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N02AB03	FENTANYL	0,000640416	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N02AC54	DEXTROPROPOXYPHENE	30,09093477	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N02AE01	BUPRENORPHINE	7,49778E-06	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N02AX02	TRAMADOL	12,05631821	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N02BA01	ACETYLSALICYLIQUE ACIDE	73,8832589	15	4,925550594	Modéré
N02BE01	PARACETAMOL	1999,491283	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N02BG04	FLOCTAFENINE	0,014022816	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
N02CA01	DIHYDROERGOTAMINE	0,005508781	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N02CA04	METHYSERGIDE	2,16304E-05	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
N02CA52	ERGOTAMINE EN ASSOCIATION SAUF AUX PSYCHOLEPTIQUES	6,20951E-05	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N02CC01	SUMATRIPTAN	0,000517552	26	1,99059E-05	Insignifiant
N02CC02	NARATRIPTAN	0,000188371	100	1,88371E-06	Insignifiant
N02CC03	ZOLMITRIPTAN	0,000614934	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N02CC04	RIZATRIPTAN	8,39251E-05	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N02CC05	ALMOTRIPTAN	0,000782181	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N02CC06	ELETRIPTAN	0,004223301	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N02CC07	FROVATRIPTAN	0,000122011	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
N02CX01	PIZOTIFENE	6,94217E-05	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N03	**Antiépileptiques**				
N03AA02	PHENOBARBITAL	0,060887509	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N03AA03	PRIMIDONE	0,011015249	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
N03AB02	PHENYTOINE	0,017274003	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N03AD01	ETHOSUXIMIDE	0,004658873	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu

ATC	DCI	PEC (µg/L)	PNEC (µg/L)	PEC/PNEC	Risque
N03AE01	CLONAZEPAM	0,002973815	30,3	9,81457E-05	Insignifiant
N03AF01	CARBAMAZEPINE	0,381513326	30,3	0,012591199	Insignifiant
N03AF02	OXCARBAZEPINE	0,206903646	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N03AG01	VALPROIQUE ACIDE	1,289594658	160	0,008059967	Insignifiant
N03AG02	VALPROMIDE	0,2440757	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
N03AG04	VIGABATRIN	0,022697297	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N03AG06	TIAGABINE	2,02654E-05	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
N03AX09	LAMOTRIGINE	0,071028119	39,7	0,001789121	Insignifiant
N03AX11	TOPIRAMATE	0,031238193	93	0,000335895	Insignifiant
N03AX12	GABAPENTINE	0,66226425	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N03AX14	LEVETIRACETAM	0,429522817	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N03AX15	ZONISAMIDE	0,00355591	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N03AX16	PREGABALINE	0,239609632	480	0,000499187	Insignifiant
N03AX17	STIRIPENTOL	0,003896195	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N04	**Anti-parkinsoniens**				
N04AA01	TRIHEXYPHENIDYL	0,002320546	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
N04AA02	BIPERIDENE	0,000384024	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N04BA03	LEVODOPA, INHIBITEUR DE LA DECARBOXYLASE ET INHIBITEUR DE LA COMT	0,038599864	1,5	0,025733243	Insignifiant
N04BB01	AMANTADINE	0,006831416	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
N04BC01	BROMOCRIPTINE	0,000150226	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N04BC02	PERGOLIDE	1,09224E-05	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
N04BC04	ROPINIROLE	0,000793747	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N04BC05	PRAMIPEXOLE	9,54821E-05	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N04BC07	APOMORPHINE	0,000140747	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N04BC08	PIRIBEDIL	0,053285174	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
N04BD01	SELEGILINE	0,000136873	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N04BX01	TOLCAPONE	0,000553486	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N04BX02	ENTACAPONE	0,021499675	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N05	**Psycholeptiques**				
N05AA01	CHLORPROMAZINE	0,004813185	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
N05AA02	LEVOMEPROMAZINE	0,011418325	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N05AB02	FLUPHENAZINE	0,000340699	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N05AB03	PERPHENAZINE	1,87401E-06	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N05AC01	PERICIAZINE	0,001921142	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
N05AC04	PIPOTIAZINE	0,000292443	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
N05AD01	HALOPERIDOL	0,002652862	1,4	0,001894902	Insignifiant

ATC	DCI	PEC (µg/L)	PNEC (µg/L)	PEC/PNEC	Risque
N05AD05	PIPAMPERONE	0,009026621	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
N05AF01	FLUPENTIXOL	0,000924601	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N05AF05	ZUCLOPENTHIXOL	0,002949842	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N05AG02	PIMOZIDE	8,41474E-05	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
N05AG03	PENFLURIDOL	1,04596E-07	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
N05AH01	LOXAPINE	0,010205939	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
N05AH02	CLOZAPINE	8,67027604	310	0,027968632	Insignifiant
N05AH03	OLANZAPINE	0,005074859	1,1	0,004613509	Insignifiant
N05AL01	SULPIRIDE	0,027559784	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
N05AL03	TIAPRIDE	0,063414017	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
N05AL05	AMISULPRIDE	0,07863123	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
N05AN01	LITHIUM	0,145637504	/	/	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA
N05AX08	RISPERIDONE	0,0024164	5	0,00048328	Insignifiant
N05AX12	ARIPIPRAZOLE	0,00206283	0,026	0,079339632	Insignifiant
N05BA01	DIAZEPAM	0,00820679	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N05BA04	OXAZEPAM	0,08101327	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N05BA05	CLORAZEPATE POTASSIQUE	0,016204127	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
N05BA06	LORAZEPAM	0,006360395	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N05BA08	BROMAZEPAM	0,028463509	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
N05BA09	CLOBAZAM	0,005899728	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
N05BA11	PRAZEPAM	0,032344782	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
N05BA12	ALPRAZOLAM	0,00230422	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N05BA16	NORDAZEPAM	0,003336542	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
N05BA18	ETHYLE LOFLAZEPATE	0,000333007	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
N05BA21	CLOTIAZEPAM	0,001724132	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
N05BB01	HYDROXYZINE	0,09903108	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N05BC01	MEPROBAMATE	4,725698886	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
N05BE01	BUSPIRONE	0,002064199	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N05BX03	ETIFOXINE	0,135859537	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
N05CD02	NITRAZEPAM	0,000494825	55	8,99683E-06	Insignifiant
N05CD03	FLUNITRAZEPAM	2,7914E-05	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N05CD04	ESTAZOLAM	0,000214944	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
N05CD06	LORMETAZEPAM	0,001308347	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
N05CD07	TEMAZEPAM	0,000574876	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu

ATC	DCI	PEC (µg/L)	PNEC (µg/L)	PEC/PNEC	Risque
N05CD11	LOPRAZOLAM	0,00038595	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
N05CF01	ZOPICLONE	0,020539124	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N05CF02	ZOLPIDEM	0,038164163	2,2	0,017347347	Insignifiant
N06	**Psychoanaléptiques**				
N06AA02	IMIPRAMINE	0,0015658	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
N06AA04	CLOMIPRAMINE	0,020023849	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N06AA06	TRIMIPRAMINE	0,001824369	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
N06AA09	AMITRIPTYLINE	0,040853087	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N06AA12	DOXEPINE	0,000853415	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
N06AA16	DOSULEPINE	0,009205088	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
N06AA17	AMOXAPINE	0,000952694	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
N06AA21	MAPROTILINE	0,0039229	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N06AB03	FLUOXETINE	0,009567848	0,015	0,637856532	Bas
N06AB04	CITALOPRAM	0,019652059	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N06AB05	PAROXETINE	0,058236602	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N06AB06	SERTRALINE	0,04243937	0,056	0,75784589	Bas
N06AB08	FLUVOXAMINE	0,00533831	0,1	0,053383102	Insignifiant
N06AB10	ESCITALOPRAM	0,022932172	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N06AF05	IPRONIAZIDE	2,54952E-05	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N06AG02	MOCLOBEMIDE	0,015336365	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N06AX01	OXITRIPTAN	0,00206141	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
N06AX03	MIANSERINE	0,024734458	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N06AX11	MIRTAZAPINE	0,013752052	4,9	0,002806541	Insignifiant
N06AX14	TIANEPTINE	0,023379622	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
N06AX16	VENLAFAXINE	0,177807371	4,8	0,037043202	Insignifiant
N06AX17	MILNACIPRAN	0,020492853	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
N06AX21	DULOXETINE	0,029714789	0,4	0,074286973	Insignifiant
N06BA04	METHYLPHENIDATE	0,003226029	6	0,000537671	Insignifiant
N06BA07	MODAFINIL	0,011827175	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N06BC01	CAFEINE	28,81491237	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N06BX03	PIRACETAM	0,983929145	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N06BX17	ADRAFINIL	0,035902522	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
N06DA02	DONEPEZIL	0,003077619	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N06DA03	RIVASTIGMINE	0,002672997	50	5,34599E-05	Insignifiant
N06DA04	GALANTAMINE	0,003250999	0,44	0,007388634	Insignifiant
N06DX01	MEMANTINE	0,006815726	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N06DX02	GINKGO BILOBA	0,366378308	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu

ATC	DCI	PEC (µg/L)	PNEC (µg/L)	PEC/PNEC	Risque
N07	**Autres médicaments en relation avec le système nerveux**				
N07AA01	NEOSTIGMINE	1,25515E-07	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N07AA02	PYRIDOSTIGMINE	0,007807033	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N07AA30	AMBENONIUM	0,000410974	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N07BA01	NICOTINE	0,004111104	70	5,87301E-05	Insignifiant
N07BA03	VARENICLINE	7,19149E-05	0,054	0,001331757	Insignifiant
N07BB01	DISULFIRAM	0,017925112	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N07BB03	ACAMPROSATE	0,33993614	989	0,000343717	Insignifiant
N07BB04	NALTREXONE	0,004634642	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N07BC01	BUPRENORPHINE	0,007926636	13,7	0,000578587	Insignifiant
N07BC02	METHADONE	0,017310348	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N07CA01	BETAHISTINE	0,048057082	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
N07CA03	FLUNARIZINE	0,001284829	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
N07CA04	ACETYLLEUCINE	0,903716774	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
N07XX02	RILUZOLE	0,001360618	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
N07XX06	TETRABENAZINE	0,00025626	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu

Tableau N°27: Classification du risque environnemental de la classe ATC : N : Système nerveux: avec réalisation du rapport PEC/PNEC : si PEC/PNEC≤0,1: risque insignifiant; si 0,1<PEC/PNEC≤1: risque bas ; si 1<PEC/PNEC≤10: risque modéré ; si PEC/PNEC>10: risque élevé

Sur les 151 PA initiaux nous avons obtenu une classification du risque environnemental pour 30 d'entre eux dont 27 sont classés comme ayant un risque insignifiant pour l'environnement.

2 PA ressortent comme ayant un risque bas pour l'environnement. Il s'agit de la sertraline (zoloft®) et de la fluoxétine (prozac®) utilisés notamment dans le traitement des syndromes dépressifs.

1 PA ressort comme ayant un risque modéré pour l'environnement. Il s'agit de l'acide acétylsalicylique (aspegic®, aspirine®, claragine®, migriv®, catalgine®, cephalgan®) utilisé comme antipyrétique, antalgiques, traitement rhumatismal, ou antiagrégant plaquettaire.

1 PA ressort comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA. Il s'agit d'un antipsychotique, le lithium (teralithe®, neurolithium®).

48 PA ne sont pas présents sur le marché suédois.

IV.2/ Classification du danger

Cette classification reprend les données fournies par la classification suédoise de 2011. Parmi les 151 PA de la classe N initialement étudiés, nous avons 72 PA en commun ayant une classification du danger connue.

ATC	DCI	PBT	P	B	T
N	**Système nerveux**				
N02	**Analgésiques**				
N02AA08	DIHYDROCODEINE	4	3	0	1
N02AB03	FENTANYL	7	3	3	1
N02AC54	DEXTROPROPOXYPHENE	8*	3	3	2*
N02AE01	BUPRENORPHINE	3	3	0	0
N02BA01	ACETYLSALICYLIQUE ACIDE	1	0	0	1
N02BE01	PARACETAMOL	5	3	0	2
N02CA01	DIHYDROERGOTAMINE	7	3	3	1
N02CA52	ERGOTAMINE	7	3	3	1
N02CC01	SUMATRIPTAN	4	3	0	1
N02CC02	NARATRIPTAN	3	3	0	0
N02CC03	ZOLMITRIPTAN	4*	3	0	1*
N02CC04	RIZATRIPTAN	4	3	0	1
N02CC06	ELETRIPTAN	8*	3*	3	2*
N02CX01	PIZOTIFENE	6*	3	0	3*
N03	**Antiépileptiques**				
N03AE01	CLONAZEPAM	4	3	0	1
N03AF01	CARBAMAZEPINE	4	3	0	1
N03AF02	OXCARBAZEPINE	4*	3	0	1*
N03AG01	VALPROIQUE ACIDE	4*	3	0	1*
N03AG04	VIGABATRIN	4*	3*	0	1*
N03AX09	LAMOTRIGINE	4	3	0	1
N03AX15	ZONISAMIDE	1	0	0	1
N04	**Anti-parkinsoniens**				
N04BA03	LEVODOPA	2	0	0	2
N04BC01	BROMOCRIPTINE	9	3	3	3
N04BC05	PRAMIPEXOLE	4	3	0	1
N04BD01	SELEGILINE	-	-	0	-
N04BX02	ENTACAPONE	5*	3	0	2*
N05	**Psycholeptiques**				
N05AA01	CHLORPROMAZINE	-	-	-	3
N05AA02	LEVOMEPROMAZINE	6	3	0	3
N05AB02	FLUPHENAZINE	6*	3	0	3*
N05AB03	PERPHENAZINE	-	-	3	-
N05AD01	HALOPERIDOL	8*	3*	3	2
N05AF01	FLUPENTIXOL	-	-	-	3*
N05AF05	ZUCLOPENTHIXOL	-	-	-	3*
N05AH02	CLOZAPINE	9	3	3	3
N05AH03	OLANZAPINE	6	3	0	3
N05AX08	RISPERIDONE	8	3	3	2
N05AX12	ARIPIPRAZOLE	6	3	0	3
N05BA01	DIAZEPAM	6*	3*	0	3*
N05BA04	OXAZEPAM	-	-	0	-
N05BB01	HYDROXYZINE	-	-	0	-
N05BE01	BUSPIRONE	4*	3	0	1*
N05CD02	NITRAZEPAM	4	3	0	1

ATC	DCI	PBT	P	B	T
N05CD03	FLUNITRAZEPAM	4	3	0	1
N05CF01	ZOPICLONE	8*	3	3*	2*
N05CF02	ZOLPIDEM	5	3	0	2
N06	**Psychoanaleptiques**				
N06AA02	IMIPRAMINE	9	3	3	3
N06AA04	CLOMIPRAMINE	6	3	0	3
N06AA06	TRIMIPRAMINE	6	3	0	3
N06AA09	AMITRIPTYLINE	6*	3	0	3*
N06AA21	MAPROTILINE	6	3	0	3
N06AB03	FLUOXETINE	6	3	0	3
N06AB04	CITALOPRAM	9*	3	3	3*
N06AB05	PAROXETINE	6*	3	0	3*
N06AB06	SERTRALINE	6	3	0	3
N06AB08	FLUVOXAMINE	6	3	0	3
N06AB10	ESCITALOPRAM	9*	3	3	3*
N06AG02	MOCLOBEMIDE	4	3	0	1
N06AX03	MIANSERINE	9	3	3	3
N06AX11	MIRTAZAPINE	8*	3	3	2*
N06AX16	VENLAFAXINE	5*	3*	0	2
N06AX21	DULOXETINE	6*	3*	0	3
N06BA04	METHYLPHENIDATE	5	3	0	2
N06DA02	DONEPEZIL	6*	3	0	3*
N06DA03	RIVASTIGMINE	5	3	0	2
N06DA04	GALANTAMINE	6	3	0	3
N06DX01	MEMANTINE	-	-	3	-
N07	**Autres médicaments en relation avec le système nerveux**				
N07AA02	PYRIDOSTIGMINE	6*	3*	0	3
N07BA01	NICOTINE	3	0	0	3
N07BA03	VARENICLINE	6	3	0	3
N07BB03	ACAMPROSATE	3	3	0	0
N07BC01	BUPRENORPHINE	3	3	0	0
N07XX02	RILUZOLE	8*	3	3*	2*

Tableau N°28 : Classification du danger de la classe ATC : N : Système nerveux. L'index PBT correspond à la somme de : P (persistance), B (bioaccumulation), T (toxicité) ; L'astérix (*) pouvant figurer sur l'index PBT indique que l'évaluation est incertaine en raison d'un manque de données

Parmi les 72 PA bénéficiant d'une classification du danger seulement 3 PA ne présentent pas de persistance dans l'environnement. Il s'agit de PA impliqués: dans l'aide au sevrage tabagique: nicotine (nicopatch®, nicorette®, …), dans le traitement antiparkinsonien: levodopa (modopar®, sinemet®, carbidopa®, stalevo®), dans le traitement antiépileptique: zonisamide (zonegran®).

