Évaluation préalable

(8S,10S)-10-(4-amino-5-hydroxy-6-méthyl-tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-6,8,11-trihydroxy-8-(2-hydroxyacétyl)-1-méthoxy-7,8,9,10-tétrahydrotétracène-5,12-dione (Doxorubicine)

Numéro de registre du Chemical Abstracts Service
23214-92-8

Environnement Canada
Santé Canada

Février 2015

Canada

N° de cat. : En14-212/2015F-PDF
ISBN 978-0-660-23250-8

Le contenu de cette publication ou de ce produit peut être reproduit en tout ou en partie, et par quelque moyen que ce soit, sous réserve que la reproduction soit effectuée uniquement à des fins personnelles ou publiques mais non commerciales, sans frais ni autre permission, à moins d'avis contraire.

On demande seulement :

- de faire preuve de diligence raisonnable en assurant l'exactitude du matériel reproduit;
- d'indiquer le titre complet du matériel reproduit et l'organisation qui en est l'auteur;
- d'indiquer que la reproduction est une copie d'un document officiel publié par le gouvernement du Canada et que la reproduction n'a pas été faite en association avec le gouvernement du Canada ni avec l'appui de celui-ci.

La reproduction et la distribution à des fins commerciales est interdite, sauf avec la permission écrite de l'auteur. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec l'informathèque d'Environnement Canada au 1-800-668-6767 (au Canada seulement) ou 819-997-2800 ou par courriel à enviroinfo@ec.gc.ca.

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de l'environnement, 2015.

Also available in English

Sommaire

Conformément à l'article 68 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* [LCPE (1999)], les ministres de l'Environnement et de la Santé ont procédé à une évaluation préalable de la substance doxorubicine, dont le numéro d'enregistrement du Chemical Abstracts Service est le 23214-92-8. Une priorité a été accordée à l'évaluation préalable de la doxorubicine, car on a jugé qu'elle présentait un risque potentiellement élevé pour la santé humaine selon les classifications d'autres organismes nationaux ou internationaux concernant la cancérogénicité.

Les médicaments contenant de la doxorubicine en tant qu'ingrédient sont évalués en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues* en ce qui concerne leur sécurité, leur efficacité et leur qualité. Cette évaluation préalable était axée sur les utilisations et les expositions qui n'ont pas été abordées dans le cadre de l'évaluation menée en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues*, plus précisément les risques que posent les résidus résultant de la fabrication, de formulation et d'élimination après utilisation.

La doxorubicine est une substance organique qui se trouve à l'état naturel dans l'environnement. Elle est produite en mutant une souche de *Streptomyces*, à l'aide de *N*-méthyl-*N*-nitroso-uréthane, en une nouvelle souche (*S. peucetius var. caesius*) qui produit le composé de couleur rouge appelé doxorubicine. Cette substance est homologuée aux fins d'utilisation au Canada principalement pour le traitement du cancer.

Les renseignements disponibles sur cette substance indiquent que ses utilisations se limitent aux produits pharmaceutiques et à la recherche. Plusieurs sociétés pharmaceutiques sont autorisées à vendre la doxorubicine au Canada aux fins de consommation humaine ou pour la recherche. La doxorubicine de qualité chimique peut être achetée auprès de fabricants de produits chimiques. Aucune information n'a été trouvée sur les autres utilisations ou les rejets de cette substance au Canada. Des données ont permis de déterminer que 31 kg, 4,5 kg et 4,3 kg de doxorubicine ont été vendus aux hôpitaux et aux pharmacies de tout le Canada en 2007, 2011 et 2012, respectivement. Bien que la doxorubicine ait été incluse dans une enquête menée en vertu de l'article 71 de la LCPE (1999) afin de recueillir des renseignements sur sa fabrication et son importation en 2009, aucune réponse n'a été reçue de la part du public ou de l'industrie au Canada, ce qui indique que cette substance n'a pas été fabriquée ni importée en une quantité qui dépasse le seuil de déclaration de 100 kg au cours de cette année.

En raison de ses propriétés physiques et chimiques (solubilité élevée dans l'eau et faible volatilité), on s'attend à trouver de la doxorubicine principalement dans

l'eau, les sédiments et le sol, selon le milieu de rejet. Cette substance peut atteindre les eaux de surface si elle est rejetée par des sites de fabrication ou de formulation ou si elle est rejetée dans les selles ou l'urine des consommateurs qui l'utilisent directement. Les eaux de surface constituent la principale source d'exposition environnementale à la doxorubicine. Toutefois, aucune information n'était disponible sur les rejets réels de cette substance au Canada. Selon les données modélisées, on conclut que la doxorubicine répond aux critères de persistance dans l'eau, le sol et les sédiments, mais ne répond pas aux critères de persistance dans l'air énoncés dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* de la LCPE (1999).

La doxorubicine présente un faible potentiel de bioaccumulation en raison de ses propriétés physiques et chimiques (c'est-à-dire un poids moléculaire élevé et un faible coefficient de partage octanol-eau [log K_{oe}]) et de la capacité de certains organismes aquatiques de réduire l'accumulation cellulaire de cette substance. Par conséquent, on conclut que la doxorubicine ne répond pas aux critères de bioaccumulation énoncés dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation*. En outre, la doxorubicine risque d'être nocive aux organismes aquatiques à des concentrations modérément faibles.

Dans le cadre de l'évaluation écologique, on a sélectionné des scénarios d'exposition réalistes et prudents pour l'environnement aquatique, en se fondant sur les rejets prévus pour une exploitation industrielle propre au site et les rejets de la substance dans les égouts. Les concentrations environnementales estimées dans l'eau étaient inférieures aux concentrations estimées sans effet calculées pour les poissons, les daphnies et les algues.

Compte tenu de tous les éléments de preuve contenus dans la présente évaluation préalable, le risque associé à la doxorubicine est faible pour les organismes et l’intégrité globale de l’environnement. On conclut que la doxorubicine ne satisfait pas aux critères énoncés aux alinéas 64*a*) ou *b*) de la LCPE (1999), car elle ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique, ou à mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie.

En ce qui a trait à l'exposition de la population générale, l'eau potable contenant le produit pharmaceutique constitue la principale source d'exposition. L'exposition à la doxorubicine présente dans l'eau potable est significativement inférieure à l'exposition à cette substance par l'utilisation de produits pharmaceutiques.

Dans le cadre de cette évaluation, des hypothèses prudentes ont été utilisées afin d'estimer l'exposition indirecte potentielle de la population générale à la doxorubicine. La doxorubicine n'a pas été détectée dans les influents et les effluents de six stations de traitement des eaux usées au Canada. En ce qui

concerne l'exposition potentielle de la population générale, les valeurs estimatives de la limite supérieure de l'absorption dans les milieux naturels sont faibles. En raison de ces faibles niveaux d'exposition, on ne s'attend à aucun risque de la part de cette substance. Afin d'appuyer davantage cette caractérisation des risques, les valeurs estimatives de la limite supérieure des expositions indirectes pour la population générale ont été comparées à la dose thérapeutique la plus faible déterminée pour la substance. Les marges d'exposition sont élevées (> 100 000).

Selon une comparaison des estimations prudentes de l'exposition avec la dose thérapeutique la plus faible déterminée pour l'usage par voie orale de la doxorubicine, les marges d'exposition calculées sont considérées comme étant adéquates pour dissiper les incertitudes dans la base de données et pour protéger la santé humaine.

Compte tenu de l'adéquation des marges d'exposition, on conclut que la doxorubicine ne répond pas aux critères énoncés à l'alinéa 64*c*) de la LCPE (1999), car elle ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité, à une concentration ou dans des conditions de nature à mettre en danger la vie et la santé humaines au Canada.

Conclusion

On conclut que la doxorubicine ne répond à aucun des critères énoncés à l'article 64 de la LCPE (1999).

Table des matières

Résumé 3

1. Introduction 8

2. Identité de la substance 10

3. Propriétés physiques et chimiques 14

4. Sources et utilisations 19

5. Rejets dans l'environnement 20

6. Concentrations environnementales mesurées 21

7. Devenir dans l'environnement 22

7.1 Persistance dans l'environnement 25

7.1.1 Données empiriques 25

7.1.2 Données de modélisation 25

7.2 Potentiel de bioaccumulation 30

7.2.1 Métabolisme et excrétion 30

7.2.2 Estimation du FBC et du FBA 32

8. Potentiel d'effets nocifs sur l'environnement 36

8.1 Évaluation des effets sur l'environnement 36

8.1.1 Mode d'action 36

8.1.2 Données empiriques sur la toxicité aquatique 36

8.1.3 Autres effets sur l'environnement : cytotoxicité et génotoxicité 40

8.1.4 Calcul de la CESE 43

8.2 Évaluation de l'exposition de l'environnement 43

8.2.1 Rejets industriels 44

8.2.2 Rejets à l'égout provenant d'une utilisation pharmaceutique 46

8.3 Caractérisation des risques pour l'environnement 48

8.4 Incertitudes dans l'évaluation des risques pour l'environnement 50

9. Potentiel d'effets nocifs sur la santé humaine 51

9.1 Incertitudes de l'évaluation des risques pour la santé humaine..... 55

10. Conclusion 56

11. Références.....58

Tableaux

Tableau 1-1. Identité de la substance : doxorubicine.....11
Tableau 1-2. Identité de la substance : doxorubicinol, principal métabolite de la doxorubicine.....13
Tableau 2-1 : Résumé des propriétés physiques et chimiques de la forme neutre de la doxorubicine.....14
Tableau 2-2. Résumé des propriétés chimiques et physiques du métabolite, le doxorubicinol.....18
Tableau 7-1. Résumé de la modélisation de la fugacité de niveau III (EQC, 2003) pour la doxorubicine, montrant le pourcentage de la cyclosporine répartie dans chaque milieu pour trois scénarios de rejet. 23
Tableau 7-2. Résumé des données modélisées sur la dégradation de la doxorubicine 26
Tableau 7-3. Résumé des données modélisées sur la dégradation du doxorubicinol, le métabolite principal de la doxorubicine 27
Tableau 7-4. Résumé des données modélisées sur la bioaccumulation de la forme neutre de la doxorubicine.....33
Tableau 7-5. Résumé des données modélisées sur la bioaccumulation du doxorubicinol, le métabolite principal de la doxorubicine 33
Tableau 8-1. Résumé des données empiriques sur la toxicité pour les organismes aquatiques provenant des principales études sur la doxorubicine ..38
Tableau 8-2 : Résumé des données modélisées sur la toxicité aquatique du métabolite, le doxorubicinol 39
Tableau 8-3. Résumé des données empiriques sur la cytotoxicité in vitro de la doxorubicine.....42
Tableau 8-4. Résumé des valeurs d'entrée utilisées pour estimer les concentrations aquatiques provenant des rejets industriels de la doxorubicine.....45
Tableau 8-5 : Résumé des valeurs d'entrée utilisées pour estimer les concentrations aquatiques provenant de l'utilisation de la doxorubicine.....47

1. Introduction

Conformément aux articles 68 et 74 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* [LCPE (1999)] (Canada, 1999), les ministres de l'Environnement et de la Santé procèdent à une évaluation préalable des substances afin de déterminer si elles présentent ou sont susceptibles de présenter un risque pour l'environnement ou la santé humaine.

Une évaluation préalable a été effectuée pour la substance doxorubicine, portant le numéro de registre du Chemical Abstacts Service (n^{o} CAS) 23214-92-8, étant donné qu'elle a été définie au cours de la catégorisation des substances inscrites sur la liste intérieure des substances (LIS) comme présentant un risque potentiel élevé pour la santé humaine selon les classifications établies par d'autres organismes nationaux ou internationaux concernant la cancérogénicité. Cette substance ne répond pas aux critères de catégorisation écologique relatifs à la persistance ou au potentiel de bioaccumulation, mais elle répond à ceux de la toxicité intrinsèque pour les organismes aquatiques.

Les évaluations préalables mettent l'accent sur les renseignements jugés essentiels pour déterminer si une substance répond aux critères établis à l'article 64 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* [LCPE (1999)] (Canada, 1999). Les évaluations préalables visent à examiner des renseignements scientifiques et à tirer des conclusions fondées sur la méthode du poids de la preuve et le principe de prudence[1].

La présente évaluation préalable tient compte des renseignements sur les propriétés chimiques, le devenir dans l'environnement, les dangers, les utilisations et l'exposition, ainsi que des renseignements supplémentaires soumis par les intervenants. Nous avons relevé des données pertinentes jusqu'en mars 2013. Les données empiriques obtenues d'études clés, ainsi que certains résultats de modélisation ont servi à formuler des conclusions. Lorsqu'ils étaient disponibles et pertinents, les renseignements contenus dans les évaluations des

[1] La détermination de la conformité à l'un ou plusieurs des critères énoncés à l'article 64 repose sur une évaluation des risques pour l'environnement ou la santé humaine liés aux expositions dans l'environnement en général. Pour les humains, ceci inclut notamment les expositions à l'air ambiant, à l'air intérieur, à l'eau potable, aux produits alimentaires et dues à l'utilisation de produits de consommation. Une conclusion établie en vertu de la LCPE (1999) n'est pas pertinente à une évaluation, qu'elle n'empêche pas non plus, par rapport aux critères de danger définis dans le *Règlement sur les produits contrôlés*. Ce dernier fait partie du cadre réglementaire applicable au Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail (SIMDUT) pour les produits destinés à être utilisés au travail. De la même manière, une conclusion fondée sur critères énoncés à l'article 64 de la LCPE (1999) n'empêche pas la prise de mesures en vertu d'autres articles de la LCPE (1999) ou d'autres lois.

risques et des dangers effectuées par d'autres instances ont été utilisés. L'évaluation préalable ne constitue pas un examen exhaustif ou critique de toutes les données disponibles. Elle fait plutôt état des études et des éléments de preuve les plus importants qui appuient la conclusion proposée.

Les médicaments contenant de la doxorubicine en tant qu'ingrédient ont été évalués en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues* (Canada, 1985) en ce qui concerne leur sécurité, leur efficacité et leur qualité. Cette évaluation était axée sur les utilisations et les expositions qui n'ont pas été abordées dans le cadre de l'évaluation menée en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues*, plus précisément les risques que posent les résidus résultant de la fabrication, de formulation et d'élimination après utilisation.

La présente évaluation préalable a été préparée par le personnel du Programme des substances existantes de Santé Canada et d'Environnement Canada et elle intègre les résultats d'autres programmes exécutés par ces ministères. Les parties de la présente évaluation préalable qui portent sur la santé humaine et l'écologie ont fait l'objet d'un examen externe par écrit par des pairs ou d'une consultation de ces derniers. Chris Metcalfe (Université Trent) et Vance Trudeau (Université d'Ottawa) ont fourni des commentaires sur les parties techniques concernant l'environnement. Des commentaires sur l'approche utilisée pour évaluer la substance en ce qui a trait à la santé humaine ont été reçus de la part de M. Warren Foster (Université McMaster), de M. Sam Kacew (Centre R. Samuel McLaughlin d'évaluation du risque sur la santé des populations) et de Mme Beate Escher (Université du Queensland).

De plus, une ébauche de cette évaluation préalable a fait l'objet d'une période de commentaires du public de 60 jours. Bien que ces commentaires aient été pris en considération, Santé Canada et Environnement Canada assument la responsabilité du contenu final et des résultats de l'évaluation préalable.

Les principales données et considérations sur lesquelles repose la présente évaluation sont résumées ci-après.

2. Identité de la substance

Aux fins de cette évaluation, la substance (8S,10S)-10-(4-amino-5-hydroxy-6-méthyl-tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-6,8,11-trihydroxy-8-(2-hydroxyacétyl)-1-méthoxy-7,8,9,10-tétrahydrotétracène-5,12-dione sera désignée par son nom commun, la doxorubicine.

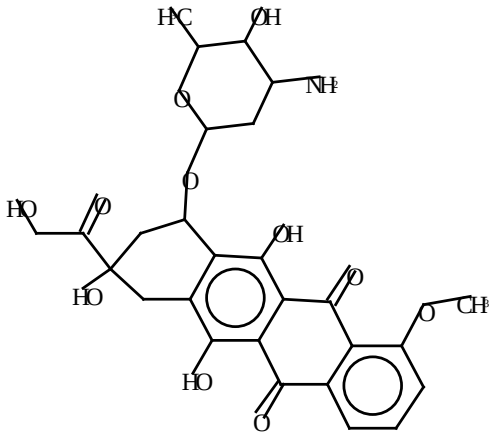
La doxorubicine peut être fabriquée en tant que doxorubicine de qualité chimique (n^{o} CAS 23214-92-8), ou comme qualité pharmaceutique, le chlorhydrate de doxorubicine (n^{o} CAS 25316-40-9). Le chlorhydrate de doxorubicine est à disposition comme produit pharmaceutique pour une utilisation humaine. La présence du chlorhydrate est omise de cette évaluation, étant donné que sa fonction est essentiellement pharmacocinétique et qu'elle ne devrait pas contribuer à la toxicité de la doxorubicine elle-même ou à l'exposition à cette substance. Les qualités chimiques et pharmaceutiques de la doxorubicine ont été utilisées dans diverses études sur la toxicité pour les humains et l'écotoxicité. Pour les besoins de cette évaluation préalable, les qualités pharmaceutiques et chimiques de la doxorubicine sont traitées de manière égale et interchangeable.

La doxorubicine fait partie des produits chimiothérapeutiques de la classe des anthracyclines qui sont aussi des antibiotiques. Les anthracyclines ont un noyau à quatre cycles (tétrahydrotétrahydrotétracènedione) qui est lipophile; toutefois, le bout saturé du système cyclique contient des groupes hydroxyles adjacents au sucre aminé, ce qui produit un centre hydrophile (voir le tableau 1a). La molécule est amphotère, elle contient des fonctions acides dans le groupe de l'anneau phénolique et une fonction basique dans le groupe du sucre aminé (glycoside).