8 PA n'ont pas d'indice de persistance dans la classification du danger.

18 PA sont classés comme ayant un fort pouvoir de bioaccumulation.

Ainsi parmi c'est 18 PA, 6 PA présentent un index PBT au maximum à 9. Il s'agit d'un antiparkinsonien : la bromocriptine (parlodel®, bromokin®); d'un psycholeptique utilisé dans le cadre du traitement de la schizophrénie: la clozapine (leponex®); 4 psychanaléptiques utilisés notamment dans le traitement des syndromes dépressifs:

imipramine (tofranil®), citalopram (seropram®), escitalopram (seroplex®), mianserine (athymil®).

IV.3/ Dose Définie Journalière : DDD (= Defined Daily Dose)

A partir du total annuel en kg/an de chaque PA, et selon les données de la classification ATC/DDD fournies par l'OMS, en tenant compte des unités de mesure pour chaque DDD, on obtient le tableau ci-dessous. Ce tableau nous permettra de réaliser des comparaisons avec les quantités consommées en Suède durant l'année 2011.

On obtient ainsi des valeurs pour 137 PA appartenant à la classe N de la classification ATC.

ATC	DCI	DDD total/an
N	**Système nerveux**	
N02	**Analgésiques**	
N02AA01	MORPHINE	792952,97
N02AA03	HYDROMORPHONE	29019,2
N02AA05	OXYCODONE	191014,13
N02AA08	DIHYDROCODEINE	35904
N02AB02	PETHIDINE	11,25
N02AB03	FENTANYL	1246054,26
N02AC54	DEXTROPROPOXYPHENE	345225218
N02AE01	BUPRENORPHINE	14336,67
N02AX02	TRAMADOL	92212602,1
N02BA01	ACETYLSALICYLIQUE ACIDE	41987019
N02BE01	PARACETAMOL	1854839370
N02BG04	FLOCTAFENINE	32176
N02CA01	DIHYDROERGOTAMINE	3165384,5
N02CA04	METHYSERGIDE	12408
N02CA52	ERGOTAMINE	35620
N02CC01	SUMATRIPTAN	53419
N02CC02	NARATRIPTAN	172890
N02CC03	ZOLMITRIPTAN	564398
N02CC04	RIZATRIPTAN	19257
N02CC05	ALMOTRIPTAN	143580
N02CC06	ELETRIPTAN	242264
N02CC07	FROVATRIPTAN	111984
N02CX01	PIZOTIFENE	111783,33
N03	**Antiépileptiques**	
N03AA02	PHENOBARBITAL	1397092,1
N03AA03	PRIMIDONE	20220
N03AB02	PHENYTOINE	132120
N03AD01	ETHOSUXIMIDE	8552
N03AE01	CLONAZEPAM	852944,5
N03AF01	CARBAMAZEPINE	875400
N03AF02	OXCARBAZEPINE	474750
N03AG01	VALPROIQUE ACIDE	1972689,79

ATC	DCI	DDD total/an
N03AG02	VALPROMIDE	373362
N03AG04	VIGABATRIN	26040
N03AG06	TIAGABINE	1550
N03AX09	LAMOTRIGINE	543257,7
N03AX11	TOPIRAMATE	238924,93
N03AX12	GABAPENTINE	844220
N03AX14	LEVETIRACETAM	657040
N03AX15	ZONISAMIDE	40796
N03AX16	PREGABALINE	1832651,33
N03AX17	STIRIPENTOL	8940
N04	**Anti-parkinsoniens**	
N04AA01	TRIHEXYPHENIDYL	532460
N04AA02	BIPERIDENE	88116
N04BA03	LEVODOPA	1162325,14
N04BB01	AMANTADINE	78375
N04BC01	BROMOCRIPTINE	8617,5
N04BC02	PERGOLIDE	8354
N04BC04	ROPINIROLE	303548,04
N04BC05	PRAMIPEXOLE	87635,2
N04BC07	APOMORPHINE	16147,5
N04BC08	PIRIBEDIL	611326,5
N04BD01	SELEGILINE	62812,5
N04BX01	TOLCAPONE	2822,22
N04BX02	ENTACAPONE	49332
N05	**Psycholeptiques**	
N05AA01	CHLORPROMAZINE	36813,58
N05AA02	LEVOMEPROMAZINE	87345,42
N05AB02	FLUPHENAZINE	781750
N05AB03	PERPHENAZINE	614,29
N05AC01	PERICIAZINE	88163
N05AC04	PIPOTIAZINE	134205
N05AD01	HALOPERIDOL	1205382,08
N05AD05	PIPAMPERONE	103560
N05AF01	FLUPENTIXOL	425085
N05AF05	ZUCLOPENTHIXOL	339898,33
N05AG02	PIMOZIDE	48270
N05AG03	PENFLURIDOL	40
N05AH01	LOXAPINE	234180
N05AH02	CLOZAPINE	66314,5
N05AH03	OLANZAPINE	1164450
N05AL01	SULPIRIDE	79046,5
N05AL03	TIAPRIDE	363766
N05AL05	AMISULPRIDE	451057,5
N05AX08	RISPERIDONE	1251116,55
N05AX12	ARIPIPRAZOLE	315550,67
N05BA01	DIAZEPAM	1883086
N05BA04	OXAZEPAM	3717774

ATC	DCI	DDD total/an
N05BA05	CLORAZEPATE POTASSIQUE	1859056
N05BA06	LORAZEPAM	5837688
N05BA08	BROMAZEPAM	6531084
N05BA09	CLOBAZAM	676860
N05BA11	PRAZEPAM	2473886,67
N05BA12	ALPRAZOLAM	5287140
N05BA16	NORDAZEPAM	510390
N05BA18	ETHYLE LOFLAZAPATE	382050
N05BB01	HYDROXYZINE	3029752
N05BC01	MEPROBAMATE	9036112,5
N05BE01	BUSPIRONE	157880
N05CD02	NITRAZEPAM	227080
N05CD03	FLUNITRAZEPAM	64050
N05CD04	ESTAZOLAM	164400
N05CD06	LORMETAZEPAM	3002062
N05CD07	TEMAZEPAM	65954
N05CD11	LOPRAZOLAM	885580
N05CF01	ZOPICLONE	6283729,5
N05CF02	ZOLPIDEM	8756944
N06	**Psychoanaleptiques**	
N06AA02	IMIPRAMINE	35928
N06AA04	CLOMIPRAMINE	717900,75
N06AA06	TRIMIPRAMINE	27907,33
N06AA09	AMITRIPTYLINE	1249857,33
N06AA12	DOXEPINE	19582
N06AA16	DOSULEPINE	140810
N06AA17	AMOXAPINE	14573,33
N06AA21	MAPROTILINE	90012,75
N06AB03	FLUOXETINE	3326344
N06AB04	CITALOPRAM	2254628
N06AB05	PAROXETINE	6681329
N06AB06	SERTRALINE	1947582
N06AB08	FLUVOXAMINE	122490
N06AF05	IPRONIAZIDE	5261893
N06AG02	MOCLOBEMIDE	117300
N06AX03	MIANSERINE	945906
N06AX11	MIRTAZAPINE	1051824
N06AX14	TIANEPTINE	1430550
N06AX16	VENLAFAXINE	4079872,5
N06AX21	DULOXETINE	1136366
N06BA04	METHYLPHENIDATE	246742,4
N06BA07	MODAFINIL	16529878
N06BX03	PIRACETAM	940696,25
N06DA02	DONEPEZIL	941565,33
N06DA03	RIVASTIGMINE	659469,03
N06DA04	GALANTAMINE	466223
N06DX01	MEMANTINE	781950

ATC	DCI	DDD total/an
N06DX02	GINKGO BILOBA	7005600
N07	**Autres médicaments en relation avec le système nerveux**	
N07AA01	NEOSTIGMINE	144
N07AA02	PYRIDOSTIGMINE	99520
N07AA30	AMBENONIUM	15716,67
N07BA01	NICOTINE	645018,59
N07BA03	VARENICLINE	82506
N07BB01	DISULFIRAM	205650
N07BB03	ACAMPROSATE	389999,61
N07BB04	NALTREXONE	212688
N07BC01	BUPRENORPHINE	2273504,28
N07BC02	METHADONE	1588775,84
N07CA01	BETAHISTINE	4594550
N07CA03	FLUNARIZINE	294810
N07XX02	RILUZOLE	31220
N07XX06	TETRABENAZINE	5880

Tableau N°29 : Dose Définie Journalière du 1/10/2008 au 30/09/2009 pour la population de Lorraine/Champagne/Ardennes (hors Moselle) de la classe ATC : N : Système nerveux.

V/ Classe ATC : R : Système respiratoire

Nous avons vu précédemment que cette classe est une source potentielle d'impact environnementale de par sa forte consommation. Ainsi nous allons voir quelle place effective prennent les PA du système respiratoire dans chacune des classifications, ainsi que les quantités consommées sur un an en DDD.

V.1/ Classification du risque

V.1.1/ Calculs de la consommation pour chaque PA et de la PEC

La consommation pour chaque PA est issue de la compilation des 303 codes CIP fournis par les données de la CPAM Lorraine/Champagne/Ardennes, afin d'aboutir aux 61 PA de la classification ATC.

Les valeurs de consommation ont été calculées pour chaque CIP selon la posologie du PA, multiplié par le nombre d'unité par boîte, le tout multiplié par le nombre de boîtes remboursées par la CPAM sur l'année étudiée.

Les totaux de chaque CIP ont été additionnés entre eux, en tenant compte de l'unité de mesure, aboutissant au total annuel en kg/an pour chaque PA de la classification ATC.

Certaines valeurs n'ont pas pu être calculées du fait d'un problème d'unité de mesure exprimée notamment en Unité Internationale.

Une fois le total annuel de chaque PA calculé, il suffit de l'inclure dans l'équation du PEC afin d'en connaître sa valeur pour chaque PA de la classe.

ATC	DCI	Total PA (kg/an)	PEC (µg/L)
R	**Système respiratoire**		
R01	**Médicaments pour le nez**		
R01AA05	OXYMETAZOLINE	0,3413	0,000148747
R01AA08	NAPHAZOLINE	0,9343	0,000407182
R01AB05	EPHEDRINE	0,0788	3,43E-05
R01AB08	TUAMINOHEPTANE	/	/
R01AC01	CROMOGLICIQUE ACIDE	2,0808	0,000906846
R01AC03	AZELASTINE	0,1312	5,72E-05
R01AC05	SPAGLUMIQUE ACIDE	/	/
R01AD01	BECLOMETASONE	0,1473	6,42E-05
R01AD04	FLUNISOLIDE	0,0543	2,37E-05
R01AD05	BUDESONIDE	4,8866	0,002129683
R01AD07	TIXOCORTOL	31,7795	0,013850015
R01AD08	FLUTICASONE	5,7018	0,002484946
R01AD09	MOMETASONE	0,7357	0,000320615
R01AD11	TRIAMCINOLONE	0,5145	0,000224223
R01AD52	PREDNISOLONE EN ASSOCIATION	1,6560	0,000721705
R01AX03	IPRATROPIUM BROMURE	0,6768	0,000294988
R01AX06	MUPIROCINE	/	/
R01BA02	PSEUDOEPHEDRINE	990,0261	0,431469215
R02	**Médicaments pour la gorge**		
R02AB03	FUSAFUNGINE	/	/
R03	**Médicaments pour les maladies obstructives des voies respiratoires**		
R03AC02	SALBUTAMOL	9,9726	0,004346241
R03AC03	TERBUTALINE	6,4759	0,003665717
R03AC08	PIRBUTEROL	0,0600	2,61E-05
R03AC12	SALMETEROL	0,0519	2,26E-05
R03AC13	FORMOTEROL	0,0603	2,63E-05
R03AK03	FENOTEROL	0,3002	0,000130854
R03BA01	BECLOMETASONE	3,6966	0,001611028
R03BB04	TIOTROPIUM BROMURE	0,0641	2,79E-05
R03BC01	CROMOGLICIQUE ACIDE	0,9965	0,000434282
R03CC02	SALBUTAMOL	0,0052	2,28E-06
R03CC12	BAMBUTEROL	7,4664	0,003253977
R03DA04	THEOPHYLLINE	452,6125	0,197255769
R03DA08	BAMIFYLLINE	/	/
R03DC03	MONTELUKAST	33,3600	0,014538839
R03DX03	FENSPIRIDE	/	/
R03DX05	OMALIZUMAB	0,5122	0,000223247

ATC	DCI	Total PA (kg/an)	PEC (µg/L)
R05	**Médicaments contre la toux et le rhume**		
R05CB01	ACETYLCYSTEINE	92,8814	0,0404792
R05CB06	AMBROXOL	0,0004	1,57E-07
R05CB13	DORNASE ALFA (DESOXYRIBONUCLEASE)	0,0688	3,00E-05
R05DA01	ETHYLMORPHINE	10,7508	0,004685384
R05DA04	CODEINE	45,7570	0,019941657
R05DA08	PHOLCODINE	4120555,6980	1795,804102
R05DA09	DEXTROMETHORPHANE	645,6208	0,281371896
R05DB03	CLOBUTINOL	0,0106	4,62E-06
R05DB09	OXELADINE	6,4605	0,002815589
R06	**Antihistaminiques (usage systémique)**		
R06AB01	BROMPHENIRAMINE	0,1110	4,84E-05
R06AB52	DEXCHLORPHENIRAMINE EN ASSOCIATION	1227,3000	0,534876977
R06AD01	ALIMEMAZINE	39,8531	0,017368619
R06AD02	PROMETHAZINE	0,4755	0,000207231
R06AD07	MEQUITAZINE	7,0119	0,003055888
R06AD08	OXOMEMAZINE	17,6191	0,007678698
R06AE05	MECLOZINE	2,7116	0,00118177
R06AE06	OXATOMIDE	7,7233	0,00336596
R06AE07	CETIRIZINE	18,5592	0,008088396
R06AE09	LEVOCETIRIZINE	20,3859	0,008884497
R06AX13	LORATADINE	27,2206	0,011863182
R06AX17	KETOTIFENE	0,9122	0,000397556
R06AX22	EBASTINE	27,4444	0,01196073
R06AX25	MIZOLASTINE	6,9454	0,003026938
R06AX26	FEXOFENADINE	95,5539	0,041643918
R06AX27	DESLORATADINE	42,5224	0,018531931
R07	**Autres produits en relation avec le système respiratoire**		
R07AB07	ALMITRINE	7,4730	0,003256853

Tableau N°30 : Consommation annuelle en kg/an et valeur de la PEC résultante en µg/L pour chaque PA de la classe ATC : R : Système respiratoire

Parmi les 61 PA initiaux, nous n'avons pas pu réaliser le calcul de la PEC pour 6 d'entre eux, faute de valeurs de consommation annuelle valable. Ainsi on ne pourra pas poursuivre la classification du risque pour ces derniers.