Environ 3,5 à 5,7 % de la doxorubicine est excrétée sous forme non métabolisée dans l'urine humaine (Mahnik *et al.*, 2006 et 2007). L'excrétion urinaire du principal produit de métabolisation de la doxorubicine, le doxorubicinol, représente une part comprise en 0,7 et 4,3 % (Mahnik *et al.*, 2006). Même si ce n'est pas clairement établi, le doxorubicinol peut être dix fois plus cytotoxique que la doxorubicine (Mahnik *et al.*, 2006). Par conséquent, ce métabolite est évalué en même temps que la doxorubicine dans l'évaluation écologique préalable. Les renseignements sur l'identité de la substance concernant la doxorubicine et son métabolite sont présentés dans les tableaux 1-1 et 1-2, respectivement.

Tableau 1-1. Identité de la substance : doxorubicine

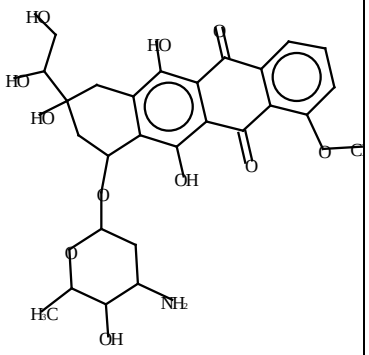
N° CAS	**23214-92-8**
Nom dans la LIS	*Doxorubicine*
Noms relevés dans les National Chemical Inventories (NCI)	*Doxorubicine (français) (LIS, EINECS)*; D*oxorubicin (anglais, allemand) (EINECS)*; D*5,12-Naphthacenedione, 10-[(3-amino-2,3,6-trideoxy-α-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-8-(hydroxyacetyl)-1-methoxy-, (8S,10S)- (ASIA-PAC, NZIoC)*
Autres noms[a]	(1S,3S)-3-Glycoloyl-1,2,3,4,6,11-hexahydro-3,5,12-trihydroxy-10-methoxy-6,11-dioxo-1-naphthacenyl-(3-amino-2,3,6-tridesoxy-α-L-lyxo-hexopyranosid); (8S,10S)-10-((3-Amino-2,3,6-trideoxy-α-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy)-8-glycoloyl-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-1-methoxy-5,12-naphthacenedione; 1,2,3,4,6,11-Hexahydro-4β,5,12-trihydroxy-4-(hydroxyacetyl)-10-methoxy-6,11-dioxonaphthacen-1β-yl-3-amino-2,3,6-trideoxy-α-L-lyxohexopyranoside; 10-((3-Amino-2,3,6-trideoxy-D-lyxohexopyranosyl)oxy)-8-glycolcyl-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-1-methoxy-5,12-naphthacenedione; 14-Hydroxydaunomycin; 14-Hydroxydaunorubicine; ;ADM; Adriablastin; Adriamycin semiquinone; Adriblastin; Adriblastina; CCRIS 739; Doxil;
Principale classe chimique	Anthracycline glycoside antibiotique
Formule chimique	$C_{27}H_{29}NO_{11}$

Structure chimique	
SMILES	COc4cccc5C(=O)c3c(O)c2CC(O)(CC(OC1CC(N)C(O)C(C)O1)c2c(O)c3C(=O)c45)C(=O)CO
Masse moléculaire	543,53 g/mol

Abréviations : National Chemical Inventories (NCI). 2007 : ASIA-PAC, Listes des substances de l'Asie-Pacifique; N° CAS, Numéro de registre du Chemical Abstracts Service; LIS, Liste intérieure des substances; EINECS, Inventaire européen des substances chimiques commercialisées existantes; NCI, National Chemical Inventories; NZIoC, New Zealand Inventory of Chemicals; SMILES, Simplified Molecular Input Line Entry System

[a] Chem ID Plus, 1993-

Tableau 1-2. Identité de la substance : doxorubicinol, principal métabolite de la doxorubicine

N° CAS	Structure chimique	Masse moléculaire (g/mol)	Formule chimique	SMILES
54193-28-1		545,55	$C_{27}N_{31}NO_{11}$	c3c(c5c(cc3)C(=O)c4c(C5(=O))c(O)c2c(c4O)CC(C(O)CO)(O)CC2OC1CC(C(C(O1)C)O)N)OC

Abréviations : N° CAS, Numéro de registre du Chemical Abstracts Service; SMILES, Simplified Molecular Input Line Entry System.

Des analogues structuraux qui comprennent des données empiriques pertinentes peuvent être utilisés pour aider à évaluer les substances qui manquent de données empiriques. Aux fins de cette évaluation, la trousse à outils des relations quantitatives structure-activité de l'Organisation de coopération et de développement économiques (Trousse à outils RQSA de l'OCDE, 2012) a été utilisée pour déterminer si des analogues potentiels comportant des données mesurées pour les propriétés physiques et chimiques, la persistance, la bioaccumulation et la toxicité étaient disponibles. Certains analogues ont été déterminés grâce à une analyse documentaire (p. ex. l'épirubicine et la pirarubicine); toutefois, aucune donnée expérimentale utile correspondante n'était disponible aux fins d'analyse de données déduites à partir d'analogues.

3. Propriétés physiques et chimiques

Les tableaux 2-1 et 2-2 résument respectivement les propriétés physiques et chimiques (valeurs expérimentales et modélisées) de la doxorubicine et du doxorubicinol qui se rapportent à leur devenir dans l'environnement et à l'écotoxicité.

Les modèles de RQSA utilisés sont fondés principalement sur des méthodes d'addition de fragments, c'est-à-dire qu'ils additionnent les contributions des fragments sous-structuraux d'une molécule pour effectuer des prévisions concernant une propriété ou un paramètre. La plupart de ces modèles s'appuient sur la forme neutre d'un produit chimique comme donnée d'entrée (forme Simplified Molecular Input Line Entry System ou SMILES). Par conséquent, sauf dans les cas indiqués, les valeurs modélisées présentées dans les tableaux 2-1 et 2-2 sont pour la forme neutre de la doxorubicine et du doxorubicinol, respectivement.

La doxorubicine est amphotère, elle contient des fonctions acides dans le groupe de l'anneau phénolique et une fonction basique dans le groupe du sucre aminé (glycoside). Les valeurs estimatives de la constante de dissociation acide (valeurs pKa) indiquent que cette substance existera également sous la forme cationique dans l'environnement à des valeurs de pH variant entre 5 et 9. Environ 50 % de la substance est ionisée à un pH de 8,3 et environ 44 % de la substance est ionisée à un pH de 7 (ACD/Percepta ©1997-2012). Par conséquent, les prévisions du modèle pour les propriétés physiques et chimiques de la doxorubicine ne représentent pas entièrement les propriétés et le comportement dans l'environnement de cette substance; toutefois, la forme neutre est également pertinente selon les valeurs de pKa présentées dans le tableau 2-1.

Tableau 2-1 : Résumé des propriétés physiques et chimiques de la forme neutre de la doxorubicine

Propriété	Type	Valeur[a]	Température (°C)	Référence
Forme physique	s.o.	Solide cristallin rouge-orange	s.o.	Pfizer Canada Inc., 2010
Point de fusion	Modélisé	344,5	s.o.	MPBPVPWIN,

Propriété	Type	Valeur[a]	Température (°C)	Référence
(°C)				2008
Point de fusion (°C)	Expérimental	204-205	s.o.	Pfizer Canada Inc., 2010
Point de fusion (°C)	Expérimental	230	s.o.	Lide, 2007
Point d'ébullition (°C)	Modélisé	782,4	s.o.	MPBPVPWIN, 2008
Masse volumique (kg/m^3)	Expérimental	s.o.	s.o.	s.o.
Pression de vapeur (Pa)	Modélisé	$3{,}37 \times 10^{-21*}$ ($2{,}53 \times 10^{-23}$ mmHg)[b]	25	MPBPVPWIN, 2008
Pression de vapeur (Pa)	Modélisé	$8{,}99 \times 10^{-25}$ ($6{,}74 \times 10^{-27}$ mmHg)[b]	25	Rowney *et al.*, 2009
Constante de la loi d'Henry (Pa·m^3/mol)	Modélisé (estimation fondée sur les liaisons seulement étant donné que l'estimation fondée sur les groupes est incomplète)	$2{,}26 \times 10^{-18}$ ($2{,}23 \times 10^{-23}$ atm·m^3/mol)[b]	s.o.	HENRYWIN, 2008

Propriété	Type	Valeur[a]	Température (°C)	Référence
Log D_{oe} (pour un pH de 5 à 9)	Modélisé	-2,74 à -2,28	s.o.	ACD/pK_aDB, 2005
Log K_{oe} (sans dimension)	Modélisé	1,85	s.o.	KOWWIN, 2008
Log K_{oe} (sans dimension)	Modélisé	1,27*	s.o.	Hansch *et al.,* 1995
Log K_{co} (sans dimension)	Modélisé	1,89 (estimé à l'aide du log K_{oe}) 3,78 (estimé à l'aide de l'ICM)	s.o.	KOCWIN, 2008
Log K_{oa} (sans dimension)	Modélisé	22,31	s.o.	KOAWIN, 2008
Solubilité dans l'eau (mg/L)	Modélisé	92,8*	25	WSKOWWIN, 2008
Solubilité dans l'eau (mg/L)	Modélisé	65,1	s.o.	AIEPS, 2003-2007
pK_a (sans dimension)	Modélisé	pKa1 = 7,34 (phénol); pKa2 = 8,46 (amine); pKa3 = 9,46 (estimation)	s.o.	SPARC, 2008

Propriété	Type	Valeur[a]	Température (°C)	Référence
pK_a (sans dimension)	Expérimental	8,22 dans une solution d'hydroxyde de sodium N/20	s.o.	Sopherion Therapeutics Inc., 2006
pK_a (sans dimension)	Modélisé	13,81	s.o.	ACD/pK_aDB, 2005
pK_a (sans dimension)	Modélisé	pKa1 = 9, 28 à 11,21 (phénol) pKa2 = 8,57 (amine) pKa3 = 14,15 à 15,38 (estimation)	s.o.	PALLAS, 1994-1995

Abréviations : log D_{oe}, rapport de distribution octanol-eau dépendant du pH; log K_{oa}, coefficient de partage octanol-air; log K_{co}, coefficient de partage carbone organique-eau; log K_{oe}, coefficient de partage octanol-eau; ICM, indice de connectivité moléculaire; s.o., sans objet; pK_a, constante de dissociation acide

[a]Les valeurs suivies d'un astérisque (*) sont celles qui ont été sélectionnées à des fins de modélisation.

[b] Les valeurs entre parenthèses représentent les valeurs originales rapportées par les auteurs ou estimées par les modèles.

Tableau 2-2. Résumé des propriétés chimiques et physiques du métabolite, le doxorubicinol

Propriété	Type	Valeur[a]	Température (°C)	Référence
Point de fusion (°C)	Modélisé	349,2	s.o.	MPBPVPWIN, 2008
Point d'ébullition (°C)	Modélisé	792,5	s.o.	MPBPVPWIN, 2008
Masse volumique (kg/m^3)	Modélisé	s.o.	s.o.	
Pression de vapeur (Pa)	Modélisé	$4,58 \times 10^{-23}$	25	MPBPVPWIN, 2008
Constante de la loi d'Henry ($Pa \cdot m^3/mol$)	Modélisé (estimation fondée sur les liaisons seulement étant donné que l'estimation fondée sur les groupes est incomplète)	$1,19 \times 10^{-23}$ ($1,17 \times 10^{-28}$ $atm \cdot m^3/mol$)[a]	s.o.	HENRYWIN, 2008
Log K_{oe} (sans dimension)	Modélisé	0,91	s.o.	KOWWIN, 2008

Propriété	Type	Valeur[a]	Température (°C)	Référence
Log K_{co} (sans dimension)	Modélisé	1,69 (estimé à l'aide du log K_{oe}) 3,78 (estimé à l'aide de l'ICM)	s.o.	KOCWIN, 2008
Log K_{oa} (sans dimension)	Modélisé	27,2	s.o.	KOAWIN, 2008
Solubilité dans l'eau (mg/L)	Modélisé	183,4	25	WSKOWWIN, 2008

Abréviations : log K_{oa}, coefficient de partage octanol-air; log K_{co}, coefficient de partage carbone organique-eau; log K_{oe}, coefficient de partage octanol-eau; ICM, indice de connectivité moléculaire; s.o., sans objet; pK_a, constante de dissociation acide

[a] Valeur telle qu'elle a été fournie par le modèle.

4. Sources et utilisations

La doxorubicine est une substance organique qui se trouve à l'état naturel dans l'environnement. Elle est produite en mutant une souche de *Streptomyces*, à l'aide de *N*-méthyl-*N*-nitroso-uréthane, en une nouvelle souche (*S. peucetius var. caesius*) qui produit le composé de couleur rouge appelé doxorubicine (Weiss, 1992). Cette substance est homologuée aux fins d'utilisation au Canada principalement pour le traitement du cancer (BDPP, 2010).

Bien que la doxorubicine ait été incluse dans une enquête menée en vertu de l'article 71 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* afin de recueillir des renseignements sur sa fabrication et son importation en 2009, aucune réponse n'a été reçue pour des quantités dépassant le seuil de déclaration de 100 kg.

La caractérisation des voies d'entrée pour la doxorubicine au Canada consistait à rechercher des renseignements sur les sources et les déversements de la substance dans les bases de données pertinentes pour déterminer le potentiel

d'exposition de la population générale provenant de toutes les sources, y compris l'utilisation pharmaceutique (Canada, 1978; HSDB, 1983; HPD, 1993; BDPSNH, 2008; BDPP, 2010; EAFUS, 2011; BDIPSN, 2011). Selon les notifications soumises à Santé Canada en vertu du *Règlement sur les cosmétiques*, la doxorubicine n'est pas utilisée dans les produits cosmétiques au Canada (courriel de 2012 de la Direction de la sécurité des produits de consommation, Santé Canada, adressés au Bureau de l'évaluation des risques des substances existantes, Santé Canada; source non citée). Les renseignements disponibles sur cette substance indiquent que ses utilisations se limitent aux produits pharmaceutiques et à la recherche. Les recherches menées sur cette substance ont été effectuées jusqu'en mars 2013 et aucune information n'a indiqué d'autres utilisations ou rejets de cette substance au Canada. Les données disponibles ont permis d'estimer que 31 kg de la substance ont été vendus aux hôpitaux et aux pharmacies sur tout le territoire canadien aux fins d'ordonnances en 2007 (McLaughlin et Belknap, 2008). Les données disponibles ont également permis d'estimer que 4,5 kg et 4,3 kg de doxorubicine ont été vendus aux hôpitaux et aux pharmacies de tout le Canada en 2011 et en 2012, respectivement (IMS, 2013). La doxorubicine peut également avoir d'autres utilisations que celle indiquée sur l'étiquette ou des usages vétérinaires qui ne sont pas pris en compte dans cette évaluation. La quantité de substance utilisée à ces fins n'est pas connue.

5. Rejets dans l'environnement

Les produits pharmaceutiques peuvent atteindre les eaux de surface s'ils sont rejetés par des sites de fabrication ou de formulation ou s'ils sont rejetés, sans avoir été d'abord métabolisés, dans les selles ou l'urine des consommateurs qui les utilisent directement. Par exemple, chez les humains, l'excrétion urinaire de la doxorubicine est minime avec seulement 5 % de la substance excrétée au cours des cinq premiers jours. Après l'injection de 1,5 mg/kg de doxorubicine marquée au tritium, environ 50 % de la substance est récupérée dans les matières fécales en l'espace de sept jours, tandis que l'excrétion fécale représente seulement 20 % chez les patients atteints d'une altération de la fonction hépatique. La doxorubicine est métabolisée principalement par le foie et est convertie en adriamycinol ainsi qu'en plusieurs dérivés aglycones. Environ 50 % du médicament excrété dans la bile est inchangé et 30 % est sous forme de métabolites (Janssen Inc., 2011; Novopharm Limited, 2008; Hospira Healthcare Corporation, 2008; Sopherion Therapeutics, Inc., 2006; Pfizer Canada Inc.,

2010). Des concentrations plasmatiques faibles ou indécelables (c.-à-d. 0,8 à 26,2 ng/mL) du métabolite, le doxorubicinol, ont été indiquées à la suite d'une administration par voie intraveineuse d'une dose unique de 10 à 50 mg/m^2 de chlorhydrate de doxorubicine en tant que liposomique pour injection stabilisé par un polymère polyéthylène glycol (PEG). De plus, le chlorhydrate de doxorubicine encapsulé dans des liposomes qui n'a pas été stabilisé par un polymère polyéthylène glycol est métabolisé en doxorubicinol (HSDB, c1993-2008). Par conséquent, l'utilisation de produits pharmaceutiques contenant de la doxorubicine peut entraîner le rejet de la doxorubicine et de son métabolite principal, le doxorubicinol, dans l'environnement par divers flux de déchets. Le potentiel d'exposition à la doxorubicine à partir de sources directes (c.-à-d. les rejets au cours de la fabrication ou de la formulation) est aussi évalué (voir la section « Évaluation de l'exposition de l'environnement »); toutefois, il convient de noter qu'aucun renseignement n'était disponible concernant les rejets réels de la doxorubicine provenant de la fabrication ou de la formulation des produits pharmaceutiques.

On n'a pas relevé de données sur les concentrations de doxorubicine dans les biosolides ou le sol au Canada. Mahnik *et al.* (2007) ont évalué l'élimination de la doxorubicine par les boues activées et ont découvert que la doxorubicine est éliminée à 90 % à partir de la phase liquide. Au fil du temps, la récupération de la doxorubicine a varié de 20 à 40 % dans les boues, mais de seulement 6 à 12 % dans la phase liquide avec une élimination attribuable à l'adsorption (Rowney *et al.*, 2009). La structure cyclique de la doxorubicine demeure stable lorsqu'elle se dégrade (c.-à-d. seulement une biodégradation primaire). L'épandage de biosolides contenant de la doxorubicine sur les terres agricoles est par conséquent une possibilité qui ne peut être quantifiée pour le moment.