V.1.2/ Rapport PEC/PNEC

Une fois en possession de la valeur de la PEC pour chaque PA, on va pouvoir connaître le risque environnemental encouru pour chaque PA en réalisant le rapport PEC/PNEC.

Il est calculé à partir des données de la PNEC (en µg/L) fournie par la classification suédoise.

Nous avons détaillé l'origine des données manquantes pour chaque valeur de PNEC. Soit le PA est présent sur le marché suédois, mais les valeurs de PNEC sont non connues lors de la transmission des données par le Dr Wennmalm en 2010, on exprimera cela dans le tableau ci-joint par « données manquantes ». Soit le PA n'est pas commercialisé en Suède et ils n'avaient ainsi pas connaissance de la valeur de la PNEC correspondante, on exprimera cela dans le tableau ci-joint par « non présent en Suède ».

Dans les deux cas de figure, si des valeurs de PNEC sont manquantes, on parlera de « risque non exclu ».

Par ailleurs certains PA ont été classés par l'EMA comme inoffensifs pour l'environnement, ces PA seront désignés dans la classification du risque : « Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA ».

ATC	DCI	PEC (µg/L)	PNEC (µg/L)	PEC/PNEC	Risque
R	**Système respiratoire**				
R01	**Médicaments pour le nez**				
R01AA05	OXYMETAZOLINE	0,000148747	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
R01AA08	NAPHAZOLINE	0,000407182	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
R01AB05	EPHEDRINE	3,43423E-05	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
R01AC01	CROMOGLICIQUE ACIDE	0,000906846	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
R01AC03	AZELASTINE	5,71862E-05	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
R01AD01	BECLOMETASONE	6,42201E-05	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
R01AD04	FLUNISOLIDE	2,36888E-05	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
R01AD05	BUDESONIDE	0,002129683	8,6	0,000247638	Insignifiant
R01AD07	TIXOCORTOL	0,013850015	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
R01AD08	FLUTICASONE	0,002484946	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
R01AD09	MOMETASONE	0,000320615	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
R01AD11	TRIAMCINOLONE	0,000224223	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
R01AD52	PREDNISOLONE EN ASSOCIATION	0,000721705	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
R01AX03	IPRATROPIUM BROMURE	0,000294988	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
R01BA02	PSEUDOEPHEDRINE	0,431469215	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
R03	**Médicaments pour les maladies obstructives des voies respiratoires**				
R03AC02	SALBUTAMOL	0,004346241	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
R03AC03	TERBUTALINE	0,003665717	240	1,5273E-05	Insignifiant
R03AC08	PIRBUTEROL	2,6149E-05	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
R03AC12	SALMETEROL	2,26149E-05	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu

ATC	DCI	PEC (µg/L)	PNEC (µg/L)	PEC/PNEC	Risque
R03AC13	FORMOTEROL	2,62768E-05	94	2,7954E-07	Insignifiant
R03AK03	FENOTEROL	0,000130854	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
R03BA01	BECLOMETASONE	0,001611028	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
R03BB04	TIOTROPIUM BROMURE	2,79333E-05	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
R03BC01	CROMOGLICIQUE ACIDE	0,000434282	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
R03CC02	SALBUTAMOL	2,2828E-06	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
R03CC12	BAMBUTEROL	0,003253977	71	4,58307E-05	Insignifiant
R03DA04	THEOPHYLLINE	0,197255769	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
R03DC03	MONTELUKAST	0,014538839	1,07	0,0135877	Insignifiant
R03DX05	OMALIZUMAB	0,000223247	/	/	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA
R05	**Médicaments contre la toux et le rhume**				
R05CB01	ACETYLCYSTEINE	0,0404792	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
R05CB06	AMBROXOL	1,56894E-07	9,5	1,65151E-08	Insignifiant
R05CB13	DORNASE ALFA (DESOXYRIBONUCLEASE)	3,00059E-05	/	/	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA
R05DA01	ETHYLMORPHINE	0,004685384	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
R05DA04	CODEINE	0,019941657	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
R05DA08	PHOLCODINE	1795,804102	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
R05DA09	DEXTROMETHORPHANE	0,281371896	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
R05DB03	CLOBUTINOL	4,61965E-06	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
R05DB09	OXELADINE	0,002815589	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
R06	**Antihistaminiques (usage systémique)**				
R06AB01	BROMPHENIRAMINE	4,83974E-05	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
R06AB52	DEXCHLORPHENIRAMINE EN ASSOCIATION	0,534876977	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
R06AD01	ALIMEMAZINE	0,017368619	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
R06AD02	PROMETHAZINE	0,000207231	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
R06AD07	MEQUITAZINE	0,003055888	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
R06AD08	OXOMEMAZINE	0,007678698	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
R06AE05	MECLOZINE	0,00118177	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
R06AE06	OXATOMIDE	0,00336596	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
R06AE07	CETIRIZINE	0,008088396	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
R06AE09	LEVOCETIRIZINE	0,008884497	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
R06AX13	LORATADINE	0,011863182	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
R06AX17	KETOTIFENE	0,000397556	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
R06AX22	EBASTINE	0,01196073	2	0,005980365	Insignifiant
R06AX25	MIZOLASTINE	0,003026938	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu
R06AX26	FEXOFENADINE	0,041643918	200	0,00020822	Insignifiant

ATC	DCI	PEC (µg/L)	PNEC (µg/L)	PEC/PNEC	Risque
R06AX27	DESLORATADINE	0,018531931	Données manquantes	/	Le risque ne peut pas être exclu
R07	**Autres produits en relation avec le système respiratoire**				
R07AB07	ALMITRINE	0,003256853	Non présent en Suède	/	Le risque ne peut pas être exclu

Tableau N°31 : Classification du risque environnemental de la classe ATC : R : Système respiratoire: avec réalisation du rapport PEC/PNEC : si PEC/PNEC≤0,1: risque insignifiant; si 0,1<PEC/PNEC≤1: risque bas ; si 1<PEC/PNEC≤10: risque modéré ; si PEC/PNEC>10: risque élevé

Sur les 61 PA initiaux nous avons obtenu une classification du risque environnemental pour 8 d'entre eux. Ces 8 PA sont tous classés comme ayant un risque insignifiant pour l'environnement. Ainsi nous n'avons pas dans cette classification de PA ayant un risque avéré pour l'environnement.

2 PA ressortent comme inoffensifs pour l'environnement selon l'EMA. Il s'agit d'un fluidifiant bronchique: la dornase alfa (pulmozyme®), et d'un antiasthmatique: l'omalizumab (xolair®).

19 PA ne sont pas présents sur le marché suédois.

V.2/ Classification du danger

Cette classification reprend les données fournies par la classification suédoise de 2011. Parmi les 61 PA de la classe R initialement étudiés, nous avons 30 PA en commun ayant une classification du danger connue.

ATC	DCI	PBT	P	B	T
R	**Système respiratoire**				
R01	**Médicaments pour le nez**				
R01AA05	OXYMETAZOLINE	5*	3	0	2*
R01AB05	EPHEDRINE	0*	0	0	0*
R01AC01	CROMOGLICIQUE ACIDE	3	3	0	0
R01AD01	BECLOMETASONE	9*	3	3	3*
R01AD05	BUDESONIDE	8	3	3	2
R01AD08	FLUTICASONE	6*	3	0	3*
R01AD09	MOMETASONE	9*	3*	3	3*
R01AD11	TRIAMCINOLONE	4*	3	0	1*
R01AX03	IPRATROPIUM BROMURE	5*	3	0	2*
R01AX06	MUPIROCINE	3*	3*	0	0*
R01BA02	PSEUDOEPHEDRINE	0	0	0	0
R03	**Médicaments pour les maladies obstructives des voies respiratoires**				
R03AC03	TERBUTALINE	3	3	0	0
R03AC12	SALMETEROL	5	3	0	2
R03AC13	FORMOTEROL	4	3	0	1
R03BA01	BECLOMETASONE	9*	3	3	3*
R03BB04	TIOTROPIUM BROMURE	4*	3	0	1*
R03BC01	CROMOGLICIQUE ACIDE	3	3	0	0
R03CC02	SALBUTAMOL	4*	3	0	1*
R03CC12	BAMBUTEROL	4	3	0	1
R03DA04	THEOPHYLLINE	1*	0	0	1*

ATC	DCI	PBT	P	B	T
R03DC03	MONTELUKAST	3*	0	0	3*
R05	**Médicaments contre la toux et le rhume**				
R05CB06	AMBROXOL	5	3	0	2
R05DA04	CODEINE	4	3	0	1
R06	**Antihistaminiques (usage systémique)**				
R06AD01	ALIMEMAZINE	-	-	-	3*
R06AE07	CETIRIZINE	-	-	0	-
R06AX13	LORATADINE	6	3	0	3
R06AX17	KETOTIFENE	9*	3	3*	3
R06AX22	EBASTINE	8	3	3	2
R06AX26	FEXOFENADINE	6*	3	3*	0
R06AX27	DESLORATADINE	5*	3	0	2*

Tableau N°32 : classification du danger de la classe ATC : R : Système respiratoire. L'index PBT correspond à la somme de : P (persistance), B (bioaccumulation), T (toxicité) ; L'astérix (*) pouvant figurer sur l'index PBT indique que l'évaluation est incertaine en raison d'un manque de données

Parmi les 30 PA bénéficiant d'une classification du danger seulement 4 PA ne présentent pas de persistance dans l'environnement. Il s'agit de PA utilisés comme: vasoconstricteur nasal: l'éphédrine (rhinamide®), la pseudoéphédrine (sudafed®, rhinadvil®, rhinureflex®), antiasthmatique: la théophylline (euphylline®, theostat®, …) et le montelukast (singulair®), et bronchodilatateur: la théophylline (euphylline®, theostat®, …).

2 PA n'ont pas d'indice de persistance dans la classification du danger.

7 PA sont classés comme ayant un fort pouvoir de bioaccumulation.

Ainsi parmi ces 7 PA, 4 PA présentent un index PBT au maximum, à 9. Il s'agit de corticoïdes par voie nasale: le béclométasone (beconase®, beclo rhino®, rhinomaxil®), le mométasone (nasonex®); de corticoïdes en inhalation: le béclométasone (becotide®, beclojet®, qvar®, miflasone®, …) et d'un antihistaminique: le kétotifène (zaditen®).

V.3/ Dose Définie Journalière : DDD (= Defined Daily Dose)

A partir du total annuel en kg/an de chaque PA, et selon les données de la classification ATC/DDD fournies par l'OMS, en tenant compte des unités de mesure pour chaque DDD, on obtient le tableau ci-dessous qui nous permettra de réaliser des comparaisons avec les quantités consommées en Suède durant l'année 2011.

On obtient ainsi des données pour 54 PA appartenant à la classe R de la classification ATC.

ATC	DCI	DDD total/an
R	**Système respiratoire**	
R01	**Médicaments pour le nez**	
R01AA05	OXYMETAZOLINE	853267,5
R01AA8	NAPHAZOLINE	2335743,75
R01AB05	EPHEDRINE	9850
R01AC01	CROMOGLICIQUE ACIDE	52020
R01AC03	AZELASTINE	234315
R01AD01	BECLOMETASONE	368390
R01AD04	FLUNISOLIDE	362366,67

ATC	DCI	DDD total/an
R01AD05	BUDESONIDE	5155713,6
R01AD07	TIXOCORTOL	3972437,5
R01AD08	FLUTICASONE	26992850
R01AD09	MOMETASONE	3678330
R01AD11	TRIAMCINOLONE	2338590
R01AD52	PREDISOLONE	165598,56
R01AX03	IPRATROPIUM BROMURE	5019491,5
R01BA02	PSEUDOEPHEDRINE	4125108,75
R03	**Médicaments pour les maladies obstructives des voies respiratoires**	
R03AC03	TERBUTALINE	1114067,5
R03AC08	PIRBUTEROL	50000
R03AC12	SALMETEROL	518910
R03AC13	FORMOTEROL	5710460
R03AK03	FENOTEROL	500416,67
R03BA01	BECLOMETASONE	3270970,83
R03BB04	TIOTROPIUM BROMURE	3560790
R03BC01	CROMOGLICIQUE ACIDE	12456
R03CC02	SALBUTAMOL	37000499
R03CC12	BAMBUTEROL	373320
R03DA04	THEOPHYLLINE	1131531,25
R03DC03	MONTELUKAST	3336004
R03DX05	OMALIZUMAB	32015,63
R05	**Médicaments contre la toux et le rhume**	
R05CB01	ACETYLCYSTENE	60222,55
R05CB06	AMBROXOL	3
R05CB13	DORNASE ALPHA	27540
R05DA01	ETHYLMORPHINE	215016,6
R05DA04	CODEINE	2042932400
R05DA08	PHOLCODINE	1916365,88
R05DA09	DEXTROMETHORPHANE	7173565
R05DB03	CLOBUTINOL	88,33
R05DB09	OXELADINE	80756,25
R06	**Antihistaminiques (usage systémique)**	
R06AB01	BROMPHENIRAMINE	4627,08
R06AB52	DEXCHLORPHENIRAMINE	204550
R06AD01	ALIMEMAZINE	1328436,67
R06AD02	PROMETHAZINE	19020
R06AD07	MEQUITAZINE	701187,75
R06AD08	OXOMEMAZINE	587304,3
R06AE05	MECLOZINE	54232,5
R06AE06	OXATOMIDE	128722,5
R06AE07	CETIRIZINE	1855920
R06AE09	LEVOCETIRIZINE	4077178
R06AX13	LORATADINE	2722062
R06AX17	KETOTIFENE	456105
R06AX22	EBASTINE	2744445
R06AX25	MIZOLASTINE	694545

ATC	DCI	DDD total/an
R06AX26	FEXOFENADINE	796282,5
R06AX27	DESLORATADINE	8504475
R07	**Autres produits en relation avec le système respiratoire**	
R07AB07	ALMITRINE	74730

Tableau N°33 : Dose Définie Journalière du 1/10/2008 au 30/09/2009 pour la population de Lorraine/Champagne/Ardennes (hors Moselle) de la classe ATC : R : Système respiratoire.