6. Concentrations environnementales mesurées

Au Canada, les échantillons recueillis dans six usines de traitement des eaux usées municipales représentant les systèmes de traitement canadiens typiques et les variations géographiques ont été analysés, mais aucune concentration mesurable de la doxorubicine n'a été détectée (Smyth et Teslic, 2013). Des échantillons d'influents et d'effluents des usines de traitement des eaux usées municipales, de biosolides traités et de lixiviat des sites d'enfouissement au Canada ont été obtenus pendant la période estivale (juillet à septembre 2012). La limite de déclaration allait de 37,9 à 303 ng/L pour les liquides et de 163 à 1790 ng/g pour les solides (Smyth et Teslic, 2013).

Yin *et al.* (2010) ont étudié les concentrations des médicaments cytostatiques, y compris la doxorubicine et son métabolite, le doxorubicinol, dans les effluents des eaux usées de 21 hôpitaux de Beijing, en Chine. Yin *et al.* (2010) ont choisi les médicaments cytostatiques en fonction de leur utilisation fréquente dans les hôpitaux et de leur facilité d'analyse. Toutefois, ni la doxorubicine, ni son métabolite principal n'ont été détectés (limite de détection de 10 ng/L). Les auteurs ont attribué la non-détection au faible usage de ces médicaments dans les hôpitaux étudiés ou au fait que les eaux usées de ces hôpitaux subissaient une désinfection au chlore avant le rejet entraînant ainsi une transformation partielle ou complète des médicaments et occasionnant des concentrations en dessous des limites de détection.

Ailleurs, la doxorubicine a été mesurée dans les eaux usées du service d'oncologie pour le traitement avec hospitalisation d'un hôpital de Vienne, en Autriche, où les concentrations variaient entre la limite de détection de 0,26 µg/L et 1,35 µg/L (Lenz *et al.*, 2007; Mahnik *et al.*, 2007). La doxorubicine n'a pas été détectée (limite de détection de 0,1 ng/L) dans les échantillons recueillis à partir d'une usine de traitement des eaux usées de Catalogne, en Espagne (Negreira *et al.*, 2013).

7. Devenir dans l'environnement

Le modèle de fugacité de niveau III (EQC, 2003) simule la distribution d'une substance dans un environnement d'évaluation hypothétique appelé « monde unitaire ». Le modèle du Comité de la qualité de l'environnement simule la distribution dans l'environnement d'une substance chimique à l'échelle régionale (à savoir, 100 000 km^2) et permet d'obtenir la fraction de la masse totale dans chaque milieu provenant d'une émission dans le monde unitaire et les concentrations qui en résultent dans chaque milieu. Environnement Canada utilise seulement les résultats de la distribution masse-fraction comme renseignements généraux sur le devenir de l'environnement d'une substance et n'utilise habituellement pas les résultats de la concentration compartimentale pour la concentration environnementale estimée (CEE) dans l'évaluation d'une substance. Quelques exceptions peuvent se produire, par exemple, lorsqu'un rejet grandement dispersif d'une substance laisse entendre que les concentrations à l'échelle régionale sont appropriées pour la CEE.

La distribution masse-fraction pour la forme neutre de la doxorubicine est présentée dans le tableau 7-1 ci-dessous à l'aide des émissions constantes

uniques dans l'atmosphère, l'eau et le sol. Le modèle du Comité de la qualité de l'environnemen de niveau III prend pour hypothèse des conditions hors de l'équilibre entre les milieux naturels, mais des conditions à l'équilibre au sein de chaque milieu. Le modèle EQC de niveau III ne peut traiter le potentiel d'ionisation de la doxorubicine dans le milieu aquatique en tant que sel, lequel sera probablement plus soluble que la forme acide libre (c.-à-d. la forme sans sel). Le modèle ne peut pas non plus traiter le potentiel de liaison aux éléments du sol à partir des interactions électrostatiques (échange de cations) ou de liaison aux argiles qui constituent une surface chargée négativement. Par conséquent, le modèle ne peut simuler entièrement le devenir et la répartition de la doxorubicine dans l'environnement.

Les résultats du tableau 7-1 représentent les effets nets du partage chimique, du transport entre divers milieux, et de la perte tant par le processus d'advection (hors de la région modélisée) que par celui de la dégradation ou de la transformation. Il convient de noter que la pression de vapeur modélisée de la doxorubicine, $3{,}37 \times 10^{-21}$ Pa, ne constitue pas une estimation exacte, mais que la valeur laisse entendre qu'elle est négligeable. Les limites raisonnables du modèle de fugacité de niveau III pour la pression de vapeur varient de 10^{+1} à 10^{-11} Pa. Par conséquent, une valeur d'entrée de $3{,}37 \times 10^{-11}$ Pa a été utilisée pour exécuter le modèle étant donné la différence négligeable entre 10^{-11} et 10^{-21} Pa (c.-à-d. que la pression de vapeur n'est pas une entrée de modèle sensible à moins de 10^{-11} Pa).

Tableau 7-1. Résumé de la modélisation de la fugacité de niveau III (EQC, 2003) pour la doxorubicine, montrant le pourcentage de la cyclosporine répartie dans chaque milieu pour trois scénarios de rejet.

Substance rejetée dans :				
	Air (%)	**Eau (%)**	**Sol (%)**	**Sédiments (%)**
l'air (100 %)	0,85	29	70	0,07
l'eau (100 %)	Négligeable	99,8	Négligeable	0,24
le sol (100 %)	Négligeable	27	73	0,06

Si elle est rejetée dans l'air, la doxorubicine devrait exister uniquement dans la phase particulaire dans l'atmosphère ambiante en raison de la pression de

vapeur de 3,37 x 10^{-11} Pa. La phase particulaire de la doxorubicine peut être éliminée de l'air par des dépôts humides ou secs. Toutefois, il est peu probable que la doxorubicine soit rejetée dans l'air.

Si elle est rejetée dans l'eau, la forme neutre de la doxorubicine devrait être très soluble dans l'eau (solubilité dans l'eau estimée de 92,8 mg/L), mais la forme cationique peut subir une liaison avec des substrats chargés négativement (c.-à-d. les matières en suspension) par l'intermédiaire d'interactions électrostatiques, laquelle peut aller jusqu'à des liaisons covalentes. La doxorubicine devrait exister sous la forme cationique à des valeurs de pH variant entre 5 et 9 étant donné ses valeurs estimatives du pKa; par conséquent, la volatilisation à partir de l'eau ne devrait pas constituer un processus important du devenir de cette substance.

En cas de déversement dans le sol, la doxorubicine devrait avoir une mobilité minimale en raison d'un coefficient de partage carbone organique-eau (log K_{co}) estimé entre 1,89 et 3,78. Les valeurs estimatives pKa indiquent que ce composé existera sous la forme cationique dans l'environnement à des valeurs de pH variant entre 5 et 9. Par rapport à leurs équivalents neutres, les cations s'adsorbent généralement plus fortement aux sols contenant du carbone organique et de l'argile (HSDB, c1993-2008). La doxorubicine ne devrait pas se volatiliser à partir des surfaces de sol sèches selon sa pression de vapeur estimée de 3,37 × 10^{-21} Pa.

Les résultats du modèle de fugacité de niveau III laissent supposer que la forme neutre de la doxorubicine demeurera principalement dans l'eau (c.-à-d. que la forme neutre est très soluble dans l'eau; voir le tableau 2-1), mais que la forme cationique de la doxorubicine subira probablement une liaison aux particules en suspension dans l'eau. La doxorubicine peut également demeurer dans le sol (sous la forme cationique à des valeurs de pH variant entre 5 et 9) si la substance est rejetée dans ce milieu. On s'attend à ce que la doxorubicine se trouve dans les eaux de surface par l'intermédiaire d'un déversement par des sites de fabrication ou de formulation ou d'un déversement sous sa forme non métabolisée ou sous la forme de son métabolite dans les selles ou l'urine des consommateurs qui l'utilisent directement. Étant donné ces rejets potentiels, cette évaluation a examiné l'eau en tant que source principale d'exposition pour l'environnement écologique. L'épandage de biosolides contenant de la doxorubicine sur les terres agricoles est une possibilité, mais le potentiel d'exposition ne peut être quantifié en l'absence des données sur la toxicité et des données concernant les concentrations de doxorubicine dans les biosolides ou le sol au Canada.

7.1 Persistance dans l'environnement

Afin de fournir le meilleur poids de la preuve possible pour déterminer la persistance de la doxorubicine et du doxorubicinol dans l'environnement, des données empiriques et modélisées ont été prises en compte. Les estimations du modèle pour la doxorubicine sont strictement fondées sur la structure et ne devraient pas être influencées par la spéciation chimique. La spéciation chimique, toutefois, peut avoir une incidence sur la biodisponibilité pour la biodégradation. Ce fait n'a pas été pris en compte dans les estimations du modèle de la biodégradation.

7.1.1 Données empiriques

La dégradation biologique n'a pas été indiquée pour la doxorubicine; toutefois, cette substance absorbe la lumière à des longueurs d'onde supérieures à 290 nm et peut même être sensible à la photolyse directe par la lumière du soleil (CIRC, 1987; Mahnik *et al.*, 2006). Nawara *et al.* (2012) ont démontré qu'une concentration de 40 µM de doxorubicine purgée à l'azote présente une photoréactivité dans des solutions aqueuses de laboratoire à 320 nm et 420 nm. Une voie photoréactive mène à la formation de l'acide 3-méthoxysalicyclique, un produit de dégradation stable. L'autre voie possible est une photoréduction de la doxorubicine pour former la dihydroquinone qui subit une oxydation spontanée par l'intermédiaire d'oxygène dissous afin de récupérer la doxorubicine lors de la formation du peroxyde d'hydrogène.

Castegnaro *et al.* (1997) ont indiqué la dégradation complète de la doxorubicine après une heure de traitement avec l'hypochlorite de sodium (5,25 %) et un réactif de Fenton (30 %). Le traitement de la doxorubicine avec le peroxyde d'hydrogène (inférieur à 30 %) a été inefficace alors que 32 % du composé d'origine était toujours présent après 48 heures.

7.1.2 Données de modélisation

En raison du peu de données expérimentales pertinentes du point de vue de l'environnement sur la dégradation de la doxorubicine ou du doxorubicinol, une méthode du poids de la preuve reposant sur des RQSA (Environnement Canada, 2007) a été utilisée avec les modèles de la dégradation indiqués dans les tableaux 7-2 et 7-3.

Étant donné l'importance écologique du milieu aquatique et du fait que la doxorubicine et son principal métabolite devraient être libérés dans ce milieu, la biodégradation dans l'eau a été la plus étudiée. Toutefois, certains des modèles des tableaux 7-2 et 7-3 (c.-à-d. AOPWIN pour la réaction avec l'ozone et HYDROWIN) n'ont pu fournir une estimation pour la doxorubicine étant donné

que les produits chimiques ayant des structures comparables ne sont pas compris dans leurs bases de calibration. Par conséquent, les résultats pour ces modèles particuliers n'ont pas été pris en compte dans la méthode du poids de la preuve.

Tableau 7-2. Résumé des données modélisées sur la dégradation de la doxorubicine

Processus du devenir	Modèle et base du modèle	Résultat et prévision du modèle	Demi-vie extrapolée (jours)
Oxydation atmosphérique	AOPWIN, 2008[a]	$t_{½}$ = 0,074 jour	< 2
Réaction avec l'ozone	AOPWIN, 2008[a]	s.o.[b]	s.o.
Hydrolyse	HYDROWIN, 2008[a]	s.o.[b]	s.o.
Biodégradation primaire (aérobie)	BIOWIN, 2008[a] Sous-modèle 4 : enquête d'expert (résultats qualitatifs)	3,21[c] « se biodégrade rapidement »	< 182
Biodégradation primaire (aérobie)	CATALOGIC, 2009	1,69 jour[d]	< 182
Biodégradation ultime (aérobie)	BIOWIN, 2008[c] Sous-modèle 3 : enquête d'expert (résultats qualitatifs)	2,02[e] « se biodégrade lentement »	≥ 182
Biodégradation ultime (aérobie)	BIOWIN, 2008[c] Sous-modèle 5 : Probabilité linéaire MITI	0,30[e] « se biodégrade lentement »	≥ 182

Processus du devenir	Modèle et base du modèle	Résultat et prévision du modèle	Demi-vie extrapolée (jours)
Biodégradation ultime (aérobie)	BIOWIN, 2008[c] Sous-modèle 6 : Probabilité non linéaire MITI	0,004[e] « se biodégrade très lentement »	≥ 182
Biodégradation ultime (aérobie)	TOPKAT, 2004 Probabilité	0[e] « se biodégrade très lentement »	≥ 182
Biodégradation ultime (aérobie)	CATALOGIC, 2009	6 mois et 27 jours[d]	≥ 182

Abréviations : MITI, Ministry of International Trade and Industry, Japon; s.o., sans objet; $t_{½}$, demi-vie

[a] EPI Suite (2008).

[b] Le modèle ne précise pas d'estimation pour ce type de structure.

[c] Le résultat s'exprime par une valeur numérique de 0 à 5.

[d] Pourcentage élevé de fragments structuraux inconnus (46,2 %); par conséquent, cette prévision est jugée non fiable.

[e] Le résultat s'exprime par un taux de probabilité.

Tableau 7-3. Résumé des données modélisées sur la dégradation du doxorubicinol, le métabolite principal de la doxorubicine

Processus du devenir	Modèle et base du modèle	Résultat et prévision du modèle	Demi-vie extrapolée (jours)
Oxydation atmosphérique	AOPWIN, 2008[a]	$t_{½}$ = 0,060 jour	< 2
Réaction avec l'ozone	AOPWIN, 2008[a]	s.o.[b]	s.o.
Hydrolyse	HYDROWIN, 2008[a]	s.o.[b]	s.o.
Biodégradation primaire (aérobie)	BIOWIN, 2008[a] Sous-modèle 4 :	3,36[c] « se biodégrade	< 182

Processus du devenir	Modèle et base du modèle	Résultat et prévision du modèle	Demi-vie extrapolée (jours)
	enquête d'expert (résultats qualitatifs)	rapidement »	
Biodégradation ultime (aérobie)	BIOWIN, 2008[c] Sous-modèle 3 : enquête d'expert (résultats qualitatifs)	2,20[d] « se biodégrade lentement »	≥ 182
Biodégradation ultime (aérobie)	BIOWIN, 2008[c] Sous-modèle 5 : Probabilité linéaire MITI	0,28[d] « se biodégrade lentement »	≥ 182
Biodégradation ultime (aérobie)	BIOWIN, 2008[c] Sous-modèle 6 : Probabilité non linéaire MITI	0,004[d] « se biodégrade très lentement »	≥ 182

[a] Modèle EPI Suite (2008)
[b] Le modèle ne donne pas d'estimation pour ce type de structure.
[c] Le résultat s'exprime par une valeur numérique de 0 à 5.
[d] Le résultat s'exprime par un taux de probabilité.

Pour la doxorubicine et le doxorubicinol, les modèles de biodégradation ultime laissent croire que la biodégradation est très lente et que la demi-vie dans l'eau serait supérieure ou égale à 182 jours, tandis que le résultat du sous-modèle BIOWIN 4 (modèle d'enquête sur la biodégradation primaire) laisse supposer que ces substances ont une demi-vie primaire inférieure à 182 jours. Les résultats des sous-modèles BIOWIN 3, 5 et 6 (pour la doxorubicine et le doxorubicinol) ainsi que TOPKAT (pour la doxorubicine) indiquent que ces substances peuvent subir une biodégradation rapide. En tenant compte de tous les résultats du modèle ainsi que des caractéristiques structurelles de la doxorubicine, le poids de la preuve laisse supposer que la demi-vie de

biodégradation de la doxorubicine et du doxorubicinol est supérieure ou égale à 182 jours dans l'eau[2].

Dans l'air, les valeurs de demi-vie par oxydation atmosphérique prévues de 0,074 jour pour la doxorubicine et de 0,060 jour pour le doxorubicinol (voir les tableaux 4a et 4b) démontrent que ces substances devraient s'oxyder rapidement. La doxorubicine est sensible à la photolyse directe de la lumière du soleil (Mahnik *et al.*, 2006). Sa demi-vie de 0,074 jour sous l'effet des réactions avec des radicaux hydroxyles permet de conclure que la doxorubicine n'est pas persistante dans l'air. De même, sa demi-vie de 0,060 jour sous l'effet des réactions avec des radicaux hydroxyles permet de conclure que le doxorubicinol n'est pas persistant dans l'air. En raison de la très faible proportion de la doxorubicine censée se répartir dans l'air et de la courte demi-vie de la substance dans l'air (0,074 jour), on juge peu probable que la doxorubicine soit transportée dans l'atmosphère. Son potentiel de transport atmosphérique à grande distance est considéré comme étant négligeable.

La doxorubicine et le doxorubicinol ne contiennent pas de groupes fonctionnels susceptibles de subir une hydrolyse dans l'eau. Toutefois, dans des conditions acides, la doxorubicine se décompose en adriamycine et en daunosamine (Mahnik *et al.*, 2006; O'Neil, 2006). Les amides étaient la seule fonction hydrolysable détectée; toutefois, à l'exception de quelques acétamides halogénés, la plupart des amides s'hydrolysent en acides très lentement à 25 °C et à un pH environnemental pertinent de 7 avec des demi-vies mesurées en siècles (HSDB, c1993-2008). Les groupes électronégatifs du carbone ou de l'azote accélèrent grandement l'hydrolyse catalysée par une base, mais les groupes alkyles de l'azote retardent les processus catalysés par un acide ou une base. La structure cyclique de la doxorubicine demeure également stable lorsqu'elle se dégrade (c.-à-d. seulement une biodégradation primaire), comme le montre l'étude portant sur l'élimination de la doxorubicine par les boues activées (Mahnik *et al.*, 2007). Par conséquent, aucune hydrolyse neutre n'est apparente.