VI/ Classification française en comparaison à la classification suédoise

Nous allons présenter dans ce dernier tableau la compilation des deux modes de classification, ainsi que les quantités consommées sur une année exprimées en DDD, dans le but de les comparer avec les données de la classification suédoise de 2011.

ATC	DCI	PBT	P	B	T	DDD France 2009	DDD Suède 2011	Risque France 2009	Risque Suède 2011
G	**Système génito-urinaire et hormones sexuelles**								
G01	**Anti-infectieux et antiseptiques à usage gynécologique**								
G01AF01	METRONIDAZOLE	4	3	0	1	59 200	586604	Insignifiant	Insignifiant
G01AF05	ECONAZOLE	-	-	-	-	113 670	130 992	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
G02	**Autres préparations à usage gynécologique**								
G02AB01	METHYLERGOMETRINE	7	3	3	1	56 699,5	15 109	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
G02CB01	BROMOCRIPTINE	9	3	3	3	240 730	148 534	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
G02CB03	CABERGOLINE	-	-	-	-	25 152	21 092	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
G02CB04	QUINAGOLIDE	-	-	-	-	47 712	56 481	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
G03	**Hormones sexuelles et modulateurs du système génital**								
G03AC01	NORETHISTERONE	9	3	3	3	442 538,5	4449352	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
G03AC08	ETONOGESTREL	8*	3	3	2*	5 648 000	6175696	Insignifiant	Insignifiant
G03BA03	TESTOSTERONE	3	0	0	3	181 068,89	899 594	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
G03CA01	ETHINYLESTRADIOL	9	3	3	3	30 538 900,2	23855308	Le risque ne peut pas être exclu	Elevé
G03CA03	ESTRADIOL	9	3	3	3	43 690 823,53	9318412	Elevé	Elevé
G03CA04	ESTRIOL	6*	3*	0	3*	3 477 675	1 845 840	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
G03DA02	MEDROXYPROGESTERONE	-	-	-	-	194 940	2796523	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
G03DA04	PROGESTERONE	-	-	-	-	1 279 683,78	1 232 277	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
G03DB01	DYDROGESTERONE	8	3	3	2	1 379 599	12 960	Insignifiant	Insignifiant
G03DC02	NORETHISTERONE	9	3	3	3	53 536	4449352	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
G03DC03	LYNESTRENOL	-	-	-	-	25 830	1261888	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
G03GA01	GONADOTROPHINE CHORIONIQUE	-	-	-	-	65444	/	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA

ATC	DCI	PBT	P	B	T	DDD France 2009	DDD Suède 2011	Risque France 2009	Risque Suède 2011
G03GA02	GONADOTROPHINE MENOPAUSIQUE HUMAINE	-	-	-	-	46 187,5	/	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA
G03GA04	UROFOLLITROPHINE	-	-	-	-	7368	/	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA
G03GA05	FOLLITROPHINE ALFA	-	-	-	-	44419	/	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA
G03GA06	FOLLITROPHINE BETA	-	-	-	-	42320	/	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA
G03GA08	CHORIOGONADOTROPHINE ALFA	-	-	-	-	4367	/	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA
G03GB02	CLOMIFENE	-	-	-	-	278 861,11	198 766	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
G03HA01	CYPROTERONE	9*	3	3	3*	314 140	689141	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
G03XC01	RALOXIFENE	8	3	3	2	1 119 076	232 145	Le risque ne peut pas être exclu	Modéré
G04	**Urologie**								
G04BD04	OXYBUTYNINE	-	-	-	-	1 016 740	146 825	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
G04BE01	ALPROSTADIL	-	-	-	-	32 776,5	156 062	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
G04CA01	ALFUZOSINE	4*	3*	0	1	3 270 270	4 985 895	Insignifiant	Insignifiant
G04CA03	TERAZOSINE	6*	3*	0	3*	1 162 271	556 219	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
G04CB01	FINASTERIDE	7	3	3	1	902 776	2 722 475	Insignifiant	Insignifiant
G04CB02	DUTASTERIDE	8*	3	3	2*	1 022 730	1 043 850	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
J	**Anti-infectieux (usage systémique)**								
J01	**Antibactériens (usage systémique)**								
J01CA01	AMPICILLINE	3*	3	0	0*	480	12 800	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
J01CA04	AMOXICILLINE	6	3	0	3	6 824 895	1075471	Elevé	Modéré
J01CE02	PHENOXYMETHYLPENICILLINE	-	-	0	-	137 154	3178227	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
J01CE08	BENZATHINE BENZYLPENICILLINE	4	3	0	1	1 998,5		Le risque ne peut pas être exclu	/
J01CF02	CLOXACILLINE	6*	3	0	3*	173 036	107 751	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
J01CR02	AMOXICILLINE ET INHIBITEUR D'ENZYME	6	3	0	3	4 459 131,97	249 551	Elevé	Modéré
J01CR05	PIPERACILLINE ET INHIBITEUR D'ENZYME	5	3	0	2	709,29	26 250	Insignifiant	Insignifiant
J01DB05	CEFADROXIL	-	-	-	-	32 796,56	123 295	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
J01DC02	CEFUROXIME	3	3	0	0	443 233,5	54 044	Insignifiant	Insignifiant
J01DD02	CEFTAZIDIME	6	3	0	3	4 836,44	8 624	Bas	Bas

ATC	DCI	PBT	P	B	T	DDD France 2009	DDD Suède 2011	Risque France 2009	Risque Suède 2011
J01DD04	CEFTRIAXONE	3	3	0	0	69 095,5	10 616	Insignifiant	Insignifiant
J01DE01	CEFEPIME	3	3	0	0	288,75	/	Insignifiant	Insignifiant
J01DF01	AZTREONAM	6*	3*	0	3	186	222	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
J01DH02	MEROPENEME	3*	3	0	0*	10	25 358	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
J01DH51	IMIPENEME	1*	0	0	1*	779,75	9 930	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
J01DH51	INHIBITEUR D'ENZYME CILASTATIN	3*	3	0	0*	779,75	9 930	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
J01EC01	SULFAMETHOXAZOLE	6	3	0	3	172 366	238 288	Insignifiant	Insignifiant
J01EE01	TRIMETHOPRIME	4	3	0	1	172 366	463710	Insignifiant	Insignifiant
J01FA01	ERYTHROMYCINE	6	3	0	3	54383	270 428	Insignifiant	Insignifiant
J01FA09	CLARITHROMYCINE	6	3	0	3	1 016 833,3	70638	Le risque ne peut pas être exclu	Insignifiant
J01FA10	AZITHROMYCINE	6	3	0	3	312 272	50 112	Modéré	Bas
J01FA15	TELITHROMYCINE	9	3	3	3	107 435	45	Insignifiant	Insignifiant
J01FF01	CLINDAMYCINE	6*	3	0	3*	25 121	948382	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
J01GB03	GENTAMICINE	6*	3*	0	3	11 741,63	10444	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu /
J01MA01	OFLOXACINE	9*	3	3*	3	312 351	4645	toxicité aigue: Modéré	Insignifiant
J01MA01	OFLOXACINE	9*	3	3*	3	312 351	4645	toxicité chronique: Bas	Insignifiant
J01MA02	CIPROFLOXACINE	5	3	0	2	300 519,4	567 890	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
J01MA06	NORFLOXACINE	5*	3*	0	2	374 155	42 516	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
J01MA12	LEVOFLOXACINE	8*	3	3*	2	185 510	19 941	Insignifiant	Insignifiant
J01MA14	MOXIFLOXACINE	4	3	0	1	82 595	9 266	Insignifiant	Insignifiant
J01XC01	FUSIDIQUE ACIDE	5	3	0	2	90 243,67	384024	Insignifiant	Insignifiant
J01XD01	METRONIDAZOLE	4	3	0	1	191134,55	586604	Insignifiant	Insignifiant
J01XE01	NITROFURANTOINE	5	3	0	2	274 783,5	233 745	Insignifiant	Insignifiant
J02	**Antimycotiques (usage systémique)**								
J02AA01	AMPHOTERICINE B	-	-	-	-	2 912 285,71	20 915	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
J02AB02	KETOCONAZOLE	9	3	3	3	25 670	2405440	Insignifiant	Modéré
J02AC01	FLUCONAZOLE	4*	3*	0	1	110 697	149 770	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
J02AC02	ITRACONAZOLE	6	3	3	0	21 585	/	Insignifiant	/
J04	**Médicaments contre les mycobactéries**								
J04AB01	RIFAMPICINE	-	-	-	1	137718	/	/	/

ATC	DCI	PBT	P	B	T	DDD France 2009	DDD Suède 2011	Risque France 2009	Risque Suède 2011
J04AC01	ISONIAZIDE	4	3	0	1	5389406,67	131827	Insignifiant	Insignifiant
J05	**Antiviraux (usage systémique)**								
J05AB01	ACICLOVIR	4*	3*	0	1	40 446,75	125031	Insignifiant	Insignifiant
J05AB04	RIBAVIRINE	4	3	0	1	11 307,8	57 117	Insignifiant	Insignifiant
J05AB09	FAMCICLOVIR	4*	3	0	1*	840	3 827	Le risque ne peut pas être exclu	Insignifiant
J05AB11	VALACICLOVIR	4*	3	0	1*	268 735,33	199 534	Le risque ne peut pas être exclu	Insignifiant
J05AB14	VALGANCICLOVIR	3	3	0	0	10 200	15 716	Insignifiant	Insignifiant
J05AE01	SAQUINAVIR	7	3	3	1	12 366,67	580	Insignifiant	Insignifiant
J05AE02	INDINAVIR	5	3	0	2	735	300	Insignifiant	Insignifiant
J05AE05	AMPRENAVIR	4*	3	0	1*	40	/	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
J05AE07	FOSAMPRENAVIR	6	3	3	0	12 242,68	690	Insignifiant	Insignifiant
J05AE08	ATAZANAVIR	5	3	0	2	48 010	219 910	Insignifiant	Insignifiant
J05AE09	TIPRANAVIR	5	3	0	2	1 350	/	Insignifiant	/
J05AF01	ZIDOVUDINE	4*	3	0	1*	47830	27367	Le risque ne peut pas être exclu	Insignifiant
J05AF02	DIDANOSINE	3*	3	0	0*	9 828,75	5 449	Insignifiant	Insignifiant
J05AF04	STAVUDINE	0	0	0	0	2 555	364	Insignifiant	Insignifiant
J05AF05	LAMIVUDINE	4	3	0	1	27 228,67	365783	Insignifiant	Insignifiant
J05AF06	ABACAVIR	4	3	0	1	10 050	317188	Insignifiant	Insignifiant
J05AG01	NEVIRAPINE	4	3	0	1	47 070	60 054	Insignifiant	Insignifiant
J05AG03	EFAVIRENZ	9	3	3	3	45630	243190	Insignifiant	Insignifiant
J05AH01	ZANAMIVIR	3*	3	0	0*	5	350	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
J05AH02	OSELTAMIVIR	4	3	0	1	22 769,4	31 439	Insignifiant	Insignifiant
J05AR02	LAMIVUDINE	4	3	0	1	67 350	365783	Insignifiant	Insignifiant
J05AR04	ABACAVIR	4	3	0	1	30 600	317188	Insignifiant	Insignifiant
J05AX07	ENFUVIRTIDE	-	-	-	-	900	/	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA
L	**Agents antinéoplasiques et immunomodulants**								
L01	**Agents antinéoplasiques**								
L01AA01	CYCLOPHOSPHAMIDE	5	3	0	2		/	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
L01AA02	CHLORAMBUCIL	2*	0	0	2*		/	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
L01AA03	MELPHALAN	2*	0	0	2*		/	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
L01BB02	MERCAPTOPURINE	4*	3	0	1*		/	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
L01BB04	CLADRIBINE	5*	3*	0	2		/	Le risque ne peut pas être exclu	Insignifiant
L01BC06	CAPECITABINE	6	3	0	3		/	Le risque ne peut pas être exclu	Insignifiant
L01CB01	ETOPOSIDE	3*	3*	0	0*		/	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
L01DC03	MITOMYCINE	6	3	0	3		/	Le risque ne peut pas être exclu	/

ATC	DCI	PBT	P	B	T	DDD France 2009	DDD Suède 2011	Risque France 2009	Risque Suède 2011
L01XD03	METHYLE AMINOLEVULINATE	6*	3	0	3*		/	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
L01XE01	IMATINIB	5	3	0	2		/	Le risque ne peut pas être exclu	Insignifiant
L01XE03	ERLOTINIB	6*	3	0	3*		/	Le risque ne peut pas être exclu	Insignifiant
L01XE04	SUNITINIB	6*	3*	0	3		/	Le risque ne peut pas être exclu	Insignifiant
L01XE06	DASATINIB	9*	3	3	3*		/	Le risque ne peut pas être exclu	Insignifiant
L01XX05	HYDROXYCARBAMIDE	3	3	0	0		/	Le risque ne peut pas être exclu	Insignifiant
L01XX17	TOPOTECAN	1*	0	0	1*		/	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
L02	**Thérapie endocrine**								
L02AB01	MEGESTROL	9	3	3	3	5 760	90	Le risque ne peut pas être exclu	/
L02AB02	MEDROXYPROGESTERONE	-	-	-	-	2 913,25	2796523	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
L02AE01	BUSERELINE	-	-	-	-	1 036,36	/	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA
L02AE02	LEUPRORELINE	-	-	-	-	436 217,18	629271	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA
L02AE03	GOSERELINE	-	-	-	-	308 818,6	/	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA
L02AE04	TRIPTORELINE	-	-	-	-	359 374,63	/	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA
L02BA01	TAMOXIFENE	9	3	3	3	556 710	1013477	Insignifiant	Insignifiant
L02BB01	FLUTAMIDE	-	-	3	-	15 320	35 679	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
L02BB03	BICALUTAMIDE	-	-	-	-	455 400	1 167 048	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
L02BG03	ANASTROZOLE	5	3	0	2	866902	797 520	Insignifiant	Insignifiant
L02BG04	LETROZOLE	4	3	0	1	454470	288 440	Insignifiant	Insignifiant
L03	**Immunostimulants**								
L03AA02	FILGRASTIM	-	-	-	-	5 534,57	/	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA
L03AA10	LENOGRASTIM	-	-	-	-	24 755,17	/	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA
L03AA13	PEGFILGRASTIM	-	-	-	-	104 100	/	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA

ATC	DCI	PBT	P	B	T	DDD France 2009	DDD Suède 2011	Risque France 2009	Risque Suède 2011
L03AB04	INTERFERON ALPHA-2A	-	-	-	-	2 709,75	/	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA
L03AB05	INTERFERON ALPHA-2B	-	-	-	-	9 457	/	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA
L03AB07	INTERFERON BETA-1A	-	-	-	-	455 867,16	/	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA
L03AB08	INTERFERON BETA-1B	-	-	-	-	2 176,87	/	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA
L03AX13	GLATIRAMERE ACETATE	-	-	-	-	71 652	/	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA
L04	**Agents immunosuppresseurs**								
L04AA06	MYCOPHENOLIQUE ACIDE	6	3	0	3	261218	144 043	Modéré	Modéré
L04AA13	LEFLUNOMIDE	8	3	3	2	151395	60 150	Insignifiant	Insignifiant
L04AA18	EVEROLIMUS	8	3	3	2	30430	6 748	Insignifiant	Insignifiant
L04AB01	ETANERCEPT	-	-	-	-	217 400	/	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA
L04AB04	ADALIMUMAB	-	-	-	-	200 055,17	/	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA
L04AC03	ANAKINRA	-	-	-	-	1 232	/	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA
L04AD01	CICLOSPORINE	4	0	3	1	172683,6	133 208	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA	Insignifiant
L04AX01	AZATHIOPRINE	-	-	-	-	384458,33	690 687	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
L04AX03	METHOTREXATE (FORMES ORALES)	-	-	-	-	620332	2 052 530	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
N	**Système nerveux**								
N02	**Analgésiques**								
N02AA01	MORPHINE	-	-	-	-	792952,97	596539	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
N02AA08	DIHYDROCODEINE	4	3	0	1	35904		Le risque ne peut pas être exclu	/
N02AB02	PETHIDINE	-	-	-	-	11,25	1 548	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
N02AB03	FENTANYL	7	3	3	1	1246054,26	600 030	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu

ATC	DCI	PBT	P	B	T	DDD France 2009	DDD Suède 2011	Risque France 2009	Risque Suède 2011
N02AC54	DEXTROPROPOXYPHENE	8*	3	3	2*	345225218	990 404	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
N02AE01	BUPRENORPHINE	3	3	0	0	14336,67	742298	Le risque ne peut pas être exclu	Insignifiant
N02AX02	TRAMADOL	-	-	-	-	92212602,1	2 558 915	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
N02BA01	ACETYLSALICYLIQUE ACIDE	1	0	0	1	41987019	46784541	Modéré	Modéré
N02BE01	PARACETAMOL	5	3	0	2	1854839370	21883728	Le risque ne peut pas être exclu	Bas
N02CA01	DIHYDROERGOTAMINE	7	3	3	1	3165384,5		Le risque ne peut pas être exclu	/
N02CA52	ERGOTAMINE	7	3	3	1	35620	41 790	Le risque ne peut pas être exclu	Bas
N02CC01	SUMATRIPTAN	4	3	0	1	53419	797 405	Insignifiant	Insignifiant
N02CC02	NARATRIPTAN	3	3	0	0	172890	7 074	Insignifiant	Insignifiant
N02CC03	ZOLMITRIPTAN	4*	3	0	1*	564398	375 767	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
N02CC04	RIZATRIPTAN	4	3	0	1	19257	254 392	Le risque ne peut pas être exclu	Insignifiant
N02CC06	ELETRIPTAN	8*	3*	3	2*	242264	21 436	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
N02CX01	PIZOTIFENE	6*	3	0	3*	111783,33	31 830	Le risque ne peut pas être exclu	Insignifiant
N03	**Antiépileptiques**								
N03AB02	PHENYTOINE	-	-	-	-	132120	478 981	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
N03AD01	ETHOSUXIMIDE	-	-	-	-	8552	12 648	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
N03AE01	CLONAZEPAM	4	3	0	1	852944,5	146 790	Insignifiant	Insignifiant
N03AF01	CARBAMAZEPINE	4	3	0	1	875400	1 169 410	Insignifiant	Insignifiant
N03AF02	OXCARBAZEPINE	4*	3	0	1*	474750	93 666	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
N03AG01	VALPROIQUE ACIDE	4*	3	0	1*	1972689,79	1 116 733	Insignifiant	Le risque ne peut pas être exclu
N03AG04	VIGABATRIN	4*	3*	0	1*	26040	11 038	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
N03AX09	LAMOTRIGINE	4	3	0	1	543257,7	1 101 691	Insignifiant	Insignifiant
N03AX11	TOPIRAMATE	-	-	-	-	238 924,93	/	Insignifiant	/
N03AX12	GABAPENTINE	-	-	-	-	844220	625 544	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
N03AX15	ZONISAMIDE	1	0	0	1	40796	48 570	Le risque ne peut pas être exclu	Insignifiant
N03AX16	PREGABALINE	-	-	-	-	1 832 651,33	/	Insignifiant	/
N04	**Anti-parkinsoniens**								
N04AA01	TRIHEXYPHENIDYL	-	-	-	-	532460	259 018	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
N04BA03	LEVODOPA, INHIBITEUR DE LA DECARBOXYLASE ET INHIBITEUR DE LA COMT	2	0	0	2	1162325,14	1 117 306	Insignifiant	Insignifiant
N04BC01	BROMOCRIPTINE	9	3	3	3	8617,5	148 534	Le risque ne peut pas être exclu	/
N04BC05	PRAMIPEXOLE	4	3	0	1	87635,2	326 281	Le risque ne peut pas être exclu	Insignifiant

ATC	DCI	PBT	P	B	T	DDD France 2009	DDD Suède 2011	Risque France 2009	Risque Suède 2011
N04BD01	SELEGILINE	-	-	0	-	62812,5	118 630	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
N04BX01	TOLCAPONE	-	-	-	-	2822,22	5 215	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
N04BX02	ENTACAPONE	5*	3	0	2*	49332	324041	Le risque ne peut pas être exclu	Bas
N05	**Psycholeptiques**								
N05AA01	CHLORPROMAZINE				3	36813,58		Le risque ne peut pas être exclu	/
N05AA02	LEVOMEPROMAZINE	6	3	0	3	87345,42	183 777	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
N05AB03	PERPHENAZINE	-	-	3	-	614,29	476 106	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
N05AD01	HALOPERIDOL	8*	3*	3	2	1205382,08	667 126	Insignifiant	Insignifiant
N05AF01	FLUPENTIXOL	-	-	-	3*	425085	175 281	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
N05AF05	ZUCLOPENTHIXOL	-	-	-	3*	339898,33	540 919	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
N05AH02	CLOZAPINE	9	3	3	3	66314,5	407 494	Insignifiant	Insignifiant
N05AH03	OLANZAPINE	6	3	0	3	1164450	1 557 875	Insignifiant	Insignifiant
N05AN01	LITHIUM					/	1 344 555	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA
N05AX08	RISPERIDONE	8	3	3	2	1251116,55	639 765	Insignifiant	Insignifiant
N05AX12	ARIPIPRAZOLE	6	3	0	3	315550,67	329 283	Insignifiant	Insignifiant
N05BA01	DIAZEPAM	6*	3*	0	3*	1883086	2 679 564	Le risque ne peut pas être exclu	/
N05BA04	OXAZEPAM	-	-	0	-	3717774	2 299 028	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
N05BA06	LORAZEPAM	-	-	-	-	5837688	139 632	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
N05BA12	ALPRAZOLAM	-	-	-	-	5287140	1 778 356	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
N05BB01	HYDROXYZINE	-	-	0	-	3029752	2 083 042	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
N05BE01	BUSPIRONE	4*	3	0	1*	157880	236 565	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
N05CD02	NITRAZEPAM	4	3	0	1	227080	1 329 491	Insignifiant	Insignifiant
N05CD03	FLUNITRAZEPAM	4	3	0	1	64050	1 080 191	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
N05CF01	ZOPICLONE	8*	3	3*	2*	6283729,5	15 421 822	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
N05CF02	ZOLPIDEM	5	3	0	2	8756944	8 811 294	Insignifiant	Insignifiant
N06	**Psychoanaleptiques**								
N06AA02	IMIPRAMINE	9	3	3	3	35928	800	Le risque ne peut pas être exclu	/
N06AA04	CLOMIPRAMINE	6	3	0	3	717900,75	572 703	Le risque ne peut pas être exclu	/
N06AA06	TRIMIPRAMINE	6	3	0	3	27907,33	11 487	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
N06AA09	AMITRIPTYLINE	6*	3	0	3*	1249857,33	1 290 254	Le risque ne peut pas être exclu	Insignifiant

ATC	DCI	PBT	P	B	T	DDD France 2009	DDD Suède 2011	Risque France 2009	Risque Suède 2011
N06AA21	MAPROTILINE	6	3	0	3	90012,75	15 117	Le risque ne peut pas être exclu	/
N06AB03	FLUOXETINE	6	3	0	3	3326344	3 384 181	Bas	Bas
N06AB04	CITALOPRAM	9*	3	3	3*	2254628	13 616 513	Le risque ne peut pas être exclu	Insignifiant
N06AB05	PAROXETINE	6*	3	0	3*	6681329	1 685 057	Le risque ne peut pas être exclu	Insignifiant
N06AB06	SERTRALINE	6	3	0	3	1947582	10 648 565	Bas	Modéré
N06AB08	FLUVOXAMINE	6	3	0	3	122490	18 843	Insignifiant	Insignifiant
N06AB10	ESCITALOPRAM	9*	3	3	3*	/	3 716 062	Le risque ne peut pas être exclu	Insignifiant
N06AG02	MOCLOBEMIDE	4	3	0	1	117300	93 105	Le risque ne peut pas être exclu	Insignifiant
N06AX03	MIANSERINE	9	3	3	3	945906	198 063	Le risque ne peut pas être exclu	Bas
N06AX11	MIRTAZAPINE	8*	3	3	2*	1051824	4 108 674	Insignifiant	Insignifiant
N06AX16	VENLAFAXINE	5*	3*	0	2	4079872,5	4 076 210	Insignifiant	Insignifiant
N06AX21	DULOXETINE	6*	3*	0	3	1136366	2 111 617	Insignifiant	Insignifiant
N06BA04	METHYLPHENIDATE	5	3	0	2	246742,4	3 719 505	Insignifiant	Insignifiant
N06BA07	MODAFINIL	-	-	-	-	16529878	115 310	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
N06DA02	DONEPEZIL	6*	3	0	3*	941565,33	743 188	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
N06DA03	RIVASTIGMINE	5	3	0	2	659469,03	270 061	Insignifiant	Insignifiant
N06DA04	GALANTAMINE	6	3	0	3	466223	935 035	Insignifiant	Bas
N06DX01	MEMANTINE	-	-	3	-	781950	495 939	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
N07	**Autres médicaments en relation avec le système nerveux**								
N07AA01	NEOSTIGMINE	-	-	-	-	144	26145	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
N07AA02	PYRIDOSTIGMINE	6*	3*	0	3	99520	92 593	Le risque ne peut pas être exclu	/
N07AA30	AMBENONIUM	-	-	-	-	15716,67	9 219	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
N07BA01	NICOTINE	3	0	0	3	645018,59	124 335	Insignifiant	Insignifiant
N07BA03	VARENICLINE	6	3	0	3	82506	323 625	Insignifiant	Insignifiant
N07BB01	DISULFIRAM	-	-	-	-	205650	481 130	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
N07BB03	ACAMPROSATE	3	3	0	0	389999,61	193 594	Insignifiant	Insignifiant
N07BC01	BUPRENORPHINE	3	3	0	0	2273504,28	742298	Insignifiant	Insignifiant
N07BC02	METHADONE	-	-	-	-	1588775,84	1 042 132	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
N07XX02	RILUZOLE	8*	3	3*	2*	31220	34 916	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu

ATC	DCI	PBT	P	B	T	DDD France 2009	DDD Suède 2011	Risque France 2009	Risque Suède 2011
R	**Système respiratoire**								
R01	**Médicaments pour le nez**								
R01AA05	OXYMETAZOLINE	5*	3	0	2*	853267,5	114 226	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
R01AB05	EPHEDRINE	0*	0	0	0*	9850	1152995	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
R01AC01	CROMOGLICIQUE ACIDE	3	3	0	0	52020		Le risque ne peut pas être exclu	/
R01AD01	BECLOMETASONE	9*	3	3	3*	368390	6981865	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
R01AD05	BUDESONIDE	8	3	3	2	5155713,6	15987007	Insignifiant	Insignifiant
R01AD08	FLUTICASONE	6*	3	0	3*	26992850	5141237	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
R01AD09	MOMETASONE	9*	3*	3	3*	3678330	13933410	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
R01AD11	TRIAMCINOLONE	4*	3	0	1*	2338590	2890608	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
R01AD52	PREDISOLONE	-	-	-	-	165598,56	4 732 223	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
R01AX03	IPRATROPIUM BROMURE	5*	3	0	2*	5019491,5	1686293	Le risque ne peut pas être exclu	Insignifiant
R01AX06	MUPIROCINE	3*	3*	0	0*	/	19 635	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
R01BA02	PSEUDOEPHEDRINE	0	0	0	0	4125108,75		Le risque ne peut pas être exclu	/
R03	**Médicaments pour les maladies obstructives des voies respiratoires**								
R03AC03	TERBUTALINE	3	3	0	0	1114067,5	4 893 706	Insignifiant	Insignifiant
R03AC12	SALMETEROL	5	3	0	2	518910	3560970	Le risque ne peut pas être exclu	Insignifiant
R03AC13	FORMOTEROL	4	3	0	1	5710460	7855954	Insignifiant	Insignifiant
R03BA01	BECLOMETASONE	9*	3	3	3*	3270970,83	6981865	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
R03BB04	TIOTROPIUM BROMURE	4*	3	0	1*	3560790	3 666 550	Le risque ne peut pas être exclu	Insignifiant
R03BC01	CROMOGLICIQUE ACIDE	3	3	0	0	12456		Le risque ne peut pas être exclu	/
R03CC02	SALBUTAMOL	4*	3	0	1*	37000499	3537078	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
R03CC12	BAMBUTEROL	4	3	0	1	373320	12 020	Insignifiant	Insignifiant
R03DA04	THEOPHYLLINE	1*	0	0	1*	1131531,25	228 041	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
R03DC03	MONTELUKAST	3*	0	0	3*	3336004	2 212 787	Insignifiant	Le risque ne peut pas être exclu
R03DX05	OMALIZUMAB	-	-	-	-	32 015,63	/	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA
R05	**Médicaments contre la toux et le rhume**								
R05CB06	AMBROXOL	5	3	0	2	3	300	Insignifiant	Insignifiant