D'après un ratio d'extrapolation de 1:1:4 pour une demi-vie de biodégradation dans l'eau, le sol et les sédiments (Boethling *et al.*, 1995), la demi-vie de biodégradation dans le sol est aussi supérieure ou égale à 182 jours et la demi-vie dans les sédiments est supérieure ou égale à 365 jours. Ces résultats

[2] Il est à noter que les données empiriques issues de l'essai de biodégradation rapide en 28 jours indiquent une biodégradation de 1,5 % (CHRIP ©2008).

indiquent que la doxorubicine et le doxorubicinol devraient être persistants dans l'eau, le sol et les sédiments.

En se fondant sur les données empiriques et modélisées, on peut en déduire que la doxorubicine et le doxorubicinol sont persistants dans l'eau, le sol et les sédiments (demi-vies dans l'eau et le sol supérieures ou égales à 182 jours et demi-vie dans les sédiments supérieure ou égale à 365 jours), mais pas dans l'air (demi-vie supérieure ou égale à 2 jours).

7.2 Potentiel de bioaccumulation

Les valeurs modélisées du coefficient de partage octanol-eau (log K_{oe}, comprises entre 1,27 et 1,85) pour la doxorubicine et les valeurs modélisées du rapport de distribution octanol-eau dépendant du pH (log D_{oe} comprises entre -2,74 et -2,28) pour sa fraction ionisée montrent que les formes neutre et ionisée de la substance ont un faible potentiel de bioaccumulation dans le biote (voir le tableau 2-1 et 2-2). La combinaison d'un log K_{oe} de 1,27 et d'un coefficient de partage octanol-air (log K_{oa}) de 22,3 indique que la doxorubicine ne devrait pas se bioamplifier dans les chaînes alimentaires terrestres comme le suggèrent Gobas *et al.* (2003) et Kelly *et al.* (2007). Toutefois, Environnement Canada ne considère pas l'utilisation de ces coefficients de partage de manière isolée en tant que preuve suffisante pour déterminer le potentiel de bioaccumulation, étant donné qu'ils ne tiennent pas compte des paramètres physiologiques tel que le métabolisme.

Aucune valeur empirique sur la bioaccumulation n'était disponible pour la doxorubicine, ses analogues ou son métabolite principal (le doxorubicinol). Afin de fournir la meilleure analyse du poids de la preuve possible concernant le potentiel de bioaccumulation de la doxorubicine, les propriétés physiques et chimiques (p. ex., log K_{oe}, solubilité), les données modélisées et les données empiriques relatives au métabolisme et à l'excrétion ont été prises en compte pour tirer une conclusion globale.

7.2.1 Métabolisme et excrétion

Chez certains organismes aquatiques, l'absorption de plusieurs médicaments cytostatiques, y compris la doxorubicine, est réduite par l'expression d'une activité s'apparentant à celle de la glycoprotéine P qui fournit la résistance multixénobiotique. Le mécanisme de résistance multixénobiotique concerne principalement les organes qui ont une fonction excrétrice (le foie, les reins), d'absorption (les intestins) ou de barrière hémato-encéphalique (Bard et Gadbois, 2007). Le mécanisme de résistance multixénobiotique fournit la résistance grâce à la surexpression des transporteurs de la glycoprotéine P,

encodés par la famille très conservée du gène MDR. On retrouve cette famille dans une vaste gamme de taxons, y compris les bactéries, les protozoaires, les nématodes, les insectes, les poissons et les humains (Hildebrand *et al.*, 2009). Le rôle protecteur du mécanisme de résistance multixénobiotique et la présence de la famille des transporteurs de la glycoprotéine P ont été démontrés chez plus de 40 espèces aquatiques, telles que le fondule (*Fundulus heteroclitus*), la truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*), la plie rouge (*Pleuronectes americanus*), le turbot (*Scophthalmus maximus*), le poisson zèbre (*Danio rerio*) et d'autres mollusques bivalves marins et d'eau douce (Bard, 2000; Zaja *et al.*, 2008).

Par l'entremise du maintien et de la régularisation des mécanismes de défense, il est probable que des coûts énergétiques seront imposés aux organismes qui subissent une exposition chronique aux xénobiotiques. De plus, l'exposition des cellules aux pressions de sélection des substances cytotoxiques peut mener à l'induction et à la surexpression de ces transporteurs d'efflux consommant de l'énergie (Hildebrand *et al.*, 2009). L'effet de la consommation d'énergie par les mécanismes de défense cellulaire n'est pas bien compris, mais on suppose que ces systèmes ont des coûts énergétiques ou métaboliques importants et peuvent nuire à d'autres processus tels que la croissance et la reproduction en raison d'une diminution de la distribution d'énergie. Hildebrand *et al.* (2009) ont utilisé une lignée cellulaire d'hépatocytes de truite arc-en-ciel *in vitro* pour étudier les coûts énergétiques associés aux pompes d'efflux de xénobiotiques pour la doxorubicine. Les coûts énergétiques ont été mesurés à l'aide des changements dans les concentrations cellulaires du nucléotide adénylique et du phosphate inorganique. Dans l'étude de Hildebrand *et al.* (2009), pour toutes les concentrations de la doxorubicine (5 à 125 µM), l'accumulation cellulaire était linéaire pendant 10 à 15 minutes, puis elle a plafonné et un état stable a été supposé. Les cellules ont ensuite été placées dans un milieu sans doxorubicine; l'efflux initial a été caractérisé par un rapide déclin des concentrations intracellulaires suivi par une phase d'élimination plus lente. Les taux d'efflux de la doxorubicine ont été calculés comme allant de 3,57 à 39,17 µg/min/10^6 cellules pour des concentrations de traitement de 5 µM. Les résultats de l'étude de Hildebrand *et al.* (2009) laissent supposer qu'il pourrait y avoir des coûts énergétiques importants associés au transport actif de la glycoprotéine P. Toutefois, on ne sait pas si ces coûts sont importants en matière de bilan énergétique global de l'organisme. Les caractéristiques métaboliques d'un organisme peuvent être liées au poids corporel et à la température. La teneur en lipides des poissons diffère de celle des humains et la température des eaux canadiennes est en moyenne inférieure à la température ambiante normale. Même si l'activité métabolique de phase I et II peut être beaucoup moins

importante chez les poissons que chez les humains, les processus d'élimination des humains sont assez rapides pour laisser supposer que le potentiel de bioaccumulation des espèces aquatiques est lent. Albertus et Laine (2001) ont observé que l'absorption de la doxorubicine (50 µg/mL) dans les hépatocytes de fondules était restreinte sans aucune augmentation importante de son accumulation après 20 à 80 minutes. En présence de vérapamil à 10 µmol/L (un substrat ou un inhibiteur compétitif du mécanisme de résistance multixénobiotique), la doxorubicine s'est accumulée en fonction du temps dans les hépatocytes de fondules.

Le chlorhydrate de doxorubicine a été administré au rotifère, *Philodina acuticornis odiosa* Milne, à une concentration unique de 100 µM (54,3 mg/L) pendant une période de 24 heures (Poeggeler *et al.*, 2005). À cette concentration, la doxorubicine s'est accumulée 100 fois dans les mitochondries du rotifère donnant des concentrations d'organite de 10 mM (5,4 g/L).

7.2.2 Estimation du FBC et du FBA

Puisque peu de données expérimentales sur les facteurs de bioaccumulation (FBA) ou de bioconcentration (FBC) pour la doxorubicine et le doxorubicinol étaient disponibles, une méthode prédictive a été appliquée au moyen des modèles de FBA et de FBC disponibles, comme l'indique les tableaux 7-4 et 7-5 ci-dessous.

Les mesures des FBA sont la mesure préconisée pour évaluer le potentiel de bioaccumulation des substances. En effet, le facteur de bioconcentration ne prend pas en compte de manière adéquate le potentiel de bioaccumulation des substances par l'alimentation, lequel est un facteur majeur pour les substances dont le log K_{oe} est supérieur à ~4,0 (Arnot et Gobas, 2003). La modélisation cinétique du bilan massique est en principe la méthode de prévision la plus fiable pour déterminer le potentiel de bioaccumulation, car elle permet une correction du métabolisme dans la mesure où le log K_{oe} de la substance se trouve dans le domaine du log K_{oe} du modèle.

Des estimations du FBC et du FBA, corrigées en fonction d'une biotransformation potentielle, ont été produites à l'aide du modèle BCFBAF (EPI Suite, 2008). Les constantes cinétiques de métabolisme (k_M) ont été calculées à partir des relations structure-activité décrites plus en détail dans Arnot *et al.* (2008a, b, 2009). Des poissons de niveau trophique intermédiaire ont été utilisés pour représenter les sorties globales du modèle, car, en raison de leur poids, ils représentent davantage les poissons susceptibles d'être consommés par des piscivores aviaires ou terrestres. La valeur médiate du k_M est supérieure à

25,0/jour. Les résultats de la modélisation du FBC et du FBA sont présentés dans les tableaux 7-4 et 7-5 ci-dessous.

Tableau 7-4. Résumé des données modélisées sur la bioaccumulation de la forme neutre de la doxorubicine

k_M (/jour)	Organisme d'essai	Modèle et base du modèle	Paramètre	Valeur en poids humide (L/kg)	Référence
100[a]	Poisson	BCFBAF Sous-modèle 1 (régression linéaire)	FBC	0,462	BCFBAF, 2008
100[a]	Poisson	BCFBAF Sous-modèle 2 (bilan massique)	FBC[b]	1,36	BCFBAF, 2008
0,17	Poisson	FBC_{max} avec facteurs d'atténuation	FBC[c]	4,26[d]	CPOP, 2008
100[a]	Poisson	BCFBAF Sous-modèle 3 (bilan massique d'Arnot-Gobas)	FBA[b]	1,36	BCFBAF, 2008

Abréviations: FBC, facteur de bioconcentration; FBA, facteur de bioaccumulation; k_M, constante du taux métabolique

[a]La valeur prévue dépasse la valeur théorique maximale pour l'ensemble de l'organisme.

[b] Résultats générés à l'aide du poids, des lipides et de la température pour un poisson de niveau trophique intermédiaire.

[c] Les facteurs d'atténuation possibles comprennent l'ionisation, la taille moléculaire, le métabolisme et la solubilité dans l'eau.

[d]Le nombre de « fragments inconnus » est de 61,54 %, lequel est trop élevé pour être acceptable.

Tableau 7-5. Résumé des données modélisées sur la bioaccumulation du doxorubicinol, le métabolite principal de la doxorubicine

k_M (/jour)	Organisme d'essai	Modèle et base du modèle	Paramètre	Valeur en poids humide (L/kg)	Référence
125[a]	Poisson	BCFBAF	FBC	1,1	BCFBAF,

k_M (/jour)	Organisme d'essai	Modèle et base du modèle	Paramètre	Valeur en poids humide (L/kg)	Référence
		Sous-modèle 1 (régression linéaire)			2008
125[a]	Poisson	BCFBAF Sous-modèle 2 (bilan massique)	FBC[b]	3,16	BCFBAF, 2008
125[a]	Poisson	BCFBAF Sous-modèle 3 (bilan massique d'Arnot-Gobas)	FBA[b]	1,1	BCFBAF, 2008

Abréviations: FBC, facteur de bioconcentration; FBA, facteur de bioaccumulation; k_M, constante du taux métabolique

[a] La valeur prévue dépasse la valeur théorique maximale pour l'ensemble de l'organisme.

[b] Résultats générés à l'aide du poids, des lipides et de la température pour un poisson de niveau trophique intermédiaire.

Le modèle BCFBAF (2010) a souligné que la constante estimée de la vitesse de métabolisme (c.-à-d. 100 à 125 par jour pour un poisson de 10 g) dépasse la valeur théorique maximale pour l'ensemble de l'organisme, ce qui laisse supposer que la doxorubicine et le doxorubicinol peuvent être métabolisés facilement par les poissons. De plus, à une valeur du log K_{oe} de 1,27, la valeur du FBA indique une absorption alimentaire peu importante. Le métabolisme est aussi moins important étant donné que le processus de perte principal s'effectue par échanges respiratoires (c.-à-d. FBA =FBC). Les prévisions du modèle concernant la bioaccumulation ont été considérées comme acceptables en tant qu'indication de métabolisme rapide même s'il existe certaines incertitudes (c.-à-d. qu'une erreur laisserait supposer que la k_M ne serait pas lente avec une possibilité de faux négatif).

D'après l'analyse tridimensionnelle de conformères calculés à l'aide du modèle FBC_{max} avec facteurs d'atténuation (Dimitrov *et al.*, 2005), les diamètres maximaux (D_{max}) de la doxorubicine varient de 1,51 à 1,89 nm. Cela laisse supposer que la doxorubicine est également susceptible de connaître une absorption limitée découlant d'effets stériques à la surface des branchies. Les données sur la taille moléculaire et les diamètres transversaux peuvent être utiles et sont couramment utilisées par des autorités internationales, comme l'Union européenne (ECHA, 2008), pour tirer des conclusions sur le potentiel de

bioaccumulation suivant la méthode du poids de la preuve. De récentes études faisant le lien entre les données de FBC chez les poissons et les paramètres de taille moléculaire (Dimitrov *et al*., 2002 et 2005) laissent entendre que la probabilité qu'une molécule traverse la membrane cellulaire par diffusion passive diminue de façon importante à mesure qu'augmente le D_{max}. La probabilité pour que cette diffusion passive se produise diminue de façon notable lorsque le D_{max} est supérieur à environ 1,5 nm et de façon encore plus importante dans le cas des molécules ayant un D_{max} supérieur à 1,7 nm. Sakuratani *et al.* (2008) ont également étudié l'effet du diamètre transversal sur la diffusion passive dans un ensemble d'essais de FBC d'environ 1 200 substances chimiques nouvelles et existantes. Ils ont observé que les substances qui ne présentent pas un potentiel de bioconcentration très élevé (FBC inférieur à 5 000) ont souvent un D_{max} supérieur à 2,0 nm et un diamètre effectif (D_{eff}) supérieur à 1,1 nm. Cependant, comme l'ont évoqué Arnot *et al.* (2010), il existe des incertitudes quant aux seuils proposés par Dimitrov *et al*. (2002, 2005) et Sakuratani *et al.* (2008), étant donné que les études sur le FBC utilisées pour calculer ces seuils n'ont pas fait l'objet d'évaluations critiques. Comme l'ont souligné Arnot *et al.* (2010), la taille moléculaire a un effet sur la solubilité et la capacité de diffusion dans les phases aqueuse et organique (membranes), et les plus grosses molécules peuvent présenter un taux d'absorption plus lent. Toutefois, ces mêmes contraintes liées aux cinétiques s'appliquent aux voies de diffusion de l'élimination chimique (c.-à-d. absorption lente = élimination lente). Un potentiel de bioaccumulation important peut donc s'appliquer aux substances qui sont soumises à un processus d'absorption lent, si elles sont biotransformées ou éliminées lentement par d'autres processus. Cependant, si le taux d'absorption par les branchies est suffisamment atténué par l'encombrement stérique à un point tel que le taux d'élimination dépasse l'absorption, la bioconcentration sera réduite.

Les preuves disponibles indiquent que la doxorubicine et le doxorubicinol sont susceptibles d'avoir un faible potentiel de bioaccumulation en raison de leurs propriétés physiques et chimiques (c.-à-d. un poids moléculaire élevé, un faible log K_{oe} et log D_{oe}), d'un diamètre de sa coupe transversale relativement important, ce qui entraîne une absorption restreinte provenant d'effets stériques à la surface des branchies et de la présence du mécanisme de résistance multixénobiotique par efflux qui permet aux organismes aquatiques de prévenir l'entrée et l'accumulation de la doxorubicine au sein des cellules. Les valeurs du FBC et du FBA corrigées en fonction du métabolisme sont aussi inférieures à 5 000, selon le taux métabolique. Par conséquent, d'après les données disponibles et les valeurs obtenues par modélisation cinétique corrigées pour

tenir compte du métabolisme, la doxorubicine et le doxorubicinol ne sont pas bioaccumulables.

8. Potentiel d'effets nocifs sur l'environnement

8.1 Évaluation des effets sur l'environnement

Les substances anthracyclines, y compris la doxorubicine, sont « difficiles à modéliser »; les propriétés physiques et chimiques de plusieurs classes structurelles d'anthracyclines se prêtent mal à des prévisions modélisées, car on considère qu'elles « ne font pas partie du domaine d'applicabilité » (p. ex. domaines de la structure et de la solubilité dans l'eau) pour les modèles d'écotoxicité. Par conséquent, afin de fournir le meilleur poids de la preuve possible pour évaluer les effets écologiques de la doxorubicine, seules les données empiriques ont été prises en compte. En l'absence de données empiriques pour le métabolite, le doxorubicinol, les données modélisées ont été prises en compte.

8.1.1 Mode d'action

La doxorubicine pourrait causer la mort cellulaire chez les organismes non humains étant donné qu'elle interfère avec la fonction de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et de l'acide ribonucléique (ARN) et qu'elle peut agir directement sur la membrane cellulaire. L'effet cytotoxique de la doxorubicine peut provenir d'un système complexe de plusieurs modes d'action liés à la formation de radicaux libres à la suite de l'activation métabolique de la doxorubicine par la réduction d'électron, l'intercalation de la doxorubicine dans l'ADN, l'induction de ruptures d'ADN et d'aberrations chromosomiques et l'altération des membranes cellulaires (Bonnet *et al.*, 2003). La doxorubicine peut inhiber la synthèse des protéines et peut être active tout au long du cycle cellulaire, y compris dans l'interphase (HSDB c1993-2008). La doxorubicine peut aussi subir une réduction enzymatique à un et deux électrons pour les semiquinones et les dihydroquinones correspondantes. Les 7-déoxyaglycones sont formés de manière enzymatique par une réduction à un électron, et le radical libre semiquinone qui en résulte réagit avec l'oxygène pour produire le radical hydroxyle dans une cascade de réactions. Ce radical peut mener à la mort cellulaire en réagissant avec l'ADN, l'ARN, les membranes cellulaires et les protéines (HSDB c1993-2008).

8.1.2 Données empiriques sur la toxicité aquatique

Zounková *et al.* (2007) ont étudié la toxicité de la doxorubicine pour les algues vertes, les bactéries, les levures et les *Daphnia magna*. Un essai d'inhibition de la croissance de 96 heures effectué sur les algues (*Pseudokirchneriella subcapitata*) a montré une concentration sans effet observé (CSEO) de 1 mg/L, une concentration minimale avec effet observé (CMEO) de 10 mg/L et une concentration effective médiane (CE_{50}) de 13 mg/L. Un test d'inhibition de la croissance d'une durée de 16 heures effectué sur des (*Pseudomonas putida*) a montré une CSEO de 1 mg/L, une CMEO de 10 mg/L et une CE_{50} supérieure à 1 000 mg/L. Un test d'immobilisation aiguë d'une durée de 48 heures effectué sur des *Daphnia magna* a montré une CSEO de 0,01 mg/L, une CMEO de 0,1 mg/L et une CE_{50} de 2,0 mg/L.

Poeggeler *et al.* (2005) ont administré le chlorhydrate de doxorubicine à une concentration unique de 100 µM (54,3 mg/L) sur une période de 24 heures aux rotifères *Philodina acuticornis odiosa* Milne. La concentration de 100 µM était létale avec seulement 1,0 ± 0,5 % de survie.

Bonnet *et al.* (2003) ont évalué la toxicité de la doxorubicine sur le *Tetrahymena pyriformis*, un protozoaire cilié d'eau douce. Ce cilié est caractérisé par une courte durée de génération (3 heures), ce qui permet d'observer les effets sur plusieurs générations. Bonnet *et al.* (2003) ont évalué l'inhibition de la croissance de la population et les activités des estérases non spécifiques[3]. La concentration inhibitrice médiane (CI_{50}) pour la croissance de la population était de 44,8 mg/L avec une CI_{50} moyenne de 43,3 mg/L sur une période correspondant à environ trois générations de la population témoin. La CI_{50} pour l'effet de la doxorubicine sur les activités des estérases non spécifiques était de 25,9 mg/L.

Belyaeva *et al.*, (2009) ont décrit la toxicité pour les embryons du poisson zèbre (*Danio rerio*) exposés à la doxorubicine. Les auteurs ont comparé les embryons de poisson zèbre qui se développent normalement à ceux qui ont été exposés à des concentrations de doxorubicine variant de 0,08 à 2,0 mg/L. La concentration de 0,08 mg/L a causé une déformation de la queue, celle de 0,11 mg/L a causé une déformation de la queue et un œdème à la tête et au cœur et celle de

[3] Les estérases sont des enzymes ubiquistes dans les cellules des organismes vivants. Le test consiste à hydrolyser le diacétale de fluorescéine et à quantifier la fluirescéine libre à l'aide du spectrofluorimètre. Le diacétate de fluorescéine non polaire pénètre la cellule à l'endroit où elle est hydrolysée par les estérases pour produire la fluorescéine qui est retenue par la cellule. Le degré de fluorescence dépend de l'état physique et métabolique de la cellule et est reconnu pour être un indicateur fiable du potentiel de toxicité d'un produit chimique. Une diminution du niveau de fluorescence chez les ciliés exposés aux substances toxiques peut être expliquée par une inhibition directe de l'activité enzymatique ou une inhibition indirecte avec altérations des propriétés de la membrane (perméabilité, fluidité).

0,2 mg/L a causé une déformation de la queue ainsi qu'un fort œdème au cœur et au sac vitellin et a nui à l'activité locomotrice. Les auteurs ont également noté que l'augmentation de la concentration de doxorubicine a été accompagnée d'une hausse du nombre d'anomalies chez les embryons de poissons zèbres en développement.

Krysanov et Demidova (2012) ont déterminé qu'une concentration de 10 µg/L de doxorubicine n'a eu aucun effet important sur le taux d'éclosion des embryons de poissons zèbres (*Danio rerio*). Les auteurs ont constaté qu'il n'y avait aucune augmentation du pourcentage d'embryons ayant un développement anormal comparativement au groupe témoin. Les études de toxicité pour les organismes aquatiques concernant la doxorubicine sont résumées dans le tableau 6-1.

Tableau 8-1. Résumé des données empiriques sur la toxicité pour les organismes aquatiques provenant des principales études sur la doxorubicine

Organisme d'essai	Type d'essai	Paramètre	Valeur (mg/L)	Référence
Pseudokirchneriella subcapitata (algue verte)	Toxicité aiguë (96 heures)	CE_{50}	13 (de 12 à 17)	Zounková *et al.*, 2007
Pseudokirchneriella subcapitata (algue verte)	Toxicité aiguë (96 heures)	CSEO	1	Zounková *et al.*, 2007
Pseudokirchneriella subcapitata (algue verte)	Toxicité aiguë (96 heures)	CMEO	10	Zounková *et al.*, 2007
Daphnia magna (cladocère)	Toxicité aiguë (48 heures)	CE_{50}	2,0[a] (0,52 à 4,8)	Zounková *et al.*, 2007
Daphnia magna (cladocère)	Toxicité aiguë	CSEO	0,01	Zounková *et al.*, 2007
Daphnia magna (cladocère)	Toxicité aiguë (48 heures)	CMEO	0,1	Zounková *et al.*, 2007
Pseudomonas putida (bactérie du sol)	Toxicité aiguë (16 heures)	CE_{50}	> 1 000	Zounková *et al.*, 2007
Pseudomonas putida	Toxicité	CSEO	1	Zounková *et al.*,

Organisme d'essai	Type d'essai	Paramètre	Valeur (mg/L)	Référence
(bactérie du sol)	aiguë			2007
Pseudomonas putida (bactérie du sol)	Toxicité aiguë (16 heures)	CMEO	10	Zounková *et al.*, 2007
Philodina acuticornis odiosa Milne (rotifère, zooplancton)	Toxicité aiguë (24 heures)	99 % de létalité (concentration unique)	54,3 (100 µM)	Poeggeler *et al.*, 2005
Danio rerio (poisson zèbre)	Toxicité aiguë (96 heures)	CL_{50} pour l'embryotoxicité	< 2	Belyaeva *et al.*, 2009
Tetrahymena pyriformis (protozoaire cilié)	Chronique (24 heures – 3 générations)	CI_{50} (croissance de la population)	44,8	Bonnet *et al.*, 2003
Tetrahymena pyriformis (protozoaire cilié)	Chronique (24 heures – 3 générations)	CI_{50} (activités des estérases non spécifiques)	25,9	Bonnet *et al.*, 2003

Abréviations : CE_{50}, concentration estimée d'une substance qui a des effets sur 50 % des organismes d'essai; CI_{50}, concentration inhibitrice pour le pourcentage donné d'un effet, une estimation ponctuelle de la concentration d'une substance d'essai qui entraîne une réduction de 50 % des mesures biologiques quantitatives telles que le taux de croissance; CL_{50}, concentration d'une substance qui est estimée létale pour 50 % des organismes d'essai; CMEO, concentration minimale avec effet observé, la concentration la plus faible au cours d'un test de toxicité ayant entraîné un effet statistiquement significatif par rapport aux mesures de contrôle; CSEO, concentration sans effet observé, concentration la plus élevée au cours d'un test de toxicité n'entraînant pas d'effet statistiquement significatif par rapport aux mesures de contrôle.

[a] Valeur critique de la toxicité intrinsèque pour les organismes non humains.

Les données modélisées concernant le doxorubicinol (voir le tableau 8-2) donnent à penser qu'il pourrait causer des effets toxiques aigus chez les organismes aquatiques à de faibles concentrations (valeurs de CL_{50} aiguës égales ou supérieures à 1,0 mg/L).

Tableau 8-2 : Résumé des données modélisées sur la toxicité aquatique du métabolite, le doxorubicinol

Organisme d'essai	Type d'essai	Paramètre	Valeur (mg/L)	Référence
Algue	Toxicité aiguë (96 heures)	CE_{50}	10,5	EPI Suite, 2008
Daphnia magna (cladocère)	Toxicité aiguë (48 heures)	CE_{50}	35	EPI Suite, 2008
Poisson	Toxicité aiguë (96 heures)	CL_{50}	434,6[a]	EPI Suite, 2008

Abréviations : CE_{50}, concentration d'une substance qu'on estime susceptible d'avoir un effet chez 50 % des organismes d'essai; CL_{50}, concentration d'une substance qu'on estime létale pour 50 % des organismes d'essai.

[a] La substance chimique n'est peut-être pas suffisamment soluble pour mesurer cet effet prévu.

8.1.3 Autres effets sur l'environnement : cytotoxicité et génotoxicité

Les lignées cellulaires des poissons appartenant à différentes espèces et à différents organes peuvent servir de modèles pour établir la corrélation entre les essais *in vitro* et les essais *in vivo*. Caminada *et al.* (2006) ont étudié la cytotoxicité de la doxorubicine en appliquant deux essais largement utilisés dans les études sur la cytotoxicité à plusieurs lignées cellulaires de poissons. Le test MTT est fondé sur l'absorption du bromure de 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium et sur sa réduction subséquente dans la mitochondrie des cellules vivantes en formazan du MTT tandis que les cellules mortes sont complètement négatives dans cette activité de clivage. Le test au rouge neutre est fondé sur l'absorption et l'accumulation de rouge neutre dans les lysosomes des cellules vivantes. Les cellules endommagées ont altéré les absorptions et les cellules mortes ne sont pas en mesure de retenir le colorant. Dans cette étude, les lignées cellulaires de poissons utilisées étaient la lignée cellulaire d'hépatomes de poisson (PLHC-1) et la lignée cellulaire de gonades de truite arc-en-ciel (RTG-2). La cytotoxicité de la doxorubicine a été observée à une CE_{50} de 1,14 mg/L (0,002 60 mM) dans la lignée cellulaire d'hépatomes de poisson pour le test MTT. Dans la lignée cellulaire de gonades de truite arc-en-ciel, la cytotoxicité a été observée à une CE_{50} de 2,56 mg/L (0,004 70 mM) pour le test MTT. Les résultats de cette étude sont résumés dans le tableau 8-3.

Lehmann *et al.* (2003) ont étudié les effets génotoxiques de la doxorubicine en utilisant le test de mutation et de recombinaisons somatiques (SMART) des ailes

de *Drosophila melanogaster*. Le test SMART qui utilise les *D. melanogaster* a été développé pour détecter la perte d'hétérozygotie des marqueurs de gènes adéquats ayant des phénotypes détectables qui sont exprimés dans les ailes et qui peuvent déterminer quantitativement le potentiel recombinogène et mutagène des agents chimiques et physiques. En utilisant la version standard du test SMART, les auteurs ont estimé les effets génotoxiques quantitatifs et qualitatifs en comparant la fréquence de mutation des ailes dans la recombinaison de marqueurs et d'équilibreurs hétérozygotes qui est le principal événement responsable de la toxicité génétique. On a permis aux mouches de pondre des œufs sur une période de 8 heures; 72 heures après la fin du stade de la ponte, les larves ont été recueillies et réparties dans des contenants avec 5 mL de solution d'essai à quatre différentes concentrations de doxorubicine : 0 mM, 0,25 mM (135,9 mg/L), 0,5 mM (271,8 mg/L), 1,0 mM (543,5 mg/L) et 2,5 mM (1,36 g/L). Les larves ont été nourries dans ce milieu jusqu'à la fin de leur développement (exposition chronique par l'alimentation). Les mouches écloses ont été recueillies et conservées dans 70 % d'éthanol. Chez le génotype *mwhflr*^{3}, la doxorubicine a montré une augmentation importante (95 % de recombinaison) dans toutes les catégories de mutation analysées, ce qui indique que la doxorubicine peut causer des dommages à l'ADN des *D. melanogaster.* De Rezende *et al.* (2011) ont montré que la recombinaison constituait le principal effet de la doxorubicine sur les *D. melanogaster*. La doxorubicine, à une dose de 0,2 mM (108,7 mg/L), a augmenté statistiquement toutes les catégories de mutation comparativement au groupe de contrôle avec le croisement standard et le croisement à bioactivation élevée des *D. melanogaster*.

Tableau 8-3. Résumé des données empiriques sur la cytotoxicité in vitro de la doxorubicine

Organisme d'essai	Type d'essai	Paramètre	Valeur (mg/L)	Référence
Lignée cellulaire d'hépatomes de poisson (*Poeciliopsis lucida*) PLHC-1	Test MTT (24 heures)	CE_{50} (mort cellulaire)	1,14	Caminada *et al.*, 2006
Lignée cellulaire d'hépatomes de poisson (*Poeciliopsis lucida*) PLHC-1	Test au rouge neutre (24 heures)	CE_{50} (mort cellulaire)	1,18 (0,002 17 mM)	Caminada *et al.*, 2006
Lignée cellulaire d'hépatomes de poisson (*Oncorhynchus mykiss*) PLHC-1	Test MTT (24 heures)	CE_{50} (mort cellulaire)	2,56 (0,004 70 mM)	Caminada *et al.*, 2006

Abréviations : CE_{50}, concentration d'une substance qu'on estime susceptible de causer un effet chez 50 % des organismes d'essai; MTT, 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium

Fick *et al.* (2010) ont calculé la concentration environnementale critique (CEC), c'est-à-dire la concentration dans l'eau de surface qui devrait causer un effet pharmacologique chez les poissons. La concentration environnementale critique est fondée sur les données tirées d'études relatives à la toxicité pour les humains et sur le FBC estimé chez les poissons selon la lipophilie. Fick *et al.* (2010) ont proposé d'utiliser les concentrations environnementales comme indicateurs préliminaires du potentiel d'un médicament de causer des effets pharmacologiques nocifs à des concentrations dans l'eau spécifiques. Dans l'étude de Fick *et al.* (2010), la valeur estimée du log K_{oe} est fondée sur la forme neutre de la substance. Ces valeurs ont aussi été utilisées pour les substances qui se dissocient aux valeurs du pH physiologique. La valeur la plus faible pour la concentration plasmatique thérapeutique chez les humains (H_TPC) a été utilisée pour obtenir une estimation prudente du risque. Les facteurs de bioconcentration plasmatiques théoriques ($P_{sang:eau}$) ont été estimés pour chaque substance à partir de l'équation suivante : $\log P_{sang:eau} = 0,73 \times \log K_{oe} - 0,88$; les concentrations environnementales critiques ont été calculées à partir de

l'équation : CEC = H_TPC/(RC x $P_{sang:eau}$) pour chaque produit pharmaceutique à l'aide d'une valeur du rapport des concentrations de 1. Cette approche prend en compte la concentration estimée (selon la valeur H_TPC) et les propriétés physicochimiques (comme l'indique le log K_{oe}) de chaque substance. La concentration environnementale critique calculée pour la doxorubicine (c.-à-d., la concentration dans l'eau de surface susceptible de causer un effet pharmacologique chez les poissons) était de 2 031 mg/L (0,002 031 mg/L).

8.1.4 Calcul de la CESE

Une concentration estimée sans effet (CESE) prudente a également été déterminée à partir de la valeur critique de toxicité (VCT) comme le montre la valeur de toxicité aiguë de la CE_{50} de 2 mg/L (en tant que valeur expérimentale la plus valable à partir de la courbe concentration-réponse) pour les *Daphnia magna*. La VCT (2 mg/L) a été divisée par un facteur d'évaluation de 500 pour tenir compte des incertitudes et des effets possibles à long terme provenant de l'exposition à des composés réactifs, comme suit : un facteur de 100 a été appliqué pour tenir compte des incertitudes liées à la variabilité interspécifique et intraspécifique de la vulnérabilité, à l'extrapolation des effets aigus aux effets chroniques et à l'extrapolation des conditions de laboratoire à celles sur le terrain. Un facteur supplémentaire de 5 a été appliqué pour tenir compte des effets possibles liés à la cytotoxicité. Ces effets ne seraient pas constatés dans les essais en laboratoire standard à court terme, parce que ceux-ci ne sont pas conçus pour observer les interactions cellulaires ou au niveau des gènes. De possibles effets cancérogènes, mutagènes ou hormonaux provenant des substances réactives peuvent ne pas être observés au cours de la vie de l'organisme, mais les « événements moléculaires déclencheurs » peuvent toutefois commencer assez rapidement lorsqu'un composé réactif (c.-à-d., un médicament pour le traitement du cancer) pénètre dans la cellule et perturbe les processus cellulaires. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence supplémentaire pour tenir compte de cette source non quantifiable d'incertitude qui pourrait occasionner une toxicité excessive non prévisible chez d'autres espèces.

En tenant compte de ces incertitudes, la CESE a été calculée comme étant de 0,004 mg/L.

8.2 Évaluation de l'exposition de l'environnement

Aucune donnée sur les concentrations de la doxorubicine dans l'eau au Canada n'a été relevée. Les CEE ont donc été évaluées sur la base des renseignements disponibles, y compris les estimations relatives aux quantités estimées de la substance, les estimations relatives aux taux de rejets et les caractéristiques du

milieu récepteur. Les CEE ont été estimées pour un scénario de rejet industriel et un scénario de rejet à l'égout, comme le décrivent les sous-sections suivantes.