ATC	DCI	PBT	P	B	T	DDD France 2009	DDD Suède 2011	Risque France 2009	Risque Suède 2011
R05CB13	DONASE ALFA	-	-	-	-	27 540	/	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA	Considéré comme inoffensif pour l'environnement selon l'EMA
R05DA01	ETHYLMORPHINE	-	-	-	-	215016,6	3 273 760	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
R05DA04	CODEINE	4	3	0	1	2042932400	6246843	Le risque ne peut pas être exclu	Insignifiant
R06	**Antihistaminiques (usage systémique)**								
R06AB52	DEXCHLORPHENIRAMINE	-	-	-	-	204550	5 699	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
R06AD01	ALIMEMAZINE	-	-	-	3*	1328436,67	2 551 387	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
R06AE05	MECLOZINE	-	-	-	-	54232,5	133 850	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
R06AE07	CETIRIZINE	-	-	0	-	1855920	3 566 852	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
R06AX13	LORATADINE	6	3	0	3	2722062	2 786 542	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
R06AX17	KETOTIFENE	9*	3	3*	3	456105	/	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
R06AX22	EBASTINE	8	3	3	2	2744445	927 500	Insignifiant	Insignifiant
R06AX25	MIZOLASTINE	-	-	-	-	694545	100	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu
R06AX26	FEXOFENADINE	6*	3	3*	0	796282,5	490 765	Insignifiant	Insignifiant
R06AX27	DESLORATADINE	5*	3	0	2*	8504475	5 655 204	Le risque ne peut pas être exclu	Le risque ne peut pas être exclu

Tableau N°34 : Tableau récapitulatif de la classification du danger : L'index PBT correspond à la somme de : P (persistance), B (bioaccumulation), T (toxicité) ; L'astérix (*) pouvant figurer sur l'index PBT indique que l'évaluation est incertaine en raison d'un manque de données; Comparatif des DDD de Lorraine/Champagne/Ardennes (hors Moselle) de 2009 représentant un bassin de population de 2 236 218 personnes et des DDD suédoises de la classification pharmaceutique environnementale de 2011 représentant un bassin de population de 9 millions de personnes; Et comparatif des classifications du risque « Français » de 2009 et Suédois de 2011.

VI.1/Analyse des résultats obtenus

Parmi les 5 classes ATC étudiées, représentant 455 PA différents, nous avons obtenu une classification complète pouvant être comparée à la classification suédoise pour seulement 88 PA dans la classification du risque ajouté aux 26 PA considérés comme inoffensifs pour l'environnement selon l'EMA; la classification du danger a été possible pour 201 PA.

A noter que parmi ces 88 PA, 2 PA figurent sur la classification 2011 comme « le risque ne peut pas être exclu ». Or pour ces 2 PA, montelukast et l'acide valproïque, des données de classification du risque étaient présentes en 2010 avec un rapport PEC/PNEC respectivement de 0,0108 et de 0,008 correspondant à un risque « insignifiant » (selon les données fournies par le Dr Wennmalm).

Quatre autres PA: l'itraconazole, le tipranavir, le topiramate, et la pregabaline ont des valeurs de PNEC et R fournies par le tableau du Dr Wennmalm, mais ne figurent pas dans la classification suédoise de 2011.

Pour ces deux anomalies rencontrées lors de la réalisation de l'étude, nous n'avons pas d'explication valable à procurer.

Par ailleurs on remarquera que pour 29 PA est associée une classification du risque dans la partie suédoise qui ne figure pas dans la classification française que nous avons réalisée. Cela s'explique par le fait que les données fournies par le Dr Wennmalm datent de mi-2010, or la classification suédoise utilisée en référence est de 2011. Sachant que la classification suédoise avait initialement comme objectif de finaliser sa classification pour 2013, ainsi des données étaient encore en cours d'étude. Il s'avère que l'objectif de finaliser la classification environnementale suédoise aurait été atteint fin 2010, pour l'ensemble des PA disponibles sur le marché suédois.

Leur objectif reste de classer l'ensemble des PA d'ici 2013, en prenant en priorité les nouveaux PA rentrant sur le marché suédois.

VI.2/ Comparaison de la classification française et suédoise

La classification suédoise a été réalisée à partir d'une population de 9 millions d'habitants. Rappelons que la classification, que nous avons réalisée, est basée sur une population de 2 236 218 personnes.

Nous remarquerons peu de différence au sein de la classification du risque. Globalement nous retrouvons les mêmes risques que ceux rencontrés pour la Suède.
Il est tout de même intéressant de souligner les PA qui font exceptions.

VI.2.1/ Antibiotiques

Il s'agit de l'amoxicilline (clamoxyl®, …) et de l'amoxicilline + inhibiteur d'enzyme (augmentin®, …) que l'on retrouve avec un risque classé comme élevé alors qu'il reste modéré pour la Suède. On s'aperçoit rapidement que cette différence significative est liée à la forte consommation française de ces antibiotiques. La DDD journalière, pour une population plus faible, est de 6 à 17 fois plus importante en France qu'en Suède.
Nous retrouvons également, toujours parmi la classe des antibiotiques, l'azithromycine (zithromax®) qui est classée en Suède en risque bas et en France avec un risque modéré. Avec une fois de plus une explication évidente, puisque la DDD est 6 fois plus importante en France pour une population étudiée 4 fois moins importante.

Parmi les antibiotiques, figure aussi l'ofloxacine (oflocet®, monoflocet®) pour laquelle le risque est classé de modéré en aigu et de bas en chronique pour la France, alors qu'en Suède il est insignifiant pour ces 2 niveaux. Là encore l'explication est évidente car l'on retrouve des DDD 67 fois plus importante en France.

Ces 3 exemples sont le reflet d'une surconsommation des antibiotiques par les français. Surconsommation connue et pour laquelle la Haute Autorité de Santé (HAS) et l'AFSSAPS ont tiré, depuis déjà plusieurs années, la sonnette d'alarme devant le risque croissant de bactério-résistance et l'absence de nouvelle thérapeutique émergente.

Cette différence significative de prescription des antibiotiques, ne peut pas être le reflet d'une prédominance des infections bactériennes en France, comparativement à la Suède.

C'est pourquoi il est bien évident que cette surconsommation doit nous faire réfléchir sur nos habitudes de prescription des antibiotiques. Et ainsi sur l'utilité de prescrire ou non un antibiotique devant une affection bénigne pouvant relever notamment d'une infection virale.

VI.2.2/ Antimycotiques

Dans cette classe nous retrouvons uniquement un PA pour lequel la classification du risque n'est pas la même. C'est pour le ketoconazole (nizoral®), pour lequel il est classé comme insignifiant en France et modéré en Suède. Cette différence de classification est le reflet d'une consommation en DDD 10 fois plus importante en Suède qu'en France (toujours pour une population 4 fois plus importante).

Cette différence de consommation est probablement le reflet d'habitude de prescription, avec une prédominance en France à la prescription d'amphotericine B (fungizone®), PA pour lequel nous ne possédons pas de données suffisantes pour connaître sa classification du risque.

VI.2.3/ Psychoanaleptiques

On retrouve ici 2 PA qui se révèlent avec un risque moins important en France qu'en Suède.

Le premier PA est la sertraline (zoloft®) qui est classé avec un risque bas en France et modéré en Suède. Bien sûr cela est toujours le reflet d'une différence de consommation entre les deux pays, avec une DDD journalière 10 fois plus importante en Suède (toujours pour une population étudiée 4 fois plus importante).

Le second PA est la galantamine (reminyl®), utilisée pour traiter la maladie Alzheimer, qui classée comme insignifiant en France, avec un risque bas pour la Suède.

Cette fois ci la différence de consommation n'est pas significative, car l'on retrouve une DDD journalière à peine 2 fois plus importante en Suède. Nous ne pouvons pas en déduire d'explications valables à cette différence de classification.

DISCUSSION

I/ Analyse des résultats

I.1/ L'origine des données manquantes

Nous avons pu remarquer que de nombreuses données sont manquantes et ne peuvent ainsi aboutir à une classification complète des PA étudiés. Nous allons voir quelles sont les sources faisant défaut pour la réalisation d'une classification plus détaillée.

I.1.1/ Classification du risque

I.1.1.1/ Dans le calcul de la consommation annuelle du Principe Actif (PA)

Les données manquantes concernant les calculs de la consommation des PA sont dues essentiellement à des problèmes d'unités de conversion. Certaines molécules sont exprimées en Unités Internationales sans qu'il en soit précisé l'unité correspondante.
Ses valeurs manquantes vont se répercuter sur le calcul de la PEC et donc sur la classification du risque.

I.1.1.2/ Manque d'information sur les Concentrations Prédictives dans l'Environnement (PEC)

Lorsqu'une molécule n'a pas d'AMM en Suède, les données sont manquantes par rapport au taux d'élimination (R) dans le calcul de la PEC. Mais nous avons pour cela utilisé la même méthodologie que pour leur classification. C'est à dire que le R dans l'équation de la PEC est égal par défaut à 0% faute d'étude plus précise.
Ainsi une fois la consommation annuelle d'un PA obtenue, on a pu calculer une PEC.

I.1.1.3/ Sources des valeurs manquantes pour les Concentrations Prédictives Sans Effet (PNEC)

Les valeurs de la PNEC pour chaque PA ont été fournies par le Dr Wennmalm, via la classification suédoise de 2010. Or certains PA n'ont pas d'AMM en Suède, et n'ont ainsi pas fait l'objet d'étude de recherche de leur PNEC.

De plus d'autres valeurs de PNEC n'ont pas pu être récupérées par le Dr Wennmalm, ou n'étaient pas connues lors de la transmission des informations des données. Rappelons ici que la classification en Suède a débuté en 2005 et avait comme objectif de réunir l'ensemble des PA utilisés en Suède pour 2013. Ainsi tous les PA utilisés en Suède n'étaient pas encore répertoriés lors de la transmission des valeurs par le Dr Wennmalm.

I.1.2/ Classification du danger

Comme nous venons de le rappeler la classification suédoise était incomplète lors de la saisie des données et tous les PA ayant l'AMM en France, ne l'ont pas forcément en Suède. Ainsi les données pour la classification du danger sont le reflet de la classification suédoise de 2011.

Nous pouvons également remarquer que certains PA ayant l'AMM en Suède n'ont pas encore de classification connue du danger.

I.2/ Biais de l'étude

Les biais de cette étude sont présents à différents niveaux. Tout d'abord au niveau des valeurs sources de l'étude (population/ consommation total des PA), mais également au sein même de la méthodologie utilisée qui se base sur des approximations. C'est ce que nous allons détailler ensemble.

I.2.1/ Approximation des valeurs sources

I.2.1.1/ Populations étudiées

Comme nous l'avons vu les sources utilisées pour la réalisation de la classification française sont issues des données fournies par la CPAM Lorraine/Champagne/Ardennes. Or le bassin de population étudié n'est pas entièrement constitué de bénéficiaires du régime de sécurité sociale générale, c'est à dire de la CPAM (autres régimes possibles : régime agricole avec la mutualité sociale agricole (MSA), régime social des indépendants (RSI) et des régimes spéciaux (SNCF, EDF/GDF, le régime des mines, RATP, le Sénat, l'Assemblée nationale, …)).

Ainsi la population étudiée représente 84,67% du total du bassin de population, dont respectivement 86,77% de femmes et 82,46% d'hommes.

I.2.1.2/ Données fournies par la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM)

Les données en possession de la CPAM sont des données issues des remboursements qu'elle effectue sur la vente des médicaments en officine.

De par ce fait on comprend bien que les médicaments délivrés par les pharmacies hospitalières ne sont pas inclus dans ces données, ni les médicaments en vente libre vendus en officine n'ayant pas bénéficiés d'une ordonnance associée (et donc d'un remboursement).

Il est ainsi quasi impossible de chiffrer la marge d'erreur due à ce biais d'information.

I.2.1.3/ Consommation par la population des médicaments prescrits

Nous savons que la correspondance entre la prescription initiale et la prise effective des médicaments par les patients n'est pas reproductible.

De façon globale les différentes études retrouvent un taux d'observance allant de 30 à 60%, ce taux a tendance à diminuer lors de la prise en charge de maladies chroniques. Voici quelques exemples de taux d'observance par pathologie :

- Diabète : 39% des cas de première admission à l'hôpital et 31% des cas d'admissions répétées de malades diabétiques insulinodépendants sont attribués à une faible observance.
- Schizophrénie : 73% des ré-hospitalisations des schizophrènes sont imputables à la non observance contre 27% lorsqu'il y a observance.

- Personnes âgées : Parmi les personnes âgées, 11% des hospitalisations ont été attribuées à la non observance, avec environ 33% des personnes ayant une histoire de pauvre observance.
- Hypertension : Les hypertendus sont observants à 64%.
- Arthrite : Les personnes souffrant d'arthrite rhumatoïde sont observantes entre 40 et 60%.
- Epilepsie : 50 à 66% des personnes épileptiques prennent leur traitement à dose optimale.
- Transplantations : Les transplantés sont observants entre 57 et 85%.
- Dépression : Dans les cas de dépressions graves, 74% seulement des personnes traitées prennent leurs antidépresseurs.
  (44)

De par ces exemples nous comprenons que le total calculé de la consommation des PA ne représente qu'une estimation haute de la consommation réelle. La consommation réelle pour chaque PA est malheureusement impossible à estimer.

I.2.2/ Biais secondaires à la méthodologie

La méthodologie utilisée est la même que celle utilisée par la Suède, ainsi les approximations que nous avons réalisées sont de la même échelle que celle de la classification suédoise. Nous allons voir en quoi et sur quoi repose ces approximations sources de biais dans l'étude. Nous découperons cette approche selon les deux classifications étudiées.

I.2.2.1/ Classification du risque

Tout d'abord les biais rencontrés lors de la réalisation du calcul du risque se situent essentiellement sur la valeur de la PEC obtenue. Nous verrons qu'une part d'approximation est également présente via les données PNEC fournies.

I.2.2.1.1/ Calcul de la Concentration Prédictive dans l'Environnement (PEC)

Dans le calcul de la PEC nous avons plusieurs biais qui ressortent.
Rappelons ici la formule permettant de calculer la PEC :

$$PEC\ (\mu g/L) = \frac{A*1\,000\,000*(100-R)}{365*P*V*D*100}$$

A (kg/an): total des ventes du PA
P : population
R (%): taux d'élimination
V (L/jr): Volume des eaux usées par habitant et par jour
D: Facteur de dilution des eaux usées par l'écoulement des eaux de surface

Nous ne reviendrons pas sur la consommation annuelle du PA (A) qui est un biais inhérent aux sources des données comme nous l'avons détaillé ci dessus.

I.2.2.1.1.1/ Taux d'élimination (R)

Le taux d'élimination nous a été fourni par le Dr Wennmalm, via les valeurs fournies par l'OCDE.