8.2.1 Rejets industriels

Une exposition à la doxorubicine devrait avoir lieu si la substance est rejetée pendant sa fabrication industrielle et son traitement dans un système d'assainissement qui rejette ses effluents dans un plan d'eau de surface récepteur. La concentration de la substance dans les eaux réceptrices près du point de rejet du système d'assainissement est utilisée comme la CEE dans l'évaluation du risque que pose la substance en milieu aquatique. On peut la calculer à l'aide de l'équation suivante :

$CEE_{eau} = (1000 \times Q \times P) \times (1 – É) / (N \times F \times D)$

Où :

CEE_{eau} : concentration en milieu aquatique due aux rejets industriels

Q : quantité de substance totale produite chaque année sur un site industriel (kg/an)

P : pertes dans les eaux usées (fraction)

É : taux d'élimination de l'usine de traitement des eaux usées (fraction)

N : nombre de jours de rejets annuels (jours/an)

F : débit de l'effluent de la station d'épuration des eaux usées (m^3/jour)

D : facteur de dilution dans l'eau réceptrice (sans dimension)

Étant donné que la doxorubicine peut être fabriquée et traitée par des installations industrielles au Canada (CAREX Canada, 2010; BDPP, 2010) et peut par la suite être rejetée dans les eaux de surface canadiennes, un scénario de rejet industriel propre au site aquatique a été élaboré à l'aide d'hypothèses réalistes prudentes. Le tableau 8-4 présente les données d'entrée utilisées pour estimer les concentrations aquatiques qui en découlent près d'un point de rejet industriel générique que l'on suppose être situé à Mississauga, une région connue pour compter de nombreuses fabriques de produits pharmaceutiques. La CEE obtenue à partir de ce scénario fondé sur ces hypothèses est de 0,0000022 mg/L (Environnement Canada, 2011a). Ces valeurs des CEE représentent le niveau d'exposition dans les eaux réceptrices près du point de rejet du système de traitement des eaux usées sur chaque site.

Tableau 8-4. Résumé des valeurs d'entrée utilisées pour estimer les concentrations aquatiques provenant des rejets industriels de la doxorubicine

Intrant	Valeur	Justification et référence
Q : Quantité (kg/an)	31	McLaughlin et Belknap, 2008; IMS, 2013 Quantité estimée prescrite dans les hôpitaux et les pharmacies au Canada pour l'année 2007 comme étant la quantité la plus prudente par rapport aux années 2011 et 2012.
P : Pertes dans les eaux usées (%)	0,5	Santé Canada (comm. pers.)[4]
É : Efficacité d'élimination du système de traitement des eaux usées (%)	1,9	EPI Suite, 2008
N : Nombre de jours de rejets annuels (jours/an)	21	Présumé être fabriqué ou traité en petites quantités sur un mois, en raison de l'hypothèse de la faible quantité de la substance fabriquée ou traitée par site industriel.
F : Débit de l'effluent du système de traitement des eaux usées (m^3/jour)	332 624	Débit de l'effluent d'une importante station d'épuration des eaux usées située à Mississauga (un site typique de fabrication de produits pharmaceutiques, présumé être situé à Mississauga)
D : Facteur de dilution dans l'eau réceptrice (sans dimension)	10	Hypothèse par défaut d'Environnement Canada pour les lacs de grande taille étant donné le scénario de rejets d'une station d'épuration des eaux usées dans le lac Ontario

[4] Document de soutien technique pour les feuilles de calcul pharmaceutiques, 2007. Communication personnelle adressée à l'Unité de l'exposition, Programme des substances existantes d'Environnement Canada provenant de l'Unité d'évaluation environnementale, Programme des substances nouvelles de Santé Canada.

8.2.2 Rejets à l'égout provenant d'une utilisation pharmaceutique

Comme la doxorubicine est utilisée dans les produits pharmaceutiques et peut être rejetée dans l'eau, un scénario d'exposition aquatique provenant des rejets à l'égout des utilisations pharmaceutiques a été élaboré. Le scénario estime la concentration de la doxorubicine dans divers plans d'eau qui reçoivent des effluents de système de traitement des eaux usées dans lesquels des produits pharmaceutiques contenant la doxorubicine peuvent avoir été rejetés (Environnement Canada, 2009). Ce scénario fournit des estimations pour environ 1 000 sites de rejet dans tout le Canada.

Le tableau 8-5 présente un résumé des valeurs d'entrée utilisées pour estimer les concentrations aquatiques provenant de l'utilisation de produits pharmaceutiques contenant de la doxorubicine. L'approche et les équations utilisées pour calculer les CEE sont décrites dans le rapport d'Environnement Canada (2011b).

On a présumé que la masse totale de la doxorubicine utilisée au Canada était répartie équitablement au sein du pays. Les rejets peuvent provenir de l'excrétion par les patients de la doxorubicine non métabolisée ou inchangée dans les matières fécales et l'urine. Mahnik *et al.* (2006, 2007) ont mesuré la doxorubicine dans les effluents d'eaux usées de l'hôpital universitaire de Vienne (Autriche) à des concentrations variant de 0,26 à 5 µg/L. Bien que Lenz *et al*. (2007) aient calculé que 0,1 à 0,2 % de la quantité de doxorubicine administrée pourrait se retrouver dans les eaux usées, ils n'ont pas trouvé de doxorubicine dans les effluents d'eaux usées d'un hôpital de Vienne (Autriche) à une dose supérieure à la limite de détection de 0,05 µg/L. Les auteurs laissent entendre que la présence de solides en suspension dans les réservoirs de stockage et la production de biomasse ne peut pas être prévenue; l'élimination de la doxorubicine pendant la période de stockage pourrait donc être la raison pour laquelle la substance n'a pas été détectée au-dessus de la limite de détection. Rowney *et al.* (2009) ont laissé entendre que la doxorubicine est excrétée, inchangée, dans l'urine à une concentration de 6 à 45 %. Par conséquent, la perte dans les eaux usées de la doxorubicine non métabolisée ou inchangée a été présumée comme variant entre 3,5 et 45 % (Mahnik *et al.*, 2007; Rowney *et al.*, 2009; voir le tableau 8-5). De plus, compte tenu de l'incertitude quant à la stabilité environnementale du métabolite principal de la doxorubicine, on a aussi pu obtenir une valeur de concentration environnementale prudente en tenant compte du métabolisme lors du calcul des CEE.

Le nombre de jours de rejets annuels a été présumé à 365 pour tenir compte de l'utilisation variable du médicament au cours de l'année ainsi que de la variabilité entre les sites (c.-à-d. les hôpitaux où le médicament est administré).

Les CEE de la doxorubicine dans les plans d'eau récepteurs ont été estimées entre 0,0000016 et 0,000046 mg/L. Ces valeurs de la CEE sont les estimations maximales pour 1000 sites et sont fondées sur le 10e centile du débit pour tous les cours d'eau couverts dans ce scénario.

Tableau 8-5 : Résumé des valeurs d'entrée utilisées pour estimer les concentrations aquatiques provenant de l'utilisation de la doxorubicine

Intrant	Valeur(s)	Justification et référence
Quantité (kg/an)	31	McLaughlin et Belknap, 2008. IMS, 2013 Quantité estimée vendue aux hôpitaux et aux pharmacies au Canada pour l'année 2007 comme étant la quantité la plus prudente en comparaison avec les années 2011 et 2012.
Pertes dans les eaux usées (%)	1) 3,5 à 45 % 2) 100 % (suppose l'absence de métabolisme)	1. Suppose une certaine absorption ou un certain métabolisme de la substance dans le corps humain (Mahnik *et al.*, 2007; Rowney *et al.*, 2009) 2. Suppose l'absence de métabolisme vu l'incertitude concernant la stabilité environnementale du doxorubicinol, le métabolite principal de la doxorubicine.
Facteur de variabilité[a]	2	Par défaut
Efficacité d'élimination du système de traitement des eaux usées (%)	1,9	EPI Suite (2008)
Nombre de jours de rejets annuels (jours/an)	365	Nombre de jours de rejets annuels
Facteur de dilution dans l'eau réceptrice (sans dimension)	de 1 à 10	Hypothèse par défaut du Programme des substances existantes d'Environnement Canada.

[a] Le facteur de variabilité est utilisé pour définir le niveau de variabilité de l'utilisation d'un produit pharmaceutique dans le pays. Lorsque plusieurs produits font partie du même marché, l'un d'eux peut être

utilisé à un taux moyen différent par habitant dans une région par rapport à celui d'une autre région. Par défaut, une valeur de 2 est utilisée en tant que scénario réaliste de la pire éventualité appliqué à tous les sites.

8.3 Caractérisation des risques pour l'environnement

La démarche utilisée dans le cadre de cette évaluation écologique préalable visait à examiner les divers renseignements pertinents afin d'élaborer des conclusions fondées sur la méthode du poids de la preuve et le principe de prudence, conformément aux dispositions de la LCPE (1999). Les éléments de preuve pris en compte comprennent les résultats des calculs du quotient de risque ainsi que des données sur la persistance, la bioaccumulation, la toxicité intrinsèque ou l'écotoxicité, les sources, le devenir de la substance ainsi que sa présence et sa répartition dans l'environnement.

La doxorubicine peut atteindre les eaux de surface si elle est rejetée par des sites de fabrication ou de formulation ou si elle est rejetée, sans avoir été d'abord métabolisée, dans les selles ou l'urine des consommateurs qui utilisent directement la doxorubicine.

La perte dans les eaux usées de la doxorubicine non métabolisée ou inchangée a été présumée comme variant entre 3,5 et 45 % (Mahnik *et al.*, 2007; Rowney *et al.*, 2009). Par conséquent, l'utilisation de produits pharmaceutiques contenant de la doxorubicine peut entraîner le rejet de la doxorubicine et de son métabolite principal, le doxorubicinol, dans l'environnement par divers flux de déchets. Les renseignements disponibles sur l'utilisation de la doxorubicine en tant que produit pharmaceutique au Canada indiquent un potentiel de rejets dispersifs dans l'environnement canadien. La doxorubicine devrait être persistante dans l'eau, le sol et les sédiments, mais elle devrait avoir un faible potentiel de bioaccumulation. Une fois dans l'environnement, la doxorubicine se trouve principalement dans l'eau et dans le sol. L'épandage de biosolides contenant de la doxorubicine sur les terres agricoles est une possibilité, mais il ne peut être quantifié en l'absence des données sur la toxicité et des données concernant les concentrations de doxorubicine dans les biosolides ou le sol au Canada. Par conséquent, étant donné les rejets potentiels à partir de l'utilisation prescrite et de la fabrication et la formulation industrielle, cette évaluation a examiné l'eau en tant que source principale d'exposition dans l'environnement écologique.

Les preuves empiriques indiquent que la doxorubicine peut causer des effets nocifs aux organismes aquatiques à des concentrations modérément faibles. Certaines des preuves établissant un potentiel de risque pour l'environnement provenant de la doxorubicine concernent les paramètres, tels que la cytotoxicité (c.-à-d., les lignées cellulaires de poissons) et la génotoxicité (c.-à-d., les

mouches à fruits). Ces effets font partie de la méthode du poids de la preuve qui indique que la doxorubicine peut être dangereuse pour les organismes. Il existe des incertitudes quant à la manière dont ces effets se traduisent en effets à long terme sur les organismes entiers et les populations d'espèces sauvages dans l'environnement. Ces effets font partie du poids de la preuve pris en compte dans la détermination de la CESE et se reflètent dans l'augmentation du facteur d'évaluation à 500. Les résultats modélisés indiquent que le doxorubicinol, le métabolite principal, peut ne pas causer d'effets nocifs aux organismes aquatiques (valeurs des CL_{50} aiguës égales ou supérieures à 1,0 mg/L).

Une analyse du quotient de risque, intégrant une exposition réaliste prudente aux renseignements liés à la toxicité, a été réalisée pour le milieu aquatique afin de déterminer si la substance pourrait avoir des effets nocifs sur l'environnement au Canada. Le scénario industriel propre aux sites (tenant compte du plan d'eau récepteur réel) présenté ci-dessus a produit une CEE de 0,0000022 mg/L (Environnement Canada, 2011a). La CESE a été calculée à partir d'une CE_{50} de 2,0 mg/L (en tant que valeur expérimentale sensible la plus valable) pour les invertébrés aquatiques *Daphnia magna*, en divisant la valeur par un facteur d'évaluation de 500 (pour tenir compte de la variabilité interspécifique et intraspécifique de la vulnérabilité, pour estimer une concentration sans effets à long terme à partir d'une CE_{50} à court terme et pour tenir compte de la génotoxicité et de la cytotoxicité intrinsèques) pour donner une valeur de 0,004 mg/L. Le quotient de risque qui en résulte (CEE/CESE) est de 0,0006. Par conséquent, les effets nocifs pour les organismes aquatiques découlant des rejets industriels de la substance sont peu probables.

Les CEE (0,0000016 à 0,000046 mg/L) ne dépasseront pas la CESE (0,004 mg/L) sur n'importe quel site au Canada pour les expositions provenant des rejets à l'égout par la consommation de produits pharmaceutiques qui contiennent de la doxorubicine (Environnement Canada, 2011b). Selon le nombre estimé de plans d'eau récepteurs qui ne subiront pas d'effets négatifs par l'utilisation de la substance, associé à l'ampleur du quotient de risque et à l'utilisation d'un scénario plus réaliste, il a été conclu qu'il est peu probable que la doxorubicine cause des effets nocifs aux organismes aquatiques en raison des rejets à l'égout.

D'après les données disponibles, cette substance présente un faible risque d'effets nocifs sur les organismes ou sur l'intégrité globale de l'environnement. On conclut donc que la doxorubicine ne satisfait pas aux critères énoncés aux alinéas 64*a*) ou *b*) de la LCPE (1999), car elle ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de

nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique, ou à mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie.

8.4 Incertitudes dans l'évaluation des risques pour l'environnement

Il y a un manque d'information sur les sources de doxorubicine dans l'environnement canadien. Il existe également des incertitudes en raison de l'absence de données sur la fabrication et l'utilisation au Canada et sur la quantité de la substance importée au Canada. La proportion de doxorubicine fabriquée et rejetée par chaque installation industrielle est inconnue. Ces incertitudes ont été prises en compte en formulant des hypothèses prudentes basées sur les estimations des meilleurs modèles. De plus, les emplacements des sites de rejet sont inconnus. À ce titre, les résultats quantitatifs ne constituent qu'un portrait général de l'ampleur du risque potentiel pour les organismes aquatiques. La fraction de la substance qui est rejetée pendant son utilisation et celle qui est éliminée dans les usines de traitement des eaux usées constituent une autre source d'incertitude. Par conséquent, on a prudemment estimé que toute la doxorubicine utilisée au Canada était fabriquée sur un seul site. De la même manière, comme la répartition du produit pharmaceutique au Canada est inconnue, un facteur de variabilité de 2 a été appliqué à chaque site dans le modèle Mega Flush pour tenir compte d'une répartition inégale.

L'évaluation du potentiel de bioaccumulation est limitée par l'absence de données empiriques sur la bioaccumulation. Les FBA et les FBC modélisés ont été calculés, et même si toutes les prévisions utilisant les modèles comportent un certain degré d'erreur (p. ex., les résultats du modèle de bioaccumulation, à savoir un faible log K_{oe} et une solubilité dans l'eau élevée, pourraient être interprétés comme un faux négatif), les résultats du modèle corrigés en fonction du métabolisme soutiennent aussi la prévision que la doxorubicine, étant donné ces caractéristiques structurelles, a un faible potentiel de bioaccumulation.

En ce qui concerne l'écotoxicité, le comportement de répartition prévu de la doxorubicine montre que les données disponibles sur les effets ne permettent pas d'évaluer comme il se doit l'importance du sol et des sédiments comme milieu d'exposition. L'épandage de biosolides contenant de la doxorubicine sur les terres agricoles est une possibilité, mais il ne peut être quantifié en l'absence des données sur la toxicité et des données concernant les concentrations de doxorubicine dans les biosolides ou le sol au Canada. De plus, il convient de noter que le modèle de répartition ne peut traiter le potentiel d'ionisation de la doxorubicine dans le milieu aquatique ou le potentiel de liaison avec les

composants du sol par l'intermédiaire d'interactions électrostatiques (échange de cations) ou de liaison avec les argiles qui constituent une surface chargée négativement. Le modèle ne peut donc pas tenir compte entièrement du devenir de la répartition de la doxorubicine dans l'environnement.

En ce qui concerne l'écotoxicité de la doxorubicine, il existe des incertitudes associées à la considération des résultats modélisés dans la caractérisation des effets de la substance, étant donné que la doxorubicine peut ne pas faire partie des ensembles d'étalonnage des modèles RQSA. Les substances anthracyclines, y compris la doxorubicine, sont « difficiles à modéliser » étant donné que les propriétés physiques et chimiques de plusieurs classes structurelles d'anthracyclines se prêtent mal à des prévisions modélisées sur la toxicité. On considère qu'elles « ne font pas partie du domaine d'applicabilité » (p. ex. domaines de la structure et de la solubilité dans l'eau). En plus de la toxicité aiguë, certaines des preuves établissant le potentiel de risque de la doxorubicine concernent les paramètres, tels que la cytotoxicité (p. ex., les lignées cellulaires de poissons) et la génotoxicité (p. ex., les mouches à fruit). Il existe des incertitudes quant à la manière dont ces effets se traduisent en effets à long terme sur les organismes entiers et les populations d'espèces sauvages dans l'environnement. Ces effets font partie du poids de la preuve pris en compte dans la détermination de la CESE et se reflètent dans l'augmentation du facteur d'application à 500.

9. Potentiel d'effets nocifs sur la santé humaine

La doxorubicine a été classée comme probablement cancérogène pour les humains (groupe 2A) par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC, 1987) et comme étant raisonnablement présumé cancérogène pour les humains par le National Toxicology Program aux États-Unis (NTP, 2011).

Les médicaments contenant de la doxorubicine en tant qu'ingrédient sont évalués en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues* en ce qui concerne leur sécurité, leur efficacité et leur qualité. Cette évaluation était axée sur les utilisations et les expositions qui n'ont pas été abordées dans le cadre de l'évaluation menée en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues*, plus précisément les risques que posent les résidus résultant de la fabrication, de formulation et d'élimination après utilisation.

Comme nous l'indiquions à la section 8.2.1, la doxorubicine peut être fabriquée et traitée par des installations industrielles au Canada et peut par la suite être

rejetée dans les eaux de surface canadiennes. Un scénario de rejet industriel propre au site aquatique a été élaboré à l'aide d'hypothèses réalistes prudentes et a permis d'obtenir une CEE de 0,000 002 2 mg/L (2,2 ng/L)(Environnement Canada, 2011a). Ces valeurs des CEE représentent le niveau d'exposition dans les eaux réceptrices près du point de rejet du système de traitement des eaux usées sur chaque site.

Lorsque des patients prennent des produits pharmaceutiques, certains médicaments peuvent ne pas être absorbés ou métabolisés, et même les médicaments qui sont métabolisés peuvent avoir des métabolites actifs ou peuvent retourner à la forme d'origine dans les milieux environnementaux. Cela peut entraîner une excrétion de résidus du médicament actif dans le système d'assainissement et le rejet d'effluents d'eaux usées contenant ces résidus dans les eaux de surface (c.-à-d. les lacs, les rivières), et celles-ci peuvent être utilisées comme eau potable. De plus, le médicament peut être rejeté dans les effluents durant le processus de fabrication ou par l'élimination incorrecte du surplus de produits pharmaceutiques. Par conséquent, l'un des objectifs de cette évaluation est axé sur le risque pour les humains d'une exposition indirecte à ces produits pharmaceutiques par l'eau potable.

Seulement une partie des produits pharmaceutiques utilisés au Canada serait rejetée dans le système d'assainissement. Grâce au métabolisme, une plus petite portion de produits pharmaceutiques est excrétée par le patient dans l'urine ou les selles. Cette quantité peut être réduite davantage en raison du traitement des eaux usées, de la biodégradation environnementale et du traitement de l'eau potable avant la consommation. La concentration dans les sources d'eau est aussi réduite de manière importante par la dilution étant donné que les déchets sont rejetés dans les cours d'eau.

Dans le cadre de cette évaluation, des hypothèses prudentes ont été utilisées afin d'estimer l'exposition indirecte potentielle de la population générale à la doxorubicine. Les rejets dans les eaux de surface ont été modélisés à l'aide d'un rejet à l'égout provenant du scénario d'utilisation pharmaceutique, comme cela est décrit ci-dessus. Aux fins de la modélisation, on a supposé que 100 % des produits pharmaceutiques prescrits ont été excrétés et rejetés dans les eaux usées. On a également présumé que seulement 1,9 % de la doxorubicine a été éliminée durant le traitement des eaux usées.

Ce scénario évalue les concentrations d'environ 1 000 cours d'eau au Canada. Les valeurs les plus élevées estimées par ce scénario se trouvent habituellement dans les petits cours d'eau qui ont une faible capacité de dilution et qui sont des

sources peu probables d'eau potable. Par conséquent, on s'attend à ce que ce scénario surestime grandement les concentrations réelles dans l'eau potable. La CEE maximale estimée était de 0,000 046 mg/L (46 ng/L).

Des mesures limitées de la concentration pour la doxorubicine ont été recensées. Smyth et Teslic (2013) ont mesuré la doxorubicine dans les influents et les effluents de six usines de traitement des eaux usées au Canada. La doxorubicine n'a été détectée dans aucun des échantillons d'influents ou d'effluents, avec des limites de détection allant de 37,9 à 303 ng/L. Comme cette substance n'a pas été détectée même à la limite de déclaration la plus basse, cette valeur (37,9 ng/L) est considérée comme étant un substitut conservateur aux concentrations réelles. Il est reconnu que cette concentration ne devrait pas se trouver dans l'eau potable étant donné qu'elle serait réduite davantage par la dilution après le rejet des effluents dans les eaux de surface et possiblement réduite durant le procédé de traitement de l'eau potable avant la consommation. Toutefois, cette valeur peut être utilisée en tant qu'estimation de la limite supérieure de l'exposition des Canadiens.

Les absorptions estimées de la doxorubicine par les humains peuvent être représentées par les nourrissons nourris au lait maternisé, âgés de 0 à 6 mois, qui sont jugés comme étant la classe d'âge la plus exposée, en poids corporel, parmi celles examinées. L'équation pour calculer l'absorption estimée est fournie ci-dessous :

Absorption = (CEE x TI) / p.c.

où :

Absorption : absorption estimée de la substance par l'eau potable (mg/kg p.c. par jour)

CEE : concentration environnementale estimée dans les eaux réceptrices à partir des données modélisées ou mesurées (mg/L)

TI : taux d'ingestion d'eau potable chez les nourrissons nourris au lait maternisé; 0,8 L par jour (Santé Canada, 1998)

p.c. : poids corporel par défaut pour les enfants âgés de 0 à 6 mois; 7,5 kg (Santé Canada, 1998)

L'absorption maximale estimée pour la doxorubicine, selon une concentration modélisée de 46 ng/L, est de 5 ng/kg p.c. par jour. L'absorption maximale, en fonction des échantillons d'influents et d'effluents des eaux usées dans lesquels

la doxorubicine n'a pas été détectée selon une limite de détection de 37,9 ng/L, est de 4 ng/kg p.c. par jour. On s'attend à ce qu'il s'agisse de valeurs estimatives de la limite supérieure prudentes de l'exposition possible et à ce que les expositions réelles soient considérablement plus faibles. Étant donné les faibles niveaux d'exposition estimés, le risque potentiel d'une exposition indirecte à la doxorubicine devrait être faible.

Pour caractériser davantage les risques potentiels associés à l'absorption de la doxorubicine par l'eau potable, la dose thérapeutique la plus faible pour la doxorubicine a été définie et une marge d'exposition (ME) a été calculée pour déterminer le ratio entre l'estimation de la limite supérieure de l'absorption par la population générale et la dose censée produire un effet pharmacologique. Cette approche est conforme à la méthodologie décrite ailleurs (Webb *et al.*, 2003; Schwab *et al.*, 2005; Watts *et al.*, 2007; Bull *et al.*, 2011; OMS, 2011). La dose thérapeutique la plus faible est la concentration minimale qui produit un effet thérapeutique désiré parmi les populations cibles, qui équivaut à la dose prescrite ou recommandée la plus faible, en tenant compte du nombre de doses par jour (OMS, 2011). Ces valeurs sont calculées à partir d'une évaluation de l'équilibre entre la sécurité et l'efficacité.

Les produits homologués aux fins d'utilisation au Canada concernent uniquement l'administration par voie intraveineuse (BDPP, 2010). Les renseignements sur le dosage indiquent une dose recommandée de 20 à 75 mg/m^2 par jour (Hospira Healthcare Corporation, 2008; Novopharm Limited, 2008; Pfizer Canada Inc., 2010; Janssen Inc., 2011). En utilisant un poids corporel adulte de 70,9 kg (Santé Canada, 1998) et une surface corporelle de 1,82 m^2 pour un adulte (Santé Canada, 1995), la dose thérapeutique la plus faible de 20 mg/m^2 correspond à une dose de 0,5 mg/kg p.c. par jour.

Les marges d'exposition ont été calculées à l'aide de l'équation ci-dessous :

ME = DTF / Absorption

Où :

ME : marge d'exposition (sans dimension)

DTF : dose thérapeutique la plus faible (mg/kg p.c. par jour)

Absorption : absorption maximale estimée pour l'eau potable calculée à partir des concentrations modélisées ou mesurées (mg/kg p.c. par jour)

Pour la doxorubicine, l'utilisation de l'absorption fondée sur la limite de déclaration des échantillons d'influents et d'effluents d'eaux usées dans lesquels la doxorubicine n'a pas été détectée donne une marge d'exposition de 125 000. La marge d'exposition utilisant la CEE maximale modélisée serait de 100 000. Étant donné la nature extrêmement prudente des valeurs d'entrée relatives à l'exposition et l'utilisation de données humaines visant à calculer un point de départ pour la caractérisation du risque, ces marges d'exposition appuient la conclusion selon laquelle les risques provenant d'une exposition indirecte à la doxorubicine sont faibles.

Compte tenu des renseignements disponibles, on conclut que la doxorubicine ne répond pas aux critères énoncés à l'alinéa 64*c*) de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)*, car elle ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité, à une concentration ou dans des conditions de nature à mettre en danger la vie et la santé humaines au Canada.

9.1 Incertitudes de l'évaluation des risques pour la santé humaine

Il existe des incertitudes quant à l'estimation de l'exposition en raison du manque de données représentatives concernant les eaux de surface et l'eau potable au Canada, ainsi que de l'utilisation de modèles pour estimer le risque pour la santé humaine. Toutefois, le niveau de confiance est élevé quant au fait que les expositions réelles seraient plus faibles que celles utilisées à partir des modèles et des concentrations dans les influents et les effluents. Cette estimation est appuyée par les données disponibles provenant d'autres pays et par les hypothèses par défaut très prudentes qui ont été utilisées. L'incertitude liée aux estimations des risques pour les humains pourrait être réduite de manière importante grâce à l'utilisation des concentrations mesurées de la doxorubicine provenant des eaux de surface et de l'eau potable au Canada.

Les expositions potentielles à la doxorubicine peuvent se produire par d'autres sources, telles que l'ingestion de poisson ou la baignade dans des eaux où les produits pharmaceutiques sont présents, mais on s'attend à ce que ces expositions soient moindres que l'exposition par l'eau potable et elles ne sont donc pas prises en considération dans cette évaluation.

La doxorubicine peut également avoir d'autres utilisations que celle indiquée sur l'étiquette ou des usages vétérinaires qui ne sont pas pris en compte dans cette évaluation. La quantité de la substance utilisée à ces fins est inconnue et

l'estimation des rejets est par le fait même impossible à cette étape. Ces rejets potentiels peuvent être pris en compte dans les concentrations mesurées.

Il est reconnu que la dose thérapeutique la plus faible représente un niveau d'exposition auquel une réponse pharmacologique désirée est obtenue et qu'en outre, il est possible que des effets nocifs, en plus de ceux attendus, se produisent chez certains patients. Pour certaines indications et classes de médicaments, la nature de ces effets non voulus peut être importante. Toutefois, la dose thérapeutique la plus faible est élaborée pour des patients qui nécessitent un traitement pour une maladie en particulier et qui, par conséquent, sont susceptibles d'être plus vulnérables aux effets potentiels qu'une personne en bonne santé. Même si l'utilisation de la dose thérapeutique la plus faible fournit un type d'évaluation de niveau 1 qui n'utilise pas toutes les données sur la toxicité qui peuvent être disponibles pour chaque substance, les paramètres d'exposition par défaut très prudents qui ont été utilisés donnent lieu à des marges importantes entre la dose thérapeutique la plus faible et les absorptions estimées. La dose thérapeutique la plus faible permet la dérivation d'une marge d'exposition fondée sur une dose humaine comme point de départ, ce qui est préférable au fait d'utiliser un point de départ déterminé à partir des animaux de laboratoire.

10. Conclusion

Compte tenu de tous les éléments de preuve contenus dans la présente évaluation préalable, le risque associé à la doxorubicine est faible pour les organismes et l'intégrité globale de l'environnement. On conclut que la doxorubicine ne satisfait pas aux critères énoncés aux alinéas 64*a*) ou *b*) de la LCPE (1999), car elle ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique, ou à mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie.

À la lumière des renseignements contenus dans la présente évaluation préalable, on conclut que la doxorubicine ne répond pas aux critères énoncés à l'alinéa 64*c*) de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (1999), car elle ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité, à une concentration ou dans des conditions de nature à mettre en danger la vie et la santé humaine au Canada.

On conclut que cette substance ne répond à aucun des critères énoncés à l'article 64 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)*.

11. Références

ACD/pK$_a$DB [module de prévision]. 2005. Version 9.04. Toronto (Ont.) : Advanced Chemistry Development. [consulté le 24 novembre 2011]. Accès : http://www.acdlabs.com/products/phys_chem_lab/pka/ [réserve de consultation].

[AIEPS] Artificial Intelligence Expert Predictive System. 2003-2007. Version 2.05. Ottawa (Ont.) : Environnement Canada. Modèle élaboré par Stephen Niculescu. Disponible auprès de la Section de l'évaluation des substances chimiques nouvelles, Division des évaluations écologiques, Environnement Canada.

Albertus, J.A., Laine, R.O. 2001. Enhanced xenobiotic transporter expression in normal teleost hepatocytes: response to environmental and chemotherapeutic toxins. *J. Exp. Biol.* 204:217-227.

[AOPWIN] Atmospheric Oxidation Program for Windows [modèle d'évaluation]. 2010. Version 1.92a. Washington (DC) : Environmental Protection Agency des États-Unis, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htmwww.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm

Arnot, J.A., Arnot, M.I., Mackay, D., Couillard, Y., MacDonald, D., Bonnell, M., Doyle, P. 2010. Molecular size cutoff criteria for screening bioaccumulation potential: fact or fiction? *Integr. Environ. Assess. Manag.* 6(2):210-224.

Arnot, J.A., Gobas, F.A.P.C. 2003. A generic QSAR for assessing the bioaccumulation potential of organic chemicals in aquatic food webs [en ligne]. *QSAR Comb. Sci.* 22(3):337-345. Accès : onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/qsar.v22:3/issuetoc [réserve de consultation]

Arnot, J.A., Mackay, D., Bonnell, M. 2008a. Estimating metabolic biotransformation rates in fish from laboratory data. *Environ. Toxicol. Chem.* 27(2):341-351.

Arnot, J.A., Mackay, D., Parkerton, T.F., Bonnell, M. 2008b. A database of fish biotransformation rates for organic chemicals. *Environ. Toxicol. Chem.* 27(11):2263-2270.Arnot, J.A., Meylan, W., Tunkel, J., Howard, P.H., Mackay, D., Bonnell, M., Boethling, R.S. 2009. A quantitative structure-activity relationship for predicting metabolic biotransformation rates for organic chemicals in fish. *Environ. Toxicol. Chem.* 28(6):1168-1177.

Bard, S.M. 2000. Multixenobiotic resistance as a cellular defence mechanism in aquatic organisms. *Aquat. Toxicol.* 48:357-389.

Bard, S.M., Gadbois, S. 2007. Assessing neuroprotective P-glycoprotein activity at the blood-brain barrier in killifish (*Fundulus heteroclitus*) using behavioural profiles. Environmental Protection Agency des États-Unis, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm

[BCFBAF] Bioaccumulation Program for Windows [modèle d'évaluation]. 2008. Version 3.00. Washington (DC) : Environmental Protection Agency des États-Unis, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm

[BDIPSN] Base de données sur les ingrédients des produits de santé naturels [base de données sur Internet]. 2011. Version 2.1. Ottawa (Ont.) : Santé Canada. [consulté en mars 2013]. Accès : http://webprod.hc-sc.gc.ca/nhpid-bdipsn/search-rechercheReq.do?url=&lang=fra

[BDPSNH] Base de données des produits de santé naturels homologués [base de données sur Internet]. 2008. Version 1.0. Ottawa (Ont.) : Santé Canada. [consulté en mars 2013]. Accès : http://webprod5.hc-sc.gc.ca/lnhpd-bdpsnh/language-langage.do?lang=fra&url=Search-Recherche

Belyaeva, N.F., Kashirtseva, V.N., Medvedeva, N.V., Khudoklinova, Y.Y., Ipatova, O.M., Archakov, A.I. 2009. Zebrafish as a model system for biomedical studies. *Biochem. (Mosc.) Suppl. Ser. B Biomed. Chem.* 3(4):343-350.

[BIOWIN] Biodegradation Probability Program for Windows [modèle d'évaluation]. 2010. Version 4.10. Washington (DC) : Environmental Protection Agency des États-Unis, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm

Boethling, R.S., Howard, P.H., Beauman, J.A., Larosche, M.E. 1995. Factors for intermedia extrapolations in biodegradability assessment. *Chemosphere* 30(4):741-752.

Bonnet, J.-L., Dusser, M., Bohaiter, J., Laffosse, J. 2003. Cytotoxicity assessment of three therapeutic agents, cyclosporin A, cisplatin and doxorubicin, with the ciliated protozoan *Tetrahymena pyriformis. Res. Microbiol.* 154:375-385.

Bull, R.J., Crook, J., Whittaker, M., Cotruvo, J.A. 2011. Therapeutic dose as the point of departure in assessing potential health hazards from drugs in drinking water and recycled municipal wastewater. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 60:1-19.

Caminada, D., Escher, C., Fent, K. 2006. Cytotoxicity of pharmaceuticals found in aquatic systems: comparison of PLHC-1 and RTG-2 fish cell lines. *Aquat. Toxicol.* 79:114-123.

Canada. 1978. *Règlement sur les aliments et drogues*. C.R.C., ch. 870. Accès : http://www.canlii.org/fr/ca/legis/regl/crc-c-870/derniere/crc-c-870.html

Canada. 1985. *Loi sur les aliments et drogues*, L.R.C., 1985, ch. F-27. Accès : http://www.canlii.org/fr/ca/legis/lois/lrc-1985-c-f-27/derniere/lrc-1985-c-f-27.html

Canada. 1999. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)*. L.C., 1999, ch. 33. *Gazette du Canada*, Partie III, vol. 22, n° 3. Accès : publications.gc.ca/gazette/archives/p3/1999/g3-02203.pdf

Canada. 2000. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) : Règlement sur la persistance et la bioaccumulation*. C.P. 2000-348, 23 mars 2000, DORS/2000-107, *Gazette du Canada*, Partie II, vol. 134, n° 7, p. 607-612. Accès : http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/DORS-2000-107/page-1.html

CAREX Canada. 2010. Substance fact sheet: Adriamycin®. Vancouver (C.B.) : Université de la Colombie-Britannique, School of Environmental Health.

Castegnaro, M., De Meo, M., Laget, M., Michelon, J., Garren, L., Sportouch, M.H., Hansel, S. 1997. Chemical degradation of wastes of antineoplastic agents. 2: Six anthracyclines: idarubicin,

doxorubicin, epirubicin, pirarubicin, aclarubicin, and daunorubicin. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 70:378-384.