Les valeurs fournies correspondent aux données connues lors de la réalisation de l'étude. Il est important de souligner que ces valeurs sont, pour la plupart des molécules étudiées, non connues.

Or lorsque ce taux d'élimination n'est pas connu, le principe de précaution, par surestimation du risque, considère que le PA est rejeté dans son intégrité. Ainsi est née une première approximation qui est de considérer le PA comme étant excrété entièrement via les urines et/ou les fèces, et également qu'il n'est pas dégradé par les STEP.

De plus, nous savons que les taux d'élimination d'un PA peuvent varier selon le type de STEP auquel il est soumis. Le PA peut être éliminé par absorption sur les particules de boue, par volatilisation, hydrolyse ou biodégradation.

I.2.2.1.1.2/ Volume des eaux usées (V)

Pour notre étude nous avons repris les données fournies par l'OMS qui est une moyenne de 200L/j et par habitant.

Or si nous reprenons les données de 2008 du service de l'observation et des statistiques (SOeS) sur le volume entrant en STEP, on obtient un volume des eaux usées pour l'ensemble des régions Lorraine/Champagne/Ardennes égal à 221,58 L/j/hab (45).

Ce volume correspond à l'ensemble des eaux collectées par les STEP, soit les eaux usées et les eaux pluviales.

Nous comprenons bien que le chiffre fourni par l'OMS reste une estimation moyenne, et qu'il ne peut pas ainsi s'appliquer sans une certaine approximation à une région précise.

I.2.2.1.1.3/ Facteur de dilution des eaux usées par l'écoulement des eaux de surface (D)

Pour cette donnée nous avons de nouveau repris le facteur de dilution moyen fourni par l'OMS qui est de 10.

Or le facteur de dilution va varier selon la pluviométrie de la région, les effluents récepteurs et leur débit à un instant donné, de la densité de population du bassin versant de l'effluent étudié.

Nous comprenons qu'il est quasi impossible d'avoir des données fiables lissées sur une année correspondant au bassin de population étudié (Lorraine/Champagne/Ardennes hors Moselle).

I.2.2.1.2/ Calcul de la Concentration Prédictive Sans Effet (PNEC)

La méthode même de définition d'une PNEC pour une substance est basée sur une estimation fournie par l'étude de toxicité aiguë sur seulement 3 espèces trophiques. De part la méthodologie utilisée, on est face à une estimation de la concentration prédictive sans effet (PNEC) et cela pour chaque substance étudiée.

I.2.3/ Biais envisageables

I.2.3.1/ Génériques

I.2.3.1.1/ Qu'est ce qu'un générique ?

C'est un médicament identique ou équivalent à un médicament princeps dont le brevet est tombé dans le domaine public. Il est ainsi commercialisé sous sa DCI. Un générique obtient une AMM après un test de bioéquivalence réalisé sur des sujets sains, après une administration unique du générique. Si l'intervalle de confiance des paramètres pharmacocinétiques est compris entre 80 et 125% par rapport au médicament princeps, alors le générique sera considéré comme bioéquivalent et recevra ainsi l'AMM.

On distingue trois types de génériques:

- les copies-copies: c'est une copie conforme au médicament princeps : même PA, même quantité, même forme galénique et même excipient.
- Les médicaments similaires: le PA, sa quantité et la forme galénique restent identiques au médicament princeps, seuls les excipients sont différents.
- Les médicaments assimilables: modifications possibles: de la forme galénique, des excipients, ou de la forme chimique ou des quantités du PA (ex: sel au lieu de base).

I.2.3.1.2/ Comment peuvent-ils être source de biais ?

En modifiant les excipients on peut modifier certains paramètres pharmacocinétiques du médicament qui ne sont pas étudiés pour leur AMM.

Ce pourquoi, parmi les 2 derniers types de génériques, peut se poser la question d'une classification du danger pouvant varier par modification:
- de la stabilité du PA et ainsi de sa persistance
- de l'affinité eau/ octanol et ainsi de sa biodisponibilité
- et indirectement d'une modification de sa toxicité.

La classification du risque peut être modifiée, soit par modification du taux d'élimination du PA, soit par modification de la PNEC (secondairement à une modification de la toxicité).

I.2.3.2/ Variation de la forme chimique du principe actif

Certains médicaments sont commercialisés avec un dosage donné de leur PA, ne correspondant pas à la quantité réelle retrouvée dans le médicament.
Exemple : pour un antibiotique : lymécycline en gélule de 150mg, on a en réalité par gélule 226mg de lymécycline sous forme de sels.

Or pour le calcul du total des ventes du PA sur une année (A) dans la formule de la PEC, on utilisera la dose indiquée de façon « officielle » sur la boite, c'est à dire pour cet exemple on prendra en référence 150mg/gelule vendue.
Cette simplification peut induire un biais non modifiable dans le calcul de la PEC.

Cela ne sera pas le cas pour le calcul de la DDD annuelle, car chaque PA a été étudié,

ainsi si une modification de la posologie s'était avérée nécessaire cela aurait été réalisé selon les recommandations du guide : «Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2009».

I.2.3.3/ Non prise en compte des métabolites

Dans cette classification n'est pas pris en compte la présence de métabolites dérivés du PA, pouvant lui même avoir des propriétés ayant un impact sur l'environnement. Certes cette donnée n'est actuellement pas prise en compte, mais plusieurs explications peuvent être données. L'absence actuellement d'une classification complète des PA qui doit bien entendu être la première priorité. De plus la connaissance actuellement très limitée de la présence et des effets pharmacocinétiques de chaque métabolite issu des PA.

Ainsi il paraît difficile de prendre en compte, à l'heure actuelle, les métabolites en considération dans une telle classification. Il reste néanmoins envisageable dans l'avenir d'étendre la classification aux métabolites actifs.

II/ Utilisation des résultats

Ce chapitre va reprendre les difficultés d'utilisation rencontrées face à la classification réalisée que cela soit secondaire au manque d'informations recueillies ou à la difficulté d'interprétation des résultats obtenus. Puis nous verrons comment la Suède a pallié à ces difficultés.

II.1/ Manque de données

Comme nous l'avons vu précédemment dans la classification que nous avons réalisée, il existe un nombre considérable de données manquantes. Cela limite l'utilisation d'une telle classification par manque de comparaison possible entre deux PA potentiellement en compétition pour une prescription. Autrement dit, face à un choix entre deux médicaments ayant les mêmes bénéfices/risques estimés et un prix comparable, on ne disposera pas forcément d'une classification suffisamment détaillée pour trancher vers un choix plus respectueux de l'environnement. Ainsi on comprend bien que ce manque de données est un premier frein à l'utilisation de cette classification. Mais nous allons voir que ce n'est pas le seul frein possible.

II.2/ Difficulté de lisibilité

Effectivement, à cela s'ajoute une lisibilité globale de la classification moindre. Il apparait évident que l'utilisation d'une telle classification nécessite en premier lieu de se l'approprier et d'en comprendre le fonctionnement. Or on peut difficilement exprimer le rendu par un code simple de lecture tel que des étoiles (plus on en aurait meilleur serait le PA), ou des couleurs (vert = bon, à rouge = à ne pas utiliser), pour signifier qu'un PA est sans risque pour l'environnement. Cela est d'autant plus vrai pour la classification du risque car cette dernière dépend principalement de la consommation du PA, or si une molécule apparaît comme inoffensive au vu d'une consommation donnée et que l'on lui attribue par exemple un code couleur vert ou 3 étoiles, on risque de voir sa consommation augmenter

considérablement et ainsi sa classification du risque peut en être modifiée et devenir à risque.

Une seconde source de difficulté d'utilisation de la classification due à la lisibilité de cette dernière émerge lorsque des données de comparaison existent entre deux molécules. En effet, il peut s'avérer difficile de faire un choix, du fait que la classification est constituée de deux classifications distinctes. Ainsi on peut avoir une classification du risque qui sera plus favorable pour un PA, alors que la classification du danger pourra elle être plus favorable pour le second PA. Dans ce cas de figure, on comprend qu'un choix peu devenir difficile voire arbitraire.

Pour remédier à ces difficultés d'utilisation la Suède a réalisé un code de mise en forme au sein de sa classification en faisant apparaître les PA jugés d'un intérêt accru en premier et en gras au sein de leur classification. Nous allons voir quels ont été leurs modes de sélection.

II.3/ Moyens utilisés par la Suède pour pallier le manque de lisibilité

En effet pour facilité l'utilisation de la classification la Suède a réalisé un code simple de hiérarchisation des PA en faisant apparaître ceux qu'ils ont jugés comme moins nocifs en caractères gras et en les faisant figurer en premier dans leur classe ATC. Ainsi certaines substances vont être recommandées pour des maladies courantes et figurer dans la « Kloka listan » ou « liste sage » du Stockholm County Council.

III/ Impact de cette classification en Suède

Un tiers de l'ensemble des prescripteurs sont formés annuellement à l'utilisation de la classification environnementale en Suède. Cette initiative a-t-elle eu des impacts sur la prescription pharmaceutique ?

Tout d'abord il faut savoir qu'en Suède existe des comités pharmacologiques rédigeant des recommandations. Or pour rédiger ces recommandations ils doivent désormais prendre en compte l'impact environnemental le plus favorable entre deux molécules comparables sur le plan des bénéfices/risques et des tarifs. Ainsi pour la rédaction des recommandations suédoises la classification environnementale est d'ors et déjà prise en compte. Pour le choix entre une molécule possédant un impact environnemental modéré et une molécule avec des données environnementales manquantes, la molécule possédant une classification devra être choisie en premier. Cela afin de faciliter et de favoriser la publication des données par les industries pharmaceutiques.

Cette disposition pour la rédaction des recommandations pour des pathologies données, faites par des groupes d'experts, a entraîné des changements de recommandation en lien avec la classification environnementale. Un des premiers exemples de l'impact de la classification environnementale en Suède a porté sur des médicaments cardiovasculaires. Avant 2005 la félodipine était deux fois plus prescrite que l'amlodipine. Puis suite à une modification des recommandations en 2006, la quantité de prescription dans le comté de Stockholm, entre ces deux molécules est en cours d'inversion du point de vue de la consommation. Ainsi en Suède, via les comités pharmaceutiques et l'obligation de prendre en compte la classification environnementale dans les nouvelles recommandations, un impact sur les prescriptions a pu être observé.

Dans la classification environnementale suédoise les molécules qui ont été sélectionnées dans les diverses recommandations de bonnes pratiques apparaissent ainsi en gras et en

premier au sein de leur classe ATC et figurent ainsi parmi la « liste sage » des médicaments ou « kloka listan ».

De cette démarche est née une simplification de l'utilisation de la classification suédoise. Mais nous comprenons bien que nous ne pouvons pas calquer cette « liste sage » des médicaments pour la France tel quel. Il faudrait avoir un système comparable de prise en compte des données environnementales françaises, dans les recommandations réalisées par la HAS et cela bien sûr en toute indépendance.

IV/ Intérêt d'une diffusion de la classification en France ?

En Suède la classification est distribuée et expliquée via des conférences à tous les prescripteurs potentiels, mais également aux pharmaciens et est accessible via internet aux patients. Cela dans le but de sensibiliser au maximum la population au problème.

Comment peut-on diffuser cette classification en France ? Tout d'abord il apparaît évident que le problème se situe au niveau politique. Il faudrait donc que le problème émerge comme tel au sein de la population, pour qu'une démarche politique naisse et apporte d'éventuelles solutions.

Faudrait-il calquer la démarche de diffusion de l'information sur celle réaliser en Suède ? Cela parait difficilement réalisable, du point de vue technique et financier, de former le tiers des prescripteurs français en une année via des conférences, à la compréhension et à l'utilisation d'une telle classification. En revanche rien n'empêcherait une diffusion de la classification via internet et/ou par courrier et via des recommandations HAS.

Comme nous l'avons déjà suggéré, il apparaît essentiel que les nouvelles recommandations devraient pouvoir prendre en compte l'impact environnemental d'une molécule. Mais à cela s'impose une indépendance pharmaceutiques des experts formulant les dites recommandations, or à l'heure actuelle, en France, cela ne semble pas toujours garanti.

Il serait donc intéressant d'avoir une prise en compte de l'impact environnemental des médicaments dans les prescriptions. Mais la mise en place d'un tel dispositif paraît difficile à mettre en œuvre pour le moment.

V/ Objectifs indirects de la classification

Au final on peut se demander quels peuvent être les bénéfices d'une telle classification, et quels en sont ses objectifs.

Tout d'abord elle a le mérite d'exister et de soulever le problème de la présence de RM dans l'eau. Certes nous avons vu que les concentrations rencontrées sont loin d'être à des doses thérapeutiques, ainsi il paraît évident que ces RM ne peuvent provoquer d'effet secondaire en aigu. Mais le fait qu'ils soient présents de façon chronique à de faibles concentrations, sur une gamme thérapeutique large et qu'ils soient bioaccumulables dans des organismes secondaires, peut nous faire redouter des potentiels effets chroniques majorés d'un effet cocktail pour lesquels il conviendrait tout du moins d'adopter des principes de précaution.

Le projet initial suédois de cette classification environnementale en Suède était de la voir élargie au niveau Européen, en profitant initialement de la gouvernance Européenne de la

Suède en juillet 2009. Mais, à ma connaissance, ce projet n'a pas pu aboutir, en pleine crise économique d'autres sujets ont dû être abordés de façon prioritaire.

Le but d'un élargissement de la zone d'impact de cette classification est de toucher une population plus grande et ainsi permettre d'avoir un contre poids social sur l'industrie pharmaceutique. Afin que cette dernière prenne en considération l'impact environnemental lors de la conception d'un nouveau médicament, mais également qu'elle modifie légèrement la composition d'anciens médicaments afin que ces derniers soient moins persistants, présentent moins de bioaccumulation et ainsi soient moins préoccupants pour l'environnement.

Il est évident que la classification telle qu'elle existe actuellement en Suède, ne suffit pas pour avoir un impact sur l'ensemble du marché pharmaceutique Européen car comme nous l'avons vu ci-dessus, elle ne touche actuellement que la population suédoise soit 9 millions d'habitants, soit environ 2% seulement de la population de l'Union Européenne. L'autre frein actuel à l'extension de cette classification est l'absence de données sur les médicaments n'ayant pas l'AMM en Suède. Ce point est actuellement en cours de résolution car d'ors et déjà la prochaine classification suédoise comprendra des PA non commercialisés en Suède.

La Suède ne compte pas s'arrêter là dans cette classification environnementale. En effet elle compte prendre également en compte le coté éthique/social de la production pharmaceutique en signalant le non respect par les industries des droits humains (par exemple : travail des enfants dans les usines, l'interdiction de l'adhésion à des syndicats, la sécurité des conditions de travail, le respect des règles nationales pour les conditions de travail, les salaires …). La deuxième ligne de directive envisagée par la Suède est de prendre en compte l'impact environnemental de la fabrication des substances pharmaceutiques. Nous savons depuis quelques années qu'environ 50% de la production des produits pharmaceutiques sont réalisés en Inde. Or il a été démontré que les rejets en sortie de STEP de ces usines sont jusqu'à un million de fois plus élevés que les rejets des usines pharmaceutiques de l'Union Européenne ou des Etats-Unis. Ainsi le débat des RM, par le biais de ces deux nouveaux objectifs, devient et doit devenir un problème pris en compte au niveau mondial, dans le but d'obtenir un réel principe de précaution.