[CATALOGIC] A Computer System for Predicting Biodegradability Metabolic Pathways and Toxicity of Stable Biodegradation Products [modèle d'évaluation]. 2009. Version 5.10.8.

ChemIDplus [système de recherche des produits chimiques en ligne]. 1993- . Bethesda (MD) : National Library of Medicine (États-Unis). [consulté le 2 janvier 2014]. Accès : www.chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/

[CHRIP] Chemical Risk Information Platform [base de données sur Internet]. ©2008. Tokyo (Japon) : National Institute of Technology and Evaluation, Chemical Management Centre (CMC). [consulté en 2012]. Accès : http://www.safe.nite.go.jp/english/db.htmlwww.safe.nite.go.jp/english/db.html

[CPOP] Modèle canadien de polluants organiques persistants. 2008. Gatineau (Qc) : Environnement Canada, Division des évaluations écologiques; Bourgas (Bulgarie) : Bourgas Prof. Assen Zlatarov University, Laboratory of Mathematical Chemistry. [Modèle basé sur celui de Mekenyan *et al.*, 2005]. Disponible auprès de la Division des évaluations écologiques d'Environnement Canada.

de Rezende, A.A.A., e Silva, M.L.A., Tavares, D.C., Cunha, W.R., Rezende, K.C.S., Bastos, J.K., Lehmann, M., de Andrade, H.H.R., Guterres, Z.R., Silva, L.P., Spanó, M.A. 2011. The effect of the dibenzylbutyrolactolic lignan (-)-cubebin on doxorubicin mutagenicity and recombinogenicity in wing somatic cells of *Drosophila melanogaster*. *Food Chem. Toxicol.* 49:1235-1241.

Dimitrov, S., Dimitrova, N., Parkerton, T., Comber, M., Bonnell, M., Mekenyan, O. 2005. Base-line model for identifying the bioaccumulation potential of chemicals. *SAR QSAR Environ. Res.* 16(6):531-554. http://webprod.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp

Dimitrov, S., Dimitrova, N., Walker, J., Veith, G., Mekenyan, O. 2002. Predicting bioconcentration potential of highly hydrophobic chemicals. Effect of molecular size. Pure Appl. Chem. 74(10):1823 -1830.

Doroshow, J.H. 1983. Anthracycline antibiotic-stimulated superoxide, hydrogen peroxide, and hydroxyl radical production by NADH dehydrogenase. *Cancer Res.* 43(2):460.

[EAFUS] Everything Added to Food in the United States [base de données sur Internet]. 2011. Silver Spring (MD) : US Food and Drug Administration. [consulté en mars 2013]. Accès : www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/FoodAdditivesIngredients/ucm115326.htmwww.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/FoodAdditivesIngredients/ucm115326.htm

[ECHA] Agence européenne des produits chimiques. 2008. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.11: PBT assessment. Mai 2008. Guidance for the implementation of REACH. Helsinki (Finlande) : Agence européenne des produits chimiques.

Environnement Canada. 2007. Guidance for conducting ecological assessments under CEPA, 1999 – Science Resource Technical Series, technical guidance module: QSARs. Document de

travail préliminaire révisé. Gatineau (Qc) : Environnement Canada, Division des évaluations écologiques.

Environnement Canada. 2009. Guidance for conducting ecological assessments under CEPA, 1999. Science Resource Technical Series, Technical guidance module: Mega Flush consumer release scenario. Document de travail. Gatineau (Qc) : Environnement Canada, Division des évaluations écologiques.

Environnement Canada. 2011a. Site specific analysis report: CAS RN 23214-92-8, le 14 novembre 2011. Rapport inédit. Gatineau (Qc) : Environnement Canada, Division des évaluations écologiques.

Environnement Canada. 2011b. Mega Flush file: CAS RN 23214-92-8, le 14 novembre 2011. Version 2.11. Rapport inédit. Gatineau (Qc) : Environnement Canada, Division des évaluations écologiques.

[EPI Suite] Estimation Programs Interface Suite for Microsoft Windows [modèle d'évaluation]. 2008. Version 4.00. Washington (DC) : Environmental Protection Agency des États-Unis, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm

[EQC] Equilibrium Criterion Model. 2003. Version 2.02. Peterborough (Ont.) : Université Trent, Canadian Environmental Modelling Centre. Accès : http://www.trentu.ca/academic/aminss/envmodel/models/EQC2.html

Fick, J., Lindberg, R.H., Tysklind, M., Larsson, D.G.J. 2010. Predicted critical environmental concentrations for 500 pharmaceuticals. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 58:516-523.

Gobas, F.A.P.C., Kelly, B.C., Arnot, J.A. 2003. Quantitative structure activity relationships for predicting the bioaccumulation of POPs in terrestrial food-webs. *QSAR Comb. Sci.* 22:329-336.

Gribaldo, L., Casati, S., Figliuzzi, L., Marafante, E. 1998. *In vitro* myelotoxicity of environmental contaminants. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 6:135-141.

Hamscher, G., Mohring, S.A.I., Knobloch, A., Eberle, N., Nau, H., Nolte, I., Simon, D. 2010. Determination of drug residues in urine of dogs receiving anti-cancer chemotherapy by liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry: is there an environmental or occupational risk? *Journal of Analytical Toxicology* 34:142-148.

Hansch, C., Leo, A., Hoekman, D. 1995. Exploring QSAR. Vol. 2. Hydrophobic, electronic, and steric constants. Washington (DC) : American Chemical Society. p. 187.

Hartmann, A., Alder, A.C., Koller, T., Widmer, R.M. 1998. Identification of fluoroquinolone antibiotics as the main source of umuC genotoxicity in native hospital wastewater. *Environ. Toxicol. Chem.* 17(3):377-382.

[HENRYWIN] Henry's Law Constant Program for Microsoft Windows [modèle d'estimation]. 2008. Version 3.20. Washington (DC) : Environmental Protection Agency des États-Unis, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm

Hildebrand, J.L., Bains, O.S., Lee, D.S.H., Kennedy, C.J. 2009. Functional and energetic characterization of P-gp-mediated doxorubicin transport in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) hepatocytes. *Comp. Biochem. Physiol. C* 149:65-72.

Hospira Healthcare Corporation. 2008. Monographie de produit – Doxorubicin hydrochloride for injection, USP. [révisé le 18 février 2008]. [cité dans BDPP, 2010].

Household Products Database [base de données sur Internet]. 1993-. Bethesda (MD) : National Library of Medicine (États-Unis). [mis à jour en janvier 2013; consulté en mars 2013]. Accès : http://householdproducts.nlm.nih.gov/

[HSDB] Hazardous Substances Data Bank [base de données sur Internet]. c1993-2008. United States National Library of Medicine, National Library of Medicine (États-Unis). [révisé le 20 décembre 2006; consulté en mars 2013]. Accès : www.toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB

[HYDROWIN] Hydrolysis Rates Program for Microsoft Windows [modèle d'évaluation]. 2008. Version 2.00. Washington (DC) : Environmental Protection Agency des États-Unis, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm

[IMS] Intercontinental Marketing Services. 2013. Health Canada Sales Database 2011 and 2012 [base de données MIDAS sur CD]. Toronto (Ont.) : IMS Brogan.

Janssen Inc. 2011. Monographie de produit – Caelyx. Date de préparation : 1er janvier 2011. Accessible à partir de la Base de données sur les produits pharmaceutiques, 2013.

Kelly, B.C., Ikonomou, M.G., Blair, J.D., Morin, A.E., Gobas, F.A.P.C. 2007. Food web-specific biomagnification of persistent organic pollutants. *Science* 317:236-239.

[KOAWIN] Octanol Air Partition Coefficient Program for Microsoft Windows [modèle d'évaluation]. 2008. Version 1.10. Washington (DC) : Environmental Protection Agency des États-Unis, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm

[KOCWIN] The Soil Adsorption Coefficient Program [modèle d'évaluation]. 2008. Version 2.00. Washington (DC) : Environmental Protection Agency des États-Unis, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm

[KOWWIN] Octanol-Water Partition Coefficient Program for Microsoft Windows [modèle d'évaluation]. 2008. Version 1.67. Washington (DC) : Environmental Protection Agency des États-Unis, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm

Krysanov, E.Y., Demidova, T.B. 2012. The effect of low concentrations of nanocrystalline cerium dioxide on the embryotoxicity of doxorubicin for fish. *Dokl. Biol. Sci.* 443:117-119.

Lehmann, M., Franco, A., Vilar, K.S.P., Reguly, M.L., de Andrade, H.H.R. 2003. Doxorubicin and two of its analogues are preferential inducers of homologous recombination compared with mutational events in somatic cells of *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.* 539:167-175.

Lenz, K., Mahnik, S.N., Weissenbacher, N., Mader, R.M., Krenn, P., Hann, S., Koellensperger, G., Uhl, M., Knasmüller, S., Ferk, F., *et al.* 2007. Monitoring, removal, and risk assessment of cytostatic drugs in hospital wastewater. *Water Sci. Technol.* 56(12):141-149.

Lide, D.R. (éd.) 2007. CRC handbook of chemistry and physics. 88e éd. 2007-2008. Boca Raton (FL) : CRC Press.

Mahnik, S.N., Lenz, K., Weissenbacher, N., Mader, R.M., Fuerhacker, M. 2007. Fate of 5-fluorouracil, doxorubicin, epirubicin, and daunorubicin in hospital wastewater and their elimination by activated sludge and treatment in a membrane-bio-reactor system. *Chemosphere* 66:30-37.

Mahnik, S.N., Rizovski, B., Fuerhacker, M., Mader, R.M. 2006. Development of an analytical method for the determination of anthracyclines in hospital effluents. *Chemosphere* 65:1419-1425.

McLaughlin, A., Belknap, A. 2008. Annual kg quantity of medicinal ingredients distributed and dispensed in Canada: analysis of intercontinental medical statistics (IMS) data for 2007. [sommaire des données en format Excel]. Santé Canada, Direction générale des produits de santé et des aliments, Initiative sur l'impact environnemental.

Mekenyan, G., Dimitrov, S.D., Pavlov, T.S., Veith, G.D. 2005. POPs: A QSAR System for Developing Categories for Persistent, Bioacculative and Toxic Chemicals and their Metabolites. *SAR QSAR Environ. Res.* 16(1-2):103-133.

Momparler, R.L., Karon, M., Siegal, S.E. 1976. Effect of Adriamycin on DNA, RNA, and protein synthesis in cell-free systems and intact cells. *Cancer Res.* 36:2891-2895.

[MPBPWIN] Melting Point Boiling Point Program for Microsoft Windows [modèle d'évaluation]. 2008. Version 1.43. Washington (DC) : Environmental Protection Agency des États-Unis, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm

Nawara, K., Krysinski, P., Blanchard, G.J. 2012. Photoinduced reactivity of doxorubicin: catalysis and degradation. *J. Phys. Chem. A* 116:4330-4337.

Negreira, N., López de Alda, M., Barceló, D. 2013. On-line solid phase extraction-liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the determination of 17 cytostatics and metabolites in waste, surface and groundwater samples. *J. Chromatogr. A* 1280:64-74.

Nichols, J.W., Fitzsimmons, P.N., Burkhard, L.P. 2007. *In vitro-in vivo* extrapolation of quantitative hepatic biotransformation data for fish. II. Modeled effects on chemical bioaccumulation. *Environ. Toxicol. Chem.* 26:1304 -1319.

Novopharm Limited. 2008. Product monograph for Doxorubicin hydrochloride injection, USP. [révisé le 18 juillet 2008]. [cité dans BDPP, 2010].

[NTP] National Toxicology Program (États-Unis). 2011. Doxorubicin. *In*: Report on carcinogens. 12e éd. Research Triangle Park (NC) : US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program. Accès : ntp.niehs.nih.gov/go/roc12
http://www.oecd.org/fr/env/ess/risques/projetdelocdesurlesrelationsquantitativesdestructure-activiteqsars.htm

[OMS] Organisation mondiale de la Santé. 2011. Pharmaceuticals in Drinking-water. Genève (Suisse) : Organisation mondiale de la Santé, Santé publique et environnement, Eau, assainissement, hygiène et santé. Report No.: WHO/HSE/WSH/11.05.

O'Neil, M.J. 2006. Merck index. 14e éd. Whitehouse Station (NJ) : Merck and Co., Inc. p. 582.

Pallas [module de prévision]. 1994-1995. Version 4.0. Bal Harbour (FL) : CompuDrug Chemistry Ltd.

Pfizer Canada Inc. 2010. Product monograph for Adriamycin PFS. [revised 2010 Jan 8]. [cited in DPD 2010].

Poeggeler, B., Durand, G., Polidori, A., Pappolla, M.A., Vega-Naredo, I., Coto-Mones, A., Böker, J., Hardeland, R., Pucci, B. 2005. Mitochondrial medicine: neuroprotection and life extension by the new amphiphilic nitrone LPBNAH acting as a highly potent antioxidant agent. *J. Neurochem.* 95:962-973.

Rowney, N.C., Johnson, A.C., Williams, R.J. 2009. Cytotoxic drugs in drinking water: a prediction and risk assessment exercise for the Thames catchment in the United Kingdom. *Environ. Toxicol. Chem.* 28:2733-2743.

Sakuratani, Y., Noguchi, Y., Kobayashi, K., Yamada, J., Nishihara, T. 2008. Molecular size as a limiting characteristic for bioconcentration in fish. *J. Environ. Biol.* 29(1):89-92.

Santé Canada. 1995. Enquête sur l'exposition des êtres humains aux contaminants dans le milieu : Un guide pour le calcul de l'exposition. Ottawa (Ont.) : Santé Canada, Direction générale de la protection de la santé, Les Grands Lacs : Impact sur la santé.

Santé Canada. 1998. Exposure factors for assessing total daily intake of priority substances by the general population of Canada. Rapport inédit. Ottawa (Ont.) : Santé Canada, Direction de l'hygiène du milieu.

Schwab, B.W., Hayes, E.P., Fiori, J.M., Mastrocco, F.J., Roden, N.M., Cragin, D., Meyerhoff, R.D., D'Aco, V.J., Anderson, P.D. 2005. Human pharmaceuticals in US surface waters: a human health risk assessment. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 42:296-312.

[SDC] Système de déclaration des cosmétiques [base de données exclusive]. 2010. Ottawa (Ont.) : Santé Canada. [consulté en février 2012]. [réserve de consultation].

Smyth, S.A., Teslic, S. 2013. Occurrence and fate of pharmaceuticals and personal care products in municipal wastewater treatment systems. Rapport de fin d'année inédit, 22 mars 2013. Ottawa (Ont.) : Santé Canada, Bureau de l'évaluation et du contrôle des substances nouvelles. 14 p.

SPARC. pKa/property server. Mars 2008. Version 4.2. Accessible depuis le 8 mars 2010. Accès : http://ibmlc2.chem.uga.edu/sparc/

Takayama, S., Thorgeirsson, U.P., Adamson, R.H. 2008. Chemical carcinogenesis studies in nonhuman primates. *Proc. Jpn Acad., Ser. B* 84:176-188.

Takayama, S., Thorgeirsson, U.P., Adamson, R.H. 2008. Chemical carcinogenesis studies in nonhuman primates. *Proc. Jpn Acad., Ser. B* 84:176-188.

[TOPKAT] TOxicity Prediction by Komputer Assisted Technology [en ligne]. 2004. Version 6.2. San Diego (CA) : Accelrys Software Inc. Accès : http://www.accelrys.com/products/topkat/index.htmlibmlc2.chem.uga.edu/sparc/

[USNIH] US National Institute of Health. 2009a. DailyMed: current medication information for doxorubicin hydrochloride (doxorubicin hydrochloride) injection, powder, lyophilized, for solution (October 2006). [consulté le 11 septembre 2011]. Accès : http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=2256

[USNIH] US National Institute of Health. 2009b. DailyMed: current medication information for Doxil (doxorubicin hydrochloride) injectable, liposomal for intravenous use (January 2008). [consulté le 11 septembre 2011]. Accès : http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=6429

Watts, C., Maycock, D., Crane, M., Fawell, J., Goslan, E. 2007. Desk based review of current knowledge on pharmaceuticals in drinking water and estimation of potential levels. Rapport final préparé par Watts and Crane Associates pour le Drinking Water Inspectorate, Department for Food, Environment and Rural Affairs (Defra Project Code: CSA 7184/WT02046/DWI70/2/213). Accès : dwi.defra.gov.uk/research/completed-research/reports/dwi70-2-213.pdf

Webb, S., Ternes, T., Gibert, M., Olejniczak, K. 2003. Indirect human exposure to pharmaceuticals via drinking water. *Toxicol. Lett.* 142:157-167.

Weiss, R.B. 1992. The anthracyclines: will we ever find a better doxorubicin? *Semin. Oncol.* 19(6):670-686.

Williams, J.H. 1999. Regulations on additions of sludge-borne metals to soil and their adaptation to local conditions. *In*: L'Hermite, P. (éd.) Treatment and use of sewage sludge and liquid agricultural wastes. Londres (Grande-Bretagne) : Commission des Communautés européennes, Elsevier Applied Science. p. 243-250.

[WSKOWWIN] Water Solubility for Organic Compounds Program for Microsoft Windows [modèle d'évaluation]. 2008. Version 1.41. Washington (DC) : Environmental Protection Agency des États-Unis, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm

Yin, J., Shao, B., Zhang, J., Li, K. 2010. A preliminary study on the occurrence of cytostatic drugs in hospital effluents in Beijing, China. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 84:39-45.

Zaja, R., Munic, V., Klobucar, R.S., Ambriovic-Ristov, A., Smital, T. 2008. Cloning and molecular characterization of apical efflux transporters (ABCB1, ABCB11, ABCC2) in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) hepatocytes. *Aquat. Toxicol.* 90:322-332.

Zounková, R., Odráška, P., Doležalová, L., Hilscherová, K., Maršálek, B., Bláha, L. 2007. Ecotoxicity and genotoxicity assessment of cytostatic pharmaceuticals. *Environ. Toxicol. Chem.* 26:2208-2214.