CONCLUSION

Nous avons vu que la présence de résidus médicamenteux dans l'eau est un problème émergent, dont nous ne maîtrisons actuellement pas les potentiels impacts sur l'environnement et encore moins sur notre santé.

La Suède a initié dès 2005 une mesure de précaution vis à vis des prescriptions pharmaceutiques en instaurant une classification environnementale des produits pharmaceutiques. Classification qui est intégrée dans la réalisation des recommandations de bonnes pratiques et ainsi obtient une légitimité dans la hiérarchisation des prescriptions réalisées qu'elles soient hospitalières ou libérales.

Devant cette initiative suédoise, nous nous sommes intéressés à essayer de reproduire à minima une classification similaire pour la Lorraine/Champagne/Ardennes (hors Moselle) avec le soutien de la CPAM de Lorraine/Champagne/Ardennes et du Dr Ake Wennmalm (un des initiateurs de la classification suédoise). Cette classification régionale a porté sur l'étude de 5 classes thérapeutiques ATC que sont :
- G : Système génito-urinaire et hormones sexuelles
- J : Anti-infectieux (usage systémique)
- L : Antinéoplasiques et agents immunomodulants
- N : Système nerveux
- R : Système respiratoire

Nous avons, par compilation des données, obtenu une classification du risque pour 114 PA, et une classification du danger pour 201 PA sur les 455 PA initialement étudiés. Cela est encore insuffisant pour une utilisation optimale d'une telle classification en France, et mérite une extension des données.

Malgré tout nous avons pu constater que globalement les deux classifications sont comparables du point de vue de la classification du risque. Seuls quelques PA ont fait exception, reflétant des habitudes de prescriptions différentes entre les deux pays. D'autre part la classification du danger est du fait de sa méthodologie identique d'un pays à l'autre, étant exclusivement dépendante du PA.

Nous avons vu qu'une telle classification comporte d'importants biais dans sa conception. Elle n'en reste pas moins la seule actuellement disponible, et de part ce fait intéressante à prendre en considération devant la consommation de plus en plus accrue des produits pharmaceutiques dans les pays développés et émergents, et l'absence de traitement spécifique connu pour contrer ce phénomène.

Ainsi nous pouvons espérer voir appliquer dans un futur proche, en France, une politique de prévention vis à vis des RM se calquant sur celle initiée en Suède, via une classification environnementale des produits pharmaceutiques qui serait prise en compte dans les recommandations de bonnes pratiques formulées par l'HAS.

GLOSSAIRE DES ABREVIATIONS

ADN :	Acide désoxyribonucléique
AFSSA :	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
AFSSAPS :	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ARN :	Acide ribonucléique
ATC :	Anatomique / Thérapeutique / Chimie
B :	Bioaccumulation
CEE :	Communauté Economique Européenne
CIP :	Code Identifiant de Présentation
CPAM :	Caisse Primaire d'Assurance Maladie
DCE :	Directive Cadre sur l'Eau
DCI :	Dénomination Commune Internationale
DDD :	Dose définie journalière
DDT :	Diphenyl-trichloroéthane
EC50 :	Demi dose maximale de la concentration efficace
EMA :	European Medicines Agency, anciennement EMEA
EPA :	Environmental Protection Agency
HAS :	Haute Autorité de Santé
IGAS :	Inspection Générale des Affaires Sociales
INSEE :	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
IVL :	Swedish environmental institute
LC50 :	Concentration léthale pour 50% de la population étudiée
LIF :	Association suédoise de l'industrie pharmaceutique
MNU :	Médicaments Non Utilisés
MPA :	Agence suédoise des produits médicaux
MSA :	Mutualité Sociale Agricole
NOEC :	Concentration sans effet observé
OCDE :	Organisation de Coopération et de Développement Economiques
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
ONU :	Organisation des Nations Unies
P :	Persistant
PA :	Principe Actif
PBT :	Persistance, Bioaccumulation et Toxicité
PCB :	Polychloro-biphényls
PEC :	Predicted Environmental Concentration, Concentration prédictive dans l'environnement
PNEC :	Predicted Non Effect Concentration, concentration prédictive sans effet
PNSE2 :	Deuxième Plan National Santé-Environnement
REACh :	Enregistrement, évaluation et autorisation des produits chimiques
RM :	Résidus Médicamenteux
RSI :	Régime Social des Indépendants
SKL :	Association suédoise des autorités locales et des régions
SOeS :	Service de l'Observation et des Statistiques
STEP:	Station d'épuration
T :	Toxicité
UI :	Unité Internationale
vB :	Très bioaccumulative
VIH :	Virus de l'Immunodéficience Humaine
vP :	Très persistant

BIBLIOGRAPHIE

1. Hignite C, Azarnoff DL. Drugs and drug metabolites as environmental contaminants: chlorophenoxyisobutyrate and salicyclic acid in sewage water effluent. Life Sci. 1977 Jan 15;20(2):337-41.
2. Jorgensen SE, Halling-Sorensen B. Drugs in the environment. Chemosphere. 2000 Apr;40(7):691-9.
3. Dorne JL, Skinner L, Frampton GK, Spurgeon DJ, Ragas AM. Human and environmental risk assessment of pharmaceuticals: differences, similarities, lessons from toxicology. Anal Bioanal Chem. 2007 Feb;387(4):1259-68.
4. Bendz D, Paxeus NA, Ginn TR, Loge FJ. Occurrence and fate of pharmaceutically active compounds in the environment, a case study: Hoje River in Sweden. J Hazard Mater. 2005 Jul 15;122(3):195-204.
5. Carballa M, Omil F, Lema JM, Llompart M, Garcia-Jares C, Rodriguez I, et al. Behavior of pharmaceuticals, cosmetics and hormones in a sewage treatment plant. Water Res. 2004 Jul;38(12):2918-26.
6. Joss A, Keller E, Alder AC, Gobel A, McArdell CS, Ternes T, et al. Removal of pharmaceuticals and fragrances in biological wastewater treatment. Water Res. 2005 Sep;39(14):3139-52.
7. Kummerer K. Drugs, diagnostic agents and disinfectants in wastewater and water--a review. Schriftenr Ver Wasser Boden Lufthyg. 2000;105:59-71.
8. Heberer T. Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data. Toxicol Lett. 2002 May 10;131(1-2):5-17.
9. Carlsson C, Johansson AK, Alvan G, Bergman K, Kuhler T. Are pharmaceuticals potent environmental pollutants? Part I: environmental risk assessments of selected active pharmaceutical ingredients. Sci Total Environ. 2006 Jul 1;364(1-3):67-87.
10. L'Eau: Enjeux et perspectives de recherche. In: Pédagogique MSTe, editor.: Ministèredélégué à l'enseignement supérieur et à la recherche; 2007. p. 1_110.
11. Gupta M, Haas CN. The Milwaukee Cryptosporidium outbreak: assessment of incubation time and daily attack rate. J Water Health. 2004 Jun;2(2):59-69.
12. Clark CG, Price L, Ahmed R, Woodward DL, Melito PL, Rodgers FG, et al. Characterization of waterborne outbreak-associated Campylobacter jejuni, Walkerton, Ontario. Emerg Infect Dis. 2003 Oct;9(10):1232-41.
13. Daughton CG, Ternes TA. Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents of subtle change? Environ Health Perspect. 1999 Dec;107 Suppl 6:907-38.
14. Ternes T, Bonerz M, Schmidt T. Determination of neutral pharmaceuticals in wastewater and rivers by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. J Chromatogr A. 2001 Dec 14;938(1-2):175-85.
15. Médicaments et environnement. septembre 2008(rapport de l'académie nationale de pharmacie).
16. Kosciusko-Morizet N. Santé Environnement- 2eme plan national 2009>2013. In: Ministère de l'écologie ddd, des transports et du logement, editor.; 2011. p. 1-27.
17. Houeto P. Réglementation et évaluation du risque environnemental des médicaments à usage humain. In: Ministère de la Santé dlJ, des Sports et de la Vie associative, editor. Résidus de médicaments dans l'eau: des molécules à surveiller? des risques à évaluer? amphithéatre Larroque, Paris 7ème; 2008. p. 1-21.
18. Bound JP, Voulvoulis N. Household disposal of pharmaceuticals as a pathway for aquatic contamination in the United kingdom. Environ Health Perspect. 2005 Dec;113(12):1705-11.
19. L'Agence de l'Environnement et de la Maîtrise de l'Energie (ADEME): synthèse médicaments.

20. Cyclamed.
21. Kolpin DW, Furlong ET, Meyer MT, Thurman EM, Zaugg SD, Barber LB, et al. Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999-2000: a national reconnaissance. Environ Sci Technol. 2002 Mar 15;36(6):1202-11.
22. Budzinski T. Présence des résidus de médicaments dans différents compartiments du milieu aquatique. Environnement Risque Santé. 2006;5: 248-53.
23. Zuccato E, Calamari D, Natangelo M, Fanelli R. Presence of therapeutic drugs in the environment. Lancet. 2000 May 20;355(9217):1789-90.
24. Weigel S, Berger U, Jensen E, Kallenborn R, Thoresen H, Huhnerfuss H. Determination of selected pharmaceuticals and caffeine in sewage and seawater from Tromso/Norway with emphasis on ibuprofen and its metabolites. Chemosphere. 2004 Aug;56(6):583-92.
25. Cabello FC. Heavy use of prophylactic antibiotics in aquaculture: a growing problem for human and animal health and for the environment. Environ Microbiol. 2006 Jul;8(7):1137-44.
26. Jones OA, Lester JN, Voulvoulis N. Pharmaceuticals: a threat to drinking water? Trends Biotechnol. 2005 Apr;23(4):163-7.
27. Fenet H. Transformation des médicaments après rejet dans le milieu aquatique. In: Ministère de la Santé dlJ, des Sports et de la Vie associative, editor. Résidus de médicaments dans l'eau: des molécules à surveiller? des risques à évaluer? Amphithéâtre Larroque Paris 7ème; 2008. p. 1-21.
28. Environment and Pharmaceuticals: Apoteket AB; (The National Corporation of Swedish Pharmacies), Stockholm County; Council and Stockholm University 2006.
29. Hartemann P. Eau: Comment traiter les micropolluants? fondapol: fondation pour l'innovation politique; 2011. p. 1-42.
30. Crisp TM, Clegg ED, Cooper RL, Wood WP, Anderson DG, Baetcke KP, et al. Environmental endocrine disruption: an effects assessment and analysis. Environ Health Perspect. 1998 Feb;106 Suppl 1:11-56.
31. Giuliani F, Koller T, Wurgler FE, Widmer RM. Detection of genotoxic activity in native hospital waste water by the umuC test. Mutat Res. 1996 May;368(1):49-57.
32. Laenge R, Steger-Hartmann T, Schweinfurth H. The environmental risk assessment of human pharmaceuticals in the overall EU regulatory affairs process. Regul Toxicol Pharmacol. 2006 Aug;45(3):223-8.
33. Plan National sur les Résidus de Médicaments dans les Eaux (PNRM).
34. kosciusko-morizet n. Lancement du plan national sur les Résidus de Médicaments dans l'Eau (PNRM). In: ministere de l'écologie dDD, des Transports et du Logement, editor.; 30 mai 2011. p. 1-10.
35. Lagerlöf S. Nils Holgerssons underbara resa genom Sverige (Le merveilleux voyage de Nils Holgersson à travers la Suède, en français). 1906-1907.
36. L'agence suédoise pour la protection de l'environnement / Naturvårdsverket. Mise à jour le 14 juin 2005.
37. Programme de l'OCDE sur l'environnement: examen environnemental de la Suède.6.
38. Wennmalm A, Gunnarsson B. Pharmaceutical management through environmental product labeling in Sweden. Environ Int. 2009 Jul;35(5):775-7.
39. OECD (Organisation for economic co-operation and development). 2005 April 2005.
40. Santé AFdSSdPd. Les ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France; Chiffres-clés 2009. 2009 octobre 2010.
41. Protection IfHaC. Technical Guidance Document on Risk Assessment. European Commission joint research centre. 2003;TGD part I.

42. commission e. Technical Guidance Document in Risk Assessment. Institute for Health and Consumer Protection European Chemicals Bureau (ECB).part II:337.
43. FASS. Environmental classification of pharmaceuticals in www.fass.se. 2007 janvier 2007:17.
44. Tourette-Turgis C. les études sur l'observance. Actions Traitements. 1999 Janvier/Fevrier 1999;infotraitements N°64/65:8-11.
45. Raphaël Chaussénéry PG. Le service d'assainissement en France: principales données 2008. Service de l'observation et des statistiques. 2011 avril 2011;N°210:8.

VU

NANCY, le **26 avril 2012**
Le Président de Thèse

Professeur Ph. HARTEMANN

NANCY, le **9 mai 2012**
Le Doyen de la Faculté de Médecine
Par délégation

Mme le Professeur M.C. BÉNÉ

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/*3973*

NANCY, le **11 mai 2012**

L'ADMINISTRATEUR PROVISOIRE DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur J.P. FINANCE

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Les résidus médicamenteux (RM) sont des rejets de médicaments dans l'environnement. La découverte de leur présence dans l'eau date de 1976. Depuis de multiples publications font état de leur existence dans l'ensemble des milieux aquatiques. De ces découvertes, découlent plusieurs questions : 1) La présence des RM dans le milieu aquatique peut-elle avoir une répercussion sur l'environnement ? 2) Y a t-il des risques pour l'homme ?
Suite à ces interrogations, nous nous sommes intéressés au modèle de classification environnementale des produits pharmaceutiques réalisé depuis 2005 en Suède, classification permettant à tous les acteurs de la prescription, de choisir dans les molécules pharmaceutiques, celles qui présentent le moins de risque et le moins de danger pour l'environnement, ainsi en se fondant sur les données de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie de Lorraine/ Champagne/ Ardennes, nous avons réalisé une classification environnementale similaire pour cinq classes thérapeutiques :
- les médicaments du système génito-urinaire et hormones sexuelles,
- les anti-infectieux (usage systémique),
- les antinéoplasiques et les agents immunomodulants,
- les médicaments du système nerveux,
- les médicaments du système respiratoire,

que nous avons pu comparer à la classification suédoise.
Ce travail soulève essentiellement la question de la mise en place, en France, d'une politique d'information des acteurs de santé, et la réalisation de mesures de prévention.

TITRE EN ANGLAIS

Consideration in the prescription of the environmental fate of drug residues

---

THÈSE : MÉDECINE GÉNÉRALE – ANNÉE 2012

MOTS CLEFS : Résidus médicamenteux, Environnement, Eco-toxicologie,

---

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